

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 23, suplement 1, september 2019 / *Volume 23, Supplement 1, September 2019*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Prof. dr. Jože Satler

Spoštovana bralka, spoštovani bralec!

Tokratni suplement Gastroenterologa dopolnjuje tretji, zdaj že tradicionalni strokovni simpozij Kliničnega oddelka za gastroenterologijo v Ljubljani. Zelo smo veseli, saj v njem objavljamo serijo preglednih člankov o novostih v hepatologiji. Članki so prijazni bralcu in verjamemo, da bo vsakdo našel v njih pomembne informacije, ki bodo v pomoč pri vsakodnevnem delu z bolniki.

Suplement smo začeli z didaktičnim preglednim člankom o simptomih in znakih jetrnih bolezni. V članku avtor nazorno v obliki tabel in diagramov prikaže, kako pristopimo k bolniku s sumom na bolezen jeter in kakšna je interpretacija laboratorijskih posebnosti.

Zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C se je zadnjih nekaj letih drastično spremenilo. Koncept zdravljenja skupaj z nomenklaturo zapletenih imen odličnih novih zdravil je tako nazorno razložen v našem drugem prispevku.

Avtoimunski hepatitis je redka bolezen, vendar pa je poznavanje te bolezni izjemno pomembno, saj je nezdravljena bolezen usodna. Po drugi strani pa lahko bolezen zelo uspešno zdravimo, če jo prepoznamo zgodaj in zdravimo pravilno.

Kljub napredku medicine imamo včasih vtis, da nova zdravljenja ustvarjajo nove bolezni. Jetra kot osrednji presnovni organ so še posebno dovzetna za stranske učinke zdravil, zato sta na mestu dva članka, ki obravnavata prav to tematiko. Posebej so izpostavljena tudi tveganja različnih zelišč in pripravkov, po katerih mnogi posežejo z željo, da se bo njihovo zdravje izboljšalo, pa s tem pravzaprav ogrozijo svoje življenje.

Hemokromatoza pogosto povzroča klinične dileme, včasih diagnozo postavimo prepozno, morda še

večkrat pa prezgodaj bolnika napotimo na usmerjene preiskave zaradi nekaterih odstopanj v laboratoriju - te dileme so na inovativen način zapisane v prispevku o metabolnih boleznih.

Žilne bolezni jeter so velik izziv v klinični praksi, saj se kažejo z življenjsko ogrožajočimi zapleti in zahtevajo multidisciplinarno obravnavo, zato je prispevek zanimiv za vsakogar, ki je vpleten v zdravljenje interističnih bolezni.

Holestatski srbež je pogost simptom v gastroenterologiji, a le redko opisan v literaturi, zato smo bili zelo veseli prispevka, v katerem avtor podrobno razloži mehanizme nastanka tega motečega simptoma in tudi ponudi praktične napotke za zdravljenje.

Število bolnikov s kronično okvaro jeter zaradi nealkoholne zamaščenosti jeter strmo narašča v našem prostoru, zato v tokratnem prispevku avtorji podrobno opišejo, kakšni so mehanizmi okvare, diagnostika in ukrepi.

Objavljamo tudi štiri članke, kjer so podrobno opisani zapleti napredovane jetrne okvare in možni načini zdravljenja, vključno s pregledom transplantijske dejavnosti na naši kliniki.

V prispevku o boleznih jeter med nosečnostjo so razložena specifična stanja v tem občutljivem obdobju.

Za konec smo dodali še sklop člankov o tumorjih jeter, s katerimi se vse specialnosti medicine prepogosto srečamo.

Uredništvo se zahvaljuje vsem, ki ste s svojim delom omogočili izid tokratnega suplementa Gastroenterologa.

David Drobne

Gastroenterolog

ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku.

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office

Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Gostujoči urednik / Guest Editor

David Drobne

Tehnični urednik / Technical Editor

Lojze M. Šmid

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Aleš Tomažič, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid,
David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotošek

Recenzenti / Reviewers

Borut Štabuc, Ivan Ferkolj, Bojan Tepeš,
David Drobne, Lojze M. Šmid, Samo Plut

Priprava za tisk, lektoriranje in tisk / Desktop publishing, reader and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Slika na naslovnici / Front page picture

prof. dr. Jože Satler

Izdajatelj / Publisher

Zavod Gastroenterolog in Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.

Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 400 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.

Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial	1
Borut Štabuc	
<i>Pristop k bolniku z jetrno boleznijo</i>	5
Marija Ribnikar	
<i>Novosti v zdravljenju bolnikov s hepatitisom C</i>	14
Anja Rihtaršič, Katja Novak	
<i>Autoimunski hepatitis</i>	17
Sanjo Finderle, Borut Štabuc	
<i>Z zdravili povzročena jetrna okvara</i>	21
Sasa Golob, David Drobne	
<i>Okvare jeter pri zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo</i>	28
Jurij Hanžel, Srečko Štepec	
<i>Metabolne bolezni jeter</i>	32
Marjana Turk Jerovšek, Marija Ribnikar	
<i>Žilne bolezni jeter</i>	38
Matjaž Hafner	
<i>Srbež pri holestatičnih boleznih jeter</i>	44
Katja Novak	
<i>Nealkoholna zamaščenost jeter</i>	49
Sebastian Stefanović, Borut Štabuc	
<i>Pljučni zapleti pri bolnikih z jetrno cirozo</i>	56
Eva Mihajlović Mislej, Manfred Mervic, Borut Štabuc	
<i>Prizadetost ledvic pri jetrni cirozi</i>	62
Jan Drnovšek, Matjaž Hafner	
<i>Hepatična encefalopatija</i>	72
Marija Ribnikar	
<i>Presaditev jeter</i>	77
Aleksandar Gavrić, Borut Štabuc	
<i>Z nosečnostjo povezane jetrne bolezni</i>	84
Lojze Šmid	
<i>Incidentalomi in zgodnje odkrivanje hepatoceličnega raka</i>	90
Rado Janša	
<i>Maligni tumorji jeter</i>	93
Navodila avtorjem	100
Instructions for authors	102



Pristop k bolniku z jetrno boleznijo

Borut Štabuc*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 5–13

Ključne besede: zlatenica, jetrna ciroza, srbež, krvavitev

IZVLEČEK

Diagnoza jetrnih boleznij je zapleten proces, saj obstaja le malo kliničnih znakov, laboratorijskih in slikovnih preiskav, značilnih za njihove posamezne oblike. Smotrno sestavljanje anamnestičnih podatkov in rezultatov preiskav pojasni vzrok nastanka bolezni ter usmeri zdravljenje. S poznavanjem anatomije, fiziologije jeter, z anamnezo, laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami lahko ugotovimo povzročitelja jetrne bolezni, ločimo akutno bolezen od kronične, ocenimo stopnjo jetrne okvare in funkcionalno rezervo jeter.

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične integritete. Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov, alkalne fosfataze (AF), alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) ločimo hepatocelični, holestatski in mešani tip jetrne okvare. Povišan konjugirani bilirubin pomeni hepatocelično okvaro aliolestazo. Ocena hepatocelične okvare vključuje testiranje na virusni hepatitis A, B in C, oceno za steatozo, alkoholno bolezen jeter, hemokromatozo, avtoimunski hepatitis, Wilsonovo bolezen in pomanjkanje alfa-1 antitripsina. Poleg tega moramo vedno pomisliti na škodljiv vpliv zdravil in toksinov.

Med slikovno diagnostičnimi preiskavami se najpogosteje uporabljajo ultrazvočna preiskava jeter, računalniška tomografija (CT), nuklearno magnetno-resonančna tomografija (MR), magnetno-resonančna holangiopankreatografija (MRCP) in angiografija.

ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA JETER

Jetra so največja žleza v telesu. Pri odraslem človeku tehtajo okoli 1500 g. Ležijo v desnem zgornjem kvadrantu trebušne votline, tik pod prepono in segajo v medioklavikularni liniji od višine petega medrebrnega prostora do tik izpod desnega rebrnega loka. Jetra so razdeljena v režnje ali lobuse. Desni jetrni reženj je od levega ločen s falciformnim ligamentom, od kavdatnega, ki je v zadajšnjem delu visceralnega površja jeter, s spodnjo votlo veno, od kvadratnega pa z žolčnikom. Kavdatni reženj je izbočenje v zadajšnjem delu visceralnega površja jeter, ki ga omejujejo jetrna lina, sulkus spodnje votle vene in narastišče hepatogastričnega ligamenta. Kvadratni reženj je predel v sprednjem delu visceralnega površja jeter, ki ga omejujejo jetrna lina, žolčnik in okrogla jetrna vez.

Jetra imajo dvojno oskrbo s krvjo. Portalna vena, ki nastane z združitvijo vranice ter zgornje in spodnje mezenterične vene, dovaja v jetra vensko kri iz želodca, črevesa in vranice. Kri v portalni veni pri-

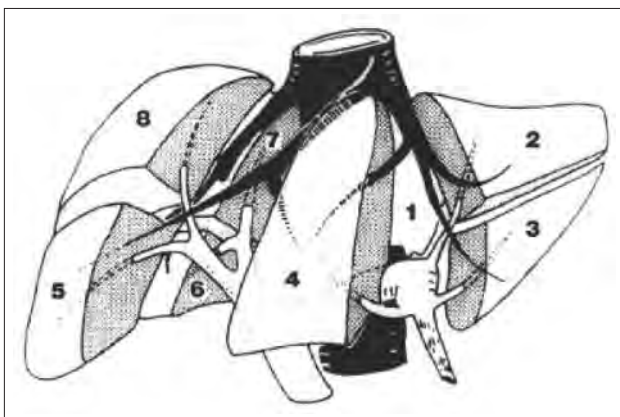
*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

skrbi jetrom 75 odstotkov kisika. Hepatična arterija se odcepi iz celiakalnega debla in dovaja v jetra arterijsko kri. Preskrbi preostalih 25 odstotkov kisika. Portalna vena in hepatična arterija vstopata v jetra skozi jetrno lino (porto hepatis) na visceralni površini jeter. Po vstopu v jetra se razdelita v veji za levi in desni jetrni reženj. Žilam se pridružita levi in desni hepatični žolčni vod, ki se nato v porti hepatis združita v skupni hepatični (jetrni) vod. Tri glavne hepatične vene (desna, srednja, leva) se vlivajo v spodnjo veno kavo. Lobus kavdatus pa ima s spodnjo veno kavo neposredno povezavo prek različnega števila (10–20) kratkih hepatičnih ven.

Funkcionalno anatomsko razdelimo jetra na osem segmentov. Vsak ima ustrezen portalni pedikel, ki ga sestavljajo segmentna veja hepatične arterije, portalne vene in žolčni vod (slika 1).

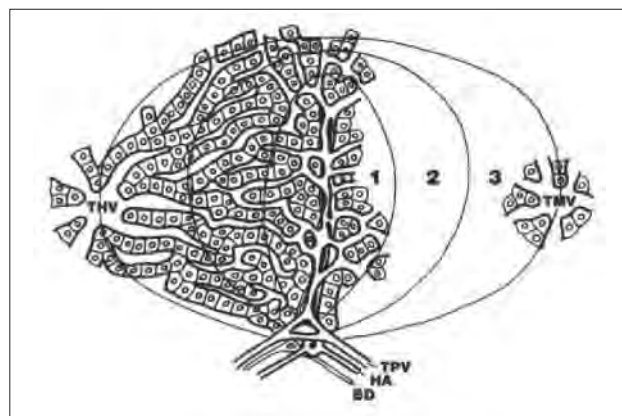


Slika 1. Shema jetrnih segmentov po Couinaudu

Jetrni režnjič je osnovna morfološka strukturna enota, ki obdaja terminalno hepatično venulo (centralno veno) in ima obliko šesterokotnika. Na obrobju režnjiča ležijo portalna polja (portalne triade), ki jih sestavljajo portalna vena, hepatična arterija in žolčni vod. V jetrnem režnjiču so hepatociti razporejene v gredice, ki se žarkasto širijo od centralne vene. Med gredicami jetrnih celic so sinusoidi. Kri iz portalne vene in hepatične arterije teče skozi sinusoidne v zbiralne centralne vene.

Osnovna funkcionalna oziroma mikrocirkulacijska enota jeter je jetrni acinus (slika 2). Običajno delimo

acinus v tri funkcionalne cone; centralno (cono 1) sestavljajo jetrne celice okoli portalne triade, periferno (cona 3) sestavljajo jetrne celice, ki obkrožajo terminalno hepatično venulo in vmesno (cona 2), ki jo sestavljajo hepatociti med obema drugima conama. Celice v coni ena so prve preskrbljene s krvjo, ki je bogata s kisikom in hranljivimi snovmi, zato so odpornejše proti strupom, zadnje podležejo nekrozi in prve regenerirajo.



Slika 2. Sestava jetrnega acinusa

1, 2, 3 - cone jetrnega acinusa, THV - terminalna hepatična vena, BD - žolčni vod, HA - jetrna arterija, TPV - terminalna portalna vena

Hepatociti sestavljajo 90 odstotkov jetrnih celic. Imajo osrednjo vlogo v presnovnih procesih ogljikovih hidratov, maščob in aminokislin. Sintetizirajo in razgrajujejo plazemske beljakovine, hormone in zdravila.

Vsak hepatocit ima tri funkcionalno različne površine: sinusoidno, kanalikularno in lateralno. Sinusoidna površina je v neposrednem stiku s krvjo, zato je pomembna za privzem snovi iz krvi in sekrecijo krvnih sestavin, ki jih tvorijo jetra. Za razliko od kapilar drugje v telesu sinusoidna stena nima bazalne membrane, kar omogoča neposreden stik sinusoidne površine hepatocita s krvjo. Kanalikularna površina dveh sosednjih hepatocitov omejuje žolčni kanalikul in je pomembna pri izločanju žolča. Z lateralno površino se hepatociti tesno medsebojno stikajo.

Steno sinusoida sestavlja porozna mreža endotelij-skih in Kupfferjevih celic. Le te imajo pomembno vlogo pri odstranjevanju bakterij in endotoksine, ki prispejo s portalno krvjo iz črevesa (1, 2).

Med Kupfferjevimi celica in hepatociti je Dissejev prostor. V Dissejevih prostorih so Itove celice (jetrne zvezdaste celice) v katerih se shranjuje vitamin A. Pri jetrni okvari se zvezdaste celice fenotipsko preobrazijo, izgubijo maščobo in postanejo vretenasti miofibroblasti. Krčijo in širijo se pod vplivom številnih vazoaktivnih spojin in so ključne pri uravnavi sinusodnega krvnega pretoka in pri nastanku portalne hipertenzije (1).

Ekskrecijski jetrni sistem se začneja z žolčnimi kanalikulami (premera $1 \pm 0,5 \mu\text{m}$). Žolč, ki se izloči iz hepatocitov v žolčni kanalikul, teče v žolčne duktule, od koder se steka v interlobularne žolčne vode (premera 20 do 40 μm), ki so že v portalnih poljih. Ti vodi pa tvorijo sistem žolčnih izvodil, ki po velikosti narašča in se v porti hepatis združi v ekstrahepatična žolčna voda (1).

SIMPTOMI IN ZNAKI JETRNE BOLEZNI

Pri obravnavi bolnika z jetrno boleznijo moramo upoštevati družinsko anamnezo (družinska hemolitična anemija, družinska hiperbilirubinemija, hemokromatoza, Wilsonova bolezen), zvedeti o pitju alkohola, uživanju različnih zdravil ter izpostavljenosti različnim strupom in toksinom. Z natančno anamnezo lahko posumimo na okužbo s hepatotropnimi virusi (transfuzije, poklic, potovanja, tvegani spolni odnosi).

S kliničnim pregledom bolnika s kronično jetrno boleznijo ugotovimo značilne kožne znake.

Pajkasti nevusi so razporejeni v območju zgornje vene kave. Vsebujejo centralno arteriolo, iz katere kot pajkove noge izhajajo številne majhne žilice. Merijo do 0,5 cm v premeru. Pajkasti nevusi lahko izginejo, če se zboljša funkcija jeter, in obratno – njihovo število se poveča ob poslabšanju bolezni.

Teleangiektazije se pojavijo pri primarnem biliarnem holangitisu v sklopu sindroma CREST (C – kalcinoza, R – Raynaudov fenomen, E – motena motiliteta požiralnika, S – sklerodaktilija, T – teleangiektazija).

Palmarni eritem Lahko se pojavi neodvisno od pajkastih nevousov. Nanj lahko naletimo tudi pri revmatoidnem artritisu, hipertirozi, nosečnosti, pojavlja pa se tudi družinsko.

Zlatenica spremlja akutne in kronične jetrne bolezni.

Ksantomi na komolcih ali dlaneh se pojavijo pri dolgotrajni holestazi in primarnem biliarnem holangitisu, običajno so povezani s krvno vrednostjo holesterola petkrat povišano od normale.

Endokrine spremembe so najpogostejše pri alkoholni jetrni cirozi. Pri moških sta zmanjšana libido in potencia. Testisi so majhni, izgine sekundarna poraščenost, pojavi se ginekomastija. Pri ženskah z jetrno cirozo se prsi običajno zmanjšajo, menstruacija je neredna, lahko nastopi amenoreja.

Trebuh je lahko žabje oblike zaradi navzočnosti ascitesa. Umbilikalna kila govori za to, da ascites obstaja že dalj časa. Pri jetrnih tumorjih je trebuh asimetričen.

Razširjene podkožne vene na lateralni strani trebuha nastanejo pri bolnikih s portalno hipertenzijo zaradi anastomoz med portalnim venskim sistemom in venami v parietalnem peritoneju, na sprednji trebušni steni pa zaradi anastomoz med umbilikalno in epigastrično veno. Redkeje naletimo pri cirozi na venec zelo razširjenih ven okoli popka – caput medusae.

Povečana jetra otipljemo pod desnim rebrnim lokom. Ocenjujemo velikost, čvrstost organa, površino, občutljivost in respiratorno pomičnost. Za nekaj centimetrov povečana mehka jetra z zaobljenim, delno privihljivim robom so pri jetrni steatozi.

Povečana trda jetra z ravnim, neprivihljivim, pri ostrenim robom otipamo pri jetrni cirozi. Trda, povečana, neboleča in grčasta jetra vzbujajo sum na maligni metastatični proces.

Povečana vranica pod levim rebrnim lokom je lahko posledica portalne hipertenzije.

Psihične in nevrološke spremembe lahko nastanejo pri kateri koli jetrni bolezni in so znak okvarjene presnove jetrnih celic. Značilne so osebnostne in duševne spremembe (obrnjen ritem spanja, razdražljivost, neprimerno vedenje, apatija), okrnjena zavest, motnje motorike – plahutajoči tremor.

Jetrni zadah ugotovimo pri bolnikih z močno napredovalo kronično jetrno boleznijo. Nastane zaradi zvišane koncentracije merkaptanov v izdihanem zraku.

BIOKEMIČNI TESTI

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične integritete (Tabela 1). Razdelimo jih na tiste s katerimi v prvi vrsti opredelimo sintetsko sposobnost jeter (protrombinski čas (PČ), albumini), integriteto hepatocitov (alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST) in tiste, ki odražajo nepravilnosti biliarnega sistema in/ali pretoka žolča (bilirubin, alkalna fosfataza (AF), gamaglutamilna transferaza (gama-GT) (2). S specifičnimi biokemičnimi, imunoserološkimi in genetskimi preiskavami lahko neposredno diagnosticiramo virusne hepatitis in nekatere metabolne bolezni jeter kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen in pomankanje alfa-1-antitripsina. Diagnoza alkoholne okvare jeter, nealkoholne zamaščenosti jeter, ki je najpogostejši vzrok patoloških jetrnih testov v razvitem svetu in je povezan z metabolnim sindromom, in z zdravili povzročene jetrne okvare pa temelji predvsem na natančni anamnezi in izključitvi drugih vzrokov jetrne okvare.

Vzroki za patološke jetrne teste so številni in vključujejo infektivne (virusni hepatitis), metabolne (nealkoholna zamaščenost jeter, Wilsonova bolezen, hemokromatoza, pomankanje alfa-1-antitripsina), imunološke (avtoimuni hepatitis (AIH), primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), primarni biliarni holangitis (PBC)), vaskularne, infiltrativne, neoplastične, toksične (alkoholna okvara jeter) in z zdravili povzročene jetrne bolezni. Pomisliti moramo tudi na ne-jetrne vzroke patoloških jetrnih testov kot so kongestivna hepatopatija pri srčnem popuščanju, šokovna jetra (hipoperfuzija jeter), mišične bolezni, bolezni ščitnice, celiakija in insuficienca nadledvične žleze (3).

Normalne laboratorijske vrednosti so odvisne od spola, starosti, krvne skupine in postprandialnega stanja ter same po sebi ne izključujejo jetrne bolezni (npr. fluktuiranje vrednosti pri okužbi s HCV).

Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov ločimo hepatocelični (razmerje ALT:AF ≥ 5 x) holestatski (razmerje ALT:AF ≤ 2 x) in mešani tip jetrne okvare (ALT:AF > 2 x do < 5 x)

V jetrnih celicah nastajajo številne beljakovine, med katerimi so najpomembnejši albumin, faktorji strjevanja krvi (protrombin, fibrinogen, faktorji V, VII, IX in X) in ceruloplazmin. V zdravem organizmu jetra normalno sintetizirajo 12 g albumina dnevno. Albumini zaradi relativno dolge razpolovne dobe (17–20 dni) niso primerni za oceno akutne jetrne okvare. Nižje vrednost pri kronični jetrni bolezni pomenijo slab prognostični znak. Nižje vrednosti so lahko tudi posledica slabe prehranjenosti, sistemskih bolezni s povečanim katabolizmom beljakovin, bolezni ledvic, malabsorpcije ali enteropatij. Protrombinski čas je podaljšan, kadar je znižan protrombin ali sočasno še fibrinogen, faktorji V, VII, X. Protrombinski čas se lahko podaljša pri holestazi zaradi motene absorpcije v maščobah topnega vitamina K, pri parenhimski jetrni okvari pa zaradi zmanjšane sinteze koagulacijskih faktorjev, ki sestavljajo protrombinski kompleks. Ločitev razkrije K-vitaminski test. Bolnikom injiciramo vitamin K. Pri holestazi

Tabela 1. Biokemični jetrni testi

	Normalna funkcija	Pomen patoloških vrednosti
ALT	Kataliza prenosa amino- skupine alanina. Nahaja se v citoplazmi jetrnih in ledvičnih celic	↑↑: hepatocelična okvara
AST	Kataliza prenosa amino- skupine L- aspartata. Nahaja se v jetrih, srcu, skeletnih mišicah, ledvicah in možganih. Odraža predvsem mitohondrijsko okvaro hepatocitov	↑↑: hepatocelična okvara, poškodba miocitov (rabdomioliza, fizični napor, miokardni infarkt)
Alkalna fosfataza	Kosti, tanko črevo, placenta in kanalikularna membrana hepatocitov, funkcija ni znana.	↑↑: intra in ekstrahepatična holestatska okvara (biliarna obstrukcija in/ali poškodba, z zdravili povzročena jetrna okvara), infiltrativne bolezni jeter (sarkoidoza, amiloidoza), neoplastične bolezni jeter, kongestivna hepatopatija, bolezni kosti, normalna rast kosti v obdobju otroštva in adolescence, nosečnost
Gama-GT	Celična membrana različnih tkiv (jetra, ledvica, trebušna slinavka, vranica).	↑↑: holestatska okvara (sočasno povišanje gama-GT in AF potrjuje jetrni izvor AF).
Celokupni bilirubin	Razgradni produkt hema.	↑↑: biliarna obstrukcija, motnje metabolizma bilirubina, hepatitis, ciroza, akutna jetrna odpoved
Indirektni bilirubin	Nekonjugirana oblika	↑↑: hemoliza, nekatere dedne motnje metabolizma bilirubina (Gilbertov sindrom)
Direktni bilirubin	Konjugirana oblika.	↑↑: obstrukcija žolčnih poti, okvarjena funkcija hepatocitov (kronična bolezen jeter, ciroza, jetrna odpoved), nekateri genetski sindromi (Rotorjev sindrom, Dublin-Johnsonov sindrom)
Protrombinski čas	Čas strjevanja krvi.	Podaljšan pri prizadeti funkcijski spodobnosti jeter zaradi različnih vzrokov (ciroza, akutna jetrna odpoved).
Albumin	Reaktant akutne faze, sinteza v jeterih.	Sinteza ↓↓ pri prizadeti funkcijski spodobnosti jeter zaradi različnih vzrokov.

Tabela 2. Stopnje povišanja aminotransferaz

Povišanje ALT in AST nad normalo	Stopnja	
< 2x	1 mejno	večinoma nenevarno
2–5x	2 blago	kronične jetrne bolezni
> 5–15x	3 zmerno	akutni hepatitis
> 15x	4 veliko	mogoča akutna jetrna odpoved
> 100x	5 zelo veliko	ishemična okvara jeter

z vitaminom K se protrombinski čas normalizira, pri parenhimski jetrni okvari ostane nespremenjen. Ceruloplazmin je krvna feroksidaza – encim, ki veže baker v krvi. Koncentracija ceruloplazmina je

znižana pri 60–95 odstotkih bolnikov z Wilsonovo boleznijo. Pri intrahepatični in ekstrahepatični holestazi so povišani holesterol in fosfolipidi. Pri jetrni cirozi je vrednost holesterola v plazmi normalna ali znižana. Znižanje holesterola je znak zelo oslabljenega delovanja jeter. Zvišane trigliceride v serumu najdemo pri nealkoholni jetrni zamastitvi (4).

Hepatocelični in mešani tip jetrne okvare. Diagnostična obravnava je odvisna od vrednosti aminotransferaz in klinične slike. Ločimo 5 stopenj, ki so opisane v tabeli 2.

Najvišje vrednosti (≥ 10 -kratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost) ugotavljamo pri akutnih virusnih hepatitisih (A, B, D, E), jetrni okvari povzročeni z nekaterimi zdravili in toksini (zelena muš-

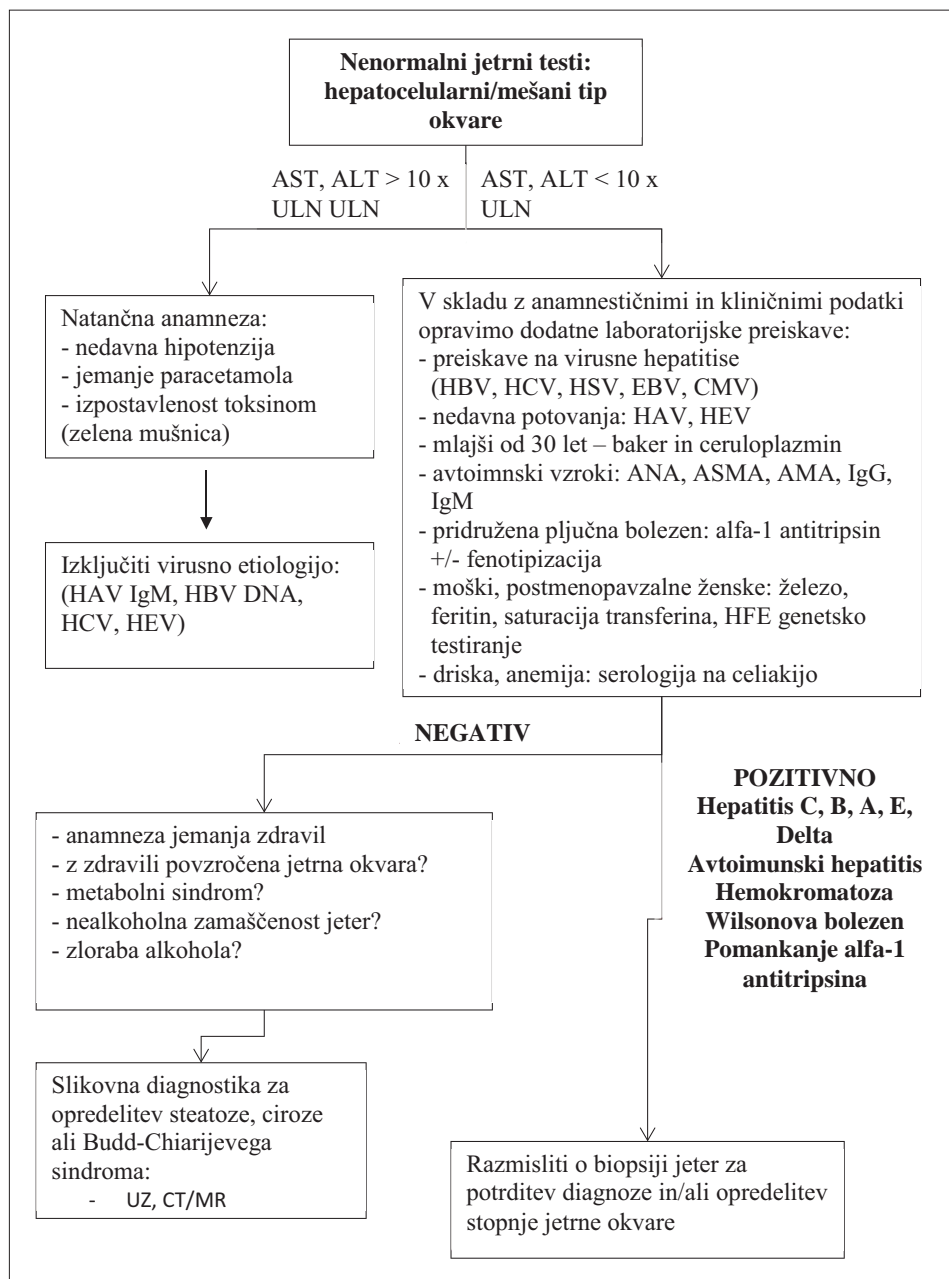
nica, paracetamol, OTC preparati) in šokovnih jetrih (hipoperfuzija in posledična hepatocelularna nekroza). Za šokovna jetra je značilna hitra normalizacija vrednosti aminotransferaz po reperfuziji jeter. Pri kroničnih jetrnih boleznih, alkoholnem hepatitisu, holestazi in neoplazmah so vrednosti AST in ALT blago do zmerno povišane (≤ 10 -kratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost). Za alkoholni hepatitis je značilno povišanje AST in ALT v razmerju 2:1, povišane vrednosti gama-GT, levkocitoza, zlatenica in povišana telesna temperatura.

Diagnostični algoritem obravnave patoloških jetrnih testov značilnih za hepatocelični in mešani tip jetrne okvare prikazuje tabela 3 (3–5).

Holestatski tip jetrne okvare

Za holestatski tip jetrne okvare je značilno povišanje AF in bilirubina. Povišane vrednosti AF in gama-GT sta znanilec tako intra kot ekstrahepatične holestaze, hepatocelične okvare in biliarne obstrukcije. Vzroki povišanja AF so opisani v tabeli 4 (3–5).

Tabela 3. Diagnostični algoritem obravnave patoloških jetrnih testov značilnih za hepatocelični in mešani tip jetrne okvare prikazuje



Hiperbilirubinemija je lahko posledica povišanih vrednosti konjugiranega (direktnega) ali nekonjugiranega (indirektnega) bilirubina v krvi. Indirektna hiperbilirubinemija nastane zaradi čezmerne tvorbe bilirubina zaradi povečanega razpada eritrocitov, zaradi okvarjenega vstopa bilirubina v jetrno celico iz krvi zaradi sprememb v celici in zaradi znižane konjugacije ob prirojenem ali pridobljenem pomanjkanju ali odsotnosti konjugacijskega encima. Direktna hiperbilirubinemija nastane zaradi okvarjenega izločanja bilirubina (intra- ali ekstrahepatalna holestaza).

V kolikor s slikovno diagnostiko izključimo biliarno obstrukcijo, moramo pomisliti na PSC in PBC. Med dedne vzroke konjugirane hiperbilirubinemije sodita Dubin-Johnsonov sindrom (mutacija v kanalikularnem

Tabela 4. Vzroki povišanja alkalne fosfataze

HEPATOBIILIARNI VZROKI	DRUGI VZROKI
zapora žolčevoda: žolčni kamni, malignom, paraziti, zožitev	bolezni kosti: tumorji in metastaze, mb Paget, osteomalacija
duktopenija, holangiopatija pri AIDSu	hipertiroza
holestatske jetrne bolezni (PBC, PSC, IgG4 holangiopatija)	hiperparatiroidizem
medikamentozna hepatopatija	3. trimester nosečnosti, otroci
granulomske bolezni jeter: sarkoidoza, TBC, granulomatozni hepatitis	kronična ledvična odpoved
infiltracija jeter: amiloidoza, difuzni malignom, limfom jeter	okužbe, vnetne bolezni
ciroza, hepatocelčni rak	limfom, izven jetrni malignomi
ishemična holangiopatija, sindrom izginjajočih žolčnih vodov, akutna zavrnitev presadka jeter	sladkorna bolezen
Sepsa, absces	želodčni ulkus
zastojno srčno popuščanje	
popolna parenteralna prehrana	
intrahepatalna holestaza v nosečnosti	

transporteju za bilirubin) in Rotorjev sindrom, ki imata benignen potek in ju ločimo na podlagi histološkega izvida biopsije jeter. Diagnostičin algoritem obravnave patoloških jetrnih testov značilnih za holestatski tip jetrne okvare prikazuje tabela 5 (4, 5).

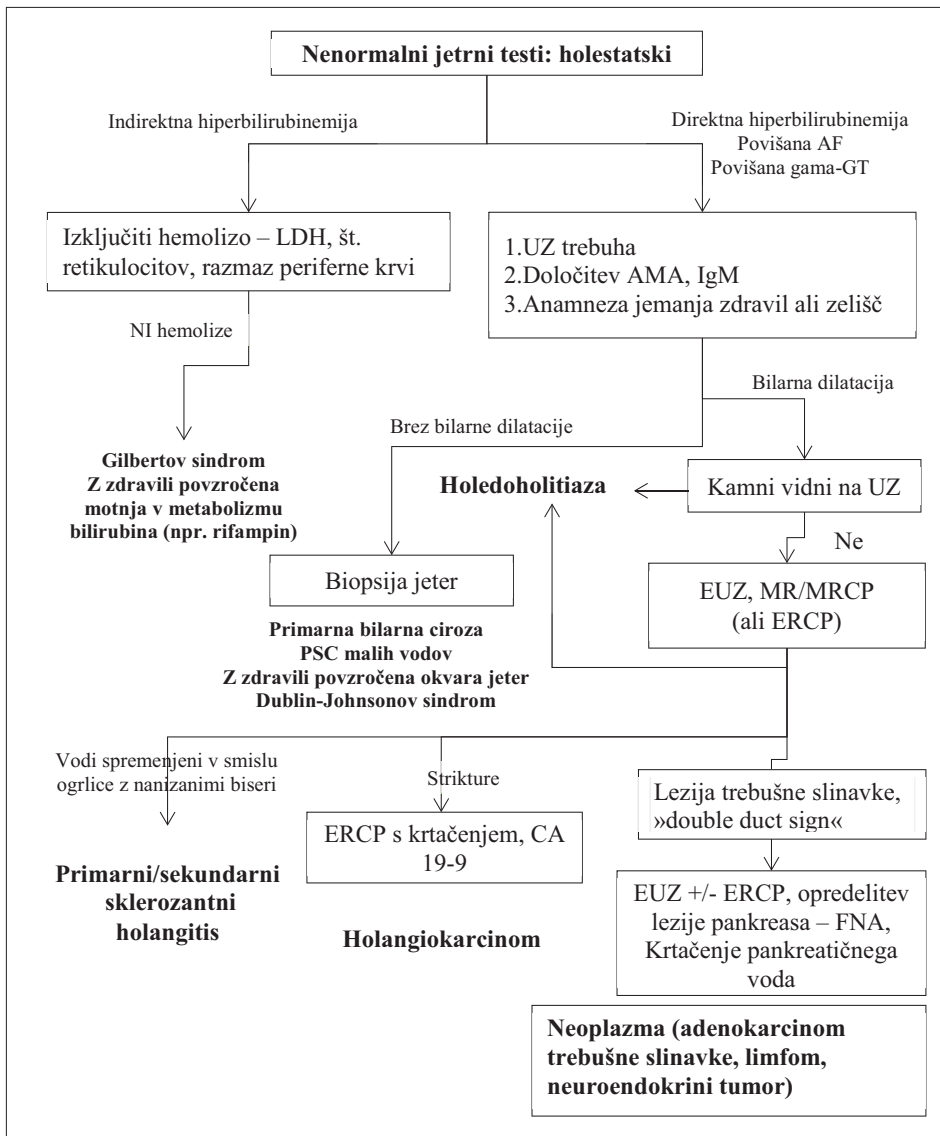
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Slikovno diagnostične preiskave vključujejo ultrazvočno preiskavo jeter, pregledno rentgensko sliko trebuha, endoskopsko retrogradno holangiografijo (ERCP), računalniško tomografijo (CT), nuklearno magnetnoresonančno tomografijo (MR) in angiografijo (arteriografija hepatične arterije). Diagnostično endoskopsko retrogradno holangiografijo in angiografijo sta danes zamenjali magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) in magnetnoresonančna angiografija (MRA) (1, 5).

Ultrazvočna preiskava jeter. Ultrazvočna preiskava je neinvazivna in po potrebi jo lahko naredimo ob

bolnikovi postelji. Z ultrazvokom pregledamo jetrni parenhim, žolčne vode, portalni in hepatični venski sistem. Strukture, ki odbijajo ultrazvočno valovanje, so na sliki svetlejše (hiperehogene), tiste, ki ga prepuščajo, pa temnejše (hipoehogene). Z ultrazvočno preiskavo ugotavljamo žariščne spremembe (ciste, abscese, metastaze, primarne tumorje, hemangiome in druge lezije) Zaznamo jih, ko dosežejo velikost enega do dveh centimetrov. Pod kontrolo ultrazvoka lahko naredimo punkcijo ali biopsijo. Ultrazvočna preiskava ima osrednjo vlogo v diagnostiki holecistolitiaz. Z ultrazvočno preiskavo lahko posumimo na portalno hipertenzijo s prikazom razširjene portalne vene, povečane homogene vranice ter razširjenih gastričnih ven, ki izhajajo iz hilusa vranice. Natančna ocena višine portalne hipertenzije kot tudi višine zapore v pretoku krvi skozi portalni sistem omogoča uporaba Dopplerjeve ultrazvočne preiskave. Razširjeni intrahepatalni žolčni vodi, ki jih vidimo z ultrazvokom, so znak ekstrahepatične zapore žolčnih poti.

Tabela 5. Diagnostičin algoritem obravnave patoloških jetrnih testov značilnih za holestatski tip jetrne



Računalniška tomografija jeter ima pred ultrazvočno preiskavo več prednosti. Ponovljivost je boljša, prikaže povezanost jeter z ekstrahepatičnim tkivom, kar je pomembno pri oceni razširjenosti malignega procesa. Natančnost preiskave povečamo z uporabo kontrastnih sredstev. Pri ugotavljanju difuznih parenhimskih jetrnih bolezni je boljša od ultrazvoka, saj z merjenjem gostote loči med normalnim tkivom, zamaščenimi jetri, hemokromatozo ipd.

Magnetnoresonančna tomografija je občutljiva metoda za odkrivanje žariščnih okvar v jetrih in ima lahko boljšo ločljivost kot računalniška tomografija, še posebej v cirotično spremenjenih jetrih. Zelo je uporabna tudi v ugotavljanju hemokromatoze. Po injiciranju

Pregledna rentgenska slika trebuha je preprosto rentgensko slikanje. S takšnim pregledom lahko ugotovimo kalcinacije v parenhimu (ehinokokno cisto, absces, zasevek) ali zrak v abscesu. Ocena velikosti jeter in vranice je le približna. Na jetrno bolezen lahko posumimo, kadar pri slikanju ugotovimo ascites.

Endoskopska retrogradna holangiografija se danes uporablja predvsem pri interventnih endoskopskih posegih v holedohusu (odstranjevanje kamnov, vstavljanje opornic, širitev zožitev) Diagnostično vrednost še vedno ima pri sklerozirajočem holangitisu. Danes jo je v diagnostiki zamenjala neinvazivna MRCP.

kontrasta lahko prikažemo žolčne in pankreatične vode ali pa abdominalno žilje.

Angiografijo jeter uporabljamo zelo redko v diagnostiki primarnih in sekundarnih tumorjev ter portalne hipertenzije. Danes jo zvečine uporabljamo za lokalno zdravljenje jetrnih tumorjev s citostatiki in embolizacijo.

Arteriografija hepatične arterije pokaže patološko žilje benignih in malignih jetrnih tumorjev ter razkrije žilne anomalije, npr. hemangiome, anevrizme in arteriovenske fistule. Tovrstno slikanje uporabljamo tudi pri poškodbah jeter, pri katerih pokaže

izvor krvavitve in pomaga kirurgu pri izbiri zdravljenja. Pri malignih tumorjih lahko skozi kateter, ki je v hepatici arteriji, ciljano dajemo kemoterapevtike.

Biopsija jeter je odločilnega pomena pri opredelitvi in klasifikaciji vrste in stopnje jetrne okvare, saj omogoča napoved nadaljnjega poteka bolezni in izbiro ustreznega zdravljenja. Bolnika punktiramo v srednji aksilarni liniji pod zgornjo mejo jetrne zamolkline. V izjemnih primerih se lahko odločimo tudi za transjugularno biopsijo jeter. Stebričast punkcijski vzorec jetrnega tkiva, ki omogoča zanesljivo diagnozo, je velik 10 do 20 mm. Čeprav zajema le eno petdeset-tisočinko jetrnega parenhima, je dovolj velik za histomorfološko vrednotenje difuznega in enakomerno izraženega bolezenskega dogajanja v jetrih. S ponovnimi biopsijami lahko spremljamo uspeh zdravljenja, saj krvni izvidi ne korelirajo dovolj s histološkimi spremembami v jetrih. Posebno velik pomen ima jetrna biopsija po transplantaciji jeter, če se pojavijo patološki jetrni testi, saj je lahko vzrok zavrnitvena reakcija, ki jo moramo hitro spoznati in zdraviti (6).

Laparoskopija je invazivna diagnostična metoda, ki omogoča pregled peritonealne votline. Omogoča tudi vodeno biopsijo.

Molekulno biološke metode, zlasti reakcija verižnega pomnoževanja (PCR), si vedno bolj utirajo pot tudi v rutinsko klinično diagnostiko. Uporabljamo jih predvsem v diagnostiki virusnih bolezni in pri nekaterih vrojenih jetrnih boleznih (1, 5, 6).

Literatura

1. B. Štabuc, S. Markovič. Bolezni jeter. In: Interna medicina Košnik M, Štajer D, editors. Ljubljana: medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 624-630.
2. Price C Albert K. Biochemical Assessment of liver function. Liver and Biliary Diseases-Pathophysiology, Diagnosis, management. W.B.Saunders: London 1979.
3. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. Evaluation of abnormal liver chemistries. Am J Gastroenterol 2017;112:18-35.
4. B. Štabuc, M Turk Jerovšek. Pristop k bolniku s patološkimi jetrnimi testi. In: Interna medicina Košnik M, Štajer D, editors. Ljubljana: medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 631-634.
5. Mount Sinai Expert Guides Hepatology Ahmad J, Friedman S.L. dancygier H editors. John Wiley & Sons, Ltd 2014.
6. [Http://w.w.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice](http://w.w.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice) (5.9.2019)

Novosti v zdravljenju bolnikov s hepatitisom C

Marija Ribnikar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 14–16

Ključne besede: virus hepatitisa C, zdravljenje, neposredno delujoča protivirusna zdravila

IZVLEČEK

Virus hepatitisa C povzroča tako akutni kot kronični hepatitis. Prenaša se z okuženo krvjo. Ocenjujejo, da je na svetu z virusom hepatitisa C okuženih 71 milijonov ljudi. Z novimi, neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili je kronični hepatitis C postal edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva. Z novimi zdravili pozdravimo več kot 95 % bolnikov in s tem preprečimo napredovanje bolezni v jetrno cirozo in hepatocelularni karcinom ter se izognemo presaditvi jeter.

UVOD

Virus hepatitisa C povzroča tako akutni kot tudi kronični hepatitis, ki vodi v jetrno cirozo in hepatocelularni karcinom (HCC).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije je z virusom hepatitisa C na svetu okuženih 71 milijonov ljudi, 399 000 pa jih zaradi hepatitisa C vsako leto umre. V Sloveniji naj bi bilo okuženih 0,5 % prebivalcev.

ETIOPATOGENEZA

Virus hepatitisa C je RNA virus, ki se razmnožuje v citoplazmi hepatocitov in za razliko od virusa hepatitisa B in virusa HIV ne vstopa v jedro celice, kar je odločilnega pomena za zdravljenje kroničnega hepatitisa C z na virus neposredno delujočimi učinkovinami in omogoča dokončno ozdravitev in popolno odstranitev virusa iz telesa. Znanih je vsaj 7 genotipov virusa hepatitisa C, v Sloveniji so prisotni genotipi od 1 do 4. Nekaj več kot polovica naših bolnikov je okuženih z genotipom 1, nekaj manj kot polovica z genotipom 3, redki pa z genotipom 2 in 4.

Okužba se prenaša s parenteralnim stikom z okuženo krvjo, pri spolnem stiku z okuženo osebo ali z matere na otroka.

Na Zavodu republike Slovenije za transfuzijsko medicino od leta 1993 naprej kri vseh krvodajalcev testirajo na virus hepatitisa C.

KLINIČNA SLIKA

Inkubacija traja 15–160 dni, v povprečju 50 dni. Pri 20–30 % okuženih se pojavijo simptomi in znaki akutnega hepatitisa, ki so blagi. Le pri 25 % okuženih okužba izzveni, ne zapušča pa trajne imunosti.

*Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, Ljubljana
E-pošta: mojca.ribnikar8@gmail.com

Prisotnost HCV RNA 6 mesecev po okužbi kaže na kronično obliko, ta se pojavi pri 75 % okuženih. 20 do 30 let po okužbi pride pri 20–30 % bolnikov do jetrne ciroze, njene dekompenzacije in HCC, ta se pojavi v do 2,5 % po 25–30 letih od okužbe.

Kronični hepatitis C pogosto spremljajo izven jetrne manifestacije bolezni: mešana krioglobulinemija, membranski proliferativni glomerulonefritis, obodna polinevropatija, nodozni poliartritis, Sjogrenov sindrom, lichen planus, porphyria cutanea tarda (1).

DIAGNOZA

Za presejalno testiranje določamo anti HCV protitelesa, pozitiven izvid pomeni trenutno ali preteklo okužbo, zato za dokaz prisotnosti virusnega genoma v krvi napravimo še PCR HCV RNA.

ZDRAVLJENJE

Akutni hepatitis C zdravimo simptomatsko.

Zdravljenje kroničnega C hepatitisa s kombinacijo pegliranega interferona in nukleozidnega analoga ribavirina se danes opušča, prav tako zdravljenje s prvo generacijo na virus neposredno delujočih učinkovin (ang. direct acting antivirals (DAA)) - proteaznima inhibitorjema boceprevirjem in telaprevirjem, ki sta prišla na tržišče leta 2011 in smo ju kombinirali s pegliranim interferonom in ribavirinom.. Zdravljenje je bilo dolgotrajno, bolniku neprijazno zaradi subkutane aplikacije pegliranega interferona in povezano s številnimi stranskimi učinki.

Od leta 2014 so na voljo peroralne kombinacije novih, na virus neposredno delujočih zdravil, s katerimi pozdravimo več kot 95 % bolnikov. Zdravljenje traja od 8 do največ 24 tednov, je varno, stranski učinki kot so utrujenost, slabost in glavobol so

redki. Zdravljenje je bolniku prijazno, saj zaužije 2–3 učinkovine v 1 tableti dnevno. Primerno je tudi za zdravljenje posebnih skupin bolnikov, to so bolniki s HIV/AIDS-om, kronično boleznijo ledvic, zunaj jetrnimi manifestacijami okužbe, dekompenzirano jetrno cirozo in bolniki s ponovitvijo bolezni v transplantiranih jetrih.

Neposredno delujoča protivirusna zdravila imajo različna prijemališča, vpletajo se v življenjski cikel HCV in preprečujejo njegovo replikacijo. Razdelimo jih v 3 skupine:

- NS3/4A proteazni inhibitorji preprečijo sintezo virusnih beljakovin,
- zaviralci NS5A preprečijo povezovanje med virusnimi proteini in RNA,
- zaviralci polimeraze NS5B pa preprečijo sintezo virusne RNA.

Komercialna zdravila vsebujejo kombinacijo 2 ali 3 učinkovin iz različnih skupin. V Sloveniji so na voljo številna DAA oz. njihove kombinacije (Tabela 1).

Zaradi številnih možnih interakcij z drugimi zdravili je pred pričetkom zdravljenja z DAA potrebna ocena tveganja in prilagoditev terapije za vsakega bolnika posebej.

Izbira zdravila in trajanje zdravljenja je odvisno od genotipa virusa hepatitisa C, pridruženih bolezni in stopnje jetrne okvare.

Tabela 1. Neposredno delujoča protivirusna zdravila (ang. Direct Acting Antivirals) v Sloveniji

DAA (DIRECT ACTING ANTIVIRALS) V SLOVENIJI		
ZAVIRALCI PROTEAZE NS3/4A....PREVIR	ZAVIRALCI NS5A ...ASVIR	ZAVIRALCI POLIMERAZE NS5B...BUVIR
PARITAPREVIR (VIEKIVAX)	OMBITASVIR (VIEKIRAX)	SOFOSBUVIR (HARVONI, EPCLUSA, VOSEVI)
GRAZOPREVIR(ZEPATIER)	LEDIPASVIR (HARVONI)	DASABUVIR (EXVIRA)
GLECAPREVIR (MAVIRET)	ELBASVIR (ZEPATIER)	
VOXILAPREVIR (VOSEVI)	VELAPATASVIR (EPCLUSA, VOSEVI)	
	PIBIRENTASVIR (MAVIRET)	

Pri izbiri zdravila nam je v pomoč spletna aplikacija EASL HCV Advisor, ki nam glede na podatke o virusu (genotip, virusno breme), bolniku (stopnja jetrne fibroze, ocena glomerulne filtracije, bolnikova teža, podatki o preteklem zdravljenju hepatitisa C) in glede na farmakološko anamnezo ponudi za vsakega bolnika najprimernejše zdravilo in optimalen čas zdravljenja (2).

Zdravljenje je uspešno, če dosežemo trajni virološki odziv, to je negativen PCR na HCV RNA 3 oz. 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Pri bolnikih z napredovalo jetrno fibrozo (F3) ali cirozo je tudi po uspešnem zdravljenju C hepatitisa potrebno presejanje za HCC z ultrazvočnim pregledom jeter vsakih 6 mesecev.

S transplantacijo jeter zdravimo bolnike s kroničnim hepatitisom C takrat, ko se razvije jetrna ciroza, ki jo po Child Pough klasifikaciji uvrstimo v razred B ali C oz. ko se pojavijo življenjsko ogrožajoči zapleti jetrne ciroze kot so: krvavitev iz varic, hepatična encefalopatija, refraktarni ascites, sponžasti bakterijski peritonitis in druge ponavljajoče se okužbe, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom in hepatocelularni karcinom (HCC).

Rezultati transplantacije jeter zaradi HCV so bili pred obdobjem zdravljenja s DAA slabi, nezdravljen hepatitis C se v transplantiranih jetrih namreč vedno ponovi, zaradi imunosupresivnega zdravljenja pa pride do pospešene fibroze in posledične jetrne ciroze v kar 20–30 % že 5 let po transplantaciji jeter.

Po priporočilih Evropskega združenja za preučevanje jetrnih boleznih (EASL) bolnike s kroničnim hepatitisom C in dekompenzirano jetrno cirozo (Child Pough B, C), ki so kandidati za presaditev jeter in po MELD (Model of End Stage Liver Disease) zberejo manj kot 18 točk z DAA zdravimo pred transplantacijo jeter, tiste z MELD 18 ali več pa 3–6 mesecev po presaditvi (3).

Prvi vzpodbudni rezultati o zgodbi o uspehu so že tu. Po podatkih Evropskega registra za transplantacijo jeter (ELTR) se je namreč delež bolnikov, transplantiranih zaradi HCV od leta 2014, odkar so na voljo peroralne kombinacije DDA prepolovil-z 21,1 % na začetku l. 2014 na 10,6 % na začetku l.2017, kar do 30 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo pa je bilo po uspešnem zdravljenju hepatitisa C umaknjenih s čakalne liste zaradi rekompensacije. V istem časovnem obdobju je precej narasel delež bolnikov, transplantiranih zaradi nealkoholnega steatohepatitisa (iz 1 na 6 %) (4).

ZAKLJUČEK

Kronični hepatitis C je danes edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva.

Z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem preprečimo napredovanje bolezni v jetrno cirozo, njene zaplete in HCC ter se izognemo presaditvi jeter. Delež bolnikov, transplantiranih zaradi kroničnega C hepatitisa v obdobju zdravljenja z DAA upada, narašča pa delež bolnikov, transplantiranih zaradi nealkoholnega steatohepatitisa.

Literatura

1. Matičič M. Virusni hepatitis. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017:350–69.
2. <https://hcvadvisor.com/> (23.8.2019)
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018.;69(2):461–511.
4. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, in dr. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* oktober 2018.;69(4):810–7.

Avtoimunski hepatitis

Anja Rihtaršič*, Katja Novak

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 17–20

Ključne besede: avtoimunski hepatitis, avtoprotitelesa, gamaglobulinemija, interface hepatitis, imunosupresivno zdravljenje

IZVLEČEK

Avtoimunski hepatitis (AIH) je kronična bolezen jeter, pri kateri avtoprotitelesa sprožijo vnetni odgovor z okvaro jetrnega parenhima. Klinična slika je raznolika. Sum na AIH postavimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, potrdimo ga s pomočjo biokemijskih in patohistoloških parametrov. Bolnike običajno zdravimo s kortikosteroidi in z azatiopriinom, redkeje z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Zdravljenje je večinoma dosmrtno. Če AIH napreduje v jetrno cirozo, je možno zdravljenje s presaditvijo jeter.

UVOD

Avtoimunski hepatitis (AIH) je redka avtoimunska, kronična bolezen jeter neznanega vzroka. V Evropi se pojavlja s prevalenco 15–25 bolnikov na 100.000 prebivalcev, ki v zadnjih letih narašča v vseh etičnih in rasnih skupinah. Ženske zbolevajo vsaj trikrat pogosteje kot moški. Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih. Vrh zbolevanja se razlikuje glede na tip AIH: bolniki s tipom 1 zbolijo v puberteti ali med 40. in 60. letom, medtem ko so bolniki s tipom 2 po navadi mlajši od 15 let (2, 4). Na patogenezo bolezni verjetno vplivajo dejavniki iz okolja (toksini, zdravila), moteni mehanizmi imunološke tolerance in

genetska predispozicija. Osebe, ki nosijo v svojem genomu haplotipe DR3 (značilno predvsem za Evropejce) in DR4, imajo večjo verjetnost za razvoj bolezni (3). Kombinacija naštetih dejavnikov sproži z limfociti T posredovan avtoimunski vnetni odziv v jetrnem parenhimu, kar vodi postopoma v njegovo vnetje, nekrozo, fibrozo in cirozo (1, 4).

KLINIČNA SLIKA

Klinično se AIH kaže na različne načine. Pogosti so nespecifični simptomi, kot so splošno slabo počutje, utrujenost, neješčnost, hujšanje, bolečine v trebuhu ali sklepah, amenoreja, itd. Tretjina bolnikov je asimptomatskih. Okoli 25 % bolnikov zbolijo s klinično sliko akutne jetrne odpovedi, kot prvi zagon AIH brez kroničnih histopatoloških sprememb jeter ali kot akutno poslabšanje neodkrite kronične jetrne bolezni. Pri kliničnem pregledu najpogosteje ugotovljamo zlatenico in tipno povečana jetra, pri tretjini bolnikov so že prisotni znaki jetrne ciroze (pajkasti nevusi, palmarni eritem, ascites) (1, 4). Bolniki imajo pogosto pridružene druge bolezni, ki so imunsko posredovane, kot so avtoimunske bolezni ščitnice, ulcerozni kolitis, revmatoidni artritis, celiakija, Sjogrenov sindrom, vitiligo, sladkorna bolezen tipa 1, hemolitična anemija, itd. (5).

*Anja Rihtaršič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: anja.rihtarsic@gmail.com

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Sum na AIH postavimo najprej na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Diagnozo potrdimo z laboratorijskimi izvidi (povišane vrednosti aminotransferaz, prisotnost specifičnih avtoprotiteles, hipergamaglobulinemija s prevladovanjem IgG) ter s tipičnim patohistološkim izvidom biopsije jeter (Slika 1). Vrednosti aminotransferaz in IgG ne korelirajo z stopnjo poškodbe jetrnega tkiva. Pri postavitvi diagnoze v vsakodnevni klinični praksi nam je lahko v pomoč tudi poenostavljen točkovnik (Tabela 1) (6, 9).

Laboratorijske preiskave

Poleg značilno povišanih aminotransferaz (ALT > AST) so v serumu povišani gamaglobulini, s prevladovanjem IgG, ki so značilni za vse oblike AIH. Vrednosti IgG niso samo diagnostični marker, temveč z njimi tudi spremljamo odziv na zdravljenje. Blago so lahko povišani tudi IgM, medtem ko so vrednosti IgA običajno v mejah normale. Za postavitev diagnoze so ključna specifična avtoprotitelesa. Prva avtoprotitelesa, ki so jih začeli povezovati z AIH, so avtoprotitelesa ANA, ki so v visokih titrih diagnostična za AIH (10). Pomembna so še avtoprotitelesa proti gladkim mišicam (anti-SMA), proti mikrosomalnemu antigenu jeter in ledvic (anti-

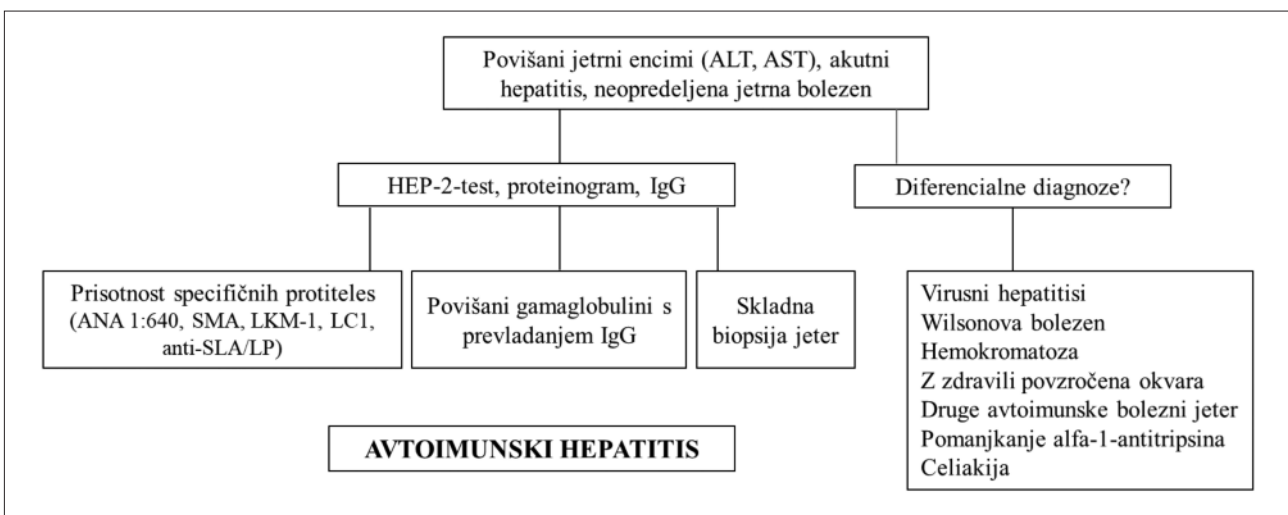
LKM1), proti citosolu jeter (LC), proti topnim antigenom jeter in trebušne slinavke (anti-SLA/LP) in antinevtrofilna citoplazemska protitelesa s perinuklearno razporeditvijo (pANCA) (4, 6).

Glede na prisotnost avtoprotiteles ločimo dva tipa AIH. Bolniki s tipom 1, ki je najpogostejši, imajo prisotna avtoprotitelesa ANA, SMA, anti-SLA/LP ali pANCA. Okrog 10 % bolnikov ima prisotna avtoprotitelesa anti-LKM1 ali anti-LC in jih uvrščamo v obliko tipa 2. Zbolijo že v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi in imajo slabšo napoved poteka bolezni (težji klinični potek, slabši odziv na zdravljenje, daljše imunosupresivno zdravljenje) kot bolniki s tipom 1 (4).

Patohistološke značilnosti

Jetрна biopsija potrdi diagnozo AIH, prikaže aktivnost vnetja in stopnjo fibroze. Za tipični histopatološki izvid, ki govori v prid AIH, je značilno:

- gosta infiltracija limfocitov in plazmatk na meji med portalnim poljem in parenhimom,
- uničenje hepatocitov na periferiji jetrnega režna oziroma interface hepatitis,
- nastanek vezivnega tkiva na mestu uničenja hepatocitov,
- rozete hepatocitov,
- periportalna emperipoleza (prisotnost limfocita v citoplazmi hepatocita) (7, 8).



Slika 1. Pristop za postavitev diagnoze AIH

Tabela 1. Poenostavljen točkovnik za postavitev diagnoze AIH (EASL priporočila 2015) (povzeto po 9)

Poenostavljen točkovnik za postavitev diagnoze AIH		
Avtoprotitelesa*		
ANA ali SMA	titer \geq 1:40	1 točka
	titer \geq 1:80	2 točki
LKM-1	titer \geq 1:40	2 točki
SLA/LP	prisotna	2 točki
Imunoglobulini	povišani	1 točka
IgG ali gamaglobulini	> 1,1-x nad zgornjo mejo	2 točki
Histopatološki izvid jetrne biopsije		
Skladen z AIH		1 točka
Tipičen za AIH		2 točki
Atipičen za AIH		0 točk
Pridruženi virusni hepatitis		
Prisotnost virusnega hepatitisa		0 točk
Odsotnost virusnega hepatitisa		2 točki
Verjetni AIH: \geq 6 točk; definitivni AIH: \geq 7 točk		

Legenda: AIH – avtoimunski hepatitis, ANA- protijedrna protitelesa, LKM-1: protitelesa proti mikrosomalnemu antigenu jeter in ledvic, SLA/LP: protitelesa proti topnim antigenom jeter in trebušne slinavke. *skupno največ dve točki na račun avtoprotiteles

SINDROM PREKRIVANJA

Pri vseh odraslih bolnikih z AIH, kronično vnetno črevesno boleznijo in biokemijskimi spremembami, ki govorijo v prid holestatične bolezni jeter, ter pri vseh otrocih z AIH, je potrebno opraviti magnetno-resonančno holangiopankreatikografijo (MRCP) za izključitev pridruženega primarnega sklerozirajočega holangitisa. Pozitivna protitelesa proti piruvatni dehidrogenazi mitohodrijev – AMA anti-PDH in povišane vrednosti IgM kažejo na možnost sočasnega primarnega biliarnega holangitisa, kar potrdimo z biopsijo jeter. (1, 9)

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Številne akutne in kronične bolezni jeter imajo lahko klinične, biokemijske, histološke in serološke značilnosti, ki se sicer pojavljajo pri AIH. Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti druge avtoimunske bolezni jeter (primarni sklerozirajoči holangitis, primarni biliarni holangitis, IgG4 holangiopatije), virusne hepatitis, genetske bolezni jeter

(Wilsonova bolezen, hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina), z zdravili (npr. nitrofurantoin, minociklin) ali alkoholom povezane poškodbe jeter, granulomatoze, nealkoholni steatohepatitis, celiakijo, itd. Zlasti pri Wilsonovi bolezni, virusnih hepatitisih B, C in E ter pri z zdravili povzročeni poškodbi jeter (DILI) so histopatološke spremembe zelo podobne spremembam pri AIH (8).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja AIH je doseči remisijo, kar pomeni izboljšanje klinične slike, normalizacijo aminotransferaz, celokupnega bilirubina, gamaglobulinov ali IgG ter normalen histopatološki izvid vzorca jeter (9).

Indukcija remisije

Zdravljenje aktivnega hepatitisa začnemo z metilprednizolonom v odmerku 0,5–1 mg/kg telesne teže za dva tedna oziroma do upadanja laboratorijskih izvidov (ALT, IgG), nato odmerek postopoma znižujemo. V kolikor je vrednost bilirubina pod 100 μ mol/L in

ni kontraindikacij (levkopenija, trombocitopenija, nosečnost, dojenje, pomanjkanje tiopurin metiltransferaze, pridružena huda okužba, določena maligna obolenja), običajno po dveh tednih zdravljenja z metilprednizolonom dodamo azatioprin v odmerku 1–2 mg/kg telesne teže. Pri bolnikih z novo odkritim AIH, ki nimajo izrazitejših patohistoloških sprememb (začetna fibroza), se lahko odločimo za zdravljenje s kombinacijo azatioprina (1–2 mg/kg/d) in budezonida v odmerku 3x3mg. Večina budezonida se namreč presnovi ob prvem prehodu skozi jetra, zato so sistemski stranski učinki kortikosteroidov redkejši (9, 10).

10–20 % bolnikov (predvsem mlajši bolniki in bolniki s cirozo ob postavitvi diagnoze) z zgoraj naštetimi zdravili ne doseže remisije, takrat se odločimo za zdravljenje z zdravili drugega reda. Pri bolnikih, ki ne prenašajo azatioprina, je možno zdravljenje z mofetil mikofenolatom. Slednjega ne predpisujemo bolnicam v rodni dobi brez učinkovite kontracepcijske zaščite ali nosečnicam zaradi teratogenega učinka zdravila. Pri nezadovoljivem odzivu na standardno terapijo je sprva smiselno potrditi pravilnost diagnoze AIH in preveriti komplianco bolnikov, sicer pa uvedemo kalcinevrinske inhibitorje (takrolimus, ciklosporin) (10, 11).

Vzdrževalno zdravljenje in remisija

Z remisijo dosežemo izboljšanje simptomov in preprečimo napredovanje fibroze. Po podatkih naj bi okoli 80–90 % bolnikov doseglo kriterije za remisijo znotraj treh let z vzdrževalnim zdravljenjem. Odmelek metilprednizolona postopoma znižujemo do njegove ukinitve, kar običajno traja približno leto dni. Zdravilo izbora za vzdrževanje remisije je azatioprin. Zdravljenje mora trajati vsaj še 24–36 mesecev po normalizaciji laboratorijskih izvidov. Po tem obdobju se opravi jetrna biopsija in glede na izvid se odločimo o prekinitvi zdravljenja. Večja študija na Nizozemskem je pokazala, da potrebuje skoraj 60 % bolnikov ponovno zdravljenje zaradi relapsa bolezni že eno leto po ukinitvi vzdrževalne imunosupresivne terapije, okoli 20 % bolnikov pa ostane v remisiji tudi tri leta po ukinitvi (10).

Presaditev jeter

Bolnike z akutno odpovedjo jeter ali jetrno cirozo z zapleti zdravimo s presaditvijo jeter (10).

ZAKLJUČEK

Klinična slika AIH je raznolika. Diagnozo potrdimo s specifičnimi laboratorijskimi izvidi in s tipičnim patohistološkim izvidom biopsije jeter. Vrednosti IgG niso samo diagnostični marker, uporabljamo ga tudi za spremljanje odziva na zdravljenje. Zdravili prvega izbora sta sistemski kortikosteroid in azatioprin. Budezonid se uporablja le pri bolnikih z novoodkritim AIH, ki še nimajo izrazitejših fibroznih sprememb v jetrnem parenhimu.

Literatura

1. Čajka A, Homan M. Avtoimunske bolezni jeter. *Slov Pediatr.* 2014; 21: 172-180.
2. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013; 382(9902): 1433-44.
3. Oliveira LC, Porta G, Marin ML, et al. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(4): 189-93.
4. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015; 9(2): 187-219.
5. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(3): 208-13.
6. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver.* 2016; 10(2): 177-203.
7. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017; 30(5): 773-783.
8. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015; 33(2): 53-64.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63: 971-1004.
10. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41(6): 617-625.
11. Lammert C, Loy VM, Oshima K, Gawrieh S. Management of difficult cases of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(2): 9.

Z zdravili povzročena jetrna okvara

Sanjo Finderle*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 21–27

Ključne besede: z zdravili povzročena jetrna okvara, prehranska dopolnila, hepatotoksičnost, avtoimunski hepatitis, akutna jetrna odpoved, idiosinkratična ZZPJO

IZVLEČEK

Z zdravili povzročena jetrna okvara (ZZPJO) je najpogostejši razlog za akutno jetrno odpoved v zahodnem svetu. Če izvzamemo paracetamol, so skoraj vse ZZPJO idiosinkratičnega tipa. Do ZZPJO pride pri majhnem številu ljudi, ki prejemajo zdravila. Večinoma gre za imunske pogojene reakcije, ki so posledice genetske predispozicije. Za postavitev diagnoze je potrebno izključiti druge razloge za jetrno okvaro. Antibiotiki so zdravila, ki najpogosteje povzročajo idiosinkratično ZZPJO, v zadnjem času pa opazamo pomemben porast števila jetrnih okvar, ki so posledica jemanja prehranskih dopolnil. Zdravljenje je podporno, temelj je prenehanje jemanja zdravila, ki povzroča okvaro. ZZPJO lahko pripelje do akutne jetrne odpovedi in potrebe po transplantaciji jeter.

UVOD

Z zdravili povzročeno jetrno okvaro (ZZPJO) delimo na intrinzično (direktno, predvidljivo, odvisno od odmerka) in idiosinkratično (nepredvidljivo) (1). Ta prispevek bo osredotočen predvsem na idiosinkratično ZZPJO. V tabeli 1 so navedeni zdravila, ki lahko povzročajo intrinzično ali idiosinkratično ZZPJO (2).

Tabela 1. Zdravila, ki so povezana z intrinzično ali idiosinkratično ZZPJO (2)

Intrinzična okvara	Idiosinkratična okvara	
Amiodaron*	Alopurinol	Lapatinib
Anabolni steroidi	Amiodaron*	Metildopa
Antimetaboliti	Amoksicilin / klavulanska kislina	Minociklin
Ciklosporin	Bosentan	Nitrofurantoin
Heparini**	Dantrolen	Pazopanib
Holestiramin	Diklofenak	Fenitoin
Nikotinska kislina	Disulfiram	Pirazinamid
Paracetamol	Felbamat	Propiltiouracil
Statini*	Fenofibrat	Statini*
Takrin	Flukloksacilin	Sulfonamidi
Valproat	Flutamid	Terbinafin
Zelo učinkovito protiretrovirusno zdravljenje (ang. HAART)	Halotan	Tiklopidin
	Izoniazid	Tolvaptan
	Ketokonazol	Tolkapon
	Leflunomid	Trovafloksacin
	Lizinopril	

*Intrinzični in idiosinkratični tip okvare

**Blag porast alanin aminotransferaze brez zlatenice

*Sanjo Finderle, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

Intrinzična ZZPJO je odvisna od odmerka in se pojavi pri večini posameznikov v nekaj urah do dneh po izpostavitvi zdravilu. Najpogosteje nastane kot posledica hepatotoksičnosti pri jemanju paracetamola. Hepatotoksičnost paracetamola je najpogostejši razlog za akutno jetrno odpoved v Združenih državah Amerike in nekaterih državah Evrope. Paracetamol je tako odgovoren za več kot 50 % akutnih jetrnih odpovedi. Polovica primerov je posledica namerne zastrupitve z enkratnim odmerkom, v polovici primerov pa gre za nenamerno zastrupitev. Do te lahko pride pri posameznikih, ki uživajo višje odmerke paracetamola (4–10 g/dan) več dni zapored. Opisani so tudi primeri, pri katerih je prišlo do akutne jetrne odpovedi pri odmerkih 2–4 g/dan (3, 4). Do akutne jetrne odpovedi pri jemanju nižjih odmerkov lahko pride predvsem zaradi sočasnega jemanja drugih hepatotoksičnih zdravil ali stradanja, nekaterih sistemskih boleznih in kronični zlorabi etanola. Uživanje etanola vpliva na raven CYP2E1 in glutationa. CYP2E1 je glavni encim za razgradnjo paracetamola v reaktivne metabolite, glutation pa je glavni detoksifikacijski dejavnik. V primeru pomembnega izčrpanja glutationa pride do nastanka reaktivnih kisikovih spojin, ki aktivirajo določene metabolne poti, ki v končni fazi privedejo do nekroze hepatocitov (5, 6).

Idiosinkratična ZZPJO ima lahko posledice na več nivojih. Vpliva lahko na posameznikovo zdravje, regulacijo distribucije in uporabe zdravil in razvoj novih zdravil. Klinično se kaže kot bolezen, ki lahko terja hospitalizacijo, pride pa lahko tudi do akutne jetrne odpovedi, ki lahko pripelje do smrti ali transplantacije jeter. Postavitev diagnoze idiosinkratične ZZPJO je težka, saj je incidenca relativno majhna, klinični fenotip je variabilen, poleg tega pa zanjo ne obstajajo specifični biomarkerji.

EPIDEMIOLOGIJA

Točna incidenca ZZPJO ni znana, saj nimamo natančnih podatkov, koliko ljudi dejansko prejema neko zdravilo. Hkrati nimamo na razpolago objektivnega testa za potrditev diagnoze, prav tako pa je težko dokazati vzročno povezanost med jetrno okvaro in

jemanjem zdravila v preteklosti. Dodatna težava je pomanjkanje sistematičnega poročanja o nastalih okvarah. Populacijske raziskave ocenjujejo incidenco ZZPJO na 13,9–19,9 primerov/100.000 ljudi/leto (7, 8).

Podatki iz prospektivnih registrov kažejo, da pride najpogosteje do idiosinkratične ZZPJO pri uporabi antibiotikov. Ameriški DILIN register ocenjuje, da so antibiotiki razlog za ZZPJO pri 45,5 % primerov (9). Druga pogosta zdravila in pripravki so: zeliščni pripravki in prehranska dopolnila (16,1 % - incidenca se je v zadnjih desetih letih pomembno povišala), kardiovaskularna zdravila (9,8 %), zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem (9,1 %), zdravila za raka (5,5 %) in analgetiki (3,7 %) (9). Od antibiotikov povzročča ZZPJO najpogosteje amoksicilin s klavulansko kislino (8–11). V nekaterih azijskih državah je ZZPJO posledica jemanja zeliščnih pripravkov in prehranskih dopolnil kar v 70 % primerov (12).

Največ dokazov o hepatotoksičnosti zeliščnih pripravkov obstaja za rastline, ki vsebujejo pirolizidinske alkaloidne, Navadni vrednik (*Teucrium chamaedris*), *Atractylis gummifera*, Plazeča meta (*Mentha pulegium*), Krvavi mlečnik (*Chelidonium majus*), Kava kava (*Piper methysticum*), Grozdnata svetlika (*Actaea racemos*). Druge rastline in pripravki s pošteno stopnjo dokazov za hepatotoksičnost so še Krezeotsko drevo (*Larrea tridentata*), Sena (*Cassia angustifolia*) in hidroalkoholni izvlečki zelenega čaja in Herbalife® (2).

V zadnjem času je bilo objavljenih več poročil o hepatotoksičnosti prehranskih dopolnil: Lipokinetic®, UPC-1®, Lipoliz® in OxyE-LITE® (2).

ZZPJO je širok pojem, kamor uvrščamo vsako okvaro jeter, ki jo povzročijo zdravila, zeliščni pripravki ali prehranska dopolnila. Okvara obsega celoten spekter od asimptomatskih dvigov vrednosti jetrnih encimov, pa vse do akutne jetrne odpovedi. ZZPJO je v Veliki Britaniji in Združenih državah Amerike najpogostejši razlog za akutno jetrno okvaro (13, 14). V Veliki Britaniji je akutna jetrna odpoved v 57 % posledica

zastrupitve z paracetamolom, v 11 % pa posledica jemanja drugih zdravil. Do akutne jetrne odpovedi pride pri približno 4 % bolnikov z idiosinkratično ZZPJO. Dejavnika tveganja sta ženski spol (70 %) in hepatocelični tip okvare (80 %) (15). Do akutne jetrne odpovedi pride najpogosteje pri uporabi zdravil za tuberkulozo, zeliščnih pripravkih oz. prehranski dopolnilih, nitrofurantoinu, fenitoinu, valporatu in amoksicilinu s klavulansko kislino (15, 16).

V Sloveniji ocenjujejo, da samo Univerzitetni klinični center Ljubljana na leto sprejme na internistične oddelke 1200–1500 bolnikov zaradi neželenih učinkov zdravil. Za njihovo zdravljenje porabimo 2,5–3 milijone evrov letno (17). V UKC Ljubljana so opravili tudi analizo napotitev na internistično urgenco in ocenili, da so neželeni učinki zdravil vzrok za 3,7 % vseh napotitev (18).

RAZDELITEV ZZPJO

Farmakološka terapija je povezana z različnimi spremembami v strukturi in funkciji jeter in žolčnih vodov. Ponavadi gre za akutne spremembe, ki jih prepoznamo s spremembami v testih jetrne funkcije (alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AF), bilirubin, albumin, protrombinski čas (PČ)). Patološki hepatogram lahko spremljajo nespecifični simptomi z razvojem zlatenice. Končna stopnja okvare je akutna jetrna odpoved z razvojem koagulopatije in encefalopatije (2).

ZZPJO je definirana kot: i) ≥ 5 x povišanje ALT nad zgornjo mejo normale, ii) ≥ 2 x povišanje AF nad zgornjo mejo normale (povišanje AF ponavadi spremlja povišanje gama-glutamil transferaze (GGT) v odsotnosti znane kostne patologije, ki lahko poviša AF) ali iii) ≥ 3 x povišanje ALT nad zgornjo mejo normale in sočasno dvakratno povišanje celokupnega bilirubina nad zgornjo mejo normale. Pri pacientih, ki imajo že pred pričetkom zdravljenja povišane vrednosti encimov, vzamemo te vrednosti za izhodiščne vrednosti (2).

Pri idiosinkratični ZZPJO ločimo hepatocelični, holestatski in mešani tip jetrne okvare. Pri hepato-

celičnem tipu okvare je vrednost ALT več kot petkrat povišana nad zgornjo normalno vrednostjo ali pa je razmerje serumske aktivnosti ALT proti AF več kot 5. O holestatskem tipu okvare govorimo, ko je AF več kot dvakrat povišana nad zgornjo normalno vrednostjo ali pa je razmerje serumske aktivnosti ALT proti AF manj kot 2. V primeru, da je razmerje serumske aktivnosti ALT proti AF med 2 in 5, govorimo o mešanem tipu okvare. Bolniki lahko v času trajanja bolezni prehajajo med tipi okvar, za opredelitev tipa okvare uporabimo prvi odvzeti hepatogram, ko posumimo na ZZPJO (2).

Poleg idiosinkratičnega fenotipa ZZPJO poznamo še druge fenotipe. Pri medikamentoznem izpuščaju z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) pride do imunsko pogojene hipersenzitivnosti. Tu najdemo sistemske znake in znake okvare več organskih sistemov. Pri sekundarnem sklerozantnem holangitisu najdemo podobne histološke in/ali slikovne spremembe na magnetni resonančni holangiopankreatografiji kot pri primarnem sklerozantnem holangitisu. Pri granulomatoznem hepatitisu so na histologiji vidni granulomi, ki so posledica izpostavljenosti zdravilu. Pri akutni zamaščenosti jeter pride od ekstenzivne mikrovezikularne steatoze, ki pripelje do akutne jetrne odpovedi. Posledica ZZPJO so lahko tudi nodularna regenerativna hiperplazija, sindrom izginevanja žolčnih vodov in jetrni tumorji (2).

Posebna entiteta ZZPJO je z zdravili povzročeni avtoimunskemu podoben hepatitis. Nekatera zdravila, ki lahko povzročajo ta tip okvare, so nitrofurantoin, minociklin, diklofenak, statini in zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa. V laboratorijskih izvidih poleg povišanih vrednosti aminotransferaz izstopajo visoke vrednosti gama globulinov ter različnih protiteles (ANA, ASMA, IgG, anti-LKM). Ločevanje med z zdravili povzročenim avtoimunskemu podobnim hepatitisom in idiopatskim avtoimunskim hepatitisom (AIH) je težko. Pri ločevanju si pomagamo z izvidom jetrne biopsije in z genetiko. Vemo namreč, da so določeni HLA aleli povezani z idiopatskim avtoimunskim hepatitisom, drugi HLA aleli pa so po-

vezani z ZZPJO, ki se kaže kot avtoimuskemu podoben hepatitis. V primeru, da se jetrna funkcija kljub prenehanju z jemanjem zdravila, ki naj bi povzročal okvaro, ne izboljša, je smiseln poskus zdravljenja s kortikosteroidi. S tem poskusimo preprečiti progres jetrne okvare. Ko dosežemo remisijo, ukinemo kortikosteroide in paciente skrbno spremljamo (2). Pri večini teh pacientov ne pride do relapsa znotraj 3–4 let (19). V kolikor pa je šlo za idiopatski AIH, pride do relapsa pri 63 % pacientov znotraj enega leta in pri 75 % znotraj petih let (20).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Tveganje za ZZPJO je kompleksno in sestavljeno iz več med seboj povezanih dejavnikov. Ameriški DILIN register je ugotovil večjo prevalenco ZZPJO pri ženskah (59 % žensk v primerjavi z 41 % moških) (9). Teh podatkov ni potrdil španski register DILI (49 % žensk v primerjavi z 51 % moških) (15). Možni razlogi za povečano dovzetnost žensk za ZZPJO bi bile lahko razlike v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, razlike zaradi učinkov hormonov, ki imajo za posledico drugačne interakcije z imunomodulacijskimi sredstvi oz. signalnimi molekulami ter razlike v odzivu imunskega sistema na nekatera zdravila in reaktivne presnovke (21). Vztrajno opažamo, da so ženske ponavadi mlajše in pogosteje razvijejo hepatocelularni tip okvare, moški pa so ponavadi starejši in razvijejo holestatski tip okvare (9). Ženske tudi sicer pogosteje zbolijo za idiopatskim AIH. Okvara je pri ženskah lahko povezana s hujšim potekom bolezni. Ženske imajo večje tveganje za razvoj ZZPJO pri uporabi nitrofurantoina in minociklina (2).

Starostniki imajo večje tveganje za razvoj ZZPJO. To pripisujemo povečani stopnji predpisovanja zdravil (2).

V splošnem velja, da sta večji odmerek zdravil in daljše trajanje zdravljenja bolj nevarna za razvoj ZZPJO. V španskem registru je 77 % bolnikov z idiosinkratičnim tipom ZZPJO prejelo zdravila v dnevni odmerkih ≥ 50 mg (22). Po podatkih Švedskega registra je 90 % bolnikov, ki so potrebovali presaditev jeter, uživalo zdravila v dnevni odmerkih

≥ 50 mg. Daljši čas zdravljenja (135 ± 31 dni v primerjavi s 53 ± 3 dni, $p < 0.0001$) je bil povezan z večjo morbidieteto in mortaliteto (23, 24).

Še vedno ne vemo, ali pridružene jetrne bolezni povečajo tveganje za razvoj idiosinkratične ZZPJO. V ameriškem DILIN registru je imelo 10 % bolnikov z ZZPJO že znano bolezen jeter, večinoma sta bila to kronična okužba z virusom hepatitisa C in nealkoholna zamaščenost jeter. Za to skupino je bilo značilno, da so imeli hujšo jetrno okvaro in večjo celokupno smrtnost (16 % proti 5,2 %, $p < 0,001$), čeprav so imeli podobno smrtnost zaradi okvare jeter (57 % proti 46 %, $p = 0,5$). Višja celokupna smrtnost pri tistih z znano boleznijo jeter, bi lahko bila tudi posledica višje prevalence pridruženih obolenj, zlasti sladkorne bolezni (38 % proti 23 %, $p = 0,004$) (9).

Znano je, da prekomerno pitje alkohola in dejavniki tveganja za razvoj nealkoholne zamaščenosti jeter povečajo tveganje za toksičnost metotreksata za tri do štirikrat (25).

Nekatere raziskave so pokazale, da imajo bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C trikrat večje tveganje za razvoj ZZPJO ob uporabi protiretrovirusnih zdravil (26).

PATOGENEZA

Patogeneza idiosinkratične ZZPJO ni znana. Najverjetneje gre za zapleteno interakcijo med zdravilom (odmerek, trajanje zdravljenja, metabolizem zdravila v jetrih, lipofilnost) in dejavniki gostitelja (starost, spol, genetski polimorfizmi). Zdravilo lahko tvori reaktivne metabolite, ki sprožijo ZZPJO. Poleg aktivacije nespecifičnih vnetnih procesov igra pri idiosinkratični ZZPJO vlogo tudi pridobljena imunost, verjetno v povezavi z genetsko predispozicijo. Interakcija med metaboliti in celičnimi proteini privede do nastanka neoantigenov (haptenov) oz. proteinskih kompleksov, ki postanejo tarča imunskega sistema, kar vodi v disregulacijo imunskega sistema in nastanka specifičnih in nespecifičnih avtoprotiteles (27).

PROGNOZA

Pri veliki večini bolnikov z ZZPJO pričakujemo, da se bo po prenehanju jemanja zdravila jetrna funkcija popolnoma popravila. V Ameriškem DILIN registru so pri 70 % bolnikov zabeležili pojav zlatenice, večina bolnikov je okrevala popolno, pri 17 % je prišlo do razvoja kronične ZZPJO (definirana kot vztrajanje patološkega hepatograma > 6 mesecev), 10 % bolnikov pa je potrebovalo transplantacijo jeter oz. so umrli. Smrtnost je v prisotnosti Steven-Johnson-ovega sindroma narasla na 44 % (9).

V splošnem velja, da ima hepatocelični tip okvare slabšo prognozo kot holestatski ali mešani. Ti bolniki pogosteje potrebujejo transplantacijo jeter (6,2 % proti 2,9 %, $p < 0,001$) ali umrejo (9 % proti 4 %, $p < 0,001$) (9). Tudi bolniki z ZZPJO, ki je posledica jemanja prehranskih dopoln, pogosteje potrebujejo jetrno transplantacijo kot tisti, pri katerih je prišlo do okvare ob jemanju zdravil (13 % proti 3 %, $p < 0,05$) (28).

Eno izmed najstarejših prognostičnih orodij (Hy-jevo pravilo) pravi, da je pri hepatoceličnem tipu okvare v primeru povišanja bilirubina za več kot 3-krat nad zgornjo normalno vrednostjo, tveganje za smrt okoli 10 % (razpon 5–50 %) (29).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Za postavitev diagnoze idiosinkratične ZZPJO nimamo na voljo specifičnih diagnostičnih testov ali biomarkerjev. Diagnozo se postavi po izključitvi drugih jetrnih boleznih, oceniti moramo časovno povezavo med uporabo zdravila in nastankom patoloških jetrnih testov. Včasih si lahko pomagamo tudi z značilno klinično sliko, ki je posledica jemanja zdravila, ocenimo pa tudi izboljšanje jetrnih testov po prenehanju jemanja zdravila. Ponoven pričetek jemanja zdravila je redko indiciran. Obstajajo tudi različna orodja za oceno vzročnosti povezave med zdravilom in ZZPJO. Najbolj uporabljeno orodje je Roussel Uclaf Causality Assessment Method, ki pa ima svoje pomanjkljivosti (30).

Pri sumu na ZZPJO moramo izključiti virusne hepatitis (hepatitis A, B, C in E), ki so najpogostejši razlog za nastanek patološkega hepatograma). Občasno testiramo bolnike tudi na okužbo s citomegalovirusom, Epstein-Barr virusom in herpes virusom. Ta testiranja opravimo vedno ob prisotnosti ekstrahepatičnih manifestacij kot so izpuščaji, limfadenopatija in prisotnost atipičnih limfocitov v krvnem razmazu (2).

Pri hepatoceličnem tipu okvare je obvezno testiranje tudi na avtoprotitelesa in imunoglobuline G. Kljub temu je ločevanje med idiopatskim AIH in med z zdravili povzročenim avtoimunskemu podobnem hepatitisu težko (2).

Izključiti moramo tudi druge bolezni kot so alkoholni hepatitis, nealkoholna zamaščenost jeter, primarni biliarni holangitis, primarni sklerozantni holangitis, ishemični hepatitis in benigno/maligno biliarno obstrukcijo. Pri vseh bolnikih, ki so mlajši od 40 let, je potrebno izključiti tudi Wilsonovo bolezen (2).

Ker je ZZPJO diagnoza izključitve, moramo pri vseh bolnikih opraviti eno izmed slikovnih preiskav za prikaz jeter. Izgled jeter je pri ZZPJO po navadi normalen. Pri bolnikih s klinično sliko hepatitisa (utrujenost, slabost, nelagodje v trebuhu, hepatocelični tip okvare) je tako po navadi dovolj ultrazvok trebuha. Pri močnejši bolečini v trebuhu in/ali holestatskem tipu okvare, po navadi naredimo računalniško tomografijo ali magnetno resonančno holangiografijo. Pomembno pa se je zavedati, da lahko tudi pri bolnikih z ZZPJO najdemo morfološke spremembe jetrnega parenhima in žolčnih vodov (2).

Jetрна biopsija je sestavni del preiskovalnih metod pri postavitvi diagnoze parenhimskih boleznih jeter. Kadar lahko postavimo diagnozo neinvazivno, jo redko opravimo. Ob sumu na ZZPJO se lahko jetrna funkcija izboljša takoj po prenehanju jemanja vzročnih zdravil. Klinični potek je lahko sam po sebi dovolj informativen in je del ocene vzročnosti pri ZZPJO. Kljub temu, da ZZPJO deli klinične značilnosti z drugimi jetrnimi boleznimi, lahko včasih biopsija zagotovi dodatne informacije in pomaga pri

postavitvi natančne diagnoze. Jetrno biopsijo največkrat opravimo, kadar sumimo na ZZPJO, serološki testi pa kažejo, da bi lahko šlo za idiopatski AIH (2). V 9 % primerov ZZPJO kljub natančni diagnostiki ne moremo ločiti od AIH, 9 % vseh AIH pa je sproženih z zdravili (31, 32). V obeh primerih govorimo o z zdravili povzročenem avtoimunskemu podobnem hepatitisu (2).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje večine oblik ZZPJO je podporno in zahteva spremljanje kliničnega stanja in laboratorijskih vrednosti. Prvi korak je prenehanje z jemanjem zdravila, v večini primerov nato pride do spontanega izboljšanja v delovanju jeter. Izboljšanje jetrne funkcije po ukinitvi terapije je tudi eden izmed pomembnih kriterijev za oceno povezave med zdravilom in ZZPJO. Do popolnega oz. skoraj popolnega izboljšanja oz. izzvenenja ZZPJO pride po navadi v nekaj dneh oz. tednih. Zavedati se je potrebno, da ni nujno, da se jetrna okvara popravi takoj po ukinitvi zdravila, prehodno lahko pride celo do poslabšanja okvare. Ponovna uvedba tega zdravila ni priporočljiva, razen v zelo redkih primerih in pod skrbnim nadzorom. Vsi bolniki z zlatenico potrebujejo aktivno spremljanje s pogostimi kontrolami hepatograma. Bolnike z znaki akutne jetrne odpovedi (encefalopatija in/ali koagulopatija) moramo hospitalizirati (2).

Za nekatera zdravila, ki povzročajo ZZPJO, obstaja specifično zdravljenje, ki lahko izboljša jetrno okvaro. Pri valproatu uporabimo L-karnitin. N-acetilcistein (NAC) se uporablja pri zastrupitvi s paracetamolom. Nekateri raziskave kažejo, da uporaba NAC zgodaj v poteku akutne jetrne odpovedi (encefalopatija gradus I-II) zaradi idiosinkratične ZZPJO zmanjša smrtnost in potrebo po transplantaciji jeter. Bolnike z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo kriterije King's College, zdravimo s transplantacijo jeter. Z zdravili povzročen avtoimunskemu podobni hepatitis se po navadi odzove na zdravljenje s kortikosteroidi (2).

ZAKLJUČEK

ZZPJO obsega celoten spekter najdb. Bolniki so lahko asimptomatski, lahko pa pride do akutne jetrne odpovedi. V zahodnem svetu sta najpogostejša razloga za akutno jetrno odpoved zastrupitev s paracetamolom in idiosinkratična ZZPJO. Idiosinkratična ZZPJO je diagnoza izključitve, najpogosteje jo povzročajo antimikrobna zdravila, v zadnjem času pa opažamo pomemben porast okvar, ki so posledica jemanja prehranskih dopolnil. Temelj zdravljenja je prenehanje jemanja zdravila in podporna terapija. Bolnike z akutno odpovedjo jeter lahko zdravimo s presaditvijo jeter.

Literatura

1. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004.;38 Suppl 2:S44–48.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel: Chair., Panel members, EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019.;70(6):1222–61.
3. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology.* 2004.;40(1):23–6.
4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, idr. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005.;42(6):1364–72.
5. Saito C, Lemasters JJ, Jaeschke H. c-Jun N-terminal kinase modulates oxidant stress and peroxynitrite formation independent of inducible nitric oxide synthase in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010.;246(1–2):8–17.
6. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr.* 2018.;18(1):19–30.
7. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, idr. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002.;36(2):451–5.
8. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013.;144(7):1419–25, 1425.e1-3; quiz e19–20.
9. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, idr. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015.;148(7):1340–1352.e7.
10. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* Jul 2004;2004.;58(1):71–80.

11. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, idr. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005.;129(2):512–21.
12. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, idr. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012.;107(9):1380–7.
13. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013.;369(26):2525–34.
14. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis*. 2003.;23(3):217–26.
15. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, idr. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014.;147(1):109–118.e5.
16. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010.;52(6):2065–76.
17. Markovič S. Kako lahko preprečimo nezaželene učinke zdravil? *Zdrav Vest*. 2010.;79(4):307–10.
18. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravi. *Zdravniški Vestnik*. 2010.;79(4).
19. Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, Grondal G, Gudbjörnsson B, Olafsson S. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Response to Corticosteroids and Lack of Relapse After Cessation of Steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017.;15(10):1635–6.
20. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010.;16(8):934–47.
21. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014.;33(9):928–39.
22. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, idr. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009.;49(6):2001–9.
23. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008.;47(6):2003–9.
24. Björnsson E, Davidsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009.;50(3):511–7.
25. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, idr. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007.;46(6):1111–8.
26. Chien J-Y, Huang R-M, Wang J-Y, Ruan S-Y, Chien Y-J, Yu C-J, idr. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010.;14(5):616–21.
27. Chitturi S, Teoch N, Farrel G. *Hepatic Drug Metabolism and Liver Disease Caused by Drugs*. V: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th edition. Saunders; 2015. str. 1442–77.
28. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, idr. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014.;60(4):1399–408.
29. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Drugs*. 1978.;16(1):25–45.
30. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993.;46(11):1323–30.
31. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, idr. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010.;51(6):2040–8.
32. Licata A, Maida M, Cabibi D, Butera G, Macaluso FS, Alessi N, idr. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2014.;46(12):1116–20.

Okvare jeter pri zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo

Saša Golob*¹, David Drobne^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 28–31

Ključne besede: Hepatotoksičnost, kronična vnetna črevesna bolezen, patološki jetrni testi, aminosalicilati, tiopurini, metotreksat, biološka zdravila

IZVLEČEK

Večina zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni je potencialno hepatotoksičnih. Mehanizem poškodbe je kompleksen in obsega direktno toksičnost, imunsko posredovano poškodbo ali pa poslabšanje že obstoječe jetrne bolezni. Pri kar 30 % bolnikov lahko beležimo povišane vrednosti jetrnih encimov, ki pa večinoma niso klinično pomembne. Ob višjih vrednosti ali če patološki hepatogram vztraja, je potrebno zdravlilo ukiniti, specifično zdravljenje pa je le redko potrebno. Za dokončno diagnozo redkejših vzrokov (granulomatozni hepatitis, nodularna regenerativna hiperplazija) je navadno potrebna biopsija jeter. Pri zdravljenju s tiopurini ali metotreksatom so potrebne redne laboratorijske kontrole hepatograma, pred uvedbo bioloških zdravil pa moramo izključiti okužbe z virusnimi hepatitis.

UVOD

Hepatobiliarna prizadetost je pogosta ekstraintestinalna manifestacija kronične vnetne črevesne bolezni in ne korelira vedno s črevesno aktivnostjo bolezni. Pojavnost je pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni podobna (1).

Patološke jetrne teste opazamo pri kar 30 % bolnikov. S kronično vnetno črevesno boleznijo najbolj specifično povezan je primarni sklerozirajoči holangitis, med tem ko je nealkoholna zamaščenost jeter najpogostejša (2). Prizadetost jeter je lahko del bolezni kronične črevesne vnetne bolezni ali pa posledica toksičnosti zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju. V prispevku se bomo osredotočili predvsem na slednje, ki so nekoliko manj poznane in manj pogosto opisane v literaturi.

Z ZDRAVILI POVZROČENA OKVARA JETER PRI KRONIČNI VNETNI ČREVESNI BOLEZNI

Velika večina zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni je potencialno hepatotoksičnih, a so resni neželeni učinki relativno redki.

Aminosalicilati (sulfasalazin in mesalazin)

Preobčutljivost na sulfasalazin lahko v redkih primerih privede do akutne jetrne odpovedi, ki se klinično kaže z vročino, hepatomegalijo, limfadenopatijo, hiperbilirubinemijo in povečanimi transaminazami (1, 3). Dobro dokumentiran je tudi pojav granulomatoznega hepatitisa ob zdravljenju s sulfasalazinom.

*Saša Golob, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sasagolob91@gmail.com

Bolniki so večinoma asimptomatski, potek pa je navadno benignen. V laboratorijskih izvidih pride do porasta alkalne fosfataze, pri nekaterih tudi do blagega porasta transaminaz. Zdravljenje je redko potrebno.

Po podatkih študijskih raziskav naj bi do 2 % bolnikov na mesalazinu imelo patološke teste jetrne funkcije, ki pa večinom niso klinično pomembni (1, 2).

Neposredna toksičnost mesalazina lahko povzroči akutni ali pa kronični hepatitis, ki se navadno pojavi od 6. dne do 1 leta po začetku zdravljenja. Le ta je izjemno redek, zato redne kontrole hepatograma ob zdravljenju niso potrebne (4).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi lahko ob dolgotrajnejši rabi v večjih odmerkih, pri pacientih z metaboličnim sindromom, spodbudijo nastanek nealkoholnega steatohepatitisa (2).

Tiopurini

Azatioprin in 6-merkaptopurin se v telesu spremenita v aktivna metabolita 6-MMP (metilmerkaptopurin) in 6-TG (tiogvanin). Koncentracija 6-TG dobro korelira s terapevtsko učinkovitostjo zdravila, visoka koncentracija 6-MMP ($> 5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ eritrocitov) pa je odgovorna za pojav hepatotoksičnosti. Razmerje med nivoji 6-MMP in 6-TG določa encim tiopurin metil transferaze (TPMT), katerega aktivnost je odvisna od genotipa (5). V kolikor so nivoji 6-MMP previsoki, lahko v terapijo dodamo alopurinol, ki zniža koncentracijo 6-MMP ter zviša koncentracijo 6-TGN, ob tem pa je potrebno znižati odmerek tiopurinov na 25 %–50 %, saj lahko sicer pride do hude mielosupresije. Taka konstalacija metabolitov je podobna metabolizmu tiogvaninov in v 5 % povezana s pojavom nodularne regenerativne hiperplazije. Za dokončno diagnozo je potrebna jetrna biopsija, ki jo opravimo, če kljub prekinitvi zdravljenja vztrajajo povišani testi jetrne funkcije ali so prisotni znaki portalne hipertenzije (6).

Pojav hepatotoksičnosti v literaturi variira od 3–10 % in je večji ob sočasnem uživanju kortikosteroidov (7). Priporočene so redne kontrole hepatograma po uvedbi in ob vsaki spremembi odmerka zdravila (na dva tedna do stabilizacije odmerka, nato vsake 3–4 mesece). V primeru večjih odstopanj v hepatogramu je potrebno znižanje odmerka. V kolikor ne pride do normalizacije jetrnih encimov je potrebno z zdravljenjem prenehati. Za razliko od hepatotoksičnosti, pa pojav pankreatitisa in veno-okluzivne bolezni po jemanju tiopurinov, ni odvisen od doze zdravila, zato je potrebno v primeru zlatenice in hudih bolečin v trebuhu z zdravljenjem prekiniti (2).

Metotreksat

Metotreksat se vpleta v sintezo DNA in RNA ter s tem zavira aktivacijo in proliferacijo T-limfocitov. Metaanalize so pokazale porast transaminaz pri 10 % bolnikov. Te so bile navadno manj kot 2x nad zgornjo mejo normalnih vrednosti in pri večini je prišlo do spontanega upada (2). Po uvedbi zdravila spremljamo hepatogram (in elektrolite, hemogram) na 4 tedne, nato na 2–3 mesece (1).

Biološka zdravila

Zaviralci TNF-alfa (infliximab, adalimumab, golimumab) so monoklonska protitelesa, ki se uporabljata za indukcijo in vzdrževanje remisije pri na kortikosteroide rezistentni ali od kortikosteroidov odvisni bolezni. Pred pričetkom zdravljenja je pri vseh bolnikih potrebno izključiti okužbo z virusom hepatitisa B in C, saj lahko zdravljenje privede do reaktivacije okužbe. V primeru aktivne okužbe (HBsAg+, PCR zaznaven) je vedno potrebno zdravljenje, saj sicer lahko po uvedbi zaviralcev TNF-alfa pride do zagona virusnega hepatitisa. V primeru prebolele okužbe (HBsAg -, anti-HBcAg +) z virusom hepatitisa B se odločamo individualno (največkrat glede na prisotnost/odsotnost anti-HBsAg protiteles) za profilaktično uvedbo protivirusne terapije, saj le redko zaviralci TNF-alfa sprožijo reaktivacijo virusnega hepatitisa (2).

Pri do 6 % bolnikov pride do povišanih vrednosti transaminaz, ki se v večini spontano normalizirajo. Vse bolj prepoznana oblika hepatocelularne poškodbe je tudi z zaviralci TNF-alfa sprožen avtoimunski hepatitis. Le ta navadno po ukinitvi zaviralcev TNF-alfa in kortikosteroidni terapiji izzveni (1). Izjemno redka, a potencialno usodna komplikacija zdravljenja z zaviralci TNF-alfa, navadno v kombinacijski terapiji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, je pojav hepatospleničnega T-celičnega limfoma. Ta se pojavi pri mladih moških, zato se pri teh bolnikih izogibamo kombinaciji zaviralcev TNF-alfa s tiopurini (2, 8).

Vedolizumab je anti-integrinsko protitelo, ki deluje izključno v črevesju. Le ta po do sedaj znanih podatkih, ne povzroča hepatotoksičnosti (2).

KLINIČNA PRIMERA

1. 33-letnemu bolniku smo ob ugotovitvi ulceroznega pankolitisa uvedli mesalazin, dve leti kasneje pa zaradi neobvladane bolezni še azatioprin. Že pred uvedbo azatioprina je imel bolnik občasno blago povišane vrednosti alkalne fosfataze in gama-GT. Po uvedbi azatioprina so vrednosti obeh encimov še nadaljnje porastle, dodatno pa smo beležili še porast ALT. Metaboliti

azatioprina so bili znotraj referenc. Zaradi vztrajanja patoloških jetrnih testov tudi po ukinitvi azatioprina smo opravili magnetno resonančno holangio-pankreatikografijo (MRCP), ki pa je pokazala, da gre pri bolniku za več pomembnih zožitev žolčevodov. S tem je bila potrjena diagnoza primarni sklerozirajoči holangitis.

Zaključek: Pri bolniku ni šlo za hepatotoksičnost azatioprina, ampak za prvo manifestacijo primarne jetrne bolezni, ki je bila ugotovljena med zdravljenjem ulceroznega kolitisa.

2. 25-letni bolnici s Crohnovo boleznijo smo uvedli azatioprin. Po uvedbi zdravila je prišlo do delnega izboljšanja klinične slike, posledično je bolnica tudi pridobila 10 kg na telesni teži. Ugotovili smo patološki hepatogram, šlo je za zmerno povišanje obeh transaminaz, alkalna fosfataza pa je bila normalna. Posumili smo bodisi na pojav steatoze jeter ob porastu telesne teže ali pa na stranski učinek azatioprina. Metaboliti azatioprina so potrdili t.i. TPMT shunt – stanje, kjer bolniki azatioprin metabolizirajo predvsem v smeri hepatotoksičnega MMP (ki je bil močno povišan) namesto v smeri aktivnega metabolita 6-TG (ki je bil pod zaželenim območjem). Po modifikaciji terapije

Tabela 1. Zdravila in okvara jeter (povzeto po (2))

ZDRAVILO	MEHANIZEM DELOVANJA	KLINIČNA SLIKA JETRNE OKVARE
Aminosalicilati	1. Preobčutljivost 2. Direktna toksičnost 5-ASA	Holestaza Granulomatozni hepatitis
Kortikosteroidi	Oksidativna hepatotoksičnost	Steatoza jeter
Tiopurini	1. Toksičnost zaradi intracelularnega kopičenja metabolitov 2. Poškodba vaskularnega endotelija	Asimptomatsko povišanje transaminaz Hepatitis Nodularna reaktivna hiperplazija s portalno hipertenzijo Holestaza
Metotreksat	Intracelularna hepatotoksičnost metabolita ob dolgotrajnem zdravljenju	Asimptomatsko povišanje transaminaz Steatoza Fibroza, Ciroza
Zaviralci TNF-alfa	Vmešavanje v aktivnost TNF- α sproži avtoimunski hepatitis, holestazo in direktno hepatocelularno nekrozo.	Reaktivacija kroničnega hepatitisa B in C Z zdravili povzročen avtoimunski hepatitis
Kombinacija zaviralcev TNF-alfa in tiopurinov	Neznano	Hepatosplenični T-celični limfom

(znižanje odmerka azatioprina na 50 % in dodatek alopurinola) se je hepatogram normaliziral, vrednosti hepatotoksičnega MMP so padle pod mejo detekcije, 6-TG pa je porastel v referenčno območje.

Zaključek: pri bolnici je šlo za hepatotoksičnost azatioprina zaradi TPMT-shunta, ki ga najdemo pri do 20 % bolnikov. O TPMT shuntu govorimo kadar je razmerje med 6-MMP in 6-TG > 11.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo je pogosto pridružena prizadetost jeter, ki se lahko kaže z različno klinično sliko. Lahko je posledica ekstraintestinalne manifestacije bolezni ali pa z zdravili povzročene okvare. Najpogosteje pride do patoloških jetrnih testov, zato so potrebne redne laboratorijske kontrole pri zdravljenju s temi zdravili. Ob višjih vrednostih je potrebno zdravilo ukiniti, vedno pa je potreben tudi razmislek, če je morda pri bolniku prišlo do manifestacije primarne jetrne bolezni, ki pogosto spremljajo kronično vnetno črevesno bolezen.

Literatura

1. Hirten R, Sultan K, Thomas A, Bernstein ED. Hepatic manifestations of non-steroidal inflammatory bowel disease therapy. *World J Hepatol.* 2015; 7(27): 2716-28.
2. Shah NJ, Gupta NK, Borg BB. A review of liver disorders in inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Case Rep Rev.* 2017; 3(7): 1-11.
3. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J.* 2006; 47: 237-239.
4. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002; 51: 536-539.
5. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(37): 4166-73.
6. Seinen ML, van Asseldonk DP, Boer NK, Bouma G, van Nieuwkerk CM, et.al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in patients with IBD treated with Allopurinol-Thiopurine combination therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 448-452.
7. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 22: 775-782.
8. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 511-522.

Metabolne bolezni jeter

Jurij Hanžel*, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 32–37

Ključne besede: *hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina, Wilsonova bolezen*

IZVLEČEK

Metabolne bolezni jeter so redke, njihova klinična slika pa lahko v veliki meri posnema druge jetrne bolezni, zato jih moramo aktivno iskati. Pri odraslih so najpomembnejše metabolne bolezni jeter hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina in Wilsonova bolezen. V prispevku predstavlja nekatera pogosta napačna prepričanja o teh boleznih in podajava pravilne razlage.

UVOD

Posamezne prirojene metabolne motnje so sicer redke, a so zaradi svoje številčnosti vendarle sorazmerno pogoste, ocenjujejo, da je njihova prevalenca 50 primerov na 100 000 prebivalcev (1). Te motnje pogosto prizadenejo jetra, kjer se v odsotnosti ključnih encimov, prenašalcev ali regulatornih beljakovin kopičijo substrati, ki privedejo do klinično izražene bolezni. Klinična slika metabolnih bolezni jeter je raznolika in lahko v marsičem posnema druge vzroke jetrnih bolezni, zato moramo na to diferencialno diagnostično možnost pomisliti in jo aktivno iskati. Številne redke metabolne bolezni jeter se klinično izrazijo že v otroštvu, pri odraslih pacientih pa so najpomembnejše hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina in Wilsonova bolezen.

Omenjene bolezni so sistematično predstavljene v nedavnih preglednih člankih (2–4), v pričujočem prispevku pa se osredotočava na nekatera napačna prepričanja o teh obolenjih, ki lahko privedejo do napak v obravnavi.

Napaka 1: Povišane vrednosti feritina so indikacija za genetsko testiranje za hereditarno hemokromatozo

Sum na hereditarno hemokromatozo postavimo ob zvišanih vrednostih feritina in saturaciji transferina (količnik med serumsko koncentracijo železa in totalno vezavno kapaciteto za železo [TIBC], izražen v odstotkih) nad 45 % (5). Pozitivna napovedna vrednost teh dveh laboratorijskih odstopanj za diagnozo hereditarne hemokromatoze ne presega 20 %.

Hiperferitinemija je nespecifična najdba, pri približno 90 % bolnikov odkrijemo vsaj enega od naslednjih vzrokov, ki niso povezani s hemokromatozo: vnetje (korelacija z vrednostmi CRP), maligni tumorji, metabolni sindrom, nealkoholna zamaščenost jeter in kronično uživanje alkohola. Po ocenah iz raziskav je feritin povišan pri skoraj dveh tretjinah bolnikov z alkoholno boleznijo jeter (6). Pri bolnikih z alkoholno boleznijo jeter so vrednosti feritina sicer praviloma nižje kot pri bolnikih s hemokromatozo

*Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

(300–500 µg/L proti 1000–10 000 µg/L), podoben trend opazimo tudi pri saturaciji transferina (20–60 % proti 60–100 %). Kljub temu je pozitivna napovedna vrednost saturacije transferina nad 60 % za diagnozo hemokromatoze 40 %, koncentracije feritina nad 1000 µg/L pa 50 %.

Genetsko testiranje za hereditarno hemokromatozo torej opravimo le pri bolnikih, pri katerih smo z anamnezo, kliničnim pregledom ter laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami izključili druge možne vzroke povišanega feritina in ki imajo ob dveh ločenih odvzemih krvi saturacijo transferina večjo od 45 %.

Napaka 2: Patološko kopičenje železa v jetrih se razvije pri vseh mutacijah gena HFE

S konvencionalnim genskim testiranjem za hereditarno hemokromatozo lahko dokažemo nekatere najpogostejše mutacije v genu HFE, in sicer zamenjavo cisteina za tirozin na mestu 282 (C282Y), zamenjavo histidina za asparaginsko kislino na mestu 63 (H63D) ter zamenjavo serina za cistein na mestu 65 (S65C). Homozigotno stanje za mutacijo C282Y potrди diagnozo hereditarne hemokromatoze, medtem ko sta pri interpretaciji drugačnih genotipov potrebna previdnost in razmislek o alternativnih diagnozah.

Prisotnost drugih mutacij (sestavljene heterozigot C282Y/H63D, homozigot H63D) sama po sebi namreč ne zadostuje za klinično pomembno kopičenje železa v jetrih. Možen vzrok so mutacije v genu HFE, ki jih z rutinskim testiranjem ne moremo dokazati. Lahko gre tudi za redko obliko hemokromatoze, povezano z mutacijami v drugih genih, za katere testiranje še ni široko dostopno (npr. feroportinska bolezen, juvenilna hemokromatoza, mutacije v transferinskem receptorju 2, aceruloplazminemija). Vseskozi moramo razmišljati tudi o morebitnih sekundarnih vzrokih kopičenja železa v jetrih, kot so ciroza, virusni hepatitis, uživanje alkohola in obremenitev z železom zaradi transfuzij. Za dokaz

obremenitve z železom in izključitev alternativnih diagnoz, zato v teh primerih praviloma opravimo jetrno biopsijo.

Napaka 3: Venepunkcije so učinkovita terapija zunajjetrne prizadetosti pri hereditarni hemokromatozi

Po začetku venepunkcij lahko regres jetrne fibroze pričakujemo pri skoraj dveh tretjinah bolnikov, izboljšanja ni le pri bolnikih z razvito jetrno cirozo ob diagnozi (5). Vpliv venepunkcij na zunajjetrno prizadetost je slabše podprt z dokazi in vse prej kot enoznačen. Podatki glede presnovne urejenosti sladkorne bolezni po začetku venepunkcij si med seboj nasprotujejo – izboljšanje so dokazali predvsem v raziskavah z manjšim številom preiskovancev (7). Podobno nejasen je tudi vpliv venepunkcij na kardiomopatijo v sklopu hemokromatoze. Venepunkcije dokazano odpravijo hiperpigmentacijo kože, medtem ko na artralgiijo nimajo vpliva (5).

Napaka 4: Normalna serumska koncentracija alfa-1-antitripsina izključuje njegovo pomanjkanje

Alfa-1-antitripsin je reaktant akutne faze in lahko ob vnetju poraste tudi pri bolnikih s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina, vendar praviloma ne doseže spodnje meje normale (0,9 g/L), se ji pa lahko približa. Zlati standard za dokaz pomanjkanja alfa-1-antitripsina je zato specializirana oblika elektroforeze, izoelektrično fokusiranje, s katerim natančno opredelimo fenotip pri posameznem bolniku (3).

Napaka 5: Nadomeščanje alfa-1-antitripsina je učinkovito pri jetrni prizadetosti

Patogenezi jetrne in pljučne prizadetosti v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina sta povsem različni. Če poenostavimo, se emfizem pljuč razvije zaradi delovanja proteaz, ki bi jih sicer inaktiviral alfa-1-antitripsin, vzrok za jetrno prizadetost pa je patološko kopičenje mutiranih oblik beljakovine v endoplazmatskem retikulumu hepatocitov (8). Eksogeno na-

domeščanje alfa-1-antitripsina, zbranega iz plazme zdravih darovalcev, je pokazalo določeno mero učinkovitosti pri zdravljenju pljučne prizadetosti. Zaradi različnih patofizioloških mehanizmov si terapevtske koristi od nadomeščanja pri jetrni bolezni ne moremo obetati. Zdravljenje jetrne bolezni pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina tako ostaja izključno podporno, indikacije za presaditev so enake kot pri cirozi zaradi drugih vzrokov.

Razvoj učinkovin za zdravljenje jetrne prizadetosti v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina se osredotočajo na mehanizme znotrajcelične razgradnje napačno zviti beljakovin. V živalskih modelih se je izkazal antiepileptik karbamazepin, ki je preprečil kopičenje alfa-1-antitripsina v jetrih in zavrl razvoj jetrne fibroze (9). Na podlagi teh obetavnih rezultatov so nato zasnovali randomizirano raziskavo pri ljudeh (NCT01379469), ki pa kljub začetku leta 2012 in načrtovani vključitvi 30 pacientov še ni zaključena, njeni izsledki pa niso bili objavljeni niti v obliki povzetka. Četudi bodo njeni rezultati negativni, pa je dokaz tega terapevtskega koncepta v živalskih modelih spodbudil preizkušanje že registriranih učinkovin, kot sta litij in sirolimus, za doseganje istega cilja v živalskih modelih. Preučujejo tudi možnost utišanja izražanja alfa-1-antitripsina z uporabo kratkoverižnih molekul RNA (8).

Napaka 6: Jetra so prizadeta le pri fenotipu PiZZ

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina je heterogena bolezen, kar je vsaj v določeni meri pogojeno s številnimi različnimi fenotipi, ki jih opredelimo z izoelektričnim fokusiranjem. Glede na hitrost potovanja po elektroforetskem gelu jih označimo s črkami. Glede na plazemsko koncentracijo alfa-1-antitripsina in njegovo funkcijsko sposobnost tako ločimo štiri glavne skupine:

- fenotip MM ima normalno koncentracijo in funkcijo alfa-1-antitripsina;
- pri fenotipih ZZ in SS je koncentracija alfa-1-antitripsina močno znižana. Bolniki s fenotipoma SZ in ZZ zbolevajo za jetrno in pljučno boleznijo, s fenotipom SS pa le za pljučno boleznijo;

- koncentracija alfa-1-antitripsina je normalna, vendar je afunkcionalen. Ti bolniki le redko zbolevajo za jetrno boleznijo;
- popolna odsotnost alfa-1-antitripsina z neznavnimi plazemskimi koncentracijami. Pri teh bolnikih je pljučna bolezen najhujša, jetra pa niso prizadeta.

Jetrna prizadetost se torej pojavlja pri fenotipih SZ in ZZ. Kljub prisotnosti alela S jetra pri fenotipu SS niso prizadeta, saj je za škodljivo polimerizacijo S-oblike v jetrih nujno potrebna še Z-oblika (3). Fenotip MZ sam po sebi načeloma ne zadostuje za prizadetost jeter, zato moramo ob sumu na jetrno bolezen in dokazanem fenotipu MZ opraviti obsežno dodatno diagnostiko za izključitev drugih vzrokov.

V nedavni metaanalizi so povzeli podatke o bolnikih s presaditvijo jeter zaradi pomanjkanja alfa-1-antitripsina – za 130 izmed 656 bolnikov je bil znan tudi fenotip, in sicer ZZ v 74 % in SZ v 19 %, preostalih 7 % bolnikov je imelo fenotipa MM oziroma MZ, vendar so imeli ti bolniki dodaten razlog za jetrno bolezen (10).

Napaka 7: Diagnoza Wilsonove bolezni je enostavna

Wilsonova bolezen se lahko prvič manifestira z nevropsihiatrično simptomatiko, jetrno simptomatiko ali kombinacijo obeh. Spekter jetrne bolezni sega od asimptomatske hepatomegalije, patološkega hepatograma, razvite jetrne ciroze do akutne jetrne odpovedi (11). Noben diagnostični test sam po sebi ni dovolj občutljiv ali specifičen, da bi zadoval za postavitev diagnoze (tabela 1). Ključno je tudi sodelovanje drugih specialistov, saj klinična ocena Kayser-Fleischerjevih obročev brez špranske svetilke ni zanesljiva, k postavitvi diagnoze pa lahko pomembno doprinese tudi nevrološki pregled. Poseben izziv je tudi diagnoza akutne Wilsonove bolezni z jetrno odpovedjo – bolezen je brez presaditve smrtna, zaradi obsežne jetrne nekroze so vrednosti ceruloplazmina lahko normalne, ob mul-tiorganski odpovedi z anurijo pa določanje bakra v

24-urnem urinu ni možno. Na akutno jetrno odpoved zaradi Wilsonove bolezni posumimo ob ledvični tubulni acidozi in Coombs-negativni hemolitični anemiji. V hepatogramu je močno povišan bilirubin, alkalna fosfataza je nenavadno nizka, aminotransferazi pa sta blago povišani (AST bolj kot ALT).

Pri diagnostični obravnavi nam je lahko v pomoč leipziški točkovnik, ki s točkami vrednoti izvide posameznih preiskav, na podlagi seštevka pa lahko ocenimo verjetnost diagnoze (tabela 2).

Napaka 8: Histološka slika Wilsonove bolezni je patognomonična

Histološki izvid jetrne biopsije pri Wilsonovi bolezni je nespecifičen, opravimo jo le, če tudi po opravljenih diagnostičnih preiskavah, opisanih zgoraj, obstaja dvom v diagnozo ali pa ne moremo izključiti prisotnosti dodatnega vzroka za jetrno bolezen (11). Najpogostejši najdbi v preparatu sta steatoza oziroma steatohepatitis, izvid pa lahko posnema tudi avtoimunski hepatitis. Dokaz bakra v običajnem

Tabela 1. Diagnostični testi za Wilsonovo bolezen z vzroki za lažno negativne oziroma pozitivne rezultate. Povzeto po (11)

Test	Tipičen izid	Lažno negativen	Lažno pozitiven
serumski ceruloplazmin	znižan na manj kot 50 % normale (< 0,1 g/L)	normalne vrednosti pri fulminantnem hepatitisu, med nosečnostjo, ob terapiji z estrogeni	znižane vrednosti ob malabsorpciji, aceruloplazminemiji, pri heterozigotih
baker v 24-urnem urinu	> 1,6 μmol/d	normalen ob nepravilnem zbiranju urina	povišan ob hepatocelularni nekrozi ne glede na vzrok
vsebnost bakra v jetrih	> 250 μg/g suhe teže	napaka v biopsijskem vzorčenju zaradi nehomogene porazdelitve bakra v jetrih	holestatske bolezni jeter
Kayser-Fleischerjevi obroči ob pregledu s špranjsko svetilko	prisotni	odsotni pri 50 % bolnikov z jetrno obliko Wilsonove bolezni	primarni biliarni holangitis

Tabela 2. Leipziški točkovnik za postavitve diagnoze Wilsonove bolezni. Povzeto po (11, 12)

Simptomi in znaki		Drugi testi	
Kayser-Fleischerjev obroč prisoten odsoten	2 točki 0 točk	Vsebnost bakra v jetrih > 250 μg/g 50–250 μg/g < 50 μg/g histokemijski dokaz bakra	2 točki 1 točka -1 točka 1 točka
Nevrološki simptomi/ izvid MRI hudi (oz. tipičen izvid MRI) blagi odsotni	2 točki 1 točka 0 točk	Baker v 24-urnem urinu > 1,6 μmol (> 2x nad normalo) 1–2x nad normalo normalen	2 točki 1 točka 0 točk
Serumski ceruloplazmin < 0,1 g/L 0,1–0,2 g/L > 0,2 g/L	2 točki 1 točka 0 točk	Analiza mutacij dve mutaciji ena mutacija mutacija ni zaznana	4 točke 1 točka 0 točk
Coombs-negativna hemolitična anemija prisotna odsotna	1 točka 0 točk	Seštevke točk: ≥ 4 – diagnoza potrjena 3 – diagnoza možna, opraviti dodatne teste ≤ 2 – diagnoza le malo verjetna	

preparatu, obarvanem s hematoksilinom in eozinom, ni zanesljiv, posebno v zgodnji fazi bolezni, ko je večina bakra vezanega v citoplazmi hepatocitov in ga histokemijsko ni mogoče dokazati. Biopsija je torej predvsem uporabna za pridobitev tkiva z namenom določitve vsebnosti bakra.

Napaka 9: Razvita ciroza je kontraindikacija za urgentno presaditev jeter pri Wilsonovi bolezni

Že razvita jetrna ciroza je kontraindikacija za urgentno presaditev jeter. Ti pacienti so razvrščeni na elektivno listo za presaditev glede na vrednost MELD. Za Wilsonovo bolezen z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjuje kriterije King's College, ta omejitev ne velja, bolnike se lahko zato razvrsti na urgentno listo za presaditev.

Napaka 10: Ko postavimo diagnozo metabolne bolezni jeter pri danem pacientu, ni več potrebno razmišljati o alternativnih diagnozah

Kot je bilo omenjeno že na več mestih v besedilu, se po dokazu enega laboratorijskega odstopanja, povezanega z eno od metabolnih bolezni jeter, ne smemo zadovoljiti z diagnozo metabolne bolezni jeter kot edinega vzroka za prizadetost jeter pri posameznem pacientu. Določene mutacije (npr. sestavljeno heterozigotno stanje pri hemokromatozi) in fenotipi (npr. MZ pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina) namreč sami po sebi ne zadostujejo za pojav klinično izražene jetrne bolezni. Pri diagnostični obdelavi moramo biti temeljiti in izključiti druge možne vzroke jetrne bolezni. Tako ne bomo spregledali potencialno ozdravljivega vzroka jetrne bolezni (npr. kronične okužbe z virusnim hepatitisom). Tudi če je diagnoza metabolne bolezni jeter trdna in ne gre za mutacije z omejenim kliničnim pomenom, lahko ugotovitev in zdravljenje dodatnega vzroka za jetrno bolezen pomembno upočasni progres do ciroze. O pomembnosti temeljite diagnostike priča retrospektivna raziskava pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo v univerzitetni bolnišnici v ZDA (13). Izmed 42 bolnikov

so pri devetih (21 %) dokazali dodatno jetrno bolezen, najpogosteje okužbo z virusom hepatitisa C, redkeje pa hereditarno hemokromatozo, primarni biliarni holangitis in primarni sklerozirajoči holangitis. Preživetje pri bolnikih s pridruženo boleznijo je bilo slabše, večina jih je imela razvito cirozo že ob postavitvi diagnoze. Kljub jasnemu sporočilu, ki priča o pomembnosti doslednosti pri diagnostiki, moramo izsledke te raziskave vrednotiti pazljivo, saj zaradi retrospektivne zasnove ob postavitvi diagnoze pridružene jetrne bolezni niso bile vedno na voljo vse sodobne diagnostične metode (določitev mutacij v genih HFE oziroma ATP7B), diagnoza Wilsonove bolezni pa je kljub upoštevanju leipziške diagnostične lestvice (vsi bolniki so imeli vsaj tri točke – Wilsonova bolezen je verjetna) slonela predvsem na določanju vsebnosti bakra v jetrnem tkivu, ki je lahko povišana tudi pri holestatskih boleznih jeter, kot sta primarni biliarni holangitis in primarni sklerozirajoči holangitis.

Literatura

1. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*;2018;8: 0211102.
2. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:767–78.
3. Patel D, Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2018;22:643–55.
4. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson’s disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10:889–905.
5. EASL. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22.
6. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med*. 1994;236:315–22.
7. Wood MJ, Gonsalkorala ES, Powell LW. Diabetes and Hemochromatosis. V: Ghigo E, Porta M, uredniki. *Frontiers in Diabetes*. Basel: S. KARGER AG; 2014. str. 155–66
8. Lomas DA. New Therapeutic Targets for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2018;5:233–43.
9. Hidvegi T, Ewing M, Hale P, Dippold C, Beckett C, Kemp C, et al. An Autophagy-Enhancing Drug Promotes Degradation of Mutant a1-Antitrypsin Z and Reduces Hepatic Fibrosis. *Science*. 2010;329:229–32.
10. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:877–85.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *J Hepatol*. 2012;56:671–85.
12. Ferenci P, Ott P. Wilson’s disease: Fatal when overlooked, curable when diagnosed. *J Hepatol*. 2019;71:222–4.
13. Wong RJ, Gish R, Schilsky M, Frenette C. A Clinical Assessment of Wilson Disease in Patients With Concurrent Liver Disease: *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:267–73.

Žilne bolezni jeter

Marjana Turk Jerovšek, Marija Ribnikar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 38–43

Ključne besede: tromboza portalne vene, tromboza jetrnih ven, obstrukcija jetrnih sinusoidov, necirotična portalna hipertenzija

IZVLEČEK

Žilne bolezni jeter so redke, vendar predstavljajo heterogeno skupino jetrnih bolezni, ki prizadenejo zlasti mlajše. Skupna značilnost je oviran pretok krvi v jetrih in nastanek portalne hipertenzije v necirotičnih jetrih, ki je zaradi svojih zapletov povezana z visoko umrljivostjo. Zgodnja postavitve diagnoze in ustrezno zdravljenje pomembno vplivata na potek in prognozo bolezni. Potrebna je multidisciplinarna obravnava.

UVOD

Žilne bolezni jeter so heterogena skupina jetrnih bolezni, ki so redke, vendar pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti zaradi jetrnih bolezni zlasti pri mlajših bolnikih. Prevalenca je ocenjena na 1 % prebivalstva. Klinična slika je posledica oviranega pretoka krvi v jetrih in je odvisna od anatomske lokacije in hitrosti nastanka zapore. Posledica je portalna hipertenzija v necirotičnih jetrih (1, 4).

ANATOMIJA

Jetra imajo dvojno oskrbo s krvjo. Portalna vena, ki nastane z združitvijo vranične ter zgornje in spodnje mezenterične vene dovaja v jetra vensko kri iz vranične, želodca in črevesja. Jetrom priskrbi 75 % vse

krvi. Hepatična arterija, ki se odcepi iz celiakalnega debla, priskrbi jetrom preostalih 25 % krvi. Portalna vena in hepatična arterija vstopata v jetra skozi portalno lino na visceralni površini jeter in se po vstopu v jetra razdelita v veji za levi in desni jetrni reženj, nato pa v segmentne, subsegmentne in terminalne veje, ki prehranjujejo jetrne lobuluse (2, 4).

Jetrni lobulus ali jetrni režnjič je osnovna morfološka strukturna enota jeter. Je šesterokotne oblike, sestavljajo ga v gredice razporejeni hepatociti, ki se žarkasto širijo od terminalne hepatične venule oz. centralne vene, na njegovem obrobju pa ležijo portalna polja oz. portalne triade, ki jih sestavljajo portalna vena, hepatična arterija in žolčni vod. Med gredicami jetrnih celic so sinusoidi. Na tej morfološki ureditvi jetrnega režnjiča temeljijo histološki opisi jetrnih bolezni (centrolobularne, periportalne) (2, 4).

Kri iz terminalne veje portalne vene in hepatične arterije teče skozi sinusoidne v zbiralne centralne vene, iz njih pa v subsegmentne in segmentne hepatične vene, ki se združijo v tri glavne hepatične vene, te pa se zlivajo v spodnjo veno kavo. Kavdatni lobus je preko različnega števila kratkih hepatičnih ven s spodnjo veno kavo neposredno povezan (2, 4).

*Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mojca.ribnikar8@gmail.com

RAZDELITEV

Glede na anatomsko lokacijo zapore krvnega pretoka ločimo prehepatično – vtočno motnjo (npr. tromboza portalne vene, tromboza lienalne vene, žilne malformacije jeter), intrahepatično – motnja na nivoju sinusoidov (npr. jetrna pelioza, idiopatska necirotična portalna hipertenzija, jetrna ciroza) in posthepatično – odtočno motnjo (npr. Budd-Chiarijev sindrom, sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov) (1, 4).

Budd-Chiarijev sindrom, tromboza portalne vene in sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov so najpogostejše žilne bolezni jeter in so v nadaljevanju natančneje opredeljene.

SINDROM BUDD-CHIARI

Opredelitev. Sindrom Budd-Chiari (ang. Budd-Chiari syndrome, BCS) je posledica obstrukcije venskega odtoka iz jeter na katerikoli ravni, od malih hepatičnih venul do vtoka spodnje vene kave v desni atrij. Glede na vzrok ločimo primarno in sekundarno obliko. Primarni BCS je posledica obstrukcije znotraj žile, t.j. tromboze ali membrane, sekundarni pa pritiska ali invazije od zunaj t.j. malignoma, ciste, abscesa idr. Prevalenca je ocenjena na 5 primerov na milijon prebivalcev. Pogostejši je pri ženskah (1, 2, 4).

Etiopatogeneza. V razvitem svetu je najpogostejši vzrok primarnega BCS tromboza hepatične vene zaradi mieloproliferativnih bolezni. Mieloproliferativne bolezni so povezane s pospešeno agregacijo trombocitov in tvorbo trombina in se zato najpogosteje manifestirajo z arterijskimi ali venskimi trombozami. Pri vseh bolnikih z BCS se kot del osnovnega diagnostičnega algoritma v sklopu ugotavljanja mieloproliferativne bolezni priporoča določitev JAK2 mutacije in ob nejasni diagnozi biopsija kostnega mozga. Priporoča se tudi rutinsko testiranje za paroksizmalno nočno hematurijo, ki spada v sklop pridobljenih hematoloških bolezni in je tesno povezana z BCS (v 9–19 %) (1).

Trombofilije, ki so lahko pridobljene ali prirojene, so drugi najpogostejši vzrok za BCS. Za vse je značilno hiperkoagulabilno stanje, ki je odraz neravnovesja med aktivacijskimi in inhibitorynimi mehanizmi v kaskadi strjevanja krvi (1, 4).

Pridobljene trombofilije so pogoste pri malignih, mieloproliferativnih in sistemskih vnetnih boleznih. Med sistemske dejavnike tveganja za BCS sodijo avtoimunske bolezni, vnetne črevesne bolezni, vaskulitisi, sarkoidoza, bolezni vezivnega tkiva, Behcetova bolezen, CMV okužba in hormonska neravnovesja vključno z uporabo oralnih kontraceptivov in nosečnostjo.

Med prirojenimi vzroki za trombofilijo so najpogostejši pomankanje antitrombina, proteina C in S ter mutacija faktorja V in gena za protrombin. Določitev omenjenih faktorjev koagulacije spada v osnovni set presejalnih preiskav pri opredeljevanju vzroka za BCS. Vedno določimo tudi antifosfolipidna protitelesa, ki jih ugotavljamo v 5–15 %. V kolikor so ob prvi analizi antifosfolipidna protitelesa negativna v primeru utemeljenega suma preiskavo ponovimo čez 6 mesecev (1, 4).

Klinična slika je heterogena. Ob postavitvi diagnoze pri več kot polovici bolnikov ugotavljamo ascites (83 %), hepatomegalijo (67 %), bolečine v trebuhu (61 %) in varice požiralnika (58 %). Le pri 5 % bolnikov se BCS manifestira s krvavitvijo iz zgornjih prebavil. Pri 15 % bolnikov z BCS sočasno ugotavljamo trombozo portalne vene (1, 2).

Bolezen poteka asimptomatsko pri manj kot 20 % bolnikov. Kronična oblika BCS, ki je najpogostejša, se kaže s topimi bolečinami v trebuhu, ki lahko trajajo več mesecev. Razvijejo se venske kolaterale, ki omogočajo ustrezen obvod krvnega pretoka. Z napredovanjem bolezni se sčasoma razvije zastojna jetrna ciroza z vsemi zapleti. Pojavi se ascites in drugi zapleti portalne hipertenzije, sintetska funkcija jeter pa je navadno ohranjena. Za akuten potek BCS je značilna nenadna bolečina v trebuhu, ascites, hepatomegalija, pogosto tudi zlatenica in ledvična okvara. Akutna

tromboza hepatičnih ven redko vodi v fulminantno jetrno odpoved, ki ima visoko smrtnost. Klinična slika je dramatična. Značilna je nenadno nastala bolečina v trebuhu in ascites, jetra so povečana in boleča. Vrednosti aminotransferaz sta izrazito povišani, medtem ko so faktorji koagulacije pomembno znižani. Hitro se razvije šok z multiorgansko prizadetostjo (1, 2, 4).

Diagnoza. V 75 % diagnozo postavimo s pomočjo ultrazvočne in doplerske preiskave hepatičnega žilja, ki sta preiskovalni metodi prvega izbora. Prikažemo si zaporo hepatičnih ven in za BCS značilne intrahepatične in subkapsularne kolateralno razširjene vene. Kadar smo v dilemi opravimo računalniško tomografsko ali magnetnoresonančno angiografijo in venografijo hepatičnega žilja. Biopsija jeter za postavitev diagnoze ni potrebna, je pa indicirana pri razlikovanju Budd-Chiarijevega sindroma majhnih hepatičnih venul od sindroma obstrukcije jetrnih sinusoidov (1, 2).

Zdravljenje. Bolezen zdravimo z antikoagulantimi zdravili. Takoj po postavitvi diagnoze pričnemo z aplikacijami nizkomolekularnega heparina v terapevtskem odmerku in uvedemo varfarin. Ciljno območje INR je med 2 in 3. Antikoagulantno zdravljenje je dolgotrajno, običajno trajno, odvisno od osnovne bolezni. Ascites in portalno hipertenzijo zdravimo z diuretiki in blokatorji beta receptorjev po priporočilih, ki veljajo za ascites in portalno hipertenzijo pri jetrni cirozi. Če medikamentozno zdravljenje ni učinkovito, vstavimo transjugularni intrahepatični portosistemski obvod (ang. transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Bolnike z jetrno cirozo zaradi BCS redno sledimo, saj se pri 4 % razvije jetrnocelični rak. Pri bolnikih z zapleti jetrne ciroze je indicirana trasplantacija jeter. Pri akutnem BCS lahko poskusimo s trombolizo vendar je podatkov o učinkovitosti omenjene metode malo. Zdravljenje z urgentno trasplantacijo jeter je pogosto edini možni način zdravljenja pri fulminantnem poteku BCS (1, 4).

TROMBOZA PORTALNE VENE

Opredelitev. Tromboza portalne vene (ang. portal vein thrombosis, PVT) je posledica nastanka krvnega strdka v portalni veni ali njenih vejah. Tromb se lahko razširi v mezenterialne ali vranično veno. Zapora je lahko delna ali popolna. Prevalenca je ocenjena na 1 % populacije (1).

Etiopatogeneza. PVT je najpogosteje posledica različnih trombofilij, ostali vzroki so enaki kot pri BCS, prav tako veljajo ista priporočila za etiološko opredelitev. Med lokalnimi dejavniki tveganja za PVT velja izpostaviti še kirurške posege, vnetne in infektivne procese v trebušni votlini (1, 5).

Klinična slika. Vodilni simptom akutne tromboze portalne vene je bolečina v trebuhu, ki jo ugotavljamo pri 90 % bolnikov. V 85 % so pridruženi znaki sistemskega vnetnega odgovora (ang. systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Jetrni testi so lahko povsem v mejah normale ali le blago in nespecifično patološki. Ascites je prisoten pri polovici bolnikov, vendar večinoma viden le s slikovnimi preiskovalnimi metodami. Če tromboza portalne vene napreduje v mezenterialni venski sistem, lahko pride do akutnega mezenterialnega infarkta z do 60 % smrtnostjo. Klinično se kaže kot akutni abdomen s hudo bolečino v trebuhu, multiorgansko odpovedjo, masivnim ascitesom in hemohezijami (1, 2, 5).

Pri večini bolnikov so simptomi blagi in nespecifični, zato bolezen pogosto spregledamo in jo naključno ugotovimo šele v fazi kavernozone transformacije, ki se razvije v nekaj mesecih po akutni trombozi. Kronična tromboza portalne vene s kavernozone transformacijo se kaže z znaki portalne hipertenzije, hipersplenizmom, bolečino v trebuhu ali portalno holangiopatijo (1, 4, 5).

Diagnoza. Preiskovalna metoda izbora je ultrazvočni doplerski pregled jetrnega žilja, ki prikaže odsoten pretok v povirju vene porte. Za potrditev diagnoze in predvsem opredelitev obsega tromboze opravimo CT slikanje ali magnetnoresonančno angiografijo.

Trombozo portalne vene v akutni fazi ugotovimo pri 50–70 % bolnikov (1, 2).

Zdravljenje. Cilj antikoagulantnega zdravljenja je rekanalizacija portalne vene in preprečitev napredovanja tromboze v mezenterialne vene. Antikoagulantno zdravljenje z aplikacijami nizkomolekularnega heparina ob katerem uvajamo varfarin začnemo takoj po postavitvi diagnoze. Ciljni INR je med 2 in 3. Antikoagulantno zdravljenje traja najmanj 6 mesecev. Zaradi nevarnosti krvavitve in primerljive učinkovitosti z antikoagulantnim zdravljenjem se za trombolizo pri akutni trombozi portalne vene redko odločimo. Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z balonsko angioplastiko, vstavitvijo žilne opornice ali kirurško trombektomijo so skopi (1, 4).

Do rekanalizacije portalne vene navadno pride po 6 mesecih neprekinjenega antikoagulantnega zdravljenja, medtem ko lahko rekanalizacijo mezenterialne in lienalne vene pričakujemo šele po 12 mesecih. Bolnike za oceno rekanalizacije sledimo s CT slikanjem na 6–12 mesecev (1, 2, 5).

SINDROM OBSTRUKCIJE JETRNIH SINUSOIDOV

Opredefinitev. Sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov (ang. sinusoidal obstruction syndrome, SOS) je posledica neposredne poškodbe sinusoidalnih endotelijskih celic z zdravili ali toksini, ki vodi v porušeno integriteto jetrnih sinusoidov in posledično odtočno motnjo (1, 3).

Etiopatogeneza. SOS je redek, vendar resen zaplet mieloablativne presaditve krvotvornih matičnih celic (t.j. zdravljenje z visokimi odmerki citostatikov in/ali obsevanje celotnega telesa pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic), uporabe različnih kemoterapevtikov pri zdravljenju solidnih rakov, imunosupresivne terapije po presaditvi organov, zdravljenja kroničnih vnetnih črevesnih boleznih, obsevanja celotnega telesa ali jeter in transfuzije ABO-inkompatibilnih trombocitov (Tabela 1). SOS se navadno razvije v 2 do 3 tednih po transplantaciji krvotvornih

matičnih celic v povezavi z aplikacijo ciklofosfamida ali kasneje pri uporabi drugih mieloablativnih sredstev (1, 3).

Tabela 1. Najpogostejši vzroki sindroma obstrukcije jetrnih sinusoidov (povzeto po: The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver, J Hepatol 2016; 64: 179–202)

Najpogostejši vzroki SOS
Aktinomycin D
Azatioprin
Citozin arabinozid
Ciklofosamid
Merkaptopurin
Mitomycin
Oxaliplatin
Uretan
Terbinafin
6-merkaptopurin
6-tiogvanin
PKMC
Obsevanje celotnega telesa
Obsevanje jeter
ABO-nekompatibilna transfuzija trombocitov

SOS - sindrom obstrukcije sinusoidov (Sinusoidal Obstruction Syndrome), PKMC - presaditev krvotvornih matičnih celic

Mehanizem nastanka obstrukcije jetrnih sinusoidov ni povsem jasen. Zaradi porušene integritete jetrnih sinusoidov ob poškodbi endotelialnih celic se v sinusoidih kopiči ekstravazat, ki povzroči obstrukcijo pretoka krvi in nekrozo perisinusoidalnih hepatocitov. Aktivirajo se stelatne celice, ki intenzivno tvorijo elemente ekstracelularnega matriksa, kar vodi v sinusoidalno fibrozo, postopno obliteracijo sinusoidov in obsežno hepatocelularno nekrozo z napredovanjem fibroze, ki postopno nadomesti normalen jetrni parenhim (3).

Klinična slika. Značilna je retenca tekočin v telesu z ascitesom in perifernimi edemi, hepatomegalija, topa bolečina pod desnim rebrnim lokom in zlatenica. Prognostično neugodne so visoke vrednosti serumskega bilirubina in pomemben porast telesne teže na račun edemov in ascitesa. Prav tako so prognostično neugodne visoke vrednosti aminotransferaz in multiorganska prizadetost. Zaradi kongestije vranice in hipersplenizma nastane trombocitopenija (1, 3, 4).

Diagnoza. Na SOS pomislimo pri bolnikih z jetrno okvaro, ki nastopi v povezavi z zgoraj navedenimi etiološkimi dejavniki ob izključitvi drugih pogostejših vzrokov jetrne okvare. Slikovna preiskovalna metoda izbora je doplerski ultrazvok. CT slikanje se zaradi toksičnosti kontrastnega sredstva odsvetuje. Dokončno diagnozo postavimo z jetrno biopsijo, ki jo zaradi motenj koagulacije in trombocitopenije navadno izvedemo transjugularno (1, 2, 3).

Zdravljenje je podporno. Ob postavitvi diagnoze odstranimo sprožilni dejavnik. Za zdravljenje in kot preventivo SOS v povezavi s presaditvijo krvotvornih matičnih celic se uporablja defibrotid (oligonukleotid z antitrombitičnim, antiishemičnim in antiinflamatornim delovanjem) (1, 3).

DRUGE ŽILNE BOLEZNI JETER

Idiopatska necirotična portalna hipertenzija je posledica obstrukcije pretoka krvi v jetrnem parenhimu na nivoju terminalnega portalnega žilja. Etiološko je povezana z različnimi trombofilijami, boleznimi imunskega sistema, uporabo nekaterih zdravil in infekcijskimi vzroki. Klinično se najpogosteje manifestira z gastrointestinalno krvavitvijo zaradi portalne hipertenzije. Ascites je slab prognostični znak. Diagnozo postavimo z izključitvijo vseh drugih vzrokov portalne hipertenzije in histopatološkim pregledom jetrnega tkiva. Zaradi možne koincidence tromboze portalne vene je potrebno redno sledenje na 6 mesecev. Antikoagulantno zdravljenje je indicirano pri bolnikih z dokazano trombofilijo in pri bolnikih, ki razvijejo trombozo portalne vene. Indikacija za transplantacijo jeter je

neobvladana portalna hipertenzija z zapleti in progresivna jetrna odpoved (1, 2, 4).

Žilne malformacije jeter v sklopu Rendu-Osler-Weber sindroma (hereditarna hemoragična telangiektazija). Gre za genetsko motnjo, ki se deduje avtosomno dominantno in se manifestira z žilnimi malformacijami. Klinična slika je raznolika in odvisna od števila, tipa in anatomske lokacije žilnih malformacij. Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjeni trije kriteriji – spontane ali rekurentne epistakse, multiple telangiektazije na tipičnih mestih (ustnice, ustna votlina, prsti ali nos) in visceralne žilne lezije (gastrointestinalne telangiektazije, pljučne, jetrne, cerebralne ali spinalne arterio-venske malformacije) (1, 6).

Žilne malformacije jeter, od majhnih telangiektazij do velikih arterio-venskih malformacij, ugotavljamo pri 44–74 % bolnikov. Simptomatskih je le okrog 8 % bolnikov. Večje žilne malformacije lahko povzročijo pomembne perfuzijske motnje in nastanek intrahepatičnih žilnih obvodov, ki vodijo v srčno popuščanje, portalno hipertenzijo, hepaticno encefalopatijo ter biliarno in mezenterialno ishemijo. Diagnozo postavimo z ultrazvočno doplersko preiskavo ali CT slikanjem. Simptomatske bolnike zdravimo s transarterijsko embolizacijo žilnih malformacij ali transplantacijo jeter (1, 6).

Jetрна pelioza je redka benigna žilna malformacija, ki se kaže z dilatacijo jetrnih sinusoidov, ki so izpolnjeni s krvjo. Etiološko je povezana z uporabo nekaterih zdravil, to so oralni kontraceptivi, androgeni, imunosupresivi in citostatiki, ugotavljamo jo pri bolnikih s tuberkulozo, AIDS-om in hematološkimi boleznimi. V 20–50 % vzroka ne odkrijemo. Bolniki so lahko asimptomatski, lahko imajo znake portalne hipertenzije ali pa pride do akutne jetrne odpovedi. Diagnozo postavimo z biopsijo jeter (2, 4).

ZAKLJUČEK

Žilne bolezni jeter so redke, vendar je pomembno, da nanje pomislimo, saj lahko z zgodnjo postavitvijo diagnoze in ustreznim zdravljenjem pomembno vplivamo na potek in prognozo bolezni. Smiselna je obravnava na terciarnem nivoju. Poleg specialistov gastroenterologije in hepatologije so pri obravnavi ključni tudi zdravniki drugih specialnosti: angiologi, hematologi, kirurgi, interventni radiologi idr. Po zaključeni hospitalni obravnavi je potrebno obdobje ambulantno sledenje.

Literatura

1. Garcia-Pagan JC, Buscarini E, Janssen LA H, Leebeek W.G. F, Plessier A, Rubbia-Brandt L et al. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Vascular disease of the liver. *J Hepatol* 2016; 64:179-202.
2. Elsayes KM, Shaaban AM, Rothan SM, et al. A comprehensive approach to hepatic vascular disease. *RadioGraphics* 2017; 37: 813-836.
3. <https://emedicine.medscape.com/article/989167> (24.06.2019)
4. Novak K., Drnovšek J. Žilne bolezni jeter. In: Košnik M., Štajer D., editors. *Interna medicina*, peta izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2018: 684-687.
5. Trebicka J., Strassburg CP. Etiology and complications of portal vein thrombosis. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 375-380.
6. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-hemorrhagic-telangiectasia/> (24.6.2019)

Srbež pri holestatičnih boleznih jeter

Matjaž Hafner*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 44–48

Ključne besede: holestatična bolezen jeter, srbež, lizofosfatidna kislina, autotaksin, rifampicin, naltrekson, sertralin

IZVLEČEK

Srbež je vodilni simptom bolnikov s kronično holestatično boleznijo jeter. Kot potencialne povzročitelje srbeža so proučevali žolčne kisline, histamin, endogene opioide, serotonin in presnovke progesterona. Vendar pri nobeni od teh snovi niso uspeli dokazati niti vzročne povezave niti povezave z intenzivnostjo srbeža. V serumu bolnikov s holestatičnim srbežem pa lahko najdemo lizofosfatidno kislino, ki je močan aktivator živčnih celic, in autotaksin, ki je kot encim udeležen pri njenem nastanku. Koncentracija serumskega autotaksina je dokazano povezana z intenzivnostjo srbeža. Po trenutnih z dokazi podprtih navodilih zdravljenja holestatičnega srbeža je priporočen stopenjski pristop z anionskim izmenjevacem holestiraminom, agonistom X receptorjev za pregnan rifampicinom, opioidnim antagonistom naltreksonom in inhibitorjem ponovnega privzema serotonina sertralinom.

UVOD

Difuzni srbež kože je pogost simptom pri bolnikih s holestatičnimi jetrnimi boleznimi kot so primarni biliarni holangitis (PBC), primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), intrahepatična holestaza v nosečnosti (ICP) ali hereditarne holestatične motnje. Čeprav

manj pogosto, lahko spremlja katerokoli jetrno bolezen (1, 2). Tekom bolezni se obdobja srbeža pojavijo pri 80 % bolnikov s PBC in PSC, ICP pa je pravzaprav že definirana s srbežem kože. Srbež se značilno manj pogosto pojavlja pri bolnikih z zlatenico zaradi zapore odtoka žolča: pri 16 % bolnikov z benigno zaporo vključno s holedoholitiazio in pri 45 % z maligno zaporo. O srbežu poroča tudi 5–15 % bolnikov s kroničnim hepatitisom C. Kronični hepatitis B, nealkoholno bolezen zamaščenih jeter ter alkoholni ali nealkoholni steatohepatitis pa spremlja le izjemoma, četudi je bolnik zlateničen.

KLINIČNA SLIKA SRBEŽA OB HOLESTAZI

Srbež kože pri bolniku s holestatično boleznijo jeter je lahko blag, lahko pa je skrajno neugodna težava in vodilni simptom, ki povzroča hude motnje spanja, depresivno razpoloženje in je lahko vzrok samomorilskim dejanjem. Intenzivnost srbeža ni povezana z resnostjo oziroma napredujočostjo holestatične jetrne bolezni. Tudi v blagi obliki močno vpliva na fizično in psihično počutje bolnika. Lahko je difuzen ali pa lokaliziran. Največkrat srbi koža rok in nog, posebno dlani in podplato. Intenzivnost srbeža značilno variira tekom dneva, najbolj izrazit je ponoči in na toplem (3).

*prim. mag. Matjaž Hafner dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: matjaz.hafner@kclj.si

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZEM NASTANKA SRBEŽA

Zavedenje, da je srbež kože pri zlateničnem bolniku na nek način povezan z nabiranjem žolča v telesu, sega že v antiko. Ker pa enoznačne povezave med stopnjo zlatenice oziroma nivojem serumskega bilirubina na eni in srbežem na drugi strani raziskave zadnjih desetletij niso potrdile, so raziskovali tudi druge potencialne snovi, ki bi se ob holestazi lahko kopičile v telesu in sprožale srbež kože. Klinične in eksperimentalne raziske kažejo, da mora imeti potencialni sprožilec srbeža pri holestatični bolezni jeter naslednje značilnosti:

- akumulira se v sistemski cirkulaciji, zato lahko srbež omilimo s plazmaferezo ali z dializo z albumini;
- izloča se z žolčem, zato pride do naglega izboljšanja ob uvedbi nazobiljarne drenaže;
- nastaja ali se transformira v jetrih in/ali črevesu, na kar kaže ugoden učinek rifampicina, ki je močan agonist X receptorjev za pregnan (PXR), ki jih najdemo na membrani jetrnih in črevesnih celic;
- vpliva na endogeni opioidni in serotoninški sistem, na kar kaže učinkovitost opioidnih antagonistov in inhibitorjev ponovnega prevzema serotonina.

Nobena od snovi, ki so jih največkrat povezovali s srbežem pri holestatičnih boleznih, kot so žolčne kisline, histamin, metaboliti progesterona ali endogeni opioidi, ne kaže korelacije z intenzivnostjo srbeža pri holestazi (1–3).

Žolčne kisline

V preteklosti je veljalo prepričanje, da so vzrok srbeža pri holestatičnih boleznih žolčne kisline, vendar niti njihova koncentracija v serumu niti v koži ne kažeta korelacije s srbežem. Mnogi bolniki s holestatično boleznijo jeter kljub povišanim koncentracijam žolčnih kislin v serumu nimajo srbeža, v teku bolezni pa srbež pogosto izzveni, čeprav holestaza in povečana koncentracija žolčnih kislin v serumu vztrajata (4).

Endogeni opioidi

Srbež se pojavi tudi pri zdravih posameznikih, če jim apliciramo agoniste μ -opioidnih receptorjev, po drugi strani serumski nivo endogenih opioidov ne korelira s srbežem pri holestatični jetrni bolezni (3). Ne glede na nasprotujoča si dejstva pa so v številnih raziskavah dokazali, da se holestatični srbež kože zmanjša, če bolniki prejemajo opioidne antagonistne (3).

Lizofosfatidna kislina in autotaksin

Raziskave v zadnjem desetletju kažejo na pomembno vlogo lizofosfatidne kisline (LPA) pri holestatičnem srbežu (5). Fosfolipid LPA je močan nevronskega aktivator, nastane pa z ločitvijo skupine s holinom od lizofosfatidilholina. Pri tem je kot encim udeležen autotaksin (ATX). Koncentracija LPA in ATX v serumu je povezana s stopnjo holestatičnega srbeža (6). Serumski ATX ni povišan pri srbežu neholestatične etiologije (6). Natančen način delovanja LPA in ATX še ni povsem jasen. Zanimivo je, da LPA in ATX v žolču niso našli (6). Sklepamo lahko, da obstaja v žolču še neidentificiran faktor X, ki se ob holestazi kopiči v telesu, vpliva na ATX in/ali LPA in je primarni vzrok za holestatični srbež (6, 7). Šele z identifikacijo tega faktorja X bomo lahko dokončno razkrili molekularno patogenezo holestatičnega srbeža.

NEVROLOŠKI PRENOS IMPULZA ZA SRBEŽ

Znano je, da nemielinizirane C živčne niti specifično reagirajo s pruritogenimi snovmi (2). Aktiviranje živčnih poti za srbež poteka prek receptorjev za številne pruritogene kot so histamin 1, serotonin, endotelin 1 in interleukin 31 (2). Na miših so dokazali, da vsaj eden od šestih tipov receptorjev za LPA aktivira tudi živčne niti za prenos srbeža, ta prenos pa modulirajo histaminski receptorji tipa 1 (5). Čeprav se impulza za bolečino in srbež kože prenašata s periferije v centralni živčni sistem po različnih živčnih poteh, bolečina, ki jo povzročimo s praskanjem, prehodno omili občutek srbenja. Bolečinski dražljaj na nivoju

interneuronov v hrbtenjači namreč inhibira nevrone, ki prenašajo srbež (1).

SERUMSKI OZNAČEVALCI HOLESTATIČNEGA SRBEŽA

Nivo žolčnih kislin v serumu ne korelira niti s srbežem niti z intenzivnostjo srbeža (2). Pri bolnikih s PBC se srbež značilno pojavi v intermediarnih stadijih bolezni (v stadijih 2 in 3). V stadiju dekompenzirane jetrne ciroze (pozni stadij 4), ko je nivo žolčnih kislin v serumu najvišji, pa pogosto celo izzveni (4). Tudi endogeni μ -opioidi v serumu ne korelirajo s stopnjo srbeža (3). Pač pa je nivo serumske alkalne fosfataze neodvisni pokazatelj intenzivnosti srbeža pri bolnikih s PBC (4). V zadnjem desetletju odkrivamo, da je ATX edini serumski označevalec, katerega koncentracija korelira z intenzivnostjo srbeža pri bolnikih s holestatično boleznijo (6).

TERAPEVTSKI PRISTOP

Pri zdravljenju je smislen stopenjski pristop, izbira zdravljenja pa zavisi od teže simptomatike.

Blag srbež

V primerih blagega srbeža lahko izboljšanje dosežemo z antihistaminiki in mazili z lokalnim anestetikom.

Zmeren do hud srbež

Posebno mesto med holestatičnimi boleznimi, ki povzročajo srbež, ima intrahepatična holestaza v nosečnosti. Učinkovito jo zdravimo z ursodeoksiholno kislino. Tovrstno zdravljenje je za bolnico in plod varno, učinkovito zmanjša srbež ter zniža nivo serumskih žolčnih kislin (8). Pri vseh drugih holestatičnih boleznih ursodeoksiholna kislina v zdravljenju srbeža ni učinkovita. V teh primerih izvajamo zdravljenje stopenjsko, najprej z anionskim izmenjevalcem - vezalcem žolčnih kislin holestiraminom. Če ni zadovoljivega učinka nadaljujemo z agonistom X receptorjev za pregnan rifampicinom, nato z μ -opioidnim antagonistom naltroxonom ali

z inhibitorjem ponovnega privzema serotonina sertralinom (9, 10) (Tabela 1).

Tabela 1. Stopenjski pristop pri zdravljenju zmernega do hudega holestatičnega srbeža

Pristop / zdravilo in odmerek	Stopnja priporočila/dokazov
ICP: UDCA 10–15 mg/kg/dan p.o.	I A (samo za ICP)
1. linija: holestiramin 4–16 g/dan p.o. (interval > 4h od drugih zdravil)	I B - IIb C* * zavisi od vrste holestatične bolezni (ICP, PBC, PSC)
2. linija: rifampicin 300–600 mg /dan p.o. (previdnost po > 4 tednih)	I A
3. linija: naltrexon 50 mg/dan p.o. (pričetki z 12,5–25 mg/dan)	I A
4. linija: sertralin 50–75 mg/dan p.o.	IIa B
Eksperimentalni pristopi: UVB fototerapija, dializa z albumini, nazobiliarna drenaža	

ICP: intrahepatična holestaza v nosečnosti; PBC: primarni biliarni holangitis; PSC: primarni sklerozirajoči holangitis; UDCA: ursodeoksiholna kislina; p.o: per os; UVB: ultraviolečni B žarki.

Anionski izmenjevalci (holestiramin). Čeprav rezultati zadnje randomizirane in s placebom kontrolirane študije zbuja dvom o smiselnosti uporabe anionskega izmenjevalca holestiramina kot prve linije zdravljenja holestatičnega srbeža, ga zaenkrat še vedno uporabljamo (10). Deluje tako, da onemogoči reabsorbcijo žolčnih kislin iz črevesa. Učinka pa ni mogoče razložiti zgolj z vezavo žolčnih kislin, saj zmanjša tudi srbež pri neholestatičnih boleznih, na primer pri uremiji in policitemiji. Ponavadi se učinek pokaže v nekaj tednih od pričetka zdravljenja. Moti pa tudi absorbcijo številnih zdravil (digoksin, varfarin, propranolol, tiazidi), zato je potrebna previdnost in ga bolnik lahko zaužije 4 ure pred ali po odmerku drugih zdravil. Pogosto povzroči tudi obstipacijo.

Rifampicin. Učinkovitejši od holestiramina je v zdravljenju holestatičnega srbeža rifampicin. Na humanih

celicah so in vitro dokazali, da zmanjša tvorbo ATX prek delovanja na X receptor za pregnan (PXR) (6). Stranski učinki zdravila so nausea, zmanjšan apetit, hemolitična anemija, ledvična odpoved, povzroči pa lahko tudi hepatitis. Zaradi možnosti dodatne medikamentozne okvare jeter je pri bolnikih s holestatično boleznijo jeter potrebno skrbno spremljanje nivoja aminotransferaz s kontrolami enkrat mesečno. Zdravljenje z rifampicinom je varnejše pri bolnikih s holestazo zaradi biliarne obstrukcije.

Opioidni antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema serotonina. Četudi v raziskavah niso našli korelacije med nivojem endogenih opioidov v serumu in intenzivnostjo srbeža, pa tako intravenski naloxon kot tudi peroralni naltrexon občutek srbeža preko dneva in ponoči močno zmanjšata (11). Opioidni antagonisti delujejo centralno, natančen mehanizem njihovega delovanja še ni raziskan. Vplivajo tudi na zmanjšanje srbeža neholestatične etiologije. V začetku zdravljenja se lahko pojavi blag sindrom odtegnitve od opioidov, ki običajno spontano izzveni v prvih dveh dneh, sicer jih bolniki dobro prenašajo. Ne smemo ga uporabiti pri bolnikih, ki so na terapiji z opioidnimi snovmi, pa tudi pri bolnikih z akutnim hepatitisom in resnim jetrnim odpovedovanjem. V teh primerih je primernejši poskus zdravljenja z inhibitorjem ponovnega privzema serotonina sertralinom, ki deluje centralno, natančnega mehanizma njegovega delovanja pa prav tako ne poznamo. Zaradi učinkovitosti in varnosti ga nekateri avtorji predlagajo za zdravilo prve izbire pri bolnikih s holestatičnim srbežem (12).

Neobvladljiv srbež

Kadar stopenjski terapevtski pristop ne daje ustreznih rezultatov, pridejo v poštev alternativne eksperimentalne metode kot so uporaba kanabinoidov in fototerapija z ultravioletnimi B žarki.

Neobvladljiv srbež pri holestatični bolezni jeter je samostojna indikacija za transplantacijo jeter ne glede na stopnjo jetrne okvare. V posebej težkih primerih se kot most do presaditve lahko poslužimo dialize z albumini ali nazobiliarne drenaže (13).

ZAKLJUČEK

Srbež je pogosto vodilni simptom bolnikov s kronično holestatično boleznijo jeter. Pri doslej proučevanih snoveh, sumljivih za povzročitelje srbeža, kot so žolčne kisline, histamin, endogeni opioidi, serotonin in presnovki progesterona, niso mogli dokazati vzročne povezave med srbežem oziroma njegovo intenzivnostjo ter njihovo koncentracijo v serumu in/ali v koži. V zadnjih letih ugotovljajo, da je v serumu povečana koncentracija snovi autotaksin pri bolnikih s holestatičnim srbežem, ne pa pri bolnikih s srbežem drugih etiologij. Autotaksin je kot encim udeležen pri tvorbi lizofosfatidne kisline, ki je močan aktivator živčnih celic. Vendar natančen način delovanja obeh snovi še ni dognan. Vzročno delujočega zdravila za zdravljenje holestatičnega srbeža tako še vedno nimamo. Priporočljiv je stopenjski pristop zdravljenja glede na intenzivnost srbeža. Na osnovi dokazov empiričnih raziskav zdravljenje še vedno pričnemo z anionskim izmenjevalcemolestiraminom. Če ni zadovoljivega učinka, poskusimo z agonistom X receptorjev za pregnan rifampicinom, opioidnim antagonistom naltreksonom ali z inhibitorjem ponovnega privzema serotonina sertralinom. Zaradi učinkovitosti in varnosti nekateri avtorji predlagajo sertralin za zdravilo prve izbire pri bolnikih s holestatičnim srbežem. Neobvladljiv srbež pri holestatični bolezni jeter velja za samostojno indikacijo za transplantacijo jeter ne glede na stopnjo jetrne okvare.

Literatura

1. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:89–97.
2. Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. *Clin Liver Dis* 2013;17:319–29.
3. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008;12:385–406.
4. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:297–302.
5. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010;139:1008–18.
6. Kremer AE, van Dijk J, Leckie P, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012;56:1391–400.
7. Jones DE. Pathogenesis of cholestatic itch: old questions, new answers, and future opportunities. *Hepatology* 2012;56:1194–6.
8. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramin in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894–901.
9. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
11. Terg R, Coronel E, Sorda J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717–22.
12. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666–74.
13. Pares A, Herrera M, Aviles J, Sanz M, Mas A. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from 3 centres. *J Hepatol* 2010;53:307–12.

Nealkoholna zamaščenost jeter

Katja Novak*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 49–55

Ključne besede: nealkoholna zamaščenost jeter, steatoza, nealkoholni steatohepatitis, fibroza, ciroza, metabolični sindrom, elastografija

IZVLEČEK

Bolezen nealkoholne zamaščenosti jeter (angl. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*) obsega spekter bolezenskih sprememb v jetrih, od enostavne steatoze jeter do nealkoholnega steatohepatitisa, ki lahko vodi v fibrozo in cirozo jeter z vsemi zapleti.

V svetovnem merilu je nealkoholna zamaščenost jeter najpogostejši vzrok kronične jetrne bolezni z ocenjeno globalno prevalenco 20 %. Okvara jeter je povezana z boleznimi drugih organskih sistemov v sklopu metaboličnega sindroma. Diagnozo NAFLD postavimo pri bolnikih, ki ne uživajo prekomernih količin alkohola in nimajo drugih vzrokov za kronično jetrno bolezen. Običajno najprej opravimo ultrazvočno preiskavo (UZ) jeter in določimo vrednosti jetrnih transaminaz v krvi. Pri patoloških izvidih lahko za oceno napredovalosti jetrne okvare, tj. stopnje fibroze, uporabimo točkovnike in neinvazivno elastografijo. Za dokončno opredelitev in diagnozo NASH je še vedno potrebna jetrna biopsija in histopatološki pregled vzorca. Fibroza jeter je namreč glavni prognostični napovedni dejavnik smrtnosti zaradi kronične jetrne bolezni. Registrirane farmakološkega zdravljenja NAFLD zaenkrat še ni na voljo. Bolnikom priporočamo zdrav življenj-

ski slog, torej zdravo prehrano z omejitvijo kalorij in redno telesno dejavnost. Znižanje prekomerne telesne teže bolnikov vsaj za 7–10 % dokazano izboljša histološko sliko jeter. Pri patološki debelosti in za vzdrževanje znižane telesne teže bolnikov je najbolj uspešno bariatrično kirurško zdravljenje. Bolniki s cirozo jeter z zapleti, ki je posledica NAFLD, so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter.

UVOD

Bolezen nealkoholne zamaščenosti jeter (angl. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*) obsega spekter bolezenskih sprememb v jetrih, od enostavne steatoze jeter do nealkoholnega steatohepatitisa (NASH), ki lahko vodijo v fibrozo in cirozo jeter z vsemi zapleti. V svetovnem merilu je nealkoholna zamaščenost jeter najpogostejši vzrok kronične jetrne bolezni (1). Pogostost NAFLD se je v zadnjih 20. letih za razliko od pogostosti drugih kroničnih jetrnih bolezni podvojila in je vse večji javnozdravstveni problem. Prevalenco NAFLD v zahodnem svetu ocenjujejo na 6–35 % (mediana 20 %), v Evropski uniji 25–26 %, pri prekomerno prehranjenih na 58 % in na kar 98 % pri bolezenski debelosti (2). V zadnjih nekaj letih so zato gastroenterološka združenja objavila več priporočil za obravnavo bolnikov z NAFLD (1, 3, 4).

*Katja Novak dr. med

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: katja.novak@kclj.si

Nealkoholna zamaščenost jeter je posledica kopičenja maščob v jetrih pri bolnikih, ki ne uživajo prekomernih količin alkohola in nimajo drugih vzrokov za kronično jetrno bolezen. NAFLD razdelimo na enostavno obliko, tj. jetrno steatozo, in na napredovalo obliko, nealkoholni steatohepatitis. Jetrno steatozo histološko opredelimo kot kopičenje maščob v jetrnih celicah brez znakov njihove poškodbe. Nealkoholni steatohepatitis histološko opredelimo kot kopičenje maščob v jetrnih celicah z znaki njihove poškodbe in s kopičenjem vnetnih celic s fibrozo ali brez fibroze (1, 3, 4). Glavni dejavniki tveganja za nastanek NAFLD so komponente metaboličnega sindroma: centralna debelost, sladkorna bolezen tipa 2 (SB2), dislipidemija in inzulinska rezistenca. Za napredovanje bolezni s fibrotičnim preustrojem jeter pa je najpomembnejši dejavnik tveganja histološko dokazan hepatitis. Drugi dejavniki, ki vplivajo, so še: višja starost (> 65 let), SB2, več kot 2x povišani serumski transaminazi, ITM > 28kg/m in prekomerno uživanje alkoholnih pijač (5). Uživanje kave naj bi učinkovalo varovalno (6).

Enostavna jetrna steatoza je povezana z normalnim preživetjem, medtem ko NASH v 30 % napreduje v cirozo z vsemi zapleti. Ocenjujejo, da je bilo v preteklosti 30–75 % primerov kriptogene jetrne ciroze posledica neprepoznanega NASH (7). Glede na epidemiološke podatke iz ZDA je NASH med vzroki za napotitev na zdravljenje s presaditvijo jeter po pogostosti na drugem mestu (4).

Jetrna okvara je povezana z boleznimi drugih organskih sistemov v sklopu metaboličnega sindroma, debelosti, srčno-žilnih bolezni in SB2 (SB tipa 2) (1). Čeprav ima večina bolnikov dejansko tudi prekomerno telesno težo in/ali SB tipa 2, so v več raziskavah ugotovili, da je NAFLD v 7–16 % prisotna tudi pri bolnikih z normalno telesno težo (1). Pomemben dejavnik tveganja za nastanek zamaščenosti jeter naj bi bila energijsko prebogata hrana, predvsem količinsko preobilna prehrana ter hrana bogata z nasičenimi maščobnimi kislinami in s holesterolom. Med ogljikovimi hidrati je z napredovanjem zamaščenosti jeter v NASH izrazito povezana fruktoza (7, 8).

Druge bolezni povezane z NAFLD so sindrom policističnih ovarijev, hipotiroidizem, hipopituitarizem, hipogonadizem, pankreatiko-duodenalne resekcije, psoriaza in obstruktivna apnea v spanju.

V splošni populaciji je NAFLD neodvisno od drugih dejavnikov povezana z večjo smrtnostjo zaradi katerega koli vzroka, z večjo pojavnostjo raka (zlasti hepatoceličnega (HCC)), z večjim tveganjem za SB tipa 2, z večjo pojavnostjo oz. pogostostjo srčno-žilnih bolezni in z večjim tveganjem za težje zaplete in smrt pri kirurških posegih (9). Najpogostejši vzrok smrti bolnikov z NAFLD so srčno-žilne bolezni in ne kronična jetrna bolezen. Fibroza jeter je glavni prognostični napovedni dejavnik smrtnosti zaradi kronične jetrne bolezni (11). Napredovanje bolezni v cirozo jeter ali HCC se zgodi pri 2,5 % bolnikov z NASH in naj bi bilo počasnejše kot pri kronični virusni okužbi z B ali C hepatitisom (5). Tveganje za HCC pri bolnikih z NAFLD ali NASH cirozo je po raziskavah od 2,4 % v 7. letih do 12,8 % v 3. letih (5). Incidenca HCC je pri vseh bolnikih z NAFLD 0,44/1000 oseb (10). Tveganje za smrt zaradi HCC pri bolnikih z NAFLD brez ciroze je ocenjeno kot majhno, glede na prevalenco NAFLD (12).

Ne glede na to, splošnega presejanja celotne populacije za NAFLD v priporočilih ni. Zaradi odsotnosti zanesljivih neinvazivnih diagnostičnih testov, učinkovitega specifičnega zdravljenja in s tem pomanjkanja dokazov o ekonomski učinkovitosti, zaenkrat ni smiselno (1, 3, 4). Evropsko združenje za jetrne bolezni (EASL) sicer predlaga presejanje za bolnike z večjim tveganjem. Dejavniki tveganja so ugotovljen metabolični sindrom in/ali ugotovljena inzulinska neodzivnost. Za presejanje NAFLD naj bi uporabljali UZ jeter in laboratorijsko določanje vrednosti transaminaz v krvi (3). Ameriška priporočila (4) svetujejo le večjo pozornost pri obravnavi bolnikov z večjim tveganjem (SB2 in/ali debelost).

Diagnostična obravnava bolnikov

Za postavitev diagnoze NAFLD (4) potrebujemo:

- dokaz jetrne steatoze z neinvazivno metodo ali histološko,
- izključimo prekomerno uživanje alkoholnih pijač (meja je 30g za moške in 20g za ženske alkohola na dan),
- izključimo druge kronične jetrne bolezni (virusni hepatitis, avtoimunske bolezni, motnje v metabolizmu železa in bakra, pomanjkanje alfa 1 antitripsina)
- odsotnost drugih vzrokov za steatozo jeter (parenteralna prehrana, zdravila, podhranjenost).

Osnovni diagnostični postopki

Bolezen ne povzroča simptomov. Sum na nealkoholno zamaščenost jeter postavimo pri osebah s prekomerno telesno težo, SB tipa 2 ali metaboličnim sindromom. Običajno opravimo UZ jeter in laboratorijsko določimo vrednosti jetrnih transaminaz v krvi.

UZ jeter je dovolj zanesljiva preiskava za ugotavljanje jetrne steatoze, ko zajame 20–30 % hepatocitov (85 % občutljivost in 94 % specifičnost), ni pa zanesljiva pri blažji zamaščenosti in pri bolezenski debelosti ter je močno odvisna od preiskovalca (11, 13). Najbolj natančna slikovna metoda je ocena zamaščenosti jeter z magnetno resonanco (MRI), vendar je preiskava draga in zato težje dostopna. Poznamo H-MRS (ang. *proton density fat fraction*) in MR spektroskopijo, ki izmerita tudi 5–10 % steatozo jeter (11, 13). Druga dostopnejša preiskava, ki temelji na ultrazvoku, je prehodna elastografija (ang. *transient elastography (TE), Fibroscan*), s katero kvantitativno ocenimo zamaščenost jeter s parametrom CAP (ang. *continous attenuation parameter*) hkrati z ocenjevanjem fibroze. Kljub obeh tavnosti CAP meritve je v primerjavi z MRI oceno zamaščenosti jeter zaenkrat še premalo dokazov za standardno klinično uporabo (3, 4, 13).

Čeprav se v praksi zanašamo na patološki izvid vrednosti jetrnih transaminaz, ta ni zanesljiv, saj ima večina bolnikov z NAFLD normalne vrednosti jetrnih

transaminaz, ki ne izključujejo napredovalih histoloških sprememb (1, 3, 4). Povišane vrednosti razmerja ALT/AST (> 1) ugotavljamo pri 50 % bolnikov z enostavno steatozo in pri 80 % bolnikov z NASH. Pogosto imajo bolniki povišan tudi serumski feritin in nizke titre avtoprotiteles ANA in ASMA (11).

Med osnovne diagnostične pripomočke za NAFLD sodi tudi točkovnik z verjetnostnim izračunom; indeks zamaščenosti jeter (angl. *Fatty Liver Index*). Gre za algoritem, ki temelji na štirih kazalnikih: indeks telesne mase (ITM), obseg pasu, vrednost trigliceridov in vrednost gama-glutamilne transferaze (GGT). Občutljivost za jetrno steatozo naj bi bila 0,84. Vrednost indeksa < 30 izključuje steatozo jeter, vrednost indeksa >=60 steatozo potrjuje (3, 11).

Ocena napredovanja jetrne okvare

Za oceno napredovalosti jetrne okvare, tj. stopnje fibroze, uporabimo serumske označevalce, točkovnike z verjetnostnim izračunom, UZ ali MR elastografijo in biopsijo jeter (3, 4, 11, 13).

Diagnozo NASH potrdimo z jetrno biopsijo in s histopatološkim pregledom tkivnega vzorca. Značilni so perilobularno kopičenje vnetic, maščobna preobrazba hepatocitov ter Malloryjeva acidofilna telesa s fibrozo ali brez nje (1). Jetrno biopsijo izvajamo pri izbranih bolnikih, pri katerih obstaja močan sum na NASH s fibrozo. Za jetrno biopsijo se navadno odločamo glede na raven transaminaz. Zaradi invazivnosti posega v praksi na biopsijo napotimo samo 6 % bolnikov z normalnimi izvidi, čeprav je biopsija zlati standard za postavitev diagnoze NASH (14).

Med neinvazivnimi označevalci fibroze uporabljamo različne točkovnike, ki temeljijo na matematičnih modelih za določanje verjetnosti fibroze jeter (3, 4, 11, 13). Med najbolj uporabnimi sta NFS (angl. *NAFLD Fibrosis Score*) in FIB-4 indeks (3, 4). Izračun NFS za oceno stopnje fibroze pri NAFLD je algoritem, ki temelji na šestih spremenljivkah: starost, hiperglikemija, ITM, število trombocitov, vrednost albumina in razmerje AST/ALT. Z izraču-

nom ocenimo stopnjo verjetnosti za fibrozo: < -1,5 majhna verjetnost fibroze (90 % občutljivost, 60 % specifičnost), 1,5–0,67 srednja verjetnost fibroze in > 0,67 velika verjetnost fibroze (67 % občutljivost, 97 % specifičnost) (15). FIB-4 indeks temelji na algoritmu s spremenljivkami: starost, trombociti, AST in ALT. Izračun FIB-4 < 1,45 pomeni zelo majhno verjetnost za fibrozo in > 3,25 pomeni zelo veliko verjetnost za napredovalo fibrozo (15).

Med serumske označevalce fibroze sodi ELF test (angl. *Enhanced Liver Fibrosis Test (ELFTM test; Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)*), ki je komercialni produkt in vključuje serumske označevalce metaloproteinazo-1, hialuronsko kislino in N-propeptid tip 3 prokolagena. Minimalno bolj učinkovit je kot NFS in FIB-4 in neprimerljivo dražji. Priporočen je v angleških (NICE) smernicah, v uporabi je tudi v drugih evropskih državah, v ZDA pa ne (13).

Fibroscan oz. prehodna elastografija (TE) je na UZ temelječa neinvazivna metoda, s katero ocenjujemo fibrozo z določanjem podajnost jeter (angl. *liver stiffness measurement, LSM*), tako da izmerimo hitrost prehoda UZ valovanja. S primerjavo LSM in stopnje fibroze v biopsijskih vzorcih so potrdili visoko občutljivost te neinvazivne metode, zlasti v kombinaciji s točkovnikom NFS ali FIB-4 (13). Mejna meritev parametra LSM za napredovalo fibrozo (stopnja > 3) je 9,9kPa z 95 % občutljivostjo in 77 % specifičnostjo. Preiskava je manj specifična pri izraziti steatozi jeter in močno prekomerno prehranjenih z debelo prsno steno, vendar se to korigira s CAP meritvijo in uporabo XL sonde. Raziskava, ki je primerjala LSM meritve z biopsijskimi izvidi, je pokazala napako meritve s Fibroscanom pri samo 2,6 % bolnikov (17). V klinični uporabi je meja LSM < 8kPa (< 7,2kPa za XL sondo) za izključitev in LSM > 9,6kPa za potrditev napredovale fibroze (13).

MR elastografija je najbolj natančna neinvazivna slikovna preiskava, ki lahko opredeli tudi začetne stopnje fibroze, vendar ima visoko ceno in je zato težje dostopna (3, 4).

Ker je fibroza jeter glavni prognostični napovedni dejavnik smrtnosti zaradi kronične jetrne bolezni (18), je ocena stopnje fibroze osrednji del priporočenih algoritmov obravnave v klinični praksi.

ZDRAVLJENJE

Specifičnega, učinkovitega in splošno uveljavljenega načina zdravljenja še ne poznamo. Cilj zdravljenja NAFLD je zmanjšanje steatoze in preprečevanje napredovanja steatoze v steatohepatitis s fibrozo. Bistveno je preprečevanje nastanka dejavnikov tveganja za inzulinsko neodzivnost in zdravljenje pridruženih bolezni v sklopu metaboličnega sindroma, kar vpliva na znižanje smrtnosti zaradi srčno-žilnih dogodkov (1, 3, 4).

Vsem bolnikom z NAFLD priporočamo zdrav življenjski slog, torej zdravo prehrano z omejitvijo kalorij in redno telesno dejavnost. Pomembnih razlik med dietami glede na vsebnost maščob, ogljikovih hidratov in proteinov ni. Glede na ugoden vpliv na znižanje srčno-žilnih bolezni izgleda najbolj ustrezna t.i. mediteranska dieta (4, 11), za katero je značilno malo nasičenih maščob, veliko mono-nenasičenih maščobnih kislin (ang. *MUFA*), ogljikovi hidrati z nizkim glikemičnim indeksom, več vlaknin in polifenolov. Klasična mediteranska dieta je sestavljena iz zelenjave (stročnice), ne predelanih žitaric, olivnega olja in rib. Kljub odsotnosti randomiziranih raziskav o učinkih alkohola na NAFLD bolnikom odsvetujemo uživanje alkoholnih pijač (1, 3, 4).

Zaželeno posledica zdravega življenjskega sloga je znižanje telesne teže pri prekomerno prehranjenih bolnikih. Znižanje teže za 7–10 % izboljša histološki izvid jetrne biopsije. Izboljšanje steatoze lahko bolniki dosežejo tudi z redno aerobno telesno dejavnostjo brez znižanja teže (1, 3, 4). Priporočena je aerobna in/ali anaerobna telesna aktivnost 150–200 minut na teden. Žal je tudi v najbolj rigorozno vodenih programih hujšanja le 10 % bolnikov uspelo vzdrževati znižano telesno težo več kot 1 leto.

Pri bolezenski debelosti (ITM > 40 ali ITM > 35) s pridruženimi z debelostjo povezanimi boleznimi pri hujšanju bolnikom pomagamo z bariatričnim kirurškim posegom. Pri bolezenski debelosti je pogostost NAFLD 75–100 %. Z znižanjem telesne teže se zmanjšata zamaščenost in stopnja fibroze v histološkem izvidu (3, 4, 19). Med vrstami bariatričnih operacij ni bistvenih razlik. Varnost in učinkovitost bariatričnih operacij pri bolnikih s cirozo jeter zaradi NAFLD zaenkrat še ni jasno dokazana. V raziskavi bolnikov s cirozo je bila zgodnja pooperativna smrtnost 1,6 % in pozna 2,45 %, medtem ko je pooperativna smrtnost pri bolnikih brez ciroze 0,3 % (20).

Registriranega farmakološkega zdravljenja NAFLD s strani ameriške in evropske agencije za zdravila nimamo (11). Potekajo številne raziskave, ki so usmerjene predvsem v preizkušanje zdravil za zmanjšanje oz. preprečevanje inzulinske neodzivnosti ter za zaviranje vnetnega odziva in procesov fibroze v jetrih. Evropske smernice (3) priporočajo uporabo zdravil pri napredovalem NASH z višjo stopnjo fibroze ali cirozo, pri začetnem NASH s povečanim tveganjem za pospešen razvoj fibroze (dejavniki tveganja so: starost > 50 let, SB2, metabolični sindrom, povišana ALT) ali NASH s histološko visoko nekroinflamatorno aktivnostjo.

Med zdravili, ki izboljšajo inzulinsko rezistenco, so tiazolidinedioni, ki so jedrni transkripcijski agonisti receptorja PPAR γ in izboljšajo občutljivost tkiv na inzulin, zmanjšajo steatozo, vnetje in balonsko degeneracijo hepatocitov v jetrih ter znižajo aminotransferaze pri bolnikih z NASH in prediabetesom ali SB2.

Najbolj znana multicentrična s placebom kontrolirana raziskava PIVENS je primerjala učinkovitost pioglitazona 30mg/d z vitaminom E 800IE/d dve leti pri bolnikih brez SB2. Histološki izvidi biopsij so pokazali izboljšanje vseh parametrov NASH razen fibroze (21). Glavna stranska učinka pioglitazona sta osteoporoza in povečanje telesne teže. Ameriške smernice (4) tako dopuščajo uporabo

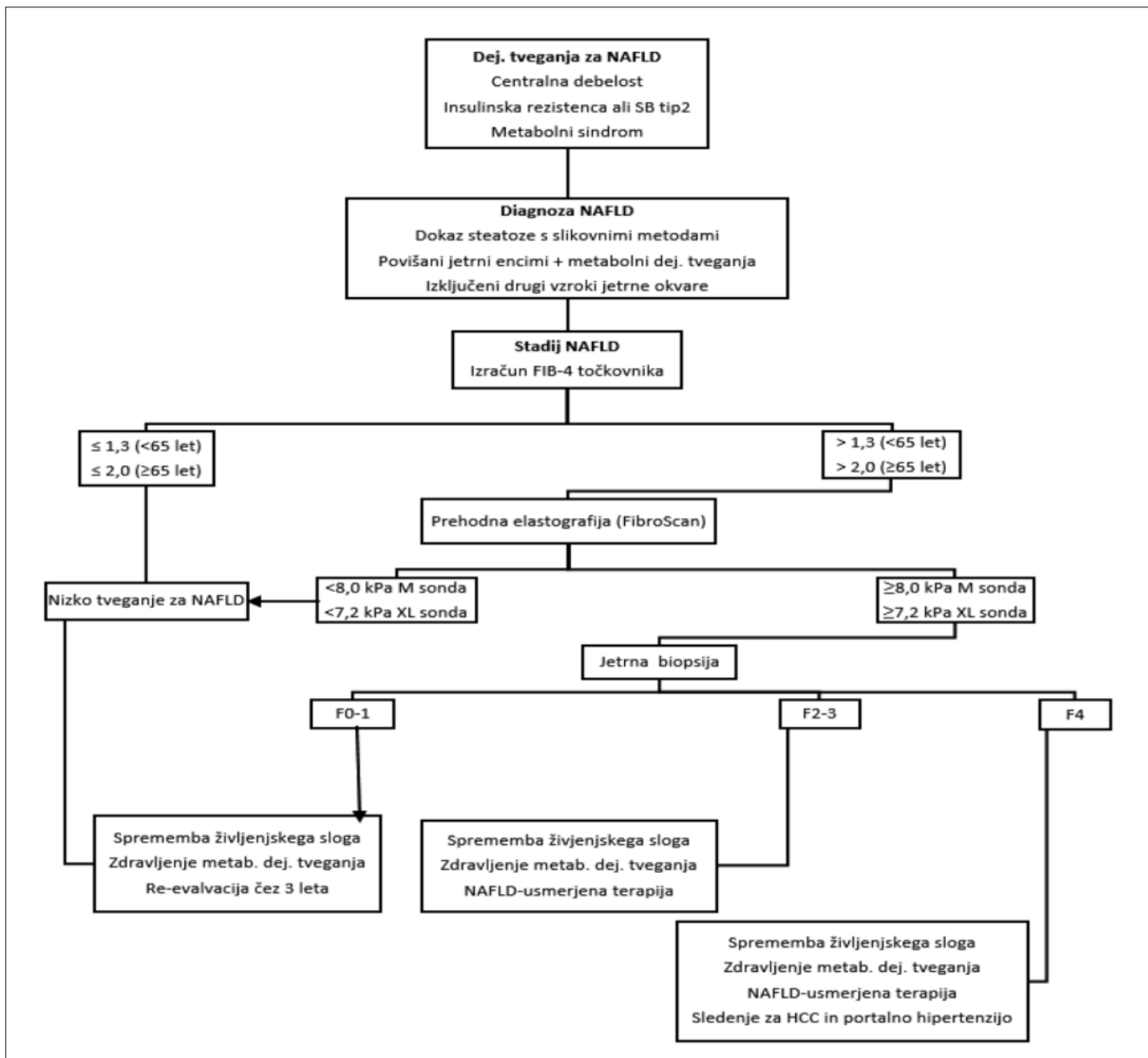
pioglitazona pri bolnikih s histološko dokazanim NASH, evropske smernice (3) strožje svetujejo možno uporabo le v terciranih centrih. Vitamin E je antioksidant, ki naj bi uspešno zaviral oksidativni stres in s tem vnetni odgovor pri bolnikih z NASH. Na podlagi rezultatov raziskave PIVENS (21) ameriške in evropske smernice dovoljujejo uporabo pripravkov vitamina E v dnevnom odmerku 800 IE pri bolnikih s histološko potrjenim NASH brez SB tipa 2 (3, 4). Metaanaliza raziskav zdravljenja z vitaminom E je pokazala nekoliko večje tveganje za raka prostate pri moških.

Druga že znana zdravila, kot so statini, ursodeoksiholna kislina (UDCA), omega-3 polinenasičene maščobne kisline (-3 PUFA), agonisti receptorjev GLP-1 (angl. *glucagon like polypeptide-1*), ki so se v posameznih raziskavah izkazala za obetavna, zaenkrat nimajo dovolj dokazov o učinkovitosti za priporočeno uporabo. V različnih fazah kliničnih raziskav so tudi številna nova zdravila.

Zaradi dostopnosti v prosti prodaji je med bolniki z NAFLD popularna samoiniciativno jemanje preparatov silimarina, ki je mešanica flavonoidov. V letu 2017 je bila objavljena s placebom kontrolirana raziskava pri bolnikih z NASH, ki so bili zdravljeni z odmerkom 700mg 3x/d in so po 48. tednih zdravljenja imeli signifikantno manj fibroze v kontrolnih biopsijah jeter (22). Zaenkrat je silimarin omenjen kot potencialno zdravilo le v Azijsko-pacifiških smernicah zdravljenja NAFLD (23).

Ko se razvije jetrna ciroza z zapleti, so bolniki kandidati za zdravljenje s transplantacijo jeter. Pogosto so bolniki patološko debeli in indeks telesne mase več kot 35 je relativna kontraindikacija za operativni poseg. Zaradi visoke prevalence sarkopenije, srčnožilnih bolezni in kronične ledvične bolezni v sklopu metaboličnega sindroma imajo bolniki s cirozo, ki je posledica NAFLD več post transplantacijskih zapletov (11), vendar pa je celokupno preživetje primerljivo z bolniki s cirozo drugih etiologij (3, 4).

Priporočeni algoritem obravnave (13)



Literatura

1. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:467–73.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):524–530.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:81–84.
6. Saab S, Mallam D, Cox GA 2nd, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*. 2014 Apr;34(4):495–504.
7. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859–71.
8. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36): 6571–6592.

9. Wattacheril J, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it really a serious condition? *Hepatology* 2012;56:1580–4.
10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.
11. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361–3373.
12. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723–1730.
13. Gallacher J, McPherson S. Diagnosis and Staging of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *EMJ* 2018; 3(2):108–118.
14. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9026–37.
15. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1356–1364.
16. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016; 150:626–637.e7.
17. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Hallinan EK, Abdelmalek MF, Neuschwander-Tetri B, Loomba R, et al. Transient elastography is feasible with high success rate for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a multicenter setting. *Hepatology* 2015;62:1290A.
18. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hulcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547–1554.
19. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280–2289.
20. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015; 25:1518–1526.
21. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
22. Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1940–1949.
23. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, Ni YH, Liu CJ, Lin YC, Lesmana LA, Kim SU, Hashimoto E, Hamaguchi M, Goh KL, Fan J, Duseja A, Dan YY, Chawla Y, Farrell G, Chan HL. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 86–98.

Pljučni zapleti pri bolnikih z jetrno cirozo

Sebastian Stefanović*¹, Borut Štabuc^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 56–61

Ključne besede: jetrna ciroza, hepatični hidrotoraks, portopulmonalna hipertenzija, plevralni izliv, dispneja, portalna hipertenzija

IZVLEČEK

Jetрна ciroza je zaradi pogostih zapletov eden od vodilnih vzrokov smrti po svetu. Ciroza povzroči portalno hipertenzijo in motnjo v delovanju hepatocitov. Posledica tega so ascites, varice, hepatična encefalopatija, hepatocelični karcinom, kardiopulmonalni zapleti in motnje v strjevanju krvi. Kardiopulmonalni zapleti so pogosti v poznejših fazah jetrne ciroze. Kardiovaskularni simptomi so lahko tudi posledica jetrne ciroze ali posledica kajenja, uživanja alkohola, podhranjenosti in posledica avtoimunskih motenj.

Komplianca pljuč je lahko zmanjšana zaradi ascitesa, hepatomegalije in posledičnega dviga trebušne prepone ali zaradi pozitivne tekočinske bilance, atelektaz ali plevralnih izlivov in sočasnih kroničnih pljučnih boleznih, kot so emfizem, kronični bronhitis ali astma. Pljučni zapleti povezani s cirozo so dispneja, atelektaza, pljučna hipertenzija, hepatopulmonalni sindrom in hepatični hidrotoraks.

UVOD

Končna jetrna odpoved (KJO) in zapleti jetrne ciroze povzročita približno 66000 smrti letno v Združenih Državah Amerike (1). Umrljivost zaradi jetrne ciroze se je med leti 2000 do 2015 povečala za 31 % (od 20.1

na 26.4 na 100000/ljudi) pri osebah starih 45–64 let (2). Glavni vzroki jetrne ciroze so alkohola jetrna bolezen, okužba s hepatitisom C (HCV) in nealkoholna zamaščenost jeter (steatoza jeter). Steatoza jeter v zadnjem času prispeva k največjemu dvigu umrljivosti in pogostosti jetrne ciroze. Približno 1/3 populacije v ZDA ima znake jetrne steatoze (1, 2).

Jetрна ciroza pomeni prisotnost histoloških sprememb v smislu napredujuče jetrne fibroze z spremembami v strukturi jeter in nastankom regenerativnih nodulov. Klinične posledice jetrne ciroze so motnja v delovanju hepatocitov in portalna hipertenzija. Te posledice se kažejo kot ascites, varice, hepatična encefalopatija, hepatocelični karcinom, kardiopulmonalni zapleti in motnje v strjevanju krvi. V klinični sliki kronične jetrne odpovedi ponavadi prevladujejo posledice portalne hipertenzije (2, 3). Portalna hipertenzija je klinični sindrom, ki ga povzroča gradient tlaka v portalnem venskem sistemu večji od 5 mmHg. Povzroča jo lahko osnovna jetrna bolezen, obstrukcija ali strukturne spremembe ki povzročijo dvig tlaka v portalnem sistemu (4).

Kardiopulmonalni zapleti jetrne ciroze so posledica portalne hipertenzije ali pridruženih srčnih in pljučnih boleznih. (5).

*Sebastian Stefanović dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sebastian.stefanovic@gmail.com

DISPNEJA

Dispneja je pogost simptom pri bolnikih z jetrno cirozo. Povzroči jo lahko anemija, pljučna hipertenzija, hipoksemija, ascites in plevralni izliv. Prav tako jo lahko povzroči kardiomiopatija pri napredovali jetrni bolezni (6).

Pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo in dispnejo moramo ob skrbni anamnezi, opravi klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ srca, pulzno oksimetrijo, pregledno rentgensko sliko pljuč. Anamnestično in klinično običajno ugotovimo dalj časa trajajoči kašelj, prisotnost platipneje (izboljšanje dispneje v pokončnem položaju), cianozo, tahipnejo in tahikardijo. Prisotni so lahko tudi znaki odpovedi desnega srca (3).

Ehokardiografija nam poda oceno tlakov v pljučni arteriji kot tudi funkcijo srca. Spirometrija pri bolnikih s cirozo brez pridruženih pljučnih bolezni, pokaže zmanjšano celotno pljučno kapaciteto ali zmanjšano difuzijsko kapaciteto, ki je povezana s hepatopulmonalnim sindromom.

HEPATIČNI HIDROTORAKS

Hepatični hidrotoraks je eden od pogostejših in težko obvladljivih pljučnih zapletov jetrne ciroze. Plevralni izlivi so prisotni pri približno 4–12 % bolnikov z jetrno cirozo. Vodilna simptoma sta dispneja in ne-produktivni kašelj. Klinično je prisotna zamolkina pri perkusiji prsnega koša in tišje dihanje pri avskultaciji (2, 7).

Opredelitev

Hepatični hidrotoraks pomeni prisotnost več kot > 500 ml transudata v plevralnem prostoru pri bolnikih z portalno hipertenzijo brez pridruženih srčno – pljučnih bolezni. Plevralni izlivi so pogosto enostranski in omejeni na desno stran prsnega koša. Pri okoli 2 % bolnikov so lahko dvostranski. Pri bolnikih, ki imajo jetrno cirozo in levostranski plevralni izliv (10–15 %) je potrebno izključiti druge bolezni, še posebej tuberkulozo (8).

Patofiziologija

Nastanek hepatičnega hidrotoraksa ostaja nepojasnen. Zelo verjetno nastane zaradi neposrednega pretoka ascitesa v plevralni prostor zaradi patoloških mikropovezav v trebušni preponi, povečanega pritiska v trebušni votlini in negativnega tlaka v plevralnem prostoru.

Diagnostične metode

Za diagnostiko in tudi terapijo hepatičnega hidrotoraksa uporabljamo diagnostično in nato izpraznilno plevralno punkcijo. Po Lightovih kriterijih je tekočina iz plevralnega prostora transudat in je enaka ascitesu. Transudat vsebuje < 25 g/l proteinov, < 200 IU/l laktatne dehidrogenaze (LDH) v plevralnem punktatu in razmerje med LDH v plevralnem punktatu proti LDH v serumu < 0.6. Spontana bakterijska okužba plevralnega izliva je prisotna pri 10–15 % bolnikov z jetrno cirozo, ne glede na prisotnost spontanega bakterijskega peritonitisa (3, 8).

Zdravljenje (Slika 1)

Osnova zdravljenja hepatičnega hidrotoraksa je enaka zdravljenju ascitesa; dieta z manjšo vsebnostjo soli (< 2000 mg natrija na dan) in uvedba diuretikov. To običajno ni dovolj, zato so na voljo bolj invazivne metode zdravljenja. Vse bolnike z jetrno cirozo in pridruženim hepatičnim hidrotoraksom je potrebno oceniti za mogočo transplantacijo jeter, saj je prisotnost hepatičnega hidrotoraksa ponavadi znak za slabšanje portalne hipertenzije in pomeni slabšo prognozo.

Pri simptomatskih bolnikih je smiselna izpraznilna torakalna punkcija, vendar se ob ponavljajočih punkcijah poveča tveganje za iatrogeni pnevmotoraks. Transjugularni intrahepatični portosistemski obvod (TIPS) je izbrana metoda zdravljenja hepatičnega hidrotoraksa. Kontraindikacije vstavitvi TIPS-a so starost nad 70 let, pomembna hepatična encefalopatija, večja tromboza vene porte, desnostranska srčna odpoved in višje vrednosti MELD točkovnika. Odsotnost izboljšanja po vstavitvi TIPSa v primeru hepatičnega

hidrotoraksa je povezana z večjo umrljivostjo. Pri izbranih bolnikih obstaja možnost plevrodeze preko predhodno vstavljenih plevralnih katetrov ali preko video-asistirane torakoskopije (VATS).

V primeru perzistentnega hepatičnega hidrotoraksa je dokončna terapija presaditev jeter, vendar ta pride v poštev le pri izbranih bolnikih (7, 8).

HEPATOPULMONARNI SINDROM (HPS)

Hepatopulmonarni sindrom je najpogostejši pljučni zaplet dekompenzirane jetrne ciroze ki povzroča respiratorno insuficienco. Pogosta vendar ne patognomična je prisotnost platipneje (povečanje dispneje pri prehodu iz ležečega v stoječ položaj) in in ortodeoksije (zmanjšanje PaO₂ ≥ 5 % or ≥ 4 mmHg iz ležečega v stoječ položaj). Pojavi se pri 5–32 % kandidatov za transplantacijo jeter (3, 11).

Opredelitev

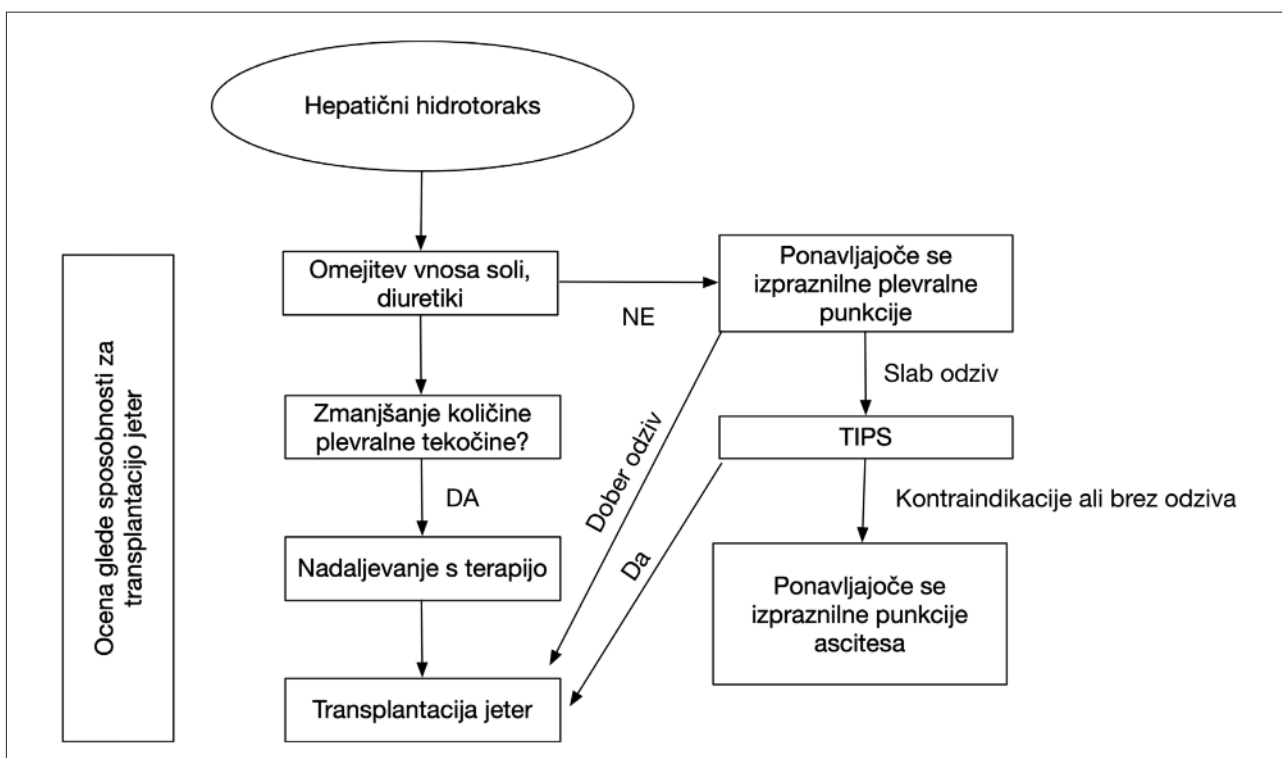
Prisotnost arterijske deoksigenacije, dilatacije znotrajpljučnega žilja in motnje v delovanju jeter so pogoji za

diagnozo hepatopulmonalnega sindroma. Definiramo ga kot motnjo v arterijski oksigenaciji, ki jo povzroči dilatacija prekapilarne in kapilarne žilja v pljučih. Dilatacija žilja povzroči hiter prehod mešane venske krvi v pljučne vene kar povzroči ventilacijsko – perfuzijsko motnjo s posledično hipoksemijo (13, 14).

Patofiziologija

Primarna strukturna motnja v nastanku hepatopulmonarnega sindroma je dilatacija prekapilarnih in postkapilarnih žil, ki omogoča pretok mešane venske krvi hitro ali celo direktno v pljučne vene. Znotrajpljučno arterijsko deoksigenacijo povzročajo 3 motnje; alveolarni ventilacijsko-perfuzijski mismatch, povečan intrapulmonarni shunt in motnja v difuziji kisika – difuzijsko – perfuzijski defekt, vse so lahko prisotne pri HPS (12).

V poznih fazah bolezni pride do omejitve alveolarno – kapilarne difuzije kisika. To, poleg povečanega srčnega pretoka, ki je prisotno pri napredovali cirozi, pripelje do dodatnega poslabšanja oksigenacije krvi v pljučih.



Slika 1. Zdravljenje hepatičnega hidrotoraksa (TIPS – transjugularni intrahepatični portosistemski obvod) (9)

Pomembno je določiti stadij HPS, zaradi vpliva na preživetje in ocenjevanje potrebe po transplantaciji jeter. Stadij HPS določimo glede na stopnjo hipoksemije. Glede na priporočila Evropske respiratorne delovne skupine (European Respiratory Task Force) se stadij HPS deli na blag ($\text{PaO}_2 \geq 80$ mm Hg), srednji ($\text{PaO}_2 = 60\text{--}79$ mm Hg), težek ($\text{PaO}_2 = 50\text{--}59$ mm Hg), in zelo težek ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg). Glede na smerice mednarodnega združenja za transplantacijo jeter je taka razdelitev primerna tako za klinično uporabo kot za študijske namene (12).

Diagnostične metode

Za osnovno presejalno preiskavo uporabljamo pulzno oksimetrijo, s saturacijo $< 96\%$. Prva laboratorijska preiskava je plinska analiza arterijske krvi. O HPS govorimo, ko je alveolarno-arterijski gradient ≥ 15 mm Hg ali ≥ 20 mmHg pri bolnikih starejših od 64 let. Za kvalitativno oceno shunta se uporablja kontrastna ehokardiografija. Po intravenozni aplikaciji mikromehurčkov se le-te pojavijo znotraj 3–6 srčnih ciklov pri desno levem šuntu (14).

Zdravljenje

Hepatopulmonalni sindrom je neozdravljiv, zato je terapija simptomatska. Potrebno je vzdrževanje saturacije nad 90% . Lahko uporabljamo trajno zdravljenje s kisikom na domu. Zdravila kot so somatostatinski analogi, glukokortikoidi, ciklofosfamid, inhibitorji ciklooskigenaze in antagonisti dušikovega oksida so bili preizkušani, vendar brez pozitivnih rezultatov za preživetje. Dokončna terapija je presaditev, ki jo naredimo pred progresom bolezni, saj izboljša preživetje (14).

PORTOPULMONARNA HIPERTENZIJA

Portopulmonarna hipertenzija (POPH) nastane zaradi obstrukcije arterijskega obtoka v pljučnem arterijskem žilju. Vzrok so vazokonstrikcija, proliferacija endotelija oziroma gladkega žilja in agregacija trombocitov. Glede na študije pri kandidatih za jetrno presaditev ima portopulmonalno hipertenzijo približno 5% bol-

nikov z več kot 7 točkami po Child-Pugh točkovniku. Child-Pugh točkovnik uporabljamo za prognozo pri bolnikih s cirozo jeter. Za točkovanje uporabljamo vrednosti celotnega bilirubina, albuminov v serumu, protrombinski čas, INR, prisotnost ascitesa in prisotnost hepatične encefalopatije (15).

Bolnike z 5–6 točkami uvrščamo v skupino A, kjer je 1-letno preživetje 100% in 2-letno preživetje 85% , bolnike z 7–9 točkami uvrščamo v skupino B, kjer je 1-letno preživetje 80% in 2-letno preživetje 60% , bolnike z 10–15 točkami uvrščamo v skupino C, kjer je 1-letno preživetje 45% in 2-letno preživetje 35% . Portopulmonarna hipertenzija je vzrok približno 5% do 10% vseh pljučnih hipertenzij (16).

Definicija

Portopulmonarna hipertenzija je oblika pljučne arterijske hipertenzije s pridruženo portalno hipertenzijo z ali brez kronične jetrne bolezni. Za dokončno diagnozo je potrebna kateterizacija desnega srca in izmeritev hemodinamskih vrednosti. Za dokaz pljučne hipertenzije je potreben srednji pljučni arterijski tlak (P_{pa}) of > 25 (v mirovanju) ali > 30 mmHg (med vadbo) s srednjim okluzijskim tlakom v pljučni arteriji (mPAOP) < 15 mmHg. Za razliko od HPS, arterijska deoksigenacija ni prisotna pri POPH, zato v plinski analizi arterijske krvi ne pričakujemo bistvenih odstopanj od normale (17).

Diagnostika

Transtorakalna doplerska ehokardiografija (TDE) ima pomembno vlogo pri oceni simptomatskih bolnikov s cirozo pri suspekti POPH in pri presejanju kandidatov za presaditev jeter ali TIPS. TDE je glede na priporočila Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (AASLD) potreben pri vseh kandidatih za transplantacijo jeter (18).

Po začetnem presejanju z transtorakalno ehokardiografijo, je potrebno dokončno diagnozo postaviti s kateterizacijo desnega srca in meritvami (srednji arterijski tlak v pljučni arteriji, okluzijski tlak v pljučni

arteriji, srčni pretok in izračunan upor v pljučnem žilju (19). Vpliv na prognozo ima verjetno tudi funkcija desnega srca (3).

Desnostranska kateterizacija srca je potrebna zaradi povečane nevarnosti za smrt pri bolnikih z POPH po presaidtvi jeter, če je srednji arterijski tlak v pljučnih arterijah večji od 35 mmHg. V tem primeru se mora uporabiti vazomodulatorno zdravljenje. Pri bolnikih, s tlakom manjšim od 35 mmHg se presaditev jeter

Tabela 1. Diagnostični kriteriji za portopulmonarno hipertenzijo (16)

• Portalna hipertenzija z ali brez jetrne bolezn
• Srednji pljučni arterijski tlak (mPAP) >25 mmHg v mirovanju
• Srednji zagozditveni pljučni tlak (mPCWP) <15 mmHg
• Rezistenca v pljučnem žilju (PVR) >240 dyne/sec/cm ⁵

Tabela 2. Stadij portopulmonalne hipertenzije (5)

Sprejemljivka	Normalne vrednosti	Blaga	Srednja	Težka
NYHA razred	-	I, II	II, III	II, IV
mPAP (mmHg)	15–24	25–34	35–44	> 45
CI (L/min 1/m ²)	2.5–4	> 2.5	> 2.5	< 2.0
PVR (dynes/s/cm ⁵)	< 240	240–500	500–800	> 800
RAP (mmHg)	0–5	0–5	5–10	> 10
Prognoza	1	Ugodna	Vprašljiva	Slaba
Specifična terapija	-	Ne	Vprašljiva	Yes
Reverzibilnost po transplantaciji	-	Da	Vprašljiva	Ne

NYHA = New York Heart Association srčnega popuščanja; mPAP = srednji pljučni arterijski tlak; CI = Srčni index; PVR = Rezistenca v pljučnem žilju; RAP= Tlak v desnem atriju

Tabela 3. Razlike med hepatopulmonarnim sindromom (HPS) in portopulmonarno hipertenzijo (PPHT) (19)

	Hepatopulmonarni sindrom	Portopulmonarna hipertenzija
Definicija, Diagnostični kriteriji	Triada: 1. Jetrne bolezn 2. Hipoksemija, moten P(A-a) > 15 mmHg 3. Dilatacija znotrajpljučnega žilja	Pljučna hipertenzija z jetrno boleznijo in portalno hipertenzijo Srednji arterijski tlak v pljučnih arterijah > 25 mmHg, Okluzijski pritisk v pljučnih arterija ali pritisk v levem atriju < 15 mmHg in ostali vzroki izključeni
Simptomi	Progresivna dispneja Platipneja Cianoza	Dispneja pri naporu Utrujenost Palpitacije Ortopneja Sinkopa / presinkopa
RTG p/c	Običajno normalen	Povečanje hilusov Kardiomegalija
Diagnostične metode	Kontrastna ehokardiografija	Doplerska ehokardiografija Desnostranska srčna kateterizacija (zlati standard)
Terapija	Terapija s kisikom Transplantacija jeter (kurativna)	Vazodilatatorji (epoprostenol, iloprost, sildenafil) Transplantacija jeter pri blagi do zmerno težko potekajoči portopulmonalni hipertenziji (delno izboljšanje)

lahko opravi brez vazodilatatornega zdravljenja. Desnostranska kateterizacija srca je pomembna zaradi opredelitve POPH in zaradi zdravljenja (17).

Terapija

Terapija POPH je osnovana na podatkih iz študij pljučne hipertenzije. Zdravljenje POPH je enako zdravljenju pljučne hipertenzije zaradi drugih vzrokov čeprav so bile podskupine bolnikov s POPH v študijah pljučne hipertenzije vedno izključene.

Varice povezane s cirozo predstavljajo relativno kontraindikacijo za terapevtsko antikoagulacijo pri bolnikih s portopulmonalno hipertenzijo, čeprav ni nobenih kliničnih študij, ki bi to tveganje ali potrdile ali zavrgle.

Bolniki, ki imajo tako cirozo kot prisotno varic v požiralniku so pogosto zdravljeni z beta blokerji. Pri bolnikih z napreduvalo POPH (srednji pljučni arterijski tlak ≥ 35 – 40 mm Hg) lahko ukinitvev beta blokerjev poveča srčni pretok (kronotropni odgovor). Vedno je potrebno preučiti tako dobrobit kot stranske učinke beta blokerjev kot tudi druge opcije zdravljenja varic (npr. ligature) pri bolnikih s portopulmonalno pljučno hipertenzijo (5).

Literatura

1. McPherson, Anstee. Liver Disease Among Ethnic Groups in the United States. *Hepatology*. 2016;64(6):1843–6.
2. Garcia-tso G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management : 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases A . Purpose and Scope. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35.
3. Marik E.P. Acute and Chronic Liver Disease: Pulmonary Consequences of Portal Hypertension. In: Mark E.P., ed. Evidence-Based Critical Care. New York, United States of America. Springer; ISN Neuropath Press; 2015: 532.
4. Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(3):275–282.
5. Gonzalez H.C., Kamath P.S. Portal Hypertension: Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. In: Talley J.N., Devault R.K., Wallace B.M. et al. ed. Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Oxford, UK. Wiley. Blackwell; 2016. 562–564.
6. Kwo PY. Shortness of breath in the patient with chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16:321–329.
7. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol*. 2017;9(31):1197–1204.
8. Runyon A.B. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis: Pleural Effusions. In: Mark F., Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia: Saunders, 2016. 1570–1571.
9. Krok KL. Hepatic hydrothorax: Current concepts. *Clin Liver Dis*. 2014;4(2):35–37.
10. Ninaber MK, Vaal JB De, Corsmit OT. Teaching Case of the Month Severe Arterial Hypoxemia in Liver Cirrhosis. 2009:393–397.
11. Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):6008–6015.
12. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):1914–1923.
13. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5728–5741.
14. Giusca S, Jinga M, Jurcut C, Jurcut R, Serban M, Gingham C. Portopulmonary hypertension: From diagnosis to treatment. *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):441–447.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973). »Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices«. *The British Journal of Surgery*. 60 (8): 646–9.
16. Ramsay MA. Pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44:69–82.
17. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders and portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11:1153–1166.
18. Nayak RP, Li D, Matuschak GM. Portal pulmonary hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:56–63.
19. Sakuma M, Souma S, Kitamukai O, et al. Portal pulmonary hypertension: hemodynamics, pulmonary angiography, and configuration of the heart. *Circ J*. 2005;69:1386–1393.
20. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:281–288.

Prizadetost ledvic pri jetrni cirozi

Eva Mihajlović Mislej*¹, Manfred Mervic¹, Borut Štabuc^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 62–71

Ključne besede: hepatorenalni sindrom, elektrolitske motnje, hemodinamika

IZVLEČEK

Ledvične bolezni se pojavljajo pri približno 20–25 % bolnikov z jetrno cirozo. Potrebno je opredeliti ali gre za bolezen, ki je prizadela jetra in ledvica hkrati ali gre za ledvično bolezen, ki je posledica osnovne, jetrne bolezni.

Patofiziološke spremembe, ki se pojavljajo v sklopu jetrne ciroze so izrazite in lahko pomembno vplivajo na potek in razvoj ledvične bolezni. Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo se pogosteje pojavljajo elektrolitske motnje, predvsem hiponatriemija, hipokaliemija in hipomagnezemija, redkeje acidobazne motne.

Oceno ledvične funkcije pri bolnikih z jetrno cirozo ocenjujemo s serumskim kreatininom (SKr), ki je vključen v MELD (angl. Model for End-Stage Liver Disease) kriterije, ki so prognostični točkovnik in napovedujejo 3-mesečno umrljivost bolnikov z jetrno cirozo.

V zadnjih KDIGO (angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes) priporočilih je izraz ARF (angl. Acute Renal Failure) zamenjal izraz AKI (angl. Acute Kidney Injury), ki so ga definirali kot porast SKr za $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ v manj kot 48 urah ali porast SKr za

$\geq 50 \%$ (1.5x od izhodiščne vrednosti) v manj kot 7 dneh. Glede na to so se oblikovale nove smernice ICA (angl. International Club of Ascites), ki v nasprotju s KDIGO smernicami, AKI (Acute Kidney Injury) razdelijo v 3 razrede in razlikujejo še med razredom 1A in 1B.

To je pomembno tudi zaradi nove definicije in diagnostičnih kriterijev hepatorenalnega sindroma (HRS). Hepatorenalni sindrom se po novem ne deli več na tip 1, in tip 2, temveč na HRS-AKI in HRS-NAKI (angl. non-HRS-Acute Kidney Injury).

Pri bolnikih z jetrno cirozo, se pogosteje kot sicer pojavljajo tudi glomerulonefritisi. To so membranski, membranoproliferativni in polmesečasti, ki so značilno povezani z različnimi boleznimi, ki prizadenejo jetra. Pogosta je tudi IgA nefropatija.

Sočasno lahko ledvice prizadenejo številni virusi, bakterije, zdravila in toksini, npr. toksin zelene mušnice.

HEMODINAMSKE SPREMEMBE PRI JETRNI CIROZI

Že pred več kot 60 leti (1953) sta Kowalski in Abelman pri bolnikih z alkoholno jetrno cirozo opisala: »tople ekstremitete, kožne pajkaste nevuse, divergen-

*Eva Mihajlović Mislej dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: eva.mihajlovic@gmail.com

tni krvni pritisk in kapilarne pulzacije na nohtih«. Patofiziologija jetrne ciroze je namreč povezana z izrazitimi hemodinamskimi in kardiovaskularnimi spremembami (1).

Pri cirozi se normalna arhitektura jeter poruši. Zaradi tega pride do sprememb v splahnčni cirkulaciji. Tem spremembam se pridružijo še humoralne spremembe, ki znižajo arterijski tonus v sistemskem obtoku. Zaradi sistemske vazodilatacije je portalna hipertenzija značilno povezana s sindromom hiperdinamične cirkulacije pri katerem sta minutni volumen srca in srčna frekvenca povišana, sistemski žilni upor pa je znižan (2).

Do padca mezenterialnega žilnega arterijskega upora pride zaradi izločanja številnih vazoaktivnih substanc, najbolj dušikovega oksida (NO), vendar igrajo pomembno vlogo tudi drugi mediatorji (2).

Portalna hipertenzija je odraz disfunkcije endotela spodbujene zaradi fibroze jeter, kar povzroči lokalno izločanje vazodilatatornih snovi in vazoaktivnih peptidov. Ena od teh snovi je dušikov oksid (NO), ki se s pomočjo encima endotelijske NO sintaze (eNOS) katalizira iz L-arginina. Porast NO povzroči splahnčno vazodilatacijo, posledica česar je padec krvnega tlaka, kar baroreceptorji zaznajo kot upad efektivnega arterijskega volumna. To povzroči aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kar poviša koncentracijo antidiuretičnega hormona, posledica česar je zadrževanje vode in natrija v telesu, kar povzroči nastanek ascitesa in hiponatriemije. Z napredovanjem bolezni pride do povečanja celokupne količine vode v telesu, porasta portalne rezistence in hude splahnčne vazodilatacije, kar povzroči porast žilnega hidrostatskega pritiska. Sočasno zmanjšanje sintetske funkcije jeter povzroči hipoalbuminemijo, kar povzroči nadaljnje znižanje intravaskularnega onkotskega pritiska in nastajanje ascitesa (2, 3).

Kljub hiperdinamični cirkulaciji srce pri bolnikih z jetrno cirozo po navadi ni normalno, saj pride do številnih kardiovaskularnih abnormalnosti; diastolične disfunkcije, slabšega sistoličnega odgovora na stres

in elektrofizioloških sprememb. Vse te spremembe poznamo pod terminom cirotična kardiomiopatija (2).

Kardiovaskularne spremembe pri cirozi so tiste, ki igrajo pomembno vlogo pri patogenezi številnih življenjsko ogrožajočih zapletov jetrne ciroze vključno s hepatorenalnim sindromom, ascitesom, spontanim bakterijskim peritonitisom, gastroezofagealnimi varicami in hepatopulmonalnim sindromom (2).

Pri bolnikih z jetrno cirozo sta pomembna vzroka za ledvično odpoved nabiranje ascitesa in portalna hipertenzija.

Portalna hipertenzija nastane, ko pride do patološkega povišanja tlaka v portalni veni. Gradient med portalno veno in spodnjo veno kavo (HVPG) je zvišan (1–5 mmHg). Ko se HVPG poviša na 10 mmHg ali več, se pričnejo pojavljati zapleti portalne hipertenzije, med drugim hepatorenalni sindrom (2).

V sklopu hemodinamskih sprememb pri jetrni cirozi (znižan srednji arterijski tlak, znižana sistemska žilna upornost) in hiponatriemije pride do neravnovesja med vazodilatatornimi in vazokonstriktornimi snovmi in posledično do vazokonstrikcije v ledvicah, kar je tudi eden od vzrokov za nastanek HRS. Do vazokonstrikcije ne pride samo v ledvicah, temveč tudi v možganih in okončinah. Stopnja vazokonstrikcije v možganih in okončinah sovпада s stopnjo vazokonstrikcije v ledvicah (2, 3).

ELEKTROLITSKE IN ACIDOBAZNE MOTNJE PRI JETRNI CIROZI

Elektrolitske in acidobazne motnje so pogostejše v sklopu končne jetrne bolezni (angl. end-stage liver disease; ESLD) zaradi napredovanja jetrne ciroze in zaradi zdravljenja z diuretiki. Pri kompenzirani jetrni cirozi običajno ugotavljamo normalne vrednosti elektrolitov v krvi in normalno acidobazno ravnotežje. Pri dekompenzirani jetrni cirozi nastanejo elektrolitske in acidobazne motnje ob okužbah, dietnih prekrških/stradanju ali zaradi diuretikov. Najpogostejši elektrolitski motnji sta hiponatriemija in hipokalie-

mija. Acidobazne motnje se lahko pojavljajo kot respiratorna alkalozna ali huda metabolna acidoza (4).

Hiponatriemija, hipokaliemija in metabolna alkalozna so znani sprožilci hepatične encefalopatije (5).

Pogostnost hiponatriemije narašča z napredovanjem stopnje ciroze. Bolniki s hiponatriemijo imajo slabo prognozo, saj je povezana z večjo umrljivostjo in tudi slabšim preživetjem po jetrni transplantaciji (6).

Hiponatriemija nastane zaradi povečanega izločanja antidiuretičnega hormona ali kot neželeni učinek zdravljenja z diuretiki. Ločimo hipovolemično in pogostejšo hipervolemično hiponatriemijo. Za *hipervolemično hiponatriemijo* je značilno povečanje ekstracelularnega tekočinskega volumna z ascitesom in edemi. Lahko se pojavi spontano, iatrogeno ali zaradi zapletov ciroze, kar vodi do slabšanja učinkovite volemije. Najpogosteje je vzrok ne-osmotska hipersekrecija vazopresina (antidiuretičnega hormona) in povečana reabsorpcija natrija, kar povzroči nabiranje proste vode (6).

Hipovolemična hiponatriemija se pogosto pojavi brez perifernih edemov in ascitesa. Ponavadi je povezana s prekomerno uporabo diuretikov (6).

Hiponatriemija je lahko asimptomatična, lahko pa se kaže z motnjami zavesti, zato je treba pri vsakem pacientu z motnjo zavesti laboratorijsko oceniti tudi vrednosti elektrolitov, da jo lahko razlikujemo od hepatične encefalopatije. Hiponatriemija predstavlja neodvisen napovedni dejavnik pred- in post-transplantacijske umrljivosti, predvsem pri pacientih z nizko vrednostjo MELD (7, 4, 6).

Hipovolemično hiponatriemijo zdravimo tako, da ukinemo dejavnik, ki jo je povzročil, nato pa pričnemo s postopnim nadomeščanjem fiziološke raztopine. Pri hipervolemični hiponatriemiji je pomembna predvsem omejitev tekočin na 1000 ml/dan (4, 6).

Na splošno se izogibamo uporabi hipertoničnih raztopin in jih uporabljamo izjemoma pri bolnikih s

hudo hiponatriemijo neposredno pred presaditvijo jeter oziroma pri simptomatskih pacientih z življenje ogrožajočimi stanji, kardiorespiratorno simptomatiko, somnolenco, krči in koma. Pri pacientih z jetrno cirozo se taka simptomatika v sklopu hiponatriemije sicer izrazi redko. Da se izognemo osmotski demielinizaciji, ki je ireverzibilen zaplet zdravljenja hiponatriemije, moramo natrij nadomeščati počasi (≤ 8 mmol/L dan). Zaenkrat ni dokazov, da dodatek albuminov ali vaptanov (antagonisti vazopresina) izboljša izid zdravljenja (6).

Hipokaliemijo ugotavljamo pri 40 odstotkih bolnikov z jetrno cirozo, ne glede na stopnjo jetrne okvare. Sekundarni hiperaldosteronizem spodbuja izločanje kalija iz celic tako, da poveča število epitelijskih natrijevih kanalčkov (epithelial sodium channels - ENaC) za reabsorpcijo natrija, kalijevih kanalčkov (renal outer medullary channels - ROMK) preko katerih se kalij izloča in Na/K ATPaze, za uravnavanje intracelularnega gradienta in pospešenega gibanja ionov. Ob zmanjšani stopnji glomerulne filtracije (GFR) in zmanjšanem arterijskem polnilnem tlaku, proksimalni tubul poviša izoosmotsko absorpcijo filtrata, kar zmanjša dotok natrija distalno in zniža stopnjo izločanja kalija kljub visokim vrednostim aldosterona ter tako ovira nadaljnje izgubljanje kalija. Ti dve nasprotujoči si sili (aldosteronizem in zmanjšan dotok natrijevih ionov distalno) povzročita, da so izgube kalija v urinu skorajda blizu normalnih vrednosti (4).

Pri jetrni bolezni je velikokrat prisotna respiratorna alkalozna, kar povzroči premik kalija v celice. Vsi zgoraj opisani mehanizmi so skupaj s klasičnimi karakteristikami, ki se pojavljajo pri jetrni cirozi; bruhanje, slaba prehranjenost, hipomagnezemija (prisotna pri 30 % cirotikov), diareja, uporaba diuretikov zanke; zadosten vzrok za nastanek hipokaliemije.

Hipokaliemija je tudi eden od glavnih substratov za nastanek hepatične encefalopatije, saj hipokaliemija povzroči intracelularno acidozo v proksimalnem tubulu, kar povzroči povečan privzem in metabolizem glutamina, kar vodi v nastanek amonijevega iona (4, 7).

Hipokaliemija lahko vodi do razvoja srčno žilnih zapletov, saj ima približno polovica bolnikov z jetrno cirozo tudi cirotično kardiomiopatijo. Podaljšana QT doba je pogosto pridružena jetrni cirozi, tako da lahko hipokaliemija in hipomagnezemija to skupino bolnikov prednispinirata k razvoju življenje ogrožujočih motenj ritma (4).

V zelo napredovalih fazah ciroze pride, paradokсно, do hiperkaliemije, ponavadi zaradi ledvične odpovedi in sočasne uporabe spironolaktona (4, 7).

Acidobazno ravnovesje je pri dekompenzirani cirozi porušeno. Pri oceni in zdravljenju acidobaznih neravnovesij pri cirozi velja naslednje:

- Respiratorna alkalozija je najpogostejša motnja pri končni jetrni bolezni, pojavlja se pri 40 % bolnikov. Zdravljenje ni potrebno, v kolikor ni drugega vzroka za nastanek te acidobazne motnje;
- Mešana motnja z respiratorno in metabolno alkalozijo je prisotna pri približno 30 % bolnikov z ESLD zaradi izgube klora in sekundarnega aldosteronizma. Izolirana metabolna alkalozija je redkejša, pojavi se pri približno 13 % bolnikov. V kolikor sumimo, da je vzrok alkaloziji velika izguba klora, se priporoča nadomeščanje;
- Pri kritično bolnih pacientih z ESLD sta glavna vzroka za metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo laktatna acidoza in akutna ledvična okvara (angl. acute kidney injury - AKI); (4)

OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI BOLNIKU Z JETRNO CIROZO

Serumski kreatinin je vključen v MELD kriterije, ki so prognostični točkovnik in napovedujejo 3-mesečno umrljivost bolnikov z jetrno cirozo. Točkovnik MELD uporabljamo za razvrstitev bolnikov na listo za transplantacijo jeter (7).

Serumski kreatinin je pri bolnikih z jetrno cirozo za oceno ledvične funkcije nezanesljiv, saj je pri njih zmanjšano nastajanje kreatina v jetrih ob majhni mišični masi. Kreatinin nastaja v telesu iz kreatina, kot končni presnovek pri razgradnji mišic. Glede na

raziskave ima kar 37 % bolnikov s cirozo, ki imajo normalno vrednost serumskega kreatinina, očistek kreatinina pod 50, 31 % pa med 50–80 (4).

Zaradi slabe prehranjenosti, nizkega vnosa proteinov, zmanjšane sinteze kreatinina in povišane tubulne sekrecije pri bolnikih z jetrno cirozo, je GFR, kadar je ocenjen s serumskim kreatininom, precenjen. Najpogosteje za oceno GFR uporabljamo Cockcroft Gultovo (CG), MDRD in CKD-EPI enačbe. Te enačbe potrebujejo korekcijo glede na starost, spol, etnično pripadnost in telesno težo. Serumska koncentracija cistatina C je boljši pokazatelj začetnega zmanjšanja glomerulne filtracije, saj se zviša še pred spremembo serumske koncentracije kreatinina (8).

Zelo verjetno je ocena GFR s serumskim cistatinom C bolj natančna kot so ocene s kreatininom (9, 8).

Cistatin C je beljakovina iz skupine cisteinskih proteaznih inhibitorjev. Nastaja v vseh jedrnih celicah s konstantno hitrostjo. V glomerulih se filtrira, v tubulih se ne secernira, ampak se v njih popolnoma resorbira in razgradi, tako da ne prehaja več v krvni obtok in je zato primeren endogeni marker za oceno GFR. Nivo cistatina C je primeren, saj ni odvisen od spola, starosti, mišične mase, malignomov, vnetja ali vrednosti bilirubina. Njegova nedostopnost v številnih državah po svetu in variacija vrednosti pri poskusih z določenimi zdravili (kalcinevrinski inhibitorji, kortikosteroidi), močno omejujejo možnost klinične uporabe cistatina C pri bolnikih z jetrno cirozo (9).

OPREDELITEV, DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE LEDVIČNE OKVARE PRI BOLNIKI Z JETRNO CIROZO

Ledvično okvaro pri bolniki z jetrno cirozo, tako kot pri vseh ostalih, ocenjujemo s pomočjo serumskega kreatinina. SKr pri oceni ledvičnega delovanja v sklopu jetrne ciroze ni najbolj zanesljiv. Zaradi morebitnih spremljajočih bolezni pri bolnikih z jetrno cirozo (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija) in zaradi ledvičnih bolezni v sklopu jetrne ciroze kot so: IgA nefropatija in nefropatije sprožene z virusom

hepatitisa B in C, je kronična ledvična okvara (angl. chronic kidney disease-CKD) pogosta (6).

Akutna ledvična okvara (angl. acute renal failure-ARF) je pogosta predvsem v sklopu dekompenzirane jetrne ciroze. V zadnjih KDIGO priporočilih je izraz ARF zamenjal izraz AKI, ki so ga definirali kot porast SKr za $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ v manj kot 48 urah ali porast SKr za $\geq 50\%$ (1.5x od izhodiščne vrednosti) v manj kot 7 dneh. Glede na to so se oblikovale nove smernice ICA, ki so povzete v tabeli 2. V nasprotju s KDIGO smernicami je bilo predlagano tudi razlikovanje med razredom 1A (porast SKr za manj kot 1.5-krat) in 1B (porast SKr za več kot 1.5-krat), saj je prognoza bolnikov v skupini 1B slabša kot v skupini 1A (6, 10).

AKD (angl. Acute Kidney Disease) je tretja kategorija različnih tipov ledvičnih okvar, ki jih je predlagala

skupina KDIGO in je definirana kot upad GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ za manj kot 3 mesece ali upad GFR za $\geq 35\%$ za manj kot 3 mesece ali porast SKr za $< 50\%$ v zadnjih 3 mesecih (6). Izhodiščni SKr določen v zadnjih 3 mesecih uporabljamo kot referenčno vrednost za določanje AKD.

Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo je potrebno opredeliti morebitno akutno ali kronično ledvično bolezen. Pogostnost AKI pri bolnikih z jetrno cirozo narašča s stopnjo napredovanja bolezni. Nastanek AKI je povezan z nastankom ostalih zapletov jetrne ciroze; spontanega bakterijskega peritonitisa (SBP) in krvavitvijo iz varic in se pojavlja kar pri 19 % bolnikov hospitaliziranih zaradi ciroze (12). Okoli 50 % bolnikov z ascitesom razvije AKI (1). AKI pri jetrni cirozi nastane najpogosteje zaradi prerenalnih in renalnih vzrokov in le v 1 % zaradi porenalnih

Tabela 1. Definicija ledvične okvare. (povzeto po: The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>)

Definicija	Funkcionalni kriteriji	Strukturni kriteriji
AKI	Povišanje v SKr $\geq 50\%$ v 7 dneh ali povišanje v SKr $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ v 2 dneh	Jih ni
AKD	GFR $< 60 \text{ ml/min}$ na 1.73 m^2 za < 3 mesece, ali znižanje GFR $\geq 35\%$ za < 3 mesece, ali povišanje v SKr $\geq 50\%$ za < 3 mesece	Ledvična okvara < 3 mesece
CKD	GFR $< 60 \text{ ml/min}$ na 1.73 m^2 za ≥ 3 mesece	Ledvična okvara ≥ 3 mesece

AKI- Akutna ledvična okvara (Acute Kidney Injury), AKD: Akutna ledvična bolezen (Acute Kidney Disease), CKD: Kronična ledvična bolezen (Chronic Kidney Disease)

Tabela 2. International Club of Ascites (ICA-AKI) definicija akutne ledvične okvare pri bolnikih z jetrno cirozo (povzeto po: The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>)

DEFINICIJA	
IZHODIŠČNI SERUMSKI KREATININ	Uporabimo lahko SKr določen v zadnjih 3 mesecih. Pri bolnikih, pri katerih imamo v zadnjih 3 mesecih na razpolago več kot 1 vrednost, uporabimo zadnjo pred sprejemom v bolnišnico. Pri tistih, pri katerih vrednosti v zadnjih 3 mesecih pred sprejemom v bolnišnico nimamo, uporabimo 1. SKr ob sprejemu.
DEFINICIJA AKI	- povišanje SKr za $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ v manj kot 48 urah - povišanje SKr za $\geq 50\%$ v 7 dneh
RAZREDI AKI	1. porast SKr za $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ali 1.5 - 2-krat nad izhodiščno vrednostjo 2. porast SKr za več kot 2 - 3-krat nad izhodiščno vrednostjo 3. porast SKr za več kot 3-krat od izhodiščne vrednosti oz. SKr $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ z akutnim porastom $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ali potrebi po nadomestnem ledvičnem zdravljenju

SKr-serumski kreatinin

vzrokov. Najpogostejši vzroki za AKI so nezadosten volumen krvi/polnjenost v sklopu hemodinamskih sprememb, akutna tubulna nekroza (ATN) ter hepatorenalni sindrom, ki sodi med hemodinamsko povzročene vzroke brez prepoznane bolezni ledvic in predstavlja približno 20 % AKI. Ti trije vzroki predstavljajo kar 80–90 % primerov AKI pri cirozi (1).

Pomembno je ugotoviti vzrok AKI, ne samo zaradi različnih načinov zdravljenja, temveč tudi zaradi različne prognoze. HRS AKI ima namreč veliko slabšo progrozo kot AKI zaradi okužbe oziroma hipovolemije (7).

AKI je ponavadi sprožen z akutnim dogodkom (okužba, krvavitev, prekomerne diureze zaradi uporabe diuretikov, prekomerna uporaba laktuloze, nefrotoksična zdravila itd.), ki ga moramo čimprej prepoznati in ustrezno ukrepati. Najpogosteje sprožijo AKI bakterijske okužbe, zato se pri vsakem bolniku z jetrno cirozo in AKI osredotočimo na iskanje morebitne okužbe in jo ustrezno zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki. Bakterijski produkti že sami od sebe povzročijo izgradnjo vnetnih citokinov, ki lahko motijo glomerulno mikrocirkulacijo ali direktno povzročijo smrt tubulnih celic, kar vodi v AKI (10).

Vzroki za prerrenalno odpoved so uporaba diuretikov, predvsem pri bolnikih, ki nimajo perifernih edemov, diareja zaradi uporabe laktuloze, paracenteza brez pravilnega nadomeščanja albuminov in krvavitve iz gastrointestinalnega trakta. Običajno je kljub velikim izgubam krvi pri krvavitvi vzrok za AKI akutna tubulna nekroza in ne prerrenalna azotemija (7).

Povišan intraabdominalni tlak (IAP) zaradi tesnega ascitesa vodi v abdominalni kompartment sindrom in AKI. Zaradi nizke vrednosti izločenega natrija v urinu, IAP pogosto zamenjamo za prerrenalni vzrok AKI. Natančnega mehanizma, ki povzroči AKI ne poznamo, je pa glede na dokaze do sedaj najbolj verjetno, da pride do sprememb v pretoku krvi zaradi kompresije renalnih ven kar omejuje renalni venski povratek. Do nizkih vrednosti izločenega natrija pride zaradi tega, ker se pri IAP aktivira RAAS sistem (7).

Ne glede na vzrok AKI moramo pri vsakem bolniku z jetrno cirozo in AKI ukiniti diuretike in beta blokatorje. Potrebno je prepoznati vzrok za AKI in ga, v kolikor je to mogoče, odstraniti (bakterijske okužbe, pričeti zdravljenje z volumskimi ekspanderji v kolikor je to potrebno, ukinitev vseh nefrotoksičnih zdravil; npr. NSAR).

Pričnemo z nadomeščanjem tekočin, ki naj ga vodi spremljanje dejanskih izgub. V primeru hude diareje ali obilnih diurez se poslužimo kristaloidov, pri obilnih krvavitvah pa nadomeščamo koncentrirane eritrocite do vrednosti hemoglobina od 70–90 g/L. V primeru AKI in tesnega ascitesa opravimo terapevtsko paracentezo skupaj z nadomeščanjem albuminov. V primeru, da jasnega vzroka za AKI ne prepoznamo in da gre za AKI razreda > 1A pričnemo z nadomeščanjem humanih albuminov v odmerku 1g/kg telesne teže do maksimalno 100 g za dva zaporedna dneva. Poleg tega, da imajo albumini možnost povečanja znotrajžilnega volumna, imajo tudi antioksidantno funkcijo in stabilizirajo endotelij ter tako pomagajo pri odstranjevanju vnetic in vazodilatatorjev, ki sodelujejo v patogenezi nastanka AKI. Bolnike moramo tudi po tem, ko se jim ledvična funkcija izboljša nadzorovati (6, 10).

Pri bolnikih, ki spadajo v razred 2 ali 3 AKI moramo izključiti HRS. Sočasno pričnemo z oceno/pripravo na presaditev jeter. Pri tistih, ki so po opravljenih presajalnih preiskavah sprejeti na transplantacijsko listo, moramo, v kolikor ne uspemo izboljšati ledvične funkcije, pričeti z nadomestnim zdravljenjem s hemodializo (10).

SOČASNA PRIZADETOST LEDVIC IN JETER

Bolezni ledvic se pojavljajo pri 20–25 % bolnikov z boleznijo jeter. Lahko so posledica jetrne bolezni lahko pa gre za bolezen, ki sočasno prizadane ledvica in jetra. Odlaganje imunoglobulina A je pogosta najdba pri bolnikih z jetrno cirozo, še posebej pri tistih z alkoholno jetrno cirozo, kjer se lahko pojavi prava IgA nefropatija. Membranski, membranopro-

liferativni in polmesečasti glomerulonefritis so povezani tako s hepatitisom B (HBV) kot hepatitisom C (HCV). Membranski je bolj pogost pri HBV, membranoproliferativni, posebej s krioglobulinemijo pa pri HCV. Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki imajo proteinurijo (0.5g/24h), nizek komplement in tipično purpuro je indicirano določanje krioglobulinov. Zdravljenje je usmerjeno v zdravljenje virusnega hepatitisa. Z eradikacijo virusa lahko pride do remisije ledvične bolezni, lahko pa sama zdravila vplivajo na poslabšanje ledvične funkcije. V primeru hude klinične slike z napredujočo ledvično odpovedjo naredimo membransko plazmaferezo z ali brez rituksimaba (7).

Če ni kontraindikacij moramo pri vsakemu pacientu z jetrno cirozo in proteinurijo pomisliti na glomerulne vzroke ledvičnih bolezni, ki lahko vodijo do končne ledvične odpovedi in zato narediti biopsijo ledvice (7, 8).

Kar nekaj infekcijskih bolezni lahko sočasno prizadane jetra in ledvica. Varicella, citomegalovirus, sifilis, shistosomioza, salmonela in *Mycobacterium leprae* so povezane tako z jetrno boleznijo kot z membranskim glomerulonefritsom. Toksoplazmoza, Epstein-Barr virus, leptospiroza, kokcidiomikoza in malarija lahko prizadanejo jetra in ledvici (7).

Sočasna prizadetost ledvic in jeter se lahko pojavi zaradi zdravil kot so: paracetamol, aspirin, nesteroide antirevmatiki, kinoloni, sulfonamidi, rifampin, fenitoin, alopurinol, ACE inhibitorji, metotreksat in nekateri anestetiki. Poleg tega moramo vedno pomisliti tudi na zastrupitve z gobami (npr. zelene mušnice), arzenom in nekaterimi toksini. Zdravljenje je zgolj podporno, v nekaterih primerih pride v postev zdravljenje z dializo oz plazmaferezo, še posebej pri zastrupitvi z zeleno mušnico (7).

HEPATORENALNI SINDROM

Hepatorenalni sindrom (HRS) je bil dolgo časa opredeljen kot funkcionalna bolezen ledvic, ki se ponavadi pojavi pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo, kot tudi pri tistih z akutno jetrno odpovedjo in alkoholnim hepatitisom. Danes je dokazano, da HRS ni

zgolj posledica funkcionalnih sprememb na ledvicah, to je ledvične hipoperfuzije zaradi sprememb na nivoju makrocirkulacije, temveč gre za posledico kompleksnih sprememb zaradi provnetnih citokinov in kemokinov (6, 12).

Običajno bakterijska okužba povzroči nastanek AKI in HRS-AKI. Zaradi sinergističnega učinka vnetja in mikrovaskularne disfunkcije, pride do amplifikacije signalov, ki ga molekulski vzorci povezani s patogenostjo (angl. pathogen associated molecular patterns - PAMP) in molekulski vzorci povezani z -Tubulne celice posledično upočasnijo svoj metabolizem in tako preprečujejo nastanek nekroze. Ob tem se zmanjša zmožnost absorpcije klora in natrija, kar povzroči velik dotok natrija v maculo denso, kar aktivira RAAS sistem in zniža GFR. Obenem lahko huda holestaza poslabša ledvično funkcijo zaradi poslabšanja vnetja in/ali makrocirkulatorne disfunkcije ter zaradi neposrednega škodljivega učinka žolčnih soli na tubulne celice (6, 12).

Opredelitev hepatorenalnega sindroma

HRS je diagnoza izključitve, saj za postavitve diagnoze ni posebnih markerjev ali laboratorijskih testiranj. Vzroka za AKI ni vedno lahko opredeliti, še posebej težko je razločevati med HRS in ATN, saj se obe stanji pojavita pri kritično bolnih pacientih z jetrno cirozo, s številnimi zapleti osnovne bolezni. Klasične urinske preiskave, ki jih nefrologi uporabljajo za diferencialno diagnozo AKI imajo pri cirozi številne omejitve, saj nanj lahko vplivajo diuretiki, prav tako pa je natrij v urinu nizek (12).

Diagnostični kriteriji za HRS po International Club of Ascites (ICA-AKI) so (12, 13):

- Diagnoza ciroze in ascitesa
- Diagnoza AKI glede na zgornje ICA-AKI kriterije
- Brez odziva na terapijo po dveh zaporednih dneh brez diuretikov in ob prejemanju albuminov (1 g/kg telesne teže)
- Odsotnost šokovnega stanja
- Negativna anamneza nedavnega jemanja nefrotoksičnih zdravil

- Brez makroskopskih znakov strukturne ledvične bolezni (proteinurija < 0.5g/dan), odsotnost mikrohematurije (> 50 eritrocitov na eno mikroskopsko polje), normalen UZ ledvic

Zavedati se je potrebno, da se HRS-AKI lahko razvije tudi pri bolnikih s CKD. HRS tipa 1 in tipa 2 sta bila v starih klasifikacijah opredeljena glede na dvig SKr v določenem časovnem okvirju. V novi klasifikaciji HRS-AKI sovpada s prej opisovanim tipom 1 HRS. Tip 2 HRS pa sedaj vključuje ledvično odpoved, ki zadostuje kriterijem za HRS, vendar ne zadostuje kriterijem za AKI, zato se imenuje HRS-NAKI (angl. non-AKI-HRS) in zajema samo HRS-CKD. Pri HRS-CKD gre za počasi napredujočo ledvično okvaro pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo in refraktarnim ascitesom (6).

Zdravljenje HRS

Pri bolnikih s spontanim bakterijskim peritonitisom lahko z infuzijami albuminov pomembno zmanjšamo nastanek AKI in HRS-AKI (6).

Ko postavimo diagnozo HRS-AKI, je potrebno takoj pričeti z zdravljenjem z vazokonstriktorji in albumini. V prvi vrsti se priporoča zdravljenje s terlipresinom in albumini. Vazokonstriktorje uporabljamo, da bi zmanjšali splahnlično vazodilatacijo in tako vplivali na izboljšanje ledvične perfuzije (6).

Terlipresin lahko dajemo bodisi v obliki intravenskih bolusov z začetnim odmerkom 0.5–1mg/4–6h ali v obliki kontinuirane infuzije (2mg/dan). Kontinuirana infuzija ima prednosti, ker zmanjša celokupen odmerek zdravila in zmanjša število njegovih stranskih učinkov. V kolikor po 48 urah ni izboljšanja ledvične funkcije (SKr upade < 25 % od najvišje vrednosti), lahko odmerek terlipresina titriramo do maksimalnega odmerka 12 mg/dan. Terlipresin v kontinuirani infuziji ima bolj stabilen učinek zniževanja portalnega tlaka, tudi v nižjem celokupnem odmerku, kot terlipresin v bolusnih odmerkih (6, 13).

Najbolj pogosti stranski učinki zdravljenja s terlipresinom so: diareja, bolečina v trebuhu in kardiovaskularne ishemične komplikacije. Stranski učinki se pojavijo pri približno 45–60 % bolnikov, pri približno 20 % bolnikov pa moramo zdravljenje prekiniti. Ponavadi so vzrok za to predvsem srčno-žilni zapleti (6).

Dodajanje albuminov poleg zdravljenja s terlipresinom je bolj učinkovito, verjetno zaradi tega, ker povečajo volemijo in nasprotujejo znižanju minutnega volumna, ki se pojavi pri HRS. Kot je bilo omenjeno že zgoraj, imajo albumini tudi antioksidantne in protivnetne lastnosti. Odmerek albuminov, ki ga bolniki s HRS potrebujejo bi pravzaprav morali določati glede na zahtevne hemodinamske ocene polnjenosti žilja, vendar je to v vsakodnevni praksi nemogoče, centralni venski pritisk pa je za oceno utripnega volumna nezanesljiv. Ponavadi apliciramo albumine v odmerku 20–40 g/dan.

Zdravimo toliko časa, dokler ne pride do popolnega odgovora na predpisano terapijo (SKr < 133 µmol/L) oziroma maksimalno 14 dni, bodisi v primeru nepopolnega odgovora oz v primeru neodziva na terapijo.

Kot alternativo terlipresinu lahko uporabimo tudi noradrenalin (0.5–3 mg/h-kontinuirana infuzija), vendar o tovrstnem zdravljenju zaenkrat ni dovolj podatkov. Zdravljenje z noradrenalinom se izvaja preko centralnega venskega katetra v enoti intenzivne terapije. Zdravljenje oktreatidom je manj učinkovito kot zdravljenje s terlipresinom. Stranski učinki zdravljenja s terlipresinom in noradrenalinom so predvsem ishemični in srčno žilni zapleti (6, 12).

V kolikor se HRS-AKI po uspešnem zdravljenju ponovi (20 %), je zdravljenje enako.

HRS-NAKI prav tako zdravimo s terlipresinom in albumini. Bolniki s HRS-NAKI se na zdravljenje ponavadi zelo dobro odzovejo, vendar se ponovitev po zaključenem zdravljenju pogosta. Raziskave so pokazale, da je izhod bolnikov po transplantaciji jeter enako ne glede na to ali je bil HRS-NAKI pred transplantacijo zdravjen ali ne. Zaradi teh podatkov zdravljenje HRS

– NAKi s terlipresinom in albumini ni upravičeno, tudi če bolniki čakajo na presaditev jeter (6, 12).

Nekirurški portosistemski šant – transjugularna intrahepatična portosistemska opornica (TIPS) – pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom prehodno izboljša ledvično funkcijo vendar pogosto poslabša jetrno funkcijo in izzove različne zaplete. Za sedaj ni dokazano, da je TIPS učinkovit pri HRS-AKI. Za ta način zdravljenja se odločamo zelo redko, če že predvsem pri bolnikih s HRS-NAKI (6).

Nadomestno ledvično zdravljenje pride v poštev pri vseh oblikah AKI, kar se tiče HRS-AKI pa pride v poštev pri tistih, ki se na terapijo z vazokonstriktori ne odzovejo. Indikacije za pričetek zdravljenja s hemodializo so enake kot pri bolnikih brez ciroze. Načeloma se za nadomestno ledvično zdravljenje s hemodializo odločamo pri kandidatih za jetrno transplantacijo, pri tistih, ki niso kandidati pa se je potrebno odločati individualno. Podatki kažejo, da se preživetje pacientov izboljša, če z ledvičnim nadomestnim zdravljenjem pričnemo zgodaj. Pri bolnikih s cirozo se uporablja tako hemodializa kot kontinuirne dializne metode-CVVHD. Bolniki CVVHD boljše prenašajo, saj zagotavljajo večjo kardiovaskularno stabilnost in počasnejšo popravo hiponatriemije (6, 12, 13).

Presaditev jeter je najboljša terapevtska možnost za bolnike s HRS ne glede na odgovor na medikamentozno terapijo. Zanimivo je, da je SKr po transplantaciji pri bolnikih, ki jih transplantiramo s HRS višji, kot pri tistih brez HRS pred transplantacijo (6, 12, 13).

Preprečevanje HRS-AKI temelji na uporabi albuminov pri bolnikih, ki razvijejo spontan bakterijski peritonitis (1.5g/kg ob diagnozi in 1g/kg 3. dan zdravljenja) in na preprečevanju spontanega bakterijskega peritonitisa z norfloksacinom (400 mg/d) (6).

ZAKLJUČEK

Okvara ledvic je slab prognostični dejavnik za bolnike z jetrno cirozo. Pomembno je, da jo pravočasno prepoznamo in ustrezno zdravimo, zato moramo vsako poslabšanje ledvične funkcije, tudi minimalno, vzeti skrajno resno in čimprej prepoznati dejavnik, ki je poslabšanje povzročil. V primeru proteinurije (> 0.5g/d) moramo izključiti glomerulopatije. Vedno moramo imeti v mislih tudi HRS, ki je pravzaprav diagnoza izključitve in ga je potrebno zdraviti, predvsem, če gre za AKI-HRS. Vsakemu bolniku z jetrno cirozo je izredno pomembno določiti tudi vrednosti elektrolitov, saj lahko tako preprečimo številne zaplete in zmanjšamo možnost za nastanek hepatične encefalopatije.

Pri zdravljenju ledvične insuficience prihaja v poštev tudi nadomestno ledvično zdravljenje, seveda pa se je potrebno o tem odločati individualno.

Literatura

1. HJ Kowalski, WH Abelmann. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;32(10):1025–1033.
2. Heintz K, Hollenberg S. Circulatory physiology in Liver disease. *Hepatic critical care.* 2018; 21–30.
3. Jimenez JV, Carillo-Perez DL, Rosado-Canto R, Garcia-Juarez I, Torre A, Kershenobich D et al. Electrolyte and acid-base disturbances in end-stage liver disease: A physiopathological approach. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(8): 1855–1871.
4. Jimenez JV, Carillo-Perez DL, Rosado-Canto R, Garcia-Juarez I, Torre A, Kershenobich D et al. Electrolyte and acid-base disturbances in end-stage liver disease: A physiopathological approach. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(8): 1855–71.
5. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1382–1389.
6. Angelo P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee PR, Trebicka J et al. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 406–460.
7. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:75–84.
8. Buturović Ponikvar jJ, Gubenšek J: Bolezni sečil. Košnik M, Štajer D et al. V: *Interna medicina*, peta izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2018: 949–1098.
9. Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B. Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:969–973.
10. Wong F. Acute Kidney Injury in Liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(4): 415–22.
11. Awdishu L, Tsunoda S, Pearlman M, Cocoy-Mondragon C, Ghassemian M, Naviaux RK et al. identification of Maltase Glucoamylase as a biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *Crit Care Res Pract.* 2019;1–8.
12. Gines P, Sola E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath P. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1): 1–17.
13. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and treatment. *World J Hepatol.* 2017 Feb 28; 9(6): 293–299.

Hepatična encefalopatija

Jan Drnovšek^{*1,2}, Matjaž Hafner¹

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 72–76

Ključne besede: *aktuloza, motnja zavesti, kognitivni upad, transplantacija jeter*

IZVLEČEK

Hepatična encefalopatija (HE) je kompleksna motnja delovanja možganov pri bolnikih z jetrno okvaro in/ali portosistemskim obvodom. Vodi do motenj razpoloženja, psihične spremenjenosti, spominskega primanjkljaja, podalšanega reakcijskega časa, motenj motorike in zaznavanja, slabe koncentracije, kognitivnega upada, zmedenosti in v najtežji obliki do jetrne kome. Diagnozo postavimo klinično, z izključitvijo drugih vzrokov nevropsihiatričnih motenj. Povišana vrednost serumskega amonijaka ima omejen diagnostični in prognostični pomen. Laktuloza je prvi izbor zdravljenja HE, pri slabše odzivnih bolnikih pa je kot dodatno zdravilo priporočljiv neresorbabilni antibiotik rifaksimín. Odločilnega pomena je odkrivanje in zdravljenje sprožilnih dejavnikov, ki privedejo do nastanka HE.

UVOD

Jetрна ciroza je kronična in končna oblika številnih bolezni jeter z značilno klinično, laboratorijsko in histološko sliko. Za slednjo so značilne difuzne spremembe jetrnega parenhima s fibrotičnim preustrojem in vozličasto regeneracijo. Progres bolezni od akutne jetrne poškodbe preko fibroze do jetrne ciroze je stopenjski. V fazi fibroze je proces, za katerega je zna-

čilno odlaganje sestavin ekstracelularnega matriksa v perisinusoidalne prostore, še potencialno reverzibilen. V fazi jetrne ciroze omenjen proces postane ireverzibilen.

Jetrno cirozo spremljajo številni zapleti, ki so izraz spremenjenih sistemskih hemodinamskih razmer (ascites, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom), zmanjšane metabolne (ikterus, hepatična encefalopatija) in sintetske funkcije jeter (koagulopatija, anemija) ter portalne hipertenzije (varikozna krvavitev). Pomembni zapleti so rak jetrnih celic, endokrine motnje in drugi. Bolnike z razvito jetrno cirozo ogrožajo njenimi zapleti. Manifestacija HE predstavlja eno izmed oblik dekompenzirane jetrne ciroze. Edini dokončni in najučinkovitejši način zdravljenja jetrne ciroze in neobvladljivih zapletov predstavlja transplantacija jeter.

OPREDELITEV

Hepatična encefalopatija (HE) označuje skupek številnih nevroloških in psihiatričnih motenj, ki so posledica spremenjenih hemodinamskih razmer (portosistemski obvodi) ob jetrni cirozi in oslabele metabolne jetrne funkcije ob napredovani bolezni. Patogeneza HE ni povsem pojasnjena. Poleg amonijskega iona so udeležene še druge učinkovine, ki

*asist. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan.drnovsek@kclj.si

prehajajo preko hemato-encefalne bariere in vplivajo na delovanje centralnega živčnega sistema. Klinična slika se giblje od diskretnih, subkliničnih sprememb vse do popolne motnje zavesti s komo. Incidenca in prevalenca HE je povezana s stopnjo jetrne okvare in obsegom razvitih portosistemskih obvodov (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca klinično očitne HE je ocenjena na 10 %–14 % bolnikov ob postavitvi diagnoze jetrne ciroze (3–5), pri 16 %–21 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (6, 7) in pri 10 %–50 % bolnikov s transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim obodom (TIPS) (8, 9). Kumulativna prevalenca HE je ocenjena na 30 %–40 % bolnikov z jetrno cirozo (10). Subklinična, minimalna HE se glede na izsledke dosedanjih raziskav pojavlja pri 20 %–80 % bolnikov z jetrno cirozo (11). Prevalenca HE pri necirotičnih boleznih jeter s portalno hipertenzijo ni znana. Ne glede na zdravljenje in druge ukrepe se pri velikem delu bolnikov epizode HE ponavljajo, tveganje ponovitve v enem letu znaša 40 %. HE je neodvisni napovednik smrtnosti pri bolnikih s cirozo, 58 % bolnikov umre v prvem letu in 72 % v treh letih.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika zajema širok spekter neznačilnih nevroloških in psihiatričnih manifestacij. Bolnik s minimalno oziroma subklinično HE ima okrnjen delovni spomin in zmožnost koncentracije, je psihomotorično upočasnen, s spremenjeno prostorsko vizualizacijo. Ta faza HE je zaznavna z usmerjenimi psihometričnimi testi in elektrofiziološkimi meritvami delovanja možganskih valov, bolniki pa očitne nevrološke simptomatike in psihične spremenjenosti ne kažejo.

Ob progresu HE se bolniki osebno spremenijo, pride do motenj čustvene lege, razdražljivosti in dezinhibicije. Kasneje se pojavijo še znaki spremenjene zavesti in motoričnih sposobnosti. Značilne so tudi motnje v dnevnem ritmu spanja.

V napredovani fazi so bolniki s HE prostorsko in časovno dezorientirani, prisotne so različne stopnje motnje zavesti, od somnolence, stuporja in vse do kome.

Pri nekomatoznih bolnikih lahko ugotovljamo številne nevrološke izpade kot so hipertonija, hiperrefleksija, pozitivni Babinski refleksi, globoki tetivni refleksi pa oslabijo ali celo izginejo v fazi kome. Izolirani nevrološki izpadi v področju posameznih možganskih ali perifernih živcev so redki, prav tako tudi epileptični napadi. Plahutajoči tremor (asteriksija) je najznačilnejši nevrološki simptom, ki se pojavi pri bolniku s HE preden nastopijo motnje zavesti.

Posebna entiteta je hepatična mielopatija, ki se lahko pojavi pri bolnikih z dolgotrajnimi portokavalnimi obvodi. V ospredju je predvsem motorična disfunkcija. Za to skupino bolnikov je značilna prizadetost spodnjih okončin s hiperrefleksijo, spastičnostjo ali celo paraplegijo ob sicer minimalno spremenjenem stanju zavesti. Pri bolnikih s kronično HE so lahko prisotni tudi znaki piramidne in/ali ekstrapiramidne prizadetosti (1, 2, 12).

Po West Havenskih kriterijih simptome HE razdelimo v 4 stopnje in so prikazani v tabeli 1:

Tabela 1. West Havenski kriteriji HE

Stopnja 1	Blaga zmedenost, spremenjena čustvena lega z euforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnen kognitivni procesi in dojetanje, agitacija, motnje spanja.
Stopnja 2	Upad intelektualnih sposobnosti, letargija, osebne spremembe, neustrezno vedenje, nezmožnost kognicije.
Stopnja 3	Somnolenten bolnik, ki ga še lahko zbudimo, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslABLJENE zaznavne funkcije.
Stopnja 4	Koma.

PATOGENEZA

Vzrok HE je sistemsko kopičenje za centralno živčevje toksičnih snovi kot posledica jetrne odpovedi, portosistemskih obvodov ali motenj v metabolizmu dušika. Glavna dejavnika v nastanku HE sta zmanjšanje delujočega jetrnega tkiva in nastanek portosistemskih kolateral, ki delujejo kot cirkulatorni obvod mimo jeter. Dušikove snovi, ki izvirajo iz črevesja, pridejo zaradi slabšega delovanja jeter in portosistemskih obvodov v sistemski obtok. Poleg jeter so v metabolizmu dušikovih spojin pomembni tudi ledvica in mišice. Slednje koristijo amonijev ion za sintezo glutamina, kar pojasnjuje sarkopenijo kot dejavnik tveganja za razvoj HE.

Dušikove spojine v centralnem živčevju povzročajo blag možganski edem, ki je posledica intra- in ekstra celularnega kopičenja proste tekočine. Pri bolnikih z HE je najboljše raziskan vpliv amonijaka, vendar pri 10 % bolnikov z očitno hepatično encefalopatijo ne najdemo povišanega amonijaka v serumu, kar kaže, da so pomembni tudi drugi mehanizmi, ki povzročajo moteno delovanje centralnega živčevja. HE je tudi odraz spremenjenih metaboličnih poti v centralnem živčnem sistemu. V astrocitih pride do povečane sinteze glutamina, ki vstopa v mitohondrije in povzroča oksidativni stres, aktivacijo mikroglijalnih celic spremlja vnetje, spremenjen metabolizem v možganih vodi v povišano glikolizo in nastanek laktata. Pri bolnikih s HE so v centralnem živčevju dokazali povečano koncentracijo glavnega nevroinhibitornega prenašalca GABA, pa tudi različnih benzodiazepinom podobnih snovi, opioidnih peptidov, mangana in kisikovih prostih radikalov, ki se vpletajo v serotoninergične, histaminergične in dopaminergične poti prenosa živčnih impulzov. Opisane učinkovine spremenijo tudi prepustnost hemato-encefalne pregrade, kar vodi do nastanka možganskega edema, povišanega intrakranialnega tlaka in možnosti cerebelarne herniacije. Opisan mehanizem je pogost pri akutni jetrni odpovedi in redkejši pri akutni odpovedi kronične jetrne bolezni (1, 2).

RAZDELITEV

HE lahko razdelimo glede na osnovno jetrno bolezen, ki je do HE privedla, stopnjo HE, časovni interval in njene sprožilne dejavnike.

Tabela 2. razdelitev HE glede na osnovno jetrno bolezen (1, 2)

Tip A	Akutna jetrna odpoved
Tip B	Porto - sistemski obvod brez jetrne bolezni
Tip C	Jetрна ciroza

Za tip A je značilen nenaden pojav HE pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo, ki je odraz hemodinamskih sprememb, povečane prepustnosti hematoencefalne bariere in edema astrocitov. Omenjeno lahko vodi do možganskega edema in povišanega intrakranialnega tlaka. Tip B HE je posledica portosistemskih obvodov brez pridružene parenhimske jetrne okvare. Tip C je najpogostejša oblike HE in je posledica kronične jetrne odpovedi z razvitimi porto-sistemskimi kolateralami. Napredovana klinična slika HE v tej skupini bolnikov je slab prognostični dejavnik, motnja zavesti pa je lahko tudi posledica večorganske odpovedi ali zdravil.

Tabela 3. Razdelitev HE glede na časovni potek (1,2)

Epizodična HE (ena ponovitev v obdobju 6 mesecev)
Ponavljajoča se HE (dve ali več ponovitev v obdobju 6 mesecev)
Kronična HE (trajne vedenjske in kognitivne spremembe, lahko s prehodnimi poslabšanji)

Glede na sprožilni dejavnik ločimo HE z jasnim sprožilnim dejavnikom ali brez njega. Sprožilni dejavnik (tabela 4) lahko najdemo pri večini HE tipa C (Tabela 2) (1).

Najpogostejši vzroki poslabšanja HE so okužbe, gastrointestinalna (GIT) krvavitev, prekomerni ali neustrezni odmerki diuretikov, elektrolitske motnje in zaprtje. Sprožilni dejavniki se razlikujejo glede na

obliko HE in so v tabeli 4 prikazani v padajočih deležih glede na pogostost.

Tabela 4. Sprožilni dejavniki epizodične in ponavljajoče se HE (1)

Epizodična HE	Ponavljajoča se HE (rekurentna HE)
Okužbe (spontani bakterijski peritonitis, okužbe sečil ali dihal)	Elektrolitske motnje (diuretiki, bruhanje, driska)
Gastrointestinalna krvavitev	Okužba (spontani bakterijski peritonitis, okužbe sečil ali dihal)
Prekomerni, neustrezni odmerki diuretikov	Neopredeljeni, nejasni vzroki
Elektrolitske motnje (diuretiki, bruhanje, driska)	Zaprtje
Zaprtje	Hipovolemija zaradi uporabe diuretikov
Neopredeljeni, nejasni vzroki	Gastrointestinalna krvavitev

PRISTOP K BOLNIKU

Diagnozo HE postavimo na osnovi (hetero)anamneze ter splošnega internističnega in nevrološkega pregleda. Pri klinični odločitvi igra pomembno vlogo ocena, da gre za bolnika z napredovalo jetrno boleznijo v ozadju. Ker noben od nevroloških oziroma psihiatričnih simptomov ni specifičen za hepatično encefalopatijo, zgolj znano jetrno obolenje, ki ga spremlja nevrološka in/ali psihiatrična simptomatika, ni dovolj za potrditev diagnoze. *Hepatični zadah* pogosto spremlja HE - to je specifičen vonj izdihanega zraka po metanetiolu, ki izvira iz črevesa. Ne smemo ga zamenjati z vonjem po nedavno zaužitem alkoholu ali po acetonu. *Povišana vrednost serumskega amonijaka* najdemo pri 90 % bolnikov s hepatično encefalopatijo. Vendar moramo biti pri vrednotenju tega izvida kritični – povišan serumski amonijak ne izključuje drugega sočasnega vzroka nevrološke simptomatike, kot tudi normalna koncentracija serumskega amonijaka ne izključuje HE. Nivo serumskega amonijaka sam po sebi nima diagnostične in prognostične vrednosti in ne vpliva na oceno resnosti HE, razen pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo, pri katerih ima močan prognostičen pomen. Če smo pri

bolniku z moteno zavestjo v hudi diagnostični zagati, nam je v pomoč urgentna elektroencefalografija (EEG), ki prikaže za HE značilen vzorec kortikalne aktivnosti. Pomisliti moramo na bolezni in stanja, ki dajo podobno nevrološko oziroma psihiatrično klinično sliko, pri čemer si pomagamo z računalniško tomografijo (CT), diagnostično lumbalno punkcijo ali elektroencefalografijo (EEG). HE je lahko tudi posledica drugih bolezni, ki jih spremljajo spremenjene hemodinamske spremembe, kot na primer napredovano srčno popuščanje. Pri teh bolnikih lahko zabeležimo povišano vrednost amonijevega iona, ki sicer ne spremeni terapevtskih odločitev, vendar je slab prognostični dejavnik, saj kaže na večorgansko prizadetost v okviru osnovne bolezni.

ZDRAVLJENJE HEPATIČNE ENCEFALOPATIJE

Epizodično HE preprečujemo z ustreznim zdravljenjem osnovne jetrne bolezni. Profilaktični ukrepi pred morebitno manifestacijo HE niso potrebni, razen v primeru obilne gastrointestinalne krvavitve, kjer želimo z odvajalnimi sredstvi pospešiti izločitev hematinizirane vsebine iz prebavil. V akutni fazi epizodične HE ali poslabšanju kronične HE pri bolniku iščemo sprožilni dejavnik in ga zdravimo. Bolniku prehodno zmanjšamo ali ukinemo diuretično terapijo, ga hidriramo in v primeru obstipacije uvedemo laktulozna odvajala, v kolikor je zavest motena, ga klistiramo. Pri bolnikih z motnjo zavesti (HE stopnje III in IV) je potrebna zaščita dihalne poti, agitirane bolnike sediramo.

– *Neresorbabilni disaharid laktuloza* je temelj današnjega zdravljenja HE. Presnovni produkti bakterijske razgradnje laktuloze zakislijo črevesno vsebino, povečana kislost v širokem črevesu zmanjša ionizacijo amonijaka in s tem zmožnost njegove resorpcije prek črevesne stene. Dodatno spremeni sestavo črevesne flore v korist tistih bakterij, ki niso zmožne proizvajati amonijaka. Bolnike z moteno zavestjo v sklopu HE zdravimo z laktulozo po nazogastrični sondi (20–30 ml/h 2–3 ure) ali s klizmami z raztopino laktuloze (2/3 vode in 1/3 laktuloze). V sklopu sekundarne pre-

ventive ponovne epizode HE svetujemo dve mehki stolici dnevno, kar dosežemo s titiranjem količine laktuloznega odvajala v izhodiščnem odmerku 20 ml dvakrat dnevno. Bolnike opozorimo pred prekomerno uporabo ali zlorabo laktuloznih odvajal, saj lahko sprožijo dehidracijo, hipovolemijo ali elektrolitske motnje, kar lahko ponovno sproži HE.

- Širokospektralni neresorbabilni antibiotik rifaksimim s selektivnim delovanjem na bakterije, ki proizvajajo amonijak, prepričljivo pomembno zmanjša število epizod HE. Zaradi sterilizacije črevesja in posledično zmanjšane translokacije bakterij v krvni obtok pa zmanjša tudi pogostnost spontanih bakterijskih okužb pri cirotikih in zato zmanjša smrtnost bolnikov z napredovalo jetrno cirozo. Priporočljiv dnevni odmerek je 1100 mg razdeljeno v dveh odmerkih. V kombinaciji z laktulozo ga uporabljamo kot drugo linijo zdravljenja HE, ki je ne obvladamo z drugimi ukrepi.
- *L-ornitin L-aspartat*, ki se aplicira v intravenski ali peroralni obliki. Vpleta se v metabolizem uree, ne zgolj v jetrih, temveč tudi v mišicah, ledvicah in možganih in poveča tvorbo glutamina in s tem nevtralizacijo amonijevega iona. Dokazano pospeši izboljšanje motenj zavesti v sklopu HE in s tem skrajša potrebno hospitalizacijo v intenzivnih enotah. V Sloveniji omenjeno zdravilo ni dostopno.
- *Flumazenil* začasno blokira delovanje endogenih benzodiazepinov, vendar ima kratkotrajen učinek in pride do ponovnega poslabšanja zavesti lahko že po nekaj minutah. Ker nima dolgoročnejšega učinka na izboljšanje HE, ga rutinsko ne uporabljamo za zdravljenje HE. Uporabimo ga, kadar sumimo, da je motnja zavesti posledica zlorabe benzodiazepinov.
- Ostale oblike zdravljenja so parenteralna aplikacija razvejanih aminokislin, probiotiki, ne-určni porabniki dušika (natrijev benzoat, natrijev fenilbutirat, glicerol fenilbutirat, ornitin fenilacetat), transplantacija blata in omejitev vnosa beljakovin živalskega izvora.

Zdravljenje ponavljajoče se in kronične HE predstavlja terapevtski izziv, pri katerem kombiniramo več

ukrepov. Dodaten problem predstavlja HE, ki je zaplet transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega obkroga (TIPS). Končna oblika zdravljenja rezistentne HE, predvsem pri bolnikih z motorično disfunkcijo v sklopu HE, je presaditev jeter (2).

Literatura

1. <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/hepatic-encephalopathy-in-chronic-liver-disease-2014> (23.8.2019)
2. Formentin C., Montagnese S. New options in the treatment of hepatic encephalopathy: from lactulose to non-absorbable antibiotics. EASL postgraduate course April 2019; 148–53.
3. Saunders, J.B., Walters, J.R.F., Davies, P., and Paton, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*.
4. Romero-Gomez, M., Boza, F., Garcia-Valdecasas, M.S. et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 27182723 981; 282: 263266.
5. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P.K., Srensen, H.T., and Vilstrup, H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010; 51: 16751682.
6. DAmico, G., Morabito, A., Pagliaro, L., and Marubini, E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986; 31: 468475.
7. Coltorti, M., Del Vecchio-Blanco, C., Caporaso, N., Gallo, C., and Castellano, L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol.* 1991; 23: 4248.
8. Papatheodoridis, G.V., Goulis, J., Leandro, G., Patch, D., and Burroughs, A.K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999; 30: 612622.
9. Nolte, W., Wiltfang, J., Schindler, C., Mnke, H., Unterberg, K., Zumhasch, U. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology.* 1998; 28: 12151225.
10. Amodio, P., Del Piccolo, F., Petten, E., Mapelli, D., Angeli, P., Iemmolo, R. et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001; 35: 3745.
11. Romero-Gomez, M., Cordoba, J., Jover, R., del Olmo, J.A., Ramirez, M., Rey, R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007; 45: 879885.
12. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002; 35: 716721.

Presaditev jeter

Marija Ribnikar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 77–83

Ključne besede: presaditev jeter, indikacije, zapleti, rezultati

IZVLEČEK

Presaditev jeter je danes edina učinkovita metoda zdravljenja akutne in kronične jetrne odpovedi. Bolnike z akutno jetrno odpovedjo transplantiramo urgentno, če izpolnjujejo kriterije za nujno presaditev jeter, elektivna transplantacija jeter pa je indicirana pri bolnikih z jetrno cirozo in njenimi zapleti, pri nekaterih jetrnih tumorjih in pri metabolnih boleznih, ki izvirajo iz jeter.

V UKC Ljubljana smo od 20.6.1995 do 31.12.2017 presadili jetra 302 bolnikom, 27 (9 %) od njih urgentno zaradi akutne jetrne odpovedi.

Enoletno preživetje vseh naših bolnikov po presaditvi jeter je 84,3 %, petletno pa 76,3 %.

Poleg kirurških zapletov so okužbe, malignomi, kardiovaskularne bolezni, ledvična odpoved in metabolni sindrom vodilni vzroki pozne obolevnosti in smrtnosti bolnikov po presaditvi jeter. Vsi ti zapleti so vsaj deloma posledica imunosupresivne terapije, zato je poleg zagotavljanja večjega števila donorjev individualizacija in optimizacija imunosupresivnega zdravljenja glavni cilj sodobne transplantacijske medicine.

IZHODIŠČA

Presaditev jeter je za bolnike z ireverzibilno akutno ali kronično jetrno odpovedjo danes edini učinkovit način zdravljenja.

Akutna jetrna odpoved se kaže kot pojav hepatične encefalopatije pri bolniku brez znane kronične jetrne bolezni. Spremlja jo koagulopatija, ki je odraz oslabiljene sintetske funkcije jeter, zlatenica, ki je odraz oslabiljene ekskrecijske funkcije jeter in več organska odpoved. Najpogostejši vzroki zanjo so naštetih v Tabeli 1.

Za nujno presaditev jeter se pri bolniku z akutno jetrno odpovedjo odločimo, če so izpolnjeni King's College kriteriji za urgentno transplantacijo jeter, ki so različni za akutno odpoved jeter zaradi paracetamola in za drugo etiologijo akutne jetrne odpovedi (Tabela 2) (1) (2).

Elektivno transplantiramo bolnike z jetrno cirozo z zapleti, bolnike z nekaterimi jetrnimi tumorji in nekaterimi presnovnimi boleznimi (Tabela 3).

Pri bolnikih z jetrno cirozo je presaditev jeter indicirana, ko po Child Poughovi klasifikaciji zberejo 8 ali več točk, oziroma po MELD (Model of End-Stage

*Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mojca.ribnikar8@gmail.com

Liver Disease) 15 točk ali več, oziroma takrat, ko se pojavijo zapleti, ki znižajo 5 letno preživetje bolnikov z jetrno cirozo pod 50 %. Ti zapleti so: refraktarni ascites, krvavitev iz varic, hepatična encefalopatija,

Tabela 1. Vzroki akutne jetrne odpovedi

<p>1. Virusne okužbe: hepatitis A-E, herpes simplex virus, citomegalovirus, Epstein Barr virus, Varicela zoster virus, virus hemoragične mrzlice</p>
<p>2. Zdravila in toksini: paracetamol, antibiotiki in tuberkulostatiki, nesteroidni antirevmatiki, salicilati (Reyev sindrom), antiepileptiki (fenitoin, valproat, karbamazepin), anestetiki (halotan), imunosupresivi (ciklofosamid, metotreksat), tirostatiki, antilipemiki, antidepressivi, zelena mušnica, beli fosfor, kokain, ekstazi, zeliščna in alternativna zdravila</p>
<p>3. Vaskularni vzroki: Budd Chiari sindrom, venookluzivna bolezen, ishemični hepatitis, vročinski udar</p>
<p>4. Odpoved jeter v nosečnosti: akutna zamaščenost jeter v nosečnosti, sindrom HELLP</p>
<p>5. Ostali vzroki: akutna Wilsonova bolezen, fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis, maligna infiltracija jeter (limfom, metastaze), sepsa</p>

Tabela 2. King's College kriteriji za nujno presaditev jeter

<p>A. Akutna jetrna odpoved zaradi paracetamola</p>
<p>1. pH < 7.3 (ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije) ali vsi trije sledeči</p> <ol style="list-style-type: none"> hepatična encefalopatija stopnje 3 ali 4 INR > 6.5 kreatinin > 300 mcml/l
<p>B. Akutna jetrna odpoved zaradi drugih vzrokov</p>
<p>1. INR > 6.5 ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije ali katerikoli trije od sledečih</p> <ol style="list-style-type: none"> starost pod 10 ali nad 40 let etiologija (ne A-E, indeterminiran hepatitis, zdravila, Wilsonova bolezen) > 7 dni od nastopa zlatenice do pojava hepatične encefalopatije INR > 3.5 bilirubin > 300 mcml/l

spontani bakterijski peritonitis in druge okužbe, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom ter hepatocelularni karcinom (HCC) (1) (3).

Od malignih jetrnih tumorjev transplantiramo bolnike s HCC znotraj Milanskih kriterijev (en nodus velikosti do 5 cm ali največ trije velikosti do 3 cm, brez invazije v velike žile, bezgavke in brez oddaljenih metastaz) (4), bolnike z izoliranimi metastazami nevroendokrinega tumorja v jetrih po odstranitvi primarnega tumorja in bolnike s hemangioendoteliomom jeter. Od benignih jetrnih tumorjev predstavlja indikacijo za presaditev jeter adenomatoza in hemangiomatoza jeter.

Hereditarna hemokromatoza, Wilsonova bolezen, pomanjkanje alfa 1 antitripsina in cistična fibroza so metabolne bolezni, ki privedejo do jetrne ciroze in njenih zapletov in zato predstavljajo indikacijo za transplantacijo jeter. Hiperoksalurija, družinska homozigotna hiperholesterolemija in družinska amiloidoza pa so jetrne presnovne bolezni, ki povzročajo življenje ogrožujoče zaplete na drugih organih, zato je pri njih indicirana presaditev jeter (5).

Tabela 3. Indikacije za elektivno presaditev jeter

INDIKACIJE ZA ELEKTIVNO PRESADITEV JETER	
<p>1. Kronične jetrne bolezni z zapleti</p>	<p>1. Holestatske bolezni jeter: primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), primarni biliarni holangitis (PBC), sekundarna biliarna ciroza</p> <p>2. Hepatocelularne jetrne bolezni: alkoholna bolezen jeter, avtoimunski hepatitis (AIH), kriptogena jetrna ciroza, kronični virusni hepatitis C in kronični virusni hepatitis B</p> <p>3. Žilne bolezni jeter: npr. sindrom Budd Chiari</p>
<p>2. Jetrni tumorji</p>	<p>hepatocelularni karcinom (HCC), epiteloidni hemangioendoteliom, izolirane metastaze NET v jetrih, adenomatoza in hemangiomatoza jeter</p>
<p>3. Metabolne bolezni jeter</p>	<p>hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa 1 antitripsina, Wilsonova bolezen, cistična fibroza, hiperoksalurija tip 1, družinska homozigotna hiperholesterolemija, družinska amiloidoza</p>

Absolutne kontraindikacije za transplantacijo jeter so: neobvladana okužba, AIDS, napredovale srčno žilne, pljučne in nevrološke bolezni, po onkoloških merilih ne ozdravljeni ne jetrni malignomi, ne ozdravljena zloraba drog in alkohola, anatomske razmere, ki onemogočajo kirurški poseg, pri akutni jetrni odpovedi pa še konstantno zvišan intra kranialni tlak nad 50 mm Hg. Med relativne kontraindikacije za presaditev jeter sodijo: starost nad 65 let, nezmožnost ali nepripravljenost za sodelovanje pri zdravljenju, neurejene socialne razmere, eksterna debelost z indeksom telesne mase nad 40 in ekstremna kaheksija (6).

Priprava na presaditev jeter poteka po natančno določenem protokolu, ki obsega preiskave za oceno srčne, pljučne in ledvične funkcije, izključitev ne jetrnih rakastih obolenj in nevroloških bolezni, zdravljenje okužb in odstranitev morebitnih virov okužb. Kandidate za presaditev jeter cepimo proti hepatitisu A, B in pnevmokoku in jih psihološko pripravimo na poseg. Po končani pripravi bolnike, pri katerih ne najdemo zadržkov za poseg, uvrstimo na čakalno listo za presaditev jeter.

Zaplete po transplantaciji jeter delimo na kirurške in nekirurške. Kirurški zapleti se najpogosteje pojavljajo v zgodnjem pooperativnem obdobju, delimo jih na vaskularne (najpogostejše so tromboze in stenoze jetrne arterije ali portalne vene), ki se pojavljajo v do 7 % in biliarne (najpogosteje iztekanje žolča in zožitve žolčnih poti, navadno na mestu biliarne anastomoze), ki se pojavljajo v 32 %. Vaskularne zaplete rešujemo operativno ali s pomočjo interventnih radiologov, biliarne pa večinoma endoskopsko (7) (8).

Nekirurški zapleti po presaditvi jeter so: akutna in kronična zavrinitvena reakcija, okužbe, malignomi, ponovitve osnovne bolezni in neželeni učinki imunosupresivnih zdravil.

Akutna zavrinitvena reakcija se pojavlja v okoli 25 %, navadno v prvih tednih po presaditvi jeter, je reverzibilna, zdravimo jo s pulzi metil prednizolona.

Kronična zavrinitvena reakcija se pojavlja v okoli 5 %, v prvih mesecih po transplantaciji je redka, je ireverzibilna, učinkovitega zdravljenja ne poznamo, lahko vodi v odpoved presadka. Okužbe so vodilni vzrok smrti po transplantaciji jeter. Najpogostejše so v prvih mesecih po presaditvi, ker je takrat imunosupresija najmočnejša. Najpogostejši povzročitelji so črevesne bakterije, v zgodnjem pooperativnem obdobju pa tudi okužba s citomegalovirusom (CMV) oz. njegova reaktivacija (preprečujemo jo z vsaj 3 mesečnim jemanjem valganciklovirja) in invazivne glivične okužbe s *Candido* in *Aspergillusom*. Okužbe s *Pneumocysto jirovecii* preprečujemo s 6 mesečnim profilaktičnim jemanjem trimetoprim sulfametoksazola (9).

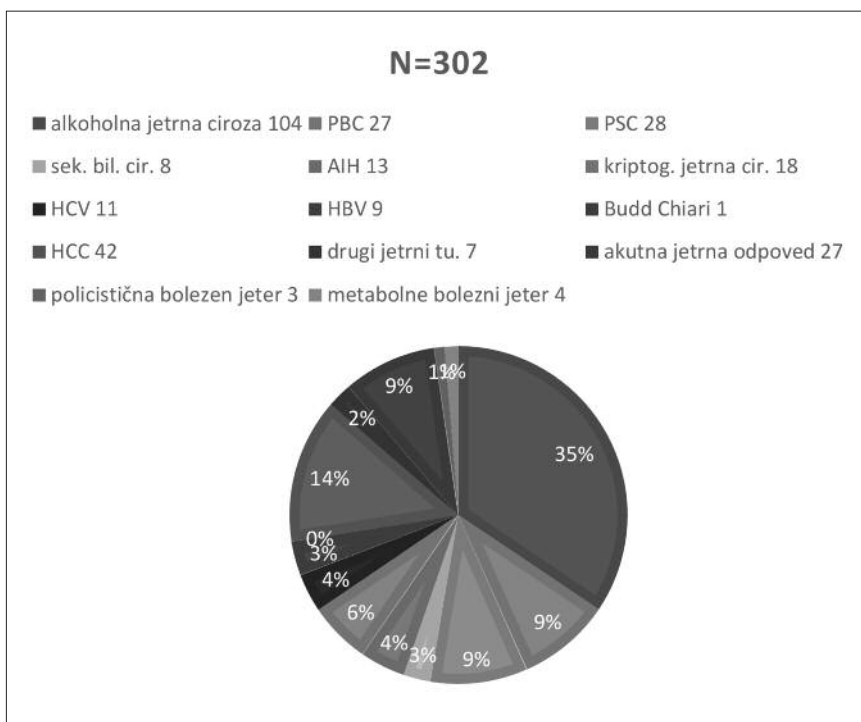
Rak je drugi najpogostejši vzrok smrti bolnikov po presaditvi jeter, zaradi raka transplantiranci zbole vajo 3–4x pogosteje kot splošna populacija, zato so pri njih nujni redni obdobjni presejalni pregledi za izključevanje najpogostejših malignomov in sodelovanje v nacionalnih preventivnih programih (Zora, Dora, Svit) (10).

Vse bolezni, ki privedejo do jetrne ciroze in njenih zapletov se v transplantiranih jetrih lahko ponovijo, večinoma v 10–20 %.

Imunosupresija naših bolnikov po presaditvi jeter temelji na takrolimusu in metilprednisolonu, slednjega v nekaj mesecih po presaditvi ukinemo. Poleg povečanega tveganja za okužbe in malignome med najpogostejše neželene učinke imunosupresivnega zdravljenja spadajo nefrotoksičnost, metabolni sindrom (sladkorna bolezen, debelost, dislipidemija in arterijska hipertenzija) – ta se po presaditvi jeter pojavlja v 50–60 %, osteoporoza in nevrotoksičnost. Bolniki s kronično ledvično boleznijo 3. ali višje stopnje v izogib poslabšanju ledvičnega delovanja ob presaditvi jeter prejmejo indukcijsko imunosupresijo z basiliximabom v kombinaciji z metilprednisolonom in mofetil mikofenolatom (MMF), takrolimus pa v terapijo uvedemo kasneje. Bolnike, pri katerih se ledvična bolezen pojavi po presaditvi jeter pa zdravimo z nižjimi odmerki takrolimusa in dodatkom MMF ali

everolimusa, kar omogoča znižanje odmerka takrolimusa in s tem zmanjšanje njegovega nefrotoksičnega učinka, ne da bi se povečala nevarnost za zavrnitev in izgubo organa. Elemente metabolnega sindroma zdravimo po ustaljenih smernicah, pri uporabi inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in sartanov smo

previdni, ker v kombinaciji s takrolimusom lahko povzročijo hiperkaliemijo. Od statinov je za bolnike pred in po presaditvi jeter najprimernejši parvastatin. Pri zdravljenju osteoporoze se ravnamo po sprejetih priporočilih, nevrotoksičnost pa obvladujemo z modificiranjem imunosupresije.



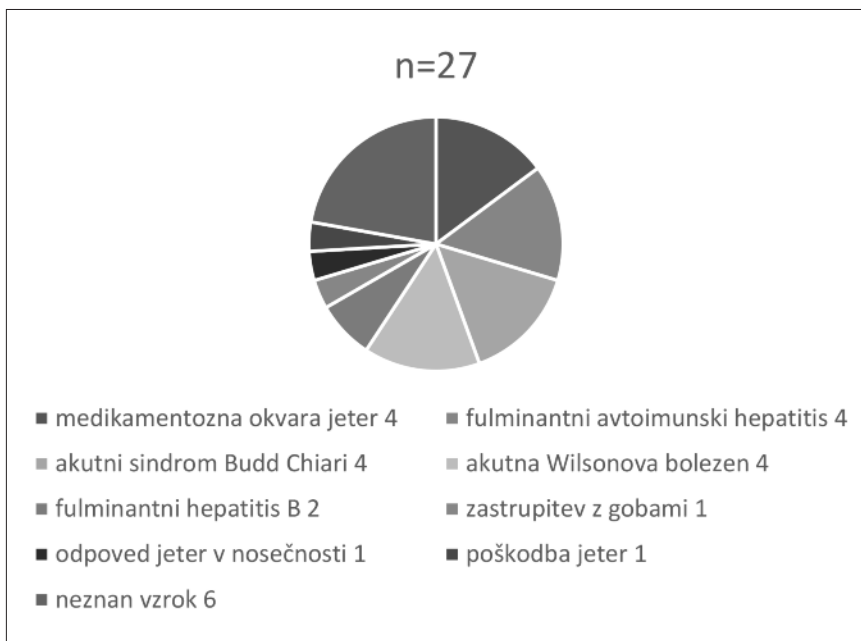
Slika 1. Indikacije za presaditev jeter v Sloveniji od 20.6.1995 do 31.12.2017

BOLNIKI IN METODE

Od 20.6.1995 do konca leta 2017 smo v UKC Ljubljana transplantirali jetra 302 bolnikoma, 202 moškima in 100 ženskam. Indikacije za presaditev jeter so prikazane na Sliki 1.

Urgentno smo zaradi akutne jetrne odpovedi transplantirali 27 (9 %) bolnikov, 8 moških in 19 žensk. Vzroki za akutno odpoved jeter pri urgentno transplantiranih bolnikih so prikazani na Sliki 2.

275 bolnikov (91 %), 194 moških in 81 žensk, je bilo transplantiranih elektivno.

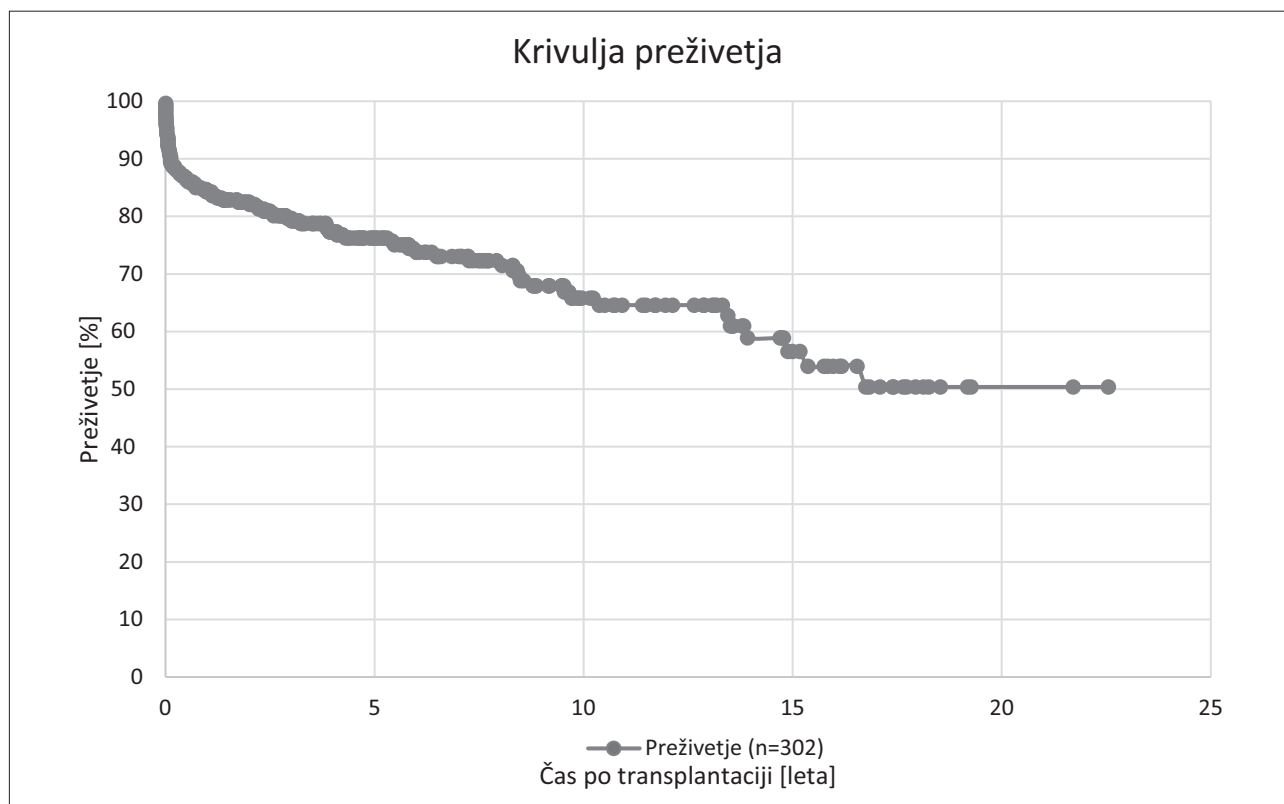


Slika 2. Vzroki za akutno jetrno odpoved pri urgentno transplantiranih bolnikih v Sloveniji

REZULTATI

Enoletno preživetje vseh naših bolnikov po presaditvi jeter je 84,3 %, petletno pa 76,3 % (Slika 3). Enoletno in petletno preživetje naših urgentno transplantiranih bolnikov je 70,4 %. Elektivno transplantirani bolniki imajo 85,7 % enoletno in 76,8 % petletno preživetje.

Do konca leta 2017 je od 302 transplantiranih bolnikov umrlo 86 (28,5 %) bolnikov, 60 moških in 26 žensk. Največ, 29 (33,7 %) zaradi okužb, 18 (20,9 %) pa zaradi raka: po 3 zaradi ponovi-



Slika 3. Krivulja preživetja bolnikov po presaditvi jeter v Sloveniji

tve HCC in karcinoma pljuč, po 2 zaradi holangio-karcinoma in karcinoma farinksa, po 1 pa zaradi karcinoma kolona, požiralnika, želodca, pankreasa, angiosarkoma jeter, plazmocitoma, malignega melanoma in ponovitve NET. Po 9 (10,5 %) bolnikov je umrlo zaradi srčno žilnih vzrokov in odpovedi presadka, 5 (5,8 %) zaradi intraabdominalne in 4 (4,6 %) zaradi intrakranialne krvavitve, po 1 (1,2 %) pa zaradi poškodbe in zapleta ob sami transplantaciji. Pri 10 (11,6 %) bolnikih vzroka za smrt ne poznamo.

Vaskularne zaplete v prvem letu po presaditvi je imelo 58 (19,2 %) bolnikov, biliarne pa 87 (28,8 %). Vsaj eno epizodo akutne zavrnitvene reakcije smo histološko potrdili pri 97 (32,1 %) bolnikih, kronično zavrnitveno reakcijo pa pri 24 (7,9 %). Ena leto po presaditvi jeter je imelo 164 (54,3 %) bolnikov ledvično insuficienco, 118 (39 %) arterijsko hipertenzijo in 72 (23,8 %) sladkorno bolezen.

RAZPRAVLJANJE

Eno in petletno preživetje (84,3 % in 76,3 %) naših bolnikov po presaditvi jeter je primerljivo s podatki iz Eurotransplanta, kjer enoletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter v istem časovnem obdobju znaša 82 %, petletno pa 70 % (Eurotransplant Kaplan Meier Survival Curves, Kaplan Meierjeve krivulje preživetja iz Eurotransplanta).

Eno in petletno preživetje naših urgentno transplantiranih bolnikov je enako kot preživetje bolnikov transplantiranih zaradi akutne jetrne odpovedi v okviru Eurotransplanta, 70 % (Eurotransplant Kaplan Meier Survival Curves, Kaplan Meierjeve krivulje preživetja iz Eurotransplanta).

Glavna izziva v sodobni transplantacijski medicini sta izboljšanje preživetja po presaditvi in zagotovitev zadostnega števila za transplantacijo primernih organov.

Preživetje po transplantaciji jeter lahko izboljšamo z boljšo izbiro bolnikov, primernih za poseg in s pre-

prečevanjem, zgodnim odkrivanjem in takojšnjim zdravljenjem zgodnjih zapletov, ki se pojavijo po presaditvi jeter in zahtevajo sodelovanje celotnega transplantacijskega tima, tesno povezanega s specilaisti drugih strok, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika po presaditvi jeter. Enako pomembno kot obvladovanje zgodnjih je tudi preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje poznih zapletov po transplantaciji, ki so v veliki meri posledica imunosupresivnega zdravljenja. To niso le okužbe in malignomi, ki so najpogostejši vzrok smrti bolnikov po presaditvi jeter, ampak tudi srčno žilni zapleti zaradi pospešene ateroskleroze, ki je posledica stranskih učinkov imunosupresivnih zdravil: arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, sladkorne bolezni, ledvične odpovedi in prekomerne telesne teže. Zato si za razliko od standardiziranega imunosupresivnega zdravljenja iz prvih let našega transplantacijskega programa danes prizadevamo za imunosupresijo po meri posameznega bolnika, ki upošteva njegove individualne lastnosti in pridružene bolezni.

Zaradi uspešnosti zdravljenja in širjenja indikacij za presaditev jeter se je močno povečala potreba po organih, zato je pomanjkanje darovanih organov danes največji problem transplantacijskih programov. Možnosti povečanega pridobivanja ustreznih jeter je več: uporaba marginalnih ali mejnih donorjev, split transplantacija jeter, transplantacija dela jeter živega darovalca in optimizacija donorskega programa.

Mejni donorji so: starejši, okuženi s hepatitisom B in C, darovalci z maščobno spremenjenimi jetri in organi, darovani po srčni smrti. Uporaba jeter mejnih donorjev je zaradi slabše kvalitete organov povezana s slabšim preživetjem tako presadkov kot prejemnikov (1) (5).

Split transplantacija jeter omogoča dve jetrni transplantaciji iz enih darovanih jeter. Večji, desni reženj navadno transplantiramo odraslemu prejemniku, manjši, levi reženj pa otroku ali manjšemu odraslemu. Do sedaj smo v Sloveniji napravili le eno split transplantacijo jeter in sicer leta 2011 pri bolnici urgentno retransplantirani zaradi primarnega nede-lovanja presadka.

Transplantacija dela jeter živega darovalca (living donor liver transplantation – LDLT) prinaša mnogo etičnih dilem zaradi visoke 10 % oboelnosti in težko sprejemljive do 0,5 % smrtnosti darovalcev (5).

Poseben izziv predstavlja kombinirana transplantacija dveh organov – v UKC Ljubljana smo prvič istočasno presadili jetra in ledvico leta 2014, jetra in srce pa leta 2016.

Slovenija transplant je osrednja državna institucija za zagotavljanje in koordiniranje donorskega programa, v katerem sodeluje 11 slovenskih donorskih bolnišnic. Postopek darovanja in pridobivanja organov predstavlja preplet različnih aktivnosti z možnostjo izboljšav na vseh nivojih-od prepoznave in vzdrževanja možnih donorjev v enotah intenzivne terapije, ocene primernosti darovalca za odvzem organov, pogovora s svojci umrlega o darovanju, pa do organizacije multiorganskega odvzema in usposabljanja vseh udeleženi. Po številu umrlih darovalcev na milijon prebivalcev (v letu 2017-18,9) in po deležu odklonitev (v letu 2017-16 %) smo v Sloveniji primerljivi z ostalimi državami, ki so vključene v Eurotransplant (11). Največ umrlih darovalcev na milijon prebivalcev v okviru Eurotransplanta beležijo na Hrvaškem (več kot 30), največ na svetu pa v Španiji (48).

ZAKLJUČEK

Presaditev jeter je danes za bolnike z ireverzibilno akutno ali kronično jetrno odpovedjo edini uspešen način zdravljenja. Rezultati transplantacije jeter so sicer dobri, vendar pa poseg prinaša tveganje za številne ne le perioperativne ampak tudi pozne zaplete, ki so v veliki meri posledica imunosupresivnega zdravljenja in jih lahko uspešno obvladujemo le s timskim pristopom in celostno obravnavo bolnika. Poleg zagotavljanja večjega števila donorjev je zato individualizacija in optimizacija imunosupresivnega zdravljenja glavni cilj sodobne transplantacijske medicine.

Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, in dr. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017.;66(5):1047–81.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2014.;370(12):1170–1.
3. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* februar 2016.;95(8):e2877.
4. Teng F, Wang G-H, Tao Y-F, Guo W-Y, Wang Z-X, Ding G-S, in dr. Criteria-specific long-term survival prediction model for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 21. avgust 2014.;20(31):10900–7.
5. Yu AS, Ahmed A, Keeffe EB. Liver transplantation: evolving patient selection criteria. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* november 2001.;15(11):729–38.
6. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1. maj 2014.;4(5).
7. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, in dr. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol.* 8. januar 2016.;8(1):36–57.
8. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 21. maj 2013.;19(19):2841–6.
9. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 27. april 2011.;3(4):83–92.
10. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* november 2012.;18(11):1277–89.
11. Lušicky P, Avsec D. Vloga Zavoda republike Slovenije za presaditev organov in tkiv Slovenija-transplant v donorskem proram. *Zdrav. Vestn.* Januar-Februar 2019;88(1):3–20

Z nosečnostjo povezane jetrne bolezni

Aleksandar Gavrić*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 84–89

Ključne besede: *Hiperemeza gravidarum, akutna steatoza jeter med nosečnostjo, intrahepatalna holestaza med nosečnostjo, preeklampsija, sindrom HELLP*

IZVLEČEK

Med nosečnostjo se vrednosti nekaterih laboratorijskih izvidov spremenijo zaradi fizioloških razlogov. Patološki jetrni testi med nosečnostjo so pogosto prvi znak jetrnih bolezni zaradi nosečnosti in glavni razlog za napotitev v gastroenterološko oziroma hepatološko ambulanto. Kljub dejstvu, da so jetrne bolezni v povezavi z nosečnostjo redke, jih moramo zaradi morebitnih škodljivih učinkov na plod in nosečnico hitro prepoznati. Namen članka je klinični opis najpogostejših bolezni jeter, ki so vzročno povezane z nosečnostjo. Kronične jetrne bolezni, avtoimunske jetrne bolezni in virusni hepatitis, ki se prav tako lahko pojavijo med nosečnostjo vendar brez vzročne povezave, v članku niso opisani.

UVOD

Jetrne bolezni v nosečnosti so lahko vzročno povezane z nosečnostjo, lahko nastopijo naključno ali pa se med nosečnostjo poslabšajo ali celo prvič klinično izrazijo. Najpogostejša klinična simptoma in znaka jetrne bolezni v nosečnosti sta srbež kože in zlatenica. Največji izziv je pravočasna postavitve diagnoze v luči fizioloških sprememb, ki se pojavijo med nosečnostjo. V članku povzamemo značilnosti z nose-

čnostjo povezanih jetrnih bolezni: hiperemeza gravidarum, akutna steatoza jeter med nosečnostjo, intrahepatalna holestaza med nosečnostjo, preeklampsija in sindrom HELLP (slika 1.).

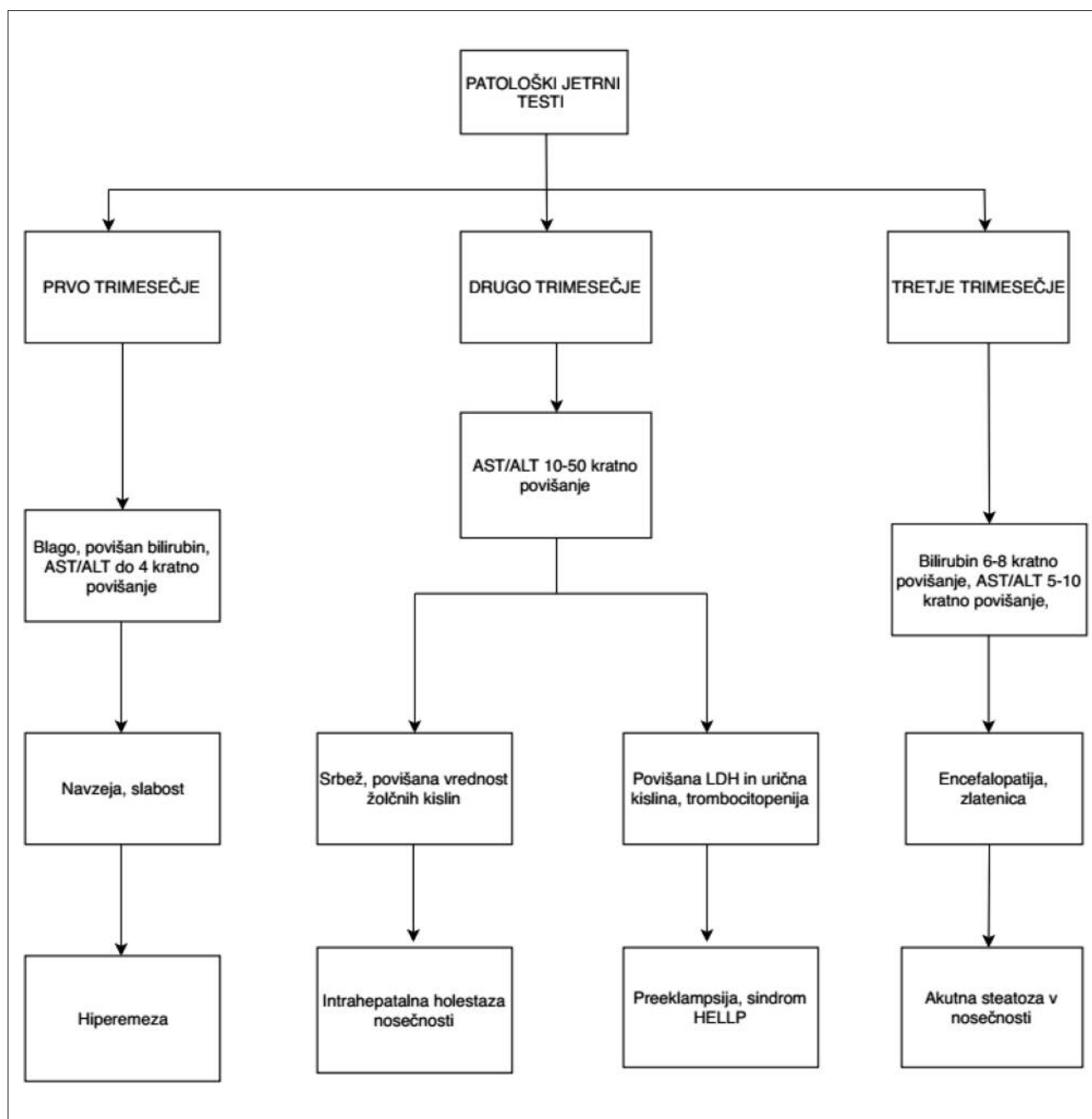
FIZIOLOŠKE SPREMEMBE V NOSEČNOSTI

Med nosečnostjo pride do številnih fizioloških sprememb, ki jih moramo imeti pri obravnavi nosečnice s sumom na jetrno obolenje vedno v mislih. Za nosečnost je značilno hiperdinamično cirkulatorno stanje. Minutni iztis in volumen krvi se povečujeta do 30. gestacijskega tedna, ko je za 40–45 % večji kot pred nosečnostjo. Poviša se tudi srčna frekvenca (1). Jetrni krvni pretok ostane skoraj nespremenjen, poveča pa se pretok skozi druge organe (maternica, koža, ledvice) (2). Hiperestrogenizem med nosečnostjo lahko povzroči nastanek pajkastih nevousov in palmarnega eritema (3). Zmanjša se krčljivost žolčnika, zaradi česar pogosteje nastanejo žolčni kamni (4). Zaradi povečane sekrecije alkalne fosfataze (AF) iz posteljice in alfa-fetoproteina (AFP) iz plodovih jeter, se med nosečnostjo vrednost obeh poveča. Albumin in hemoglobin sta zaradi hemodilucije znižana v vseh treh trimesečjih. Nosečnost je prokoagulabilno stanje. Vrednosti faktorjev strjevanja

*Aleksandar Gavrić, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: aleksandar.gavric@kclj.si



Slika 1. Diferencialno diagnostični pristop pri noseči ženski s patološkimi jetrnimi testi. V algoritmu so predstavljeni značilni klinični scenariji. Povzeto po (6)

(I, II, V, VII, X in XII) in fibrinogena so povišane. Protrombinski čas in aktiviran parcialni tromboplastinski čas ostaneta med nosečnostjo nespremenjena. Povečanje aminotransaminaz (AST, ALT), gama-glutamamilne transpeptidaze (GGT), bilirubina, protrombinskega časa in skupnih žolčnih kislin na tešče je patološko in zahteva nadaljnjo diagnostiko (5).

JETRNE BOLEZNI ZGODNJE NOSEČNOSTI

Hiperemeza gravidarum

Hiperemeza gravidarum se pojavi v zgodnjem poteku nosečnosti in je skrajna oblika navzeje in bruhanja, ki lahko vodi v dehidracijo, ketozo in nenamerno hujšanje (> 5 % celotne telesne teže). Pojavi se pri 1 od 200 nosečnosti (7). Simptomi najpogo-

steje spontano izzvenijo do sredine nosečnosti, vendar je zaradi dehidracije pogosto potrebna hospitalizacija za podporno zdravljenje. V polovici primerov stanje spremlja blago povečanje aminotransferaz. Etiologija ni znana. Hiperemeza gravidarum se pogosto pojavi v kasnejših nosečnostih (7).

JETRNE BOLEZNI POZNE NOSEČNOSTI

Akutna steatoza jeter med nosečnostjo

Akutna steatoza jeter med nosečnostjo (ASJN) je redka vendar življenje-ogrožujoča bolezen tako za nosečnico kot za plod. Najpogosteje se pojavi v tretjem trimesečju okoli 36. gestacijskega tedna, vendar se lahko pojavi tudi po porodu. Opisani so redki pri-

Tabela 1. Swansea diagnostični kriteriji. Za postavitev diagnoze akutne steatoze v nosečnosti mora biti prisotnih najmanj 6 od spodaj naštetih kriterijev (12)

Diagnostični kriteriji za akutno steatozo v nosečnosti.
Ascites ali svetla jetra na ultrazvoku
Koagulopatija (PČ > 14 sekund ali aPTČ > 34 sekund)
Porast koncentracije amonijaka (> 47 μmol/L)
Porast koncentracije AST ali ALT (>42 IU/L)
Porast koncentracije serumskega bilirubina (>14 μmol/L)
Porast koncentracije serumskega urata (>340 μmol/L)
Encefalopatija
Hipoglikemija (< 4 mmol/L)
Levkocitoza (> 11,000/mm ³)
Jetrna biopsija pokaže mikrovezikularno steatozo
Polidipsija/poliurija
Ledvična okvara (kreatinin > 150 μmol/L)
Bruhanje

PČ – protrombinski čas; aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas; ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza.

meri med zgodnjo nosečnostjo (19. in 20. gestacijski teden). Pri eni četrtini nosečnic se ASJN pojavlja še v naslednjih nosečnostih. Dejavniki tveganja so nizek indeks telesne mase (ITM), nosečnost z več plodovi in prva nosečnost (8).

Začetni simptomi so nespecifični: navzeja, bruhanje, bolečina v trebuhu in redkeje srbež. Lahko so prisotni tudi značilni znaki jetrne odpovedi (encefalopatija, koagulaopatija in hipoglikemija). Diagnoza ASJN je klinična. V pomoč pri postavitvi diagnoze se uporabljajo kriteriji Swansea (9), katerih pozitivna napovedna vrednost je 85 % s 100 % negativno napovedno vrednostjo. Zaradi fulminantnega poteka in potrebe po hitri stabilizaciji bolnice ter priprave na induciran porod jetrna biopsija skoraj nikoli ni potrebna, čeprav so lahko histološke najdbe patognomonične (mikrovezikularna maščobna infiltracija jeter, ki je najbolj izražena v hepatocitih, ki obdajajo centralne vene; zona 3). V laboratorijskih izvidih je podaljšan protrombinski čas, znižana vrednost fibrinogena in levkocitoza. Koncentracija aminotransferaz je pogosto povišana (do 13 μkat/L). Zelo redko so vrednosti še višje ali pa celo normalne. Zlatenica ni tako redka. Alkalna fosfataza poraste do desetkrat nad referenčno vrednost, prav tako močno poraste bilirubin, albumin pade lahko tudi za 15 g/L (10).

Temelj zdravljenja je hitra prepoznava in nadzor v enoti intenzivne terapije ter predčasen porod. Na podlagi rezultatov nedavne meta-analize je rojstvo s carskim rezom najbolj varna metoda (11). Okrevanje bolnic lahko poteka še dolgo časa po porodu. Podporno zdravljenje vključuje transfuzijo krvnih pripravkov, mehanično ventilacijo, hemodializo in antibiotično terapijo. Hepatična encefalopatija se zdravi tako kot pri nenosečih bolnicah, z laktuloznimi klizmami. Hipoglikemijo zdravimo z infuzijami koncentrirane glukoze. Bolnice z diabetes insipidusom zdravimo z deamino-D-arginin-vazopresinom (DDAVP). V primerih fulminantne odpovedi jeter so opisani redki primeri ortotopične presaditve jeter. Večina bolnic si ob ustreznem podpornem zdravljenju povsem opomore. Preživetje nosečnic ob hitri prepoznavi in ustreznem ukrepanju je skoraj 100 %.

Perinatalna umrljivost novorojencev prizadetih mater je 7 %. Steatoza jeter ne pusti trajnih posledic (6).

Intrahepatalna holestaza med nosečnostjo

Intrahepatalna holestaza med nosečnostjo (IHN) je oblika intrahepatalne holestaze in je najbolj pogosta jetrna bolezen zaradi nosečnosti. Najpogosteje se pojavi v drugem in tretjem trimesečju. Incidenca je geografsko pogojena in je pogostejša pri nosečnicah iz Skandinavije in Čila z incidenco 5 %, medtem, ko so raziskave nosečnic v Veliki Britaniji poročale o incidenci 0.7 % (5). Ugotovili so višjo pojavnost intrahepatalne holestaze nosečnosti pri bolnicah, ki so bile zdravljene s pripravki estrogena in progesterona (6).

Prvi in tudi najpogostejši simptom je srbež. Najizrazitejši je na koži dlani in stopal, najhujši je ponoči. V kliničnem statusu so lahko prisotne razpraskanine po koži. Le pri 10 do 25 % bolnic je prisotna zlatenica in se skoraj brez izjeme pojavi po začetku srbeža. V poteku bolezni se intenzivnost simptomov nemalokrat manjša in večja. Do kliničnega in laboratorijskega izboljšanja najpogosteje pride v dveh tednih po porodu. Kadar holestaza vztraja po porodu je to lahko znak pridružene bolezni žolčnih vodov (primarni sklerozirajoči holangitis ali primarni biliarni holangitis) (6).

Zaradi nepredvidljivega poteka bolezni je postavitvev diagnoze lahko težavna, vendar mora biti bolezen zaradi nevarnosti, ki ga predstavlja za plod prepoznana zgodaj. Porast koncentracije žolčnih kislin je lahko od 10- do 100-krat nad referenčno vrednostjo (tipično $> 10\mu\text{mol/L}$, tveganje za zaplete ploda se močno poveča pri vrednostih $> 40\mu\text{mol/L}$) in je poleg srbeža kože glavna značilnost bolezni. Kadar so povišane serumske aminotransferaze je diferencialno diagnostično potrebno izločiti akutni virusni hepatitis. Serumska alkalna fosfataza je le blago povišana, gama-glutamil transpeptidaza je normalna ali le blago povišana. Bilirubin je lahko povišan vendar skoraj nikoli ne prek $85\mu\text{mol/L}$. Z ultrazvok hepatobiliarnega sistema je potrebno diferencialno diagnostično izključiti holedoholitijazo (6).

Zdravljenje je simptomatsko in temelji na terapiji z ursodeoksiholno kislino (10–15 mg/kg), ki pri 75 % (13) bolnic učinkovito izboljša simptome in laboratorijske izvide. Lahko se uporabljajo tudi vezalci žolčnih kislin (holestiramin) in deksametazon, vendar je za simptomatsko zdravljenje srbeža najbolj učinkovita ursodeoksiholna kislina. Kadar srbež vztraja kljub terapiji, je potrebno pospešiti porod. Kljub uspešnosti terapije pa se pospešen porod svetuje v 37. gestacijskem tednu (14) zaradi pogostejše znotrajmaternične smrti ploda v zadnjih mesecih nosečnosti. V kolikor simptomi in biokemijski kazalci vztrajajo v patološkem območju dlje kot 3 mesece po porodu je potrebno razmisliti o drugih diagnozah.

Prizadete nosečnice imajo povečano tveganje za hepatobiliarna obolenja v kasnejšem življenju. Najbolj pogosti so žolčni kamni in hepatobiliarni malignomi. IHN se pogosto pojavi tudi v kasnejših nosečnostih vendar v milejši obliki (6).

Preeklampsija in eklampsija

Preeklampsija je novonastala gestacijska hipertenzija s proteinurijo pri noseči ženski, ki je bila pred nosečnostjo normotenzivna, kar je tudi kriterij za postavitev diagnoze (10). Bolezen je pogosta in spremlja 3 % do 10 % nosečnosti. Pogostejša je v drugi polovici nosečnosti in lahko traja do puerperija (obdobje, ki je definirano do 6 tednov po porodu). Kadar se klinični sliki pridružijo tonično-klonični krči govorimo o eklampsiji. Najpogostejša oblika jetrne bolezni pri nosečnicah s preeklampsijo je sindrom HELLP. Ta se lahko zaplete s hepatičnim hematomom, rupturo ali okužbo. Nedavne raziskave so pokazale, da obstaja več različnih fenotipov preeklampsije. Preeklampsija je pogostejša pri nosečnicah z akutno zamaščenostjo jeter v nosečnosti (5, 6).

Preeklampsijo spremljajo različni simptomi. Med pogostejše sodijo glavobol, bruhanje, periferni edemi, motnje vida, pljučni edem, bolečina v trebuhu ali epigastriju, motnje zavesti, težka sapa in bolečina v prsih. Pri težjem poteku je lahko prisotna oligurija, trombocitopenija, hemoliza in povišanje aminotrans-

feraz. Slednje je najverjetneje posledica relativne jetrne ishemije zaradi zmanjšanega krvnega pretoka in periportalnih krvavitev (6).

Prepoznani so bili številni dejavniki tveganja za preeklampsijo (10), med katerimi so najbolj pomembni: hipertenzija v prejšnji nosečnosti, sistemski lupus eritomatozus, antifosfolipidni sindrom, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in avtoimunost. Med zmernimi dejavniki tveganja so bili prepoznani: Indeks telesne mase $> 35 \text{ kg/m}^2$, starost matere > 40 let ali < 18 let, kronična ledvična bolezen, družinska anamneza preeklampsije, črna rasa, hidrops fetalis, in vitro oploditev, prva nosečnost in pri ženskah, ki nosijo več kot en plod.

Nevarni zapleti so infarkt, hematoma ali raztrganje jeter. Ob zapletih se pojavita še trombocitopenija in za diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) značilna koagulopatija. Ob zapletih je povišanje aminotransferaz bolj izrazito, tudi prek $50 \mu\text{kat/L}$. Ob sumu na zaplet je indiciran ultrazvok trebuha in/ali CT/MR jeter (6).

Sindrom HELLP

Še vedno ni povsem jasno ali sindrom HELLP v resnici ni le težka oblika preeklampsije. Akronim HELLP je bil v literaturi prvič objavljen leta 1982. Zanj je značilna hemolitična zlatenica (H), porast jetrnih encimov (EL) in trombocitopenija (T) (10).

Sindrom HELLP se razvije pri 1–2 primerih na 1000 nosečnosti in pri eni petini nosečnic s preeklampsijo. Najpogosteje nastopi med 28.–36. tednom nosečnosti, lahko pa se razvije še do 48 ur po porodu. Laboratorijski testi se normalizirajo navadno v dveh tednih po porodu (10).

Klinična slika je pestra s širokim spektrom tako v kombinaciji simptomov kot njihovi intenzivnosti. Za tipično klinično sliko sindroma HELLP je značilna bolečina pod desnim rebrnim lokom, v prsnem košu ali v epigastriju s pogosto spremljajočo navzejo, bruhanjem, glavobolom in zamegljenim vidom. Pri

nekaterih nosečih ženskah je po drugi strani lahko prisotna le trombocitopenija. Pri 85 % bolnic sta prisotni arterijska hipertenzija ($> 140/90 \text{ mmHg}$) in proteinurija (5).

Laboratorijsko je prisotna hemoliza, porast v serumski koncentraciji aminotransferaz in trombocitopenija, vendar niti koncentracija aminotransferaz niti trombocitov nimata napovedne vrednosti za klinični potek HELLP sindroma. Zlatenica spremlja manj kot 5 % primerov. Redko se razvijejo resni zapleti v obliki jetrnega infarkta, jetrne krvavitve ali rupture. Resni zapleti drugih organskih sistemov vključujejo še DIK, pljučni edem, akutno ledvično okvaro, odstop mrežnice in luščenje posteljice.

Za postavitev diagnoze pri noseči ženski morajo biti izpolnjeni vsi trije pogoji v akronimu HELLP. Najpogosteje se uporablja klasifikacija Tennessee (Tabela 2) (15). Slikovna diagnostika je smiselna pri nosečnicah s klinično sliko hude bolečine v trebuhu, s širjenjem bolečine v vrat ali ramena in v primeru hipotenzije in znakov hipovolemičnega šoka. Jetrna biopsija je za postavitev diagnoze le redko potrebna in je zaradi povišanega tveganja za zaplete večinoma odsvetovana (iatrogena raztrganina jeter, intrahepatalna krvavitev) (5).

Temelj terapevtskih ukrepov je podporno zdravljenje. Pred porodom je zaželeno budno spremljanje nosečnosti in ploda, po možnosti v enoti intenzivne terapije. Pri nekaterih bolnicah pride ob ustrezni podporni terapiji do padca aminotransferaz in porasta vrednosti trombocitov. V takih primerih lahko podaljšamo čas poroda do dokončnega razvoja ploda, čeprav je rast ploda ob izraženi preeklampsiji že upočasnjena oziroma onemogočena. Pri hudem poteku so potrebne transfuzije trombocitov in hemodializa. Pri nekaterih nosečnicah dajemo z namenom spodbujanja razvoja pljuč glukokortikoide že pred porodom. V skrajni sili je indicirano zdravljenje z nujno presaditvijo jeter, čeprav pravočasna diagnoza in dobro voden porod zmanjšata potrebo po skrajnih terapevtskih ukrepih. Popolno okrevanje brez trajnih posledic je doseženo pri skoraj vseh bolnicah. Smrtnost znaša 3 %. Pri

bližno ena tretjina novorojencev mater s sindromom HELLP umre zaradi DIK, trombocitopenije ali prezgodnjega poroda (5).

Tabela 2. Klasifikacija Tennessee sindroma HELLP (15)

Klasifikacija Tennessee
1. Vrednost trombocitov $\leq 100 \times 10^9/L$
2. AST ≥ 70 IU/L (1.17 μ kat/L) in LDH ≥ 600 IU/L
3. Hemoliza v perifernem razmazu

Vsi trije kriteriji = popoln ('full') HELLP; dva od treh kriterijev = delen (parcialen) HELLP; AST – aspartat aminotransferaza; LDH – laktat dehidrogenaza.

Literatura

- Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):933–45.
- Robson SC, Mutch E, Boys RJ, Woodhouse KW. Apparent liver blood flow during pregnancy: a serial study using indocyanine green clearance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Aug; 97(8):720–4.
- Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Piérard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(1):65–9.
- Gavrić A, Štabuc B, Steblovnik L. Žočni kamni med nosečnostjo=Gallstones in pregnancy. *Gastroenterolog.* 2016; (20):29–38.
- Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):345–61.
- Štabuc B, Gavrić A. Jetrne bolezni v nosečnosti. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta : Slovensko zdravniško društvo : Buča; 2018:673–679.
- Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2003 Jul 1;68(1):121–8.
- Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008 Jul;57(7):951–6.
- Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U, Ramachandran J, Eapen CE, Kurian G, et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut.* 2011 Jan;60(1):138–9; author reply 139–140.
- Kelly C, Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol.* 2018 Jul;9(3):170–4.
- Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu Y-Q, Shi A-C, Sun Y-L, et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2016 Jul 8;6:28826.
- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002 Dec;51(6):876–80.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237–67.
- Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004 Jul;111(7):676–81.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1000–6.

Incidentalomi in zgodnje odkrivanje hepatoceličnega raka

Lojze Šmid

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 90–92

Ključne besede: hepatocelični karcinom, holangiokarcinom, adenom jeter, hemangiom jeter

IZVLEČEK

Asimptomatske jetrne lezije so pogosta naključna najdba radioloških preiskav trebuha. Med seboj se razlikujejo po morfologiji, etiologiji, prognozi in pristopu k obravnavi, zato je ustrezna prepoznavna ključnega pomena. Pristop k diagnostiki je odvisen od kliničnih okoliščin najdbe (pridruženih bolezni in dejavnikov tveganja). Zaradi visokega tveganja za nastanek hepatoceličnega karcinoma potrebujejo bolniki z jetrno cirozo ali kroničnim virusnim hepatitisom B ultrazvočni pregled jeter dvakrat letno. Zgodnje odkrivanje hepatoceličnega raka omogoča prepoznavo bolezni v zgodnjem stadiju, kar je povezano z boljšimi možnostmi zdravljenja in boljšo prognozo.

UVOD

Široka dostopnost in naraščujoča uporaba slikovnih preiskav trebuha, zlasti ultrazvoka in računalniške tomografije (CT), sta pogosto povezani z naključno najdenimi asimptomatskimi žariščnimi jetrnimi lezijami (1). Te najdbe se tako po etiologiji, kot tudi naravnem poteku in prognozi med seboj močno razlikujejo. Za pravilno nadaljnjo obravnavo je zato ključnega pomena ustrezna prepoznava posameznih lezij, ki temelji na klinični sliki, prepoznavi

dejavnikov tveganja za posamezna stanja, slikovnih preiskavah in histopatološkem pregledu odvzetih tkivnih vzorcev (2).

Diagnostični postopki

Pristop k diagnostiki je odvisen od okoliščin, v katerih je bila lezija najdena. Večina bolnikov z novoodkritimi jetrnimi lezijami ne bo imela simptomov in klinični pregled pri njih posebnosti ne bo pokazal. Redko lahko težave bolnikov neposredno povežemo z odkritimi spremembami v jetrih (bolečina, tipna rezistenca, srbečica), nekoliko pogosteje pa ob pregledu postanejo očitni znaki predobstoječe ali z lezijami vzročno povezane bolezni (denimo jetrne ciroze ali razširjene maligne bolezni).

Prepoznava dejavnikov tveganja omogoča ustrezno usmerjanje diagnostičnih postopkov. Pri bolnikih z jetrno cirozo je novoodkrita solidna jetrna lezija najverjetneje hepatocelični karcinom (HCC), žariščne lezije pri bolniku z drugim poprej znanim primarnim rakom pa zelo verjetno predstavljajo zasevke. Pri bolnikih brez prepoznanih specifičnih dejavnikov tveganja je pristop k diagnostiki odvisen od velikosti najdb. Slikovne preiskave zaradi omejene prostorske ločljivosti etiologije lezij, manjših od 10 mm navadno ne morejo opredeliti. Zelo pogosto so lezije te velikosti

assist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: lojze.smid.jr@mf.uni-lj.si

benigne (drobne ciste ali hemangiomi), zato zadošča spremljanje lezij z ultrazvočno preiskavo v tromesečnih intervalih (9–12 mesecev) (3). Solidne lezije, večje od 10 mm terjajo nadaljnjo opredelitev z drugimi slikovnimi metodami, navadno s CT s kontrastnim sredstvom v treh fazah in magnetno resonančno slikanje jeter s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom. Uporaba UZ s kontrastnim sredstvom lahko jetrno lezijo opredeli kot maligno s 95 % občutljivostjo in 94 % specifičnostjo (4). Biopsija lezije je indicirana, kadar slikovne preiskave narave lezije ne pojasnijo, vendar le, če pričakujemo, da bo izvid biopsije vplival na nadaljnjo obravnavo bolnika (5). Debeloigelnna biopsija ima zaradi možnosti izčrpnjšega pregleda tkiva (dodatna barvanja, pregled tkivne arhitekture) višjo diagnostično vrednost od tankoigelnega citološkega vzorčenja (6).

Hemangiomi

Jetrni hemangiomi so najpogostejši benigni jetrni tumorji, z opisano prevalenco med 0,4 in 20 %, pogostejši so pri ženskah (7). Navadno jih odkrijemo naključno. Zelo redko povzročajo bolečine, zatrdlino v epigastriju, slabost ali bruhanje. Diagnozo je moč postaviti zgolj s slikovnimi preiskavami, kirurško zdravljenje pa je indicirano le pri velikih, simptomatskih hemangiomih. Glede na priporočila ameriškega združenja za gastroenterologijo (ACG) slikovno sledenje klasičnih hemangiomov ni potrebno (1).

Fokalna nodularna hiperplazija

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je drugi najpogostejši benigni jetrni tumor s prevalenco med 0,3 in 3 % (7). Pogostejša je pri ženskah, navadno se pojavi med 40. in 60. letom (8); le redko povzroča simptome. Tipične lezije je mogoče jasno prepoznati z uporabo kontrastnih slikovnih preiskav. V nejasnih okoliščinah je za razlikovanje FNH od adenoma priporočena biopsija, saj je obravnavo adenomov pomembno drugačna. Nosečnost in uporaba oralnih kontraceptivov na rast FNH ne vplivajo. Asimptomatske FNH ne potrebujejo zdravljenja. Pri ženskah, ki uporabljajo oralno kontracepcijo je priporočeno

spremljanje velikosti FNH enkrat letno prva tri leta po postavitvi diagnoze (1).

Adenomi

Jetrni adenoma so redki benigni jetrni tumorji s prevalenco okoli 0.01 % (G53). Najpogosteje se pojavljajo pri ženskah po 30. letu, zlasti v povezavi z oralno kontracepcijo in debelostjo (9); uporaba oralnih kontraceptivov, materničnih vsadkov, ki sproščajo hormone in anabolnih steroidov je po postavitvi diagnoze zato kontraindicirana. Nosečnosti pri bolnicah z adenoma jeter, ki so manjši od petih centimetrov, ne odsvetujemo. Zaradi možnosti maligne transformacije ali krvavitve (10) je priporočena resekcija adenomov, večjih od petih centimetrov. Manjše adenome je smiselno spremljati s CT ali MR vsakih 6–12 mesecev (1).

Ciste jeter

Ciste v jetrnem parenhimu ob ultrazvočni preiskavi trebuha naključno najdemo pri 3–5 % preiskovancev (11). Enostavne ciste so navadno manjše od 1 cm. Večje lahko povzročajo simptome - tiščanje v epigastriju, zgodnjo sitost ali bolečine. Enostavne ciste je treba ločiti od biliarnih cistadenomov in ehinokoknih cist s pomočjo slikovnih preiskav. Nadaljnja diagnostika cističnih sprememb s CT je smiselna, kadar so znotraj cist vidna septa, fenestracije, kalcinacije ali drugi vključki. Asimptomatske enostavne ciste ne potrebujejo zdravljenja. Kadar večje ciste povzročajo simptome, je najustreznejše zdravljenje kirurško (12).

Biliarni cistadenom in cistadenokarcinom

Bilirani cistadenomi predstavljajo 3 % vseh cist v jetrih in 10 % vseh tistih, ki so večje od štirih centimetrov (13). Po videzu so septirane cistične formacije, lahko nepravilnih oblik in kalcinacijami, napolnjene z mucinozno ali serozno vsebino. Glede na nizko občutljivost biopsije in možnost razvoja morebitne maligne komponente je priporočena resekcija brez patohistološke potrditve (14).

Holangiokarcinom

Holangiokarcinom je adenokarcinom, vznikne v žolčevodih, bodisi v njihovem znotraj- ali zunajjetrnem poteku. Najpomembnejša dejavnika tveganja za njegov nastanek sta primarni sklerozirajoči holangitis in biliarne ciste (15). Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče pri manj kot tretjini bolnikov in je povezano s 36-mesečnim srednjim preživetjem (16).

Hepatocelični karcinom

HCC navadno vznikne v predhodno kronično okvarjenem jetrnem tkivu. Zgodnja prepoznava HCC omogoča postavitev diagnoze v začetnem stadiju bolezni in zato uspešnejše zdravljenje. V program zgodnjega odkrivanja HCC vključujemo vse bolnike z jetrno cirozo Child-Pugh A in bolnike s kompenzirano cirozo Child-Pugh B ter le tiste bolnike z dekompenzirano cirozo (ali Child-Pugh C), ki so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter. V program so vključeni tudi bolniki s kroničnim virusnim hepatitisom B in C z napredovalo fibrozo jeter. Zgodnje odkrivanje temelji na ultrazvočnih pregledih jeter, ki jih ponavljamo vsakih šest mesecev. Kadar z ultrazvočnim pregledom v jetrih ugotovimo žariščno spremembo (nodus), manjšo od 10 mm, nadaljujemo ultrazvočno spremljanje v 3–4 mesečnih intervalih. Lezije, velike 10 mm ali večje je potrebno opredeliti s CT ali MR s kontrastnim sredstvom (17).

Literatura

1. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK, Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109:1328.
2. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis*. 2012; 16:271–83.
3. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology*. 1999; 210:71–4.
4. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI—a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med*. 2010; 31:492–9.
5. Limberg B, Höpker WW, Kommerell B. Histologic differential diagnosis of focal liver lesions by ultrasonically guided fine needle biopsy. *Gut*. 1987; 28:237–41.
6. Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 1994; 5:619–23.
7. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol*. 1986; 39:183–8.
8. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23:1441–54.
9. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979; 242:644–8.
10. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K, Reddy KR. Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:547–562.
11. Caremani M, Vincenti A, Benci A, Sassoli S, Tacconi D. Ecographic epidemiology of non-parasitic hepatic cysts. *J Clin Ultrasound*. 1993; 21:115–8.
12. Mazza OM, Fernandez DL, Pekolj J, Pfaffen G, Sanchez Clariá R, Molmenti EP, et al. Management of nonparasitic hepatic cysts. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:733–9.
13. Garcea G, Pattenden CJ, Stephenson J, Dennison AR, Berry DP. Nine-year single-center experience with non-parasitic liver cysts: diagnosis and management. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:185–91.
14. Hai S, Hirohashi K, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Tanaka H, et al. Surgical management of cystic hepatic neoplasms. *J Gastroenterol*. 2003; 38:759–64.
15. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009; 50:791–8.
16. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008; 248:84–96.
17. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69:182–236.

Maligni tumorji jeter

Rado Janša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 93–99

Ključne besede: Maligni tumorji jeter, maligne spremembe jeter, pregled, diagnostika, terapija

POVZETEK

Maligni tumorji jeter predstavljajo široko, heterogeno skupino sprememb po jetrih. Serumski biomarkerji nas lahko pri tem le usmerijo v odkrivanju izvora le teh. Glavno vodilo so klinična slika, anamnestični podatki, pretekle in sedanje bolezni ter pravilna interpretacija dinamičnih slikovnih preiskav s kontrasti. Tako se lažje orientiramo ali so spremembe benigne, maligne narave ali predstavljajo metastatske spremembe. Pogosto je potrebna biopsija sprememb po jetrih. Zdravljenje je močno odvisno od zamejitve bolezni. Tudi pri zdravljenju razširjene bolezni danes dajemo prednost kombiniranim metodam z interventno radiologijo. Med maligne spremembe jeter prištevamo cistadenokarcinome, angiosarkome, epiteloidne hemangioendoteliome, primarni rak jetrnih celic, rak žolčnih vodov ter različne metastatske oblike rakavih bolezni.

UVOD

Jetrne tumorske spremembe so definirane kot lokalizirane solidne ali cistične spremembe, ki se razlikujejo od preostalega jetrnega parenhima in so zato vidne z različnimi slikovnimi diagnostičnimi tehnikami. Zaradi široke uporabe slikovnih diagnostičnih tehnik je odkrivanje jetrnih sprememb v zadnjih letih močno

poraslo. Diferencialna diagnoza le teh je široka – od benignih sprememb do malignih sprememb, ali potencialno malignih sprememb. Razlikovanje med omenjenimi je diagnostični izziv za klinike, ki morajo slikovne spremembe uvrstiti v celovit pogled na bolnika (klinična slika, dedna komponenta, pretekle bolezni in sedanje bolezni). Posebna skupina bolnikov so bolniki z jetrno cirozo, ali bolniki s ponavljajočimi se steatohepatitisi, kjer je možnost razvoja primarnega jetrnega tumorja povečana. Pri tej skupini bolnikov so močno pomembne dinamične slikovne diagnostične tehnike, s katerimi lahko potrdimo primarni jetrni tumor (radiološka diagnoza), in zaradi tega biopsija jetrnih sprememb v večini primerov ni več potrebna. V primerih, ko jetrna ciroza ni izražena, ali dinamična slikovna diagnostična tehnika ni povsem značilna (LI-RADS kriteriji) je potrebna biopsija za potrditev diagnoze (kljub možnosti prenosa tumorskih celic po bioptičnem kanalu). (1, 2)

Pri bolnikih z znanim rakom, katerega koli izvora, so tumorske mase po jetrih najverjetneje metastatske spremembe. Pri opredeljevanju tumorjev s pomočjo slikovnih diagnostičnih tehnik je zelo pomembno ali je tumor tekočinski ali soliden, in kakšen je vaskularizacijski profil po uporabi kontrastnega sredstva. Pri benignih spremembah (FNH ali adenom) in malignih spremembah (HCC, holangiokarcinom, NET

*doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa@kclj.si

spremembe, ali metastaze) opazujemo arterijski prevzem kontrasta, zato moramo takšne spremembe bolj natančno opredeliti z dinamičnim CT-jem, oz. dinamičnim MRI (v terciarnih centrih tudi UZ s kontrastom), s katerimi natančno opredelimo vaskularno risbo (privzem kontrasta, morebitne nodule v tumorju in izplavljanje kontrasta). To vse pomaga pri zamejevanju možnosti v diferencialni diagnostiki tumorjev jeter. (1, 2)

CISTIČNE NEOPLAZME

Nekatere maligne spremembe se lahko kažejo kot netipične ciste z muralnimi noduli, septami in privzecom kontrasta. To vse so značilnosti, ki predstavljajo sum na malignost. Biliarni cistadenom in cistaadenokarcinom sta tumorja, ki izvirata iz epitela žolčevodov in sta pogostejša pri ženskah. (3)

Cistadenokarcinomi so po navadi dobro diferencirani adenokarcinomi z intercističnimi papilarnimi komponentami. Rastejo počasi. Cistične jetrne metastaze so prisotne tudi pri sarkomih, gastrointestinalnih stromalnih tumorjih, melanomih, raku kolona ali jajčnika. (3)

NECISTIČNE TUMORNE SPREMEMBE JETER

Jetrne metastaze

Maligni tumorji, ki metastazirajo v jetra, so najpogostejšega izvora v pljučih, debelem črevesju, želodcu, trebušni slinavki, žolčniku, dojki in ovarijih. (4) Pri iskanju izvora jetrnih metastaz je pomembna določitev serumskih biomarkerjev ter endoskopske preiskave in ostala slikovna diagnostika. Serumski biomarkerji so zelo uporabni, saj nam nakazujejo izvor jetrnih metastaz, pomembni pa so zlasti pri ocenjevanju učinkov sistemske in druge terapije.

Angiosarkom

Angiosarkom je sarkom pogostega izvora v jetrih z največjo incidenco med 6 in 7 dekadno in je pogostejši

pri moških. Izvira iz enodelnih celic sinusoidov. Simptomi so podobni simptomom kroničnih jetrnih boleznih in so v 15 % diagnosticirani zaradi akutnega hemoperitoneja med razpokom tumorja. (3) Diagnozo je možno potrditi le z analizo tkiva po biopsiji tumorske spremembe.

Jetrni epiteloidni hemangioendoteliom

Jetrni epiteloidni hemangioendoteliom predstavlja redek tumor z nizko stopnjo malignosti. Je žilnega izvora, ki izvira povečini iz jeter pljuč, mehkih tkiv ali kosti. Pogostejši je pri ženskah. Simptomi so nespecifični. Nespremenjen ali brez progressa lahko ostane tudi več let. S slikovno diagnostiko je viden kot multiple periferne nodularne lezije ali jetrne mase, ki so podobe metastatski bolezni. (5, 6) Diagnoza je možna le s pomočjo biopsije in imunohistokemije, zdravljenje pa kirurško ali s sistemsko kemoterapijo.

PRIMARNI KARCINOM JETRNH CELIC (HEPATOCELULARNI KARCINOM, HCC)

Incidenca primarnega jetrnega raka je v porastu in je povezana z visoko smrtnostjo. (7) HCC predstavlja heterogeno skupino bolezni, zdravljenje in izhod pa je odvisno od stadija bolezni, jetrnih testov in statusa pacienta, zato je zelo pomembno odkrivati bolezen v zgodnejših stadijih. Tako je pričakovano preživetje mnogo boljše. Pomembno je poznavanje in sledenje rizičnih skupin bolnikov (EASL in EORTC 2018 priporočila).

Približno 90 % HCC nastane pri rizični skupini bolnikov. Najpogostejši rizični dejavnik so virusne infekcije jeter z virusom hepatitisa B (HBV) in C (HCV), alkohol in izpostavljenost aflatoksinu. V deželah v razvoju, brez programa vakcinacij proti virusu hepatitisa B, je delež HCC povezan s kronično okužbo mnogo višji kot v zahodnem svetu (v Afriki in vzhodni Aziji 60 % incidenca v povezavi s hepatitisom B, v zahodnem svetu pa le v 20 %). Delež povezave HCC s hepatitisom C ostaja glavni rizični dejavnik in je še v porastu. V svetovnem merilu je 54 % HCC povezano s HBV okužbo (približno 400 milijonov ljudi), med-

tem ko s HCV okužbo 31 % populacije (170 milijonov ljudi). (8, 9, 10)

Najpomembnejše tveganje razvoja HCC je jetrna ciroza z visokim portalnim tlakom in kar tretjina teh bolnikov zboli za to boleznijo, to je 1–8 % letno (2 % pri HBV in 3–8 % pri HCV cirozi). (7, 11, 12, 13)

Debelost in ostale metabolne bolezni morajo biti nadzorovane, saj lahko vodijo v razvoj HCC, čeravno mehanizem razvoja fibroze jeter še ni pojasnjen.

Stadiji bolezni

Stadiji bolezni so odvisni od velikosti tumorja, testov jetrne funkcije in stanja telesne zmogljivosti bolnika. Priporočljiv je BCLC sistem stadijev (Barcelona Clinic Liver Cancer -BCLC A, B, C, D stadij) (dokaz 2A, priporočilo 1B) (Tabela 1) (14, 15, 16).

Zdravljenje bolezni

Zdravljenje HCC temelji na odločitvah multidisciplinarnega tima. Obravnava je odvisna od stadija tumorja (Tabela 1) (17–21). Cilj je čim daljše preživetje bolnika ob primerni kvaliteti življenja. Gledano globalno se

odločamo o primerni terapiji glede na dostopnost terapije v posamezni državi. Optimalno preživetje bolnikov s kurativnimi metodami je v 70 % nad 5 let, preživetje bolnikov v srednjem stadiju pa 20–40 mesecev (TACE ali TARE). Pri bolnikih z napredovalo boleznijo je preživetje pod 1 letom (16).

Bolezen večine pacientov je že v napredovali fazi in zato niso primerni za kurativno zdravljenje in/ali transarterijsko kemoembolizacijo ali radioembolizacijo (TACE/TARE). Do leta 2007 nobeno sistemsko zdravljenje ni bilo priporočeno za paciente z napredovalim HCC. Od leta 2007 (v Sloveniji 2008) je standard zdravljenja multitirozin kinazni inhibitor sorafenib. K sistemskemu zdravljenju danes prištevamo še možnost zdravljenja z lenvatinibom (zaviralcem angiogeneze – VEGFR 1-3), pri intermediarnem stadiju HCC pa posebna oblika raditerapije, tj. stereotaktično radioterapijo (SBRT).

Razlika med pacienti z napredovalo in nenapredovalo boleznijo je vpletenost portalne vene ali izven jetrno širjenje (22). Sorafenib podaljša preživetje v primerjavi s placebom, novost od leta 2016 je tudi možnost druge linije zdravljenja z regorafenibom oziroma stopenjska ali sekvenčna terapija (Tabela 2) (16).

Tabela 1: Strategija obravnave bolnikov z diagnozo HCC (prirejeno po Bruix et al.)

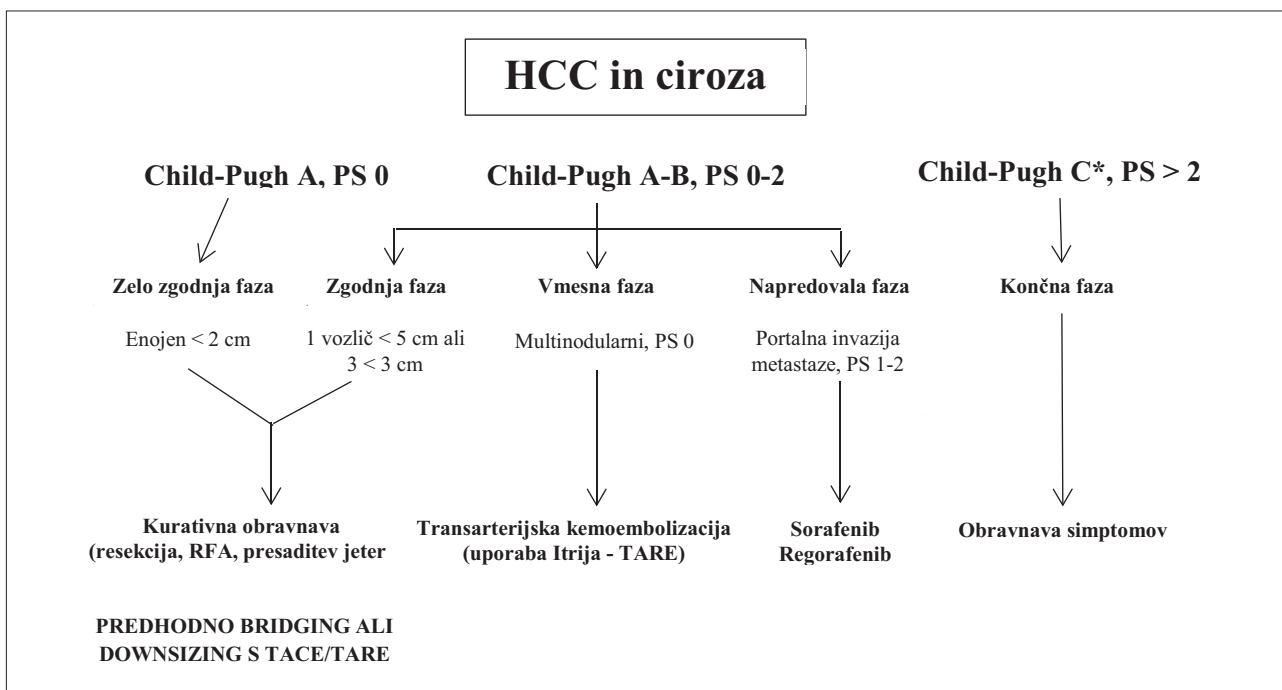







Tabela 2: Sekvenčni pristop k zdravljenju hepatocelularnega karcinoma. (23)

Posebni aspekti	Zdravljenje s koristjo podaljšanega preživetja	Indikacija	Stadij BCLC
Jetrna funkcija Portalna hipertenzija Velikost tumorja Število nodulov Lokalizacija tumorja Povezane bolezni Čas do transplantacije jeter	Resekcija, ablacija ali transplantacija 	Bolezen je omejena na jetra Brez simptomov	Zgodnja
Jetrna funkcija Pretok v portalni veni Breme bolezni Povezane bolezni	Kemoembolizacija, SBRT, radioembolizacija 	Bolezen je omejena na jetra Brez vaskularne invazije Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0 Selektivni pristop	Srednja
Jetrna funkcija Povezane bolezni	Sorafenib, Lenvatinib 	Brez omejitev bremena bolezni Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0-2	Napredovalna
Predhodna prenosljivost sorafeniba Jetrna funkcija Povezane bolezni	Regorafenib 	Brez omejitev bremena bolezni Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0-2	Napredovalna
	Najboljša podporna nega 	Brez omejitev bremena bolezni Okvarjena jetrna funkcija ECOG PS 3-4	Končna

Najpogostejši poročani stranski učinki sistemske terapije so kožni izpuščaji, diareja, alopecija, utrujenost, hipertenzija in anoreksija.

Preventiva

Pomembna primarna preventiva je vakcinacija proti HBV infekciji, ki jo priporočamo vsem novorojencem in rizičnim skupinam ljudi (priporočilo Svetovne

zdravstvene organizacije). Protivirusna terapija bolnikov s kroničnim hepatitisom B in C je priporočilo EASL združenja. (20)

Pomemben del preventive je tudi nadzor skupine bolnikov z alkoholno jetrno okvaro in metabolnim sindromom ter nealkoholnim steatohepatitisom (NASH).

Nadzor nad boleznijo

Implementacija programov nadzora boleznij je pomemben doprinos zdravstvene vladne strategije. Podlaga pa so raziskovanja in analize pojavnosti, umrljivosti in biomarkerjev boleznij (stopnja dokazov 1D, stopnja priporočil 1B). Bolniki z visokim tveganjem pojava boleznij morajo biti zdravstveno nadzorovani (stopnja dokazov 1B, stopnja priporočil 1A) (Tabela 3, 4). (21)

Nadzor nad vsemi omenjenimi rizičnimi skupinami prebivalstva se izvaja z ultrazvočnim pregledom jeter, večinoma na 6 mesecev (stopnja dokazov 1D, stopnja priporočil 1B). (21)

Tabela 3. Dejavniki tveganja za vznik HCC

DEJAVNIKI TVEGANJA	
Kronična okužba z virusom hepatitisa B	prisotnost HBeAg
	bolniki z visoko viremijo
	HBsAg pozitivni
Kronični virusni hepatitis C	
Ciroza (alkohol, PBC, HH, NAFLD in ostalo)	

EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

Tabela 4. Program zgodnjega odkrivanja HCC

PROGRAM ZGODNJEGA ODKRIVANJA HCC
Bolniki s cirozo, Child-Pugh A in B: stopnja dokazov je nizka, priporočila so visoka
Bolniki s cirozo, Child-Pugh C, ki so kandidati za transplantacijo jeter: stopnja dokazov je nizka, priporočila so visoka
Bolniki brez ciroze, okuženi s HBV, z aktivnim hepatitisom ali družinsko obremenjenostjo s HCC: stopnja dokazov je nizka, priporočila so nizka
Bolniki brez ciroze s kroničnim hepatitisom C in napredovalo jetrno fibrozo F3: stopnja dokazov je nizka, priporočila so nizka

EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

Različne študije so pokazale, da določanje alfa-fetoproteina ni stroškovno učinkovito in daje mnoge lažno pozitivne ali lažno negativne rezultate, nima smisla. Zato ga po EASL-EORTC smernicah ne priporočajo (Tabela 5).

Tabela 5. Pomen določanja alfa-fetoproteina v odkrivanju zgodnjega HCC

POMEN DOLOČANJA ALFA-PROTEINA	
kombinacija UZ in določanja AFP najde dodatnih 8 % HCC – vendar:	majhni HCC redko pomembno zvišajo AFP
	vrednost AFP lahko niha tudi brez HCC
	pogosti lažno pozitivni rezultati so vznemirjajoči in dragi
Smernice EASL-EORTC zato določanja AFP z namenom zgodnjega odkrivanja HCC ne priporočajo.	

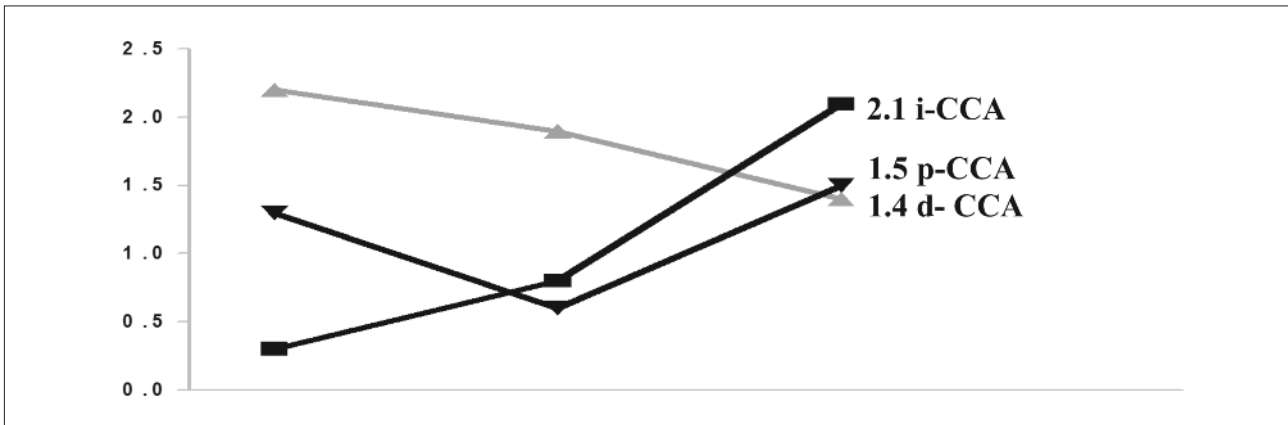
EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

RAK ŽOLČNIH VODOV (HOLANGIOKARCINOM)

Rak žolčnih vodov ali holangiokarcinom je malignom biliarnega vejevja, najpogosteje adenokarcinom. Imunsko-histološko je diagnoza zelo težavna zaradi težke diferencialne diagnostike zlasti z muicnoznim metastatskim kolorektalnim karcinomom (m-CRC) in hepatocelularnim karcinomom (HCC). Glede na anatomske položaje tumorja holangiokarcinom delimo na intrahepatalni, ekstrahepatalni perihilarni (Klatzkinov tumor) in distalni ekstrahepatalni holangiokarcinom. Več kot 95 % teh tumorjev je duktalnih, vendar je intrahepatalni holangiokarcinom v porastu. Med dejavniki rizika pri vzniku tovrstnih malignomov štejemo več dejavnikov: starost, primarni sklerozantni holangitis (PSC), Carolijevo bolezen, različne ciste hloedohusa, anatomske anomalije biliarnega sistema, ki pogosto povzročajo refluks žolča, parazita *Clonorchis sinensis* in *Opisthorchis viverrini* (pogosta v azijskih deželah). (24)

Incidenca boleznij je po svetu zelo različna in je odvisna predvsem od okoljskih in genetičnih faktorjev

Tabela 6: Incidenca različnih vrst holangiokarcinoma (i-intrahepatalni, p-perihilarni, d-distalni)



in v zadnjem desetletju narašča; zlasti je v porasti intracelularni holangiokarcinom (iCCA). V zahodnem svetu je incidenca rak žolčnih vodov 0,3–3,5 primera na 100.000 prebivalcev, medtem ko je na Tajskem 80 primerov na 100.000 prebivalcev. (25)

Med diagnostičnimi možnostmi se omenjajo UZ, CT/MRI s kontrastnim sredstvom, PET-CT, ERCP s krtačenjem, najpogosteje pa je potrebna biopsija.

Terapevtske možnosti pri novo odkritem holangiokarcinomu so zelo različne. Cilj je zgodnje odkrivanje tumorja in možnost kirurške kurativne terapije. Žal je ta mogoča le v približno 30 % primerov. Od tega pa je petletno preživetje le 20–40 %. (25)

Največkrat je tumor zaradi svoje nespecifičnosti odkrit v napredovalem stadiju in so možne le paliativne terapije z mnogo slabšim preživetjem. Med sistemske terapije prištevamo kombinacije Gemcitabin, Cisplatin, FOLFOX v kombinaciji s TACE/TARE. Preživetje napredovane bolezni je v povprečju 11,4 mesece. Pri kombinacijah z interventno radiologijo pa do 24 mesecev. (25)

V splošnem k terapevtskim možnostim, zajetim tudi v najnovejših Evropskih smernicah prištevamo:

- kirurgijo;
- radioterapijo;
- sistemske kemoterapije;
- posegi interventne radiologije (TACE/TARE);
- paliativna simptomatska terapija.

ZAKLJUČEK

V prispevku navajam pregled malignih in potencialno malignih sprememb jeter. Kljub novim slikovnim diagnostičnim metodam nam karakterizacija teh sprememb velikokrat predstavlja izziv, zlasti za klinike pa je izziv pravilne interpretacije. Bolnika klinik pozna celovito, s preteklimi in sedanjimi boleznimi ter morebitnimi rizičnimi dejavniki, zato je pravilna interpretacija slikovne diagnostike poleg radiologov, tudi na strani klinikov. Diferencialna diagnoza je večkrat zelo težavna, velikokrat je potrebna tudi biopsija sprememb ter natančna analiza tkiva s pomočjo imunohistokemije in molekularnih diagnostičnih metod. Ne samo pri različnih terapevtskih možnostih, temveč tudi pri diagnostični opredelitvi sprememb, se nakazuje in poudarja pomembnost multidisciplinarnega sodelovanja različnih strok in specialnosti.

Literatura

1. Bahirawani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953–65.
2. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Roasi J SHL, ed. *Atlas of tumor pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
3. de Lope CR, Reig ME, Darnel A, Forner A. Approach of the patient with a liver mass. *Frontline Gastroenterology* 2012;3:252–262.
4. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990–2005.
5. Mehrabi A, Kashfi A, Funouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107:2108–21.
6. Ferrira Alves VA, Rimola J. Malignant Vascular Tumors of the Liver in Adults. *Semin Liver Dis* 2019;39:1–12.
7. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
8. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
9. Llovet LM, Bruix J. Management of HCC. *Hepatology* 2008;48:1312–27.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma; *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
11. Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
12. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
13. Marrero JA, Hussain HK, Umar RK, et al. Improving the prediction of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotics with an Arterially Enhancing Liver Mass. *Liver Transplantation* 2005;11:281–289.
14. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
15. Llovet LM, Bruix J. Management of HCC. *Hepatology* 2008;48:1312–27.
16. Forner A, Reig M, Bruix J.; 2018: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
17. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
18. Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1410–1426.
19. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
20. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545–1559.
21. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
22. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
23. Forner A., Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245–1255.
24. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27/5:v28–v37.
25. Salati M, Braconi C. Noncoding RNA in Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2019;39:13–15.