

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 5

ČÍSLO 2/2013

TIRÁŽ

5. ročník, číslo 2/2013
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
Doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
Jurigovo nám. 5
841 04 BRATISLAVA
IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988
fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 581037 00
+421 (02) 581037 45
fax: +421 (02) 58103737
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:

Vydané: 8. 10. 2013

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.



OBSAH

Editoriál	3
MUDr. Marian Oltman, PhD.	
Autoimunitné hepatitídy	4
MUDr. Lubomír Gürtler, PhD., MUDr. Marian Oltman, PhD., doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	
Primárna biliárna cirhóza. Laboratórna diagnostika a antimitochondriové protilátky	13
prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc., prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	
Mladý muž s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou s nutnosťou opakovanej endoskopickej liečby – kazuistika a literárny prehľad	22
MUDr. Eduard Veseliny, PhD., MUDr. Martin Janičko, MUDr. Sylvia Dražilová, MUDr. Božena Nováková, doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	
Overlap syndrómy a ich miesto medzi autoimunitnými chorobami pečene	31
MUDr. Alexandra Danningerová Molnárová	
Hepatálne a biliárne manifestácie IgG4 – asociovanej choroby	39
MUDr. Sylvia Dražilová, doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD., MUDr. Eduard Veseliny, PhD., MUDr. Martin Janičko	
Päť rokov programu transplantácií pečene v Banskej Bystrici	44
MUDr. Lubomír Skladaný, PhD., MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová, MUDr. Jozef Baláž, Ing. Andrea Dropčová, MUDr. Jana Badinková, MUDr. Michal Brunčák	
Moderné MR metódy v diagnostike fibrózy pečene	48
MUDr. René Hako, MUDr. Ivana Haková, doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD, MUDr. Ivana Valková, prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.	
Vplyv polymorfizmu génu IL28B a vybraných prognostických faktorov na úspešnosť interferónovej liečby chronickej hepatitídy B	57
MUDr. Ivana Valková, doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc., RNDr. Viera Habalová, PhD., Mgr. Hana Hermanová, RNDr. Lucia Klimčáková, PhD., RNDr. Jozef Židzík, MUDr. Ladislav Virág, Vladimír Novák	
List vydavateľovi	63
MUDr. Lubomír Skladaný, PhD., MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová, MUDr. Jana Badinková, MUDr. Dušan Kapusta	

EDITORIÁL

Vážení priatelia,

do rúk dostávate ďalšie číslo Trendov v hepatológii, ktoré je venované imunológii v hepatológii. Autoimunitne podmienené choroby pečene sú veľmi rôznorodou skupinou ochorení. Pri niektorých chorobách vychádzame z poznatkov, ktoré sú overené mnohoročnou klinickou praxou, niektoré choroby boli objavené v nedávnej minulosti (napr. IgG4 hepatitída), iné ochorenia stále čakajú na objasnenie ich príčiny, patofyziológie a liečby. Pri autoimunitných hepatitídach je pomerne dobre známa etiopatogenéza a liečba. Tieto ochorenia boli prvou skupinou chorôb pečene, ktoré už naši predchodcovia vedeli efektívne liečiť kortikoidmi. Aj dnes sa v liečbe autoimunitnej hepatitídy používajú 2 lieky, za objav ktorých bola v minulosti udelená Nobelova cena za fyziológiu alebo medicínu: kortikoidy (Kendall, Reichstein a Hench, 1950) a azathioprim (Elion a Hitchings, 1988). Niektoré autoimunitné choroby vieme liečiť efektívne bez výrazných nežiaducich účinkov (iniciálne štádia primárnej biliárnej cirhózy pečene), pri iných sa stále nachádzame na pôde terapeutického nihilizmu (primárna sklerotizujúca cholangitída) a ich priebeh nevieme ovplyvniť farmakoterapiou.

Ak sú klinické prejavy autoimunitného poškodenia pečene jednoznačné, určenie diagnózy nemusí robiť zásadné problémy. Inokedy sa klinické prejavy jednotlivých autoimunitných chorôb pečene prekrývajú a postupne menia a diagnózu určí hepatológ či imunológ až po niekoľkých rokoch. Je zrejmé, že diagnostika a liečba prekryvných syndrémov patrí do rúk skúseného odborníka.

V tomto čísle nájdete práce o autoimunitných hepatitídach od významných slovenských hepatológov. Dúfam, že Vám ich práce prinesú nové poznatky o tejto skupine chorôb.

Pekné čítanie.

MUDr. Marian Oltman, PhD.

AUTOIMUNITNÉ HEPATITÍDY

Lubomír Gürtler¹, Marian Oltman², Peter Jarčuška³.

¹Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, UN sv. Cyrila a Metoda, UNB Bratislava

²Gastroentero-hepatologické centrum THALION, Bratislava

³1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Súhrn

Autoimunitná hepatitída je chronické zápalové ochorenie, pre ktoré je charakteristický periportálny zápal, zvýšené imunoglobulíny, cirkulujúce autoprotiátky a priaznivá odpoveď na imunosupresívnu liečbu. Rozlišujeme skupinu typických hepatitíd a skupinu tzv. variantných foriem (overlap syndrómov). Tieto ochorenia sú poddiagnostikované. Vyskytujú sa v každom veku, ale častejšie u žien a s dvoma vrcholmi (medzi 10.-30. a 40.-50. rokom). Presná etiopatogenéza nie je známa. Predpokladá sa genetická predispozícia, pričom spúšťačmi („triggers“) imunitného poškodenia sú faktory vonkajšieho prostredia, najmä vírusy, lieky, vakcíny a xenobiotiká. Kľúčovú úlohu zohráva dysfunkcia na úrovni T-regulačných lymfocytov. Klinický obraz je variabilný, typické je kolísanie aktivity ochorenia, t.j. striedanie období remisí s relapsami. Asi v 40% sa manifestuje ako akútna hepatitída, u časti pacientov môže prebiehať až fulminantne, v 30% je priebeh asymptomatický. Začiatok ochorenia býva pozvoľný, úskočný a ochorenie nemusí byť dlho rozpoznané, preto v 30% môže byť diagnostikovaná v štádiu cirhózy. Pre diagnostiku bol vypracovaný skórovací systém, ktorý stanovuje definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu. Keďže neexistujú patognomické črty ochorenia, je potrebné vylúčiť iné príčiny pečenevého ochorenia. Stratégiou imunosupresívnej liečby je dosiahnuť remisiu, predchádzať relapsu a zabrániť progresii ochorenia do cirhózy. Klinická a biochemická remisia sa spravidla dosiahne rýchlo po nasadení liečby, avšak zaostávanie histologickej remisie za biochemickou je až 6-18 mesiacov. Riziko relapsu predikujú 2 parametre, t.j. trvanie liečby a remisie a histologická aktivita ochorenia. Asi 80-85% pacientov vyžaduje pre časté relapsy dlhodobú terapiu. Vhodná imunosupresívna terapia je život zachraňujúca, zatiaľ čo neliečené ochorenie má väčšinou zlú prognózu. Heterogenita ochorenia vyžaduje veľmi individuálny prístup.

Kľúčové slová

Autoimunitné hepatitídy - autoprotiátky - overlap syndrómy - variantné formy - ANA (antinukleárne protiátky) - SMA (protilátky proti hladkému svalu) - anti-LKM (protilátky proti liver kidney mikrozómom) - anti-SLA (protilátky proti solubilnému liver antigénu)

AUTOIMMUNE HEPATITIS

Lubomír Gürtler¹, Marian Oltman², Peter Jarčuška³

¹Department of Clinical immunology and allergology, University Hospital of Saint Cyril and Method, Bratislava

²THALION – Center for Gastroenterology and Hepatology, Bratislava

³1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Košice

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) belongs to chronic inflammatory diseases characterized by periportal inflammation, elevated level of immunoglobulins, circulating autoantibodies and beneficial effects of immunosuppressive drugs. AIH could be divided into two groups a) typical hepatitis and b) overlap syndroms. Overall, AIH are underdiagnosed, appearing in every age, more frequently affect women with two peaks between 10th-30th and 40th-50th year of life. Exact ethiopathogenesis is still not known, genetic background is presumed to play a major role. The main triggers of immune damage are proposed to be environmental factors like viruses, drugs and xenobiotics. The key process in the ethiopathogenesis is the dysfunction of T-regulatory lymphocytes. Clinical picture is variable, typically with changing relapses and remissions. The manifestation as acute hepatitis could be seen in 40% of cases, in small portion even like fulminant hepatitis. In 30% of patients the disease could be asymptomatic and the appropriate

diagnosis is done in the stage of cirrhosis. Existing scoring system helps to determine definitive or probable diagnosis. Other causes of liver damage always must be excluded. The main goals of immunosuppressive therapy are to achieve the remission, prevent the relapse and avoid the progression to cirrhosis. The histological remission is delayed by 6 – 18 months after clinical and biochemical remission. The risk of relapse is predicted by two major factors: therapy length and the length of remission and histological grading of AIH. Because of frequent relapses, 80-85% of patients need long-term therapy. Adequate immunosuppressive therapy saves lives, on the other hand overall prognosis without treatment is poor. AIH needs individual approach because of large heterogeneity.

Key words

Autoimmune hepatitis - autoantibodies - overlap syndroms - variant forms - ANA (antinuclear antibodies) - SMA (smooth muscle antibodies) - anti-LKM (liver kidney microsoms antibodies) - anti-SLA (soluble liver antigen antibodies)

Definícia

Skupina autoimunitne podmienených poškodení pečene a žlčových ciest, ktoré sú považované za chronické a progredujúce. Rozdeľujú sa na skupinu typických autoimunitných hepatítid (AIH) a na skupinu tzv. variantných foriem alebo tiež overlap syndrómov, kde sa črty jednotlivých autoimunitných hepatobiliárnych ochorení (AIH, primárna biliárna cirhóza - PBC a primárna sklerotizujúca cholangitída - PSC) prelínajú, resp. prekrývajú (5,6,15). Pôvodný termín autoimunitná hepatitída bol vzhľadom na veľkú heterogenitu klinického obrazu nahradený termínom autoimunitné hepatitídy (14).

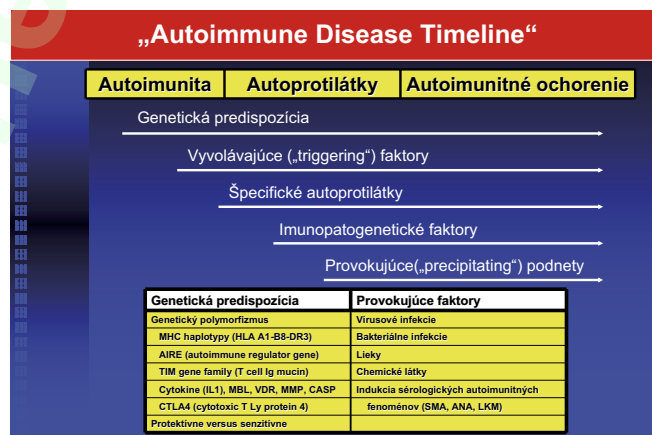
Epidemiológia

Presné epidemiologické údaje nie sú celkom známe. V Európe je incidencia asi 1-2 na 100 000 a prevalencia 11-17 na 100 000. Podiel transplantácií pre AIH je v Európe 2,6%, v Amerike 5,9%. Asi 18% pacientov s autoimunitným ochorením pečene má črty overlap syndrómov (19,20). Najlepšie sú zo skupiny autoimunitných ochorení pečene analyzované súbory pacientov s PBC. Autoimunitné ochorenia ako celok tvoria asi 5-7% všetkých ochorení, pričom ochorenia pečene tvoria z tohto pohľadu len malý zlomok. Predpokladá sa však, že sú poddiagnostikované. Vyskytujú sa u oboch pohlaví, pomer ženy : muži je 4:1 (1,2,5,6,10). Častejšia predispozícia u žien je vyznačená aj v detskom veku. Môžu sa vyskytnúť v každom veku, ale majú dva vrcholy. Jeden je medzi 10. a 30. rokom života a druhý medzi 40. a 50. rokom. Incidencia a charakteristika sa môže líšiť podľa geografickej oblasti. Typ 2 je častejší v južnej Európe, kým typ 1 v Amerike a severnej Európe. Typ 2 je častejší u detí a adolescentov (20).

Etiopatogenéza

Imunopatogenéza AIH nie je presne známa. Všeobecne akceptovanou je koncepcia tzv. „autoimmune disease timeline“, t.j. že kombi-

nácia genetickej predispozície, molekulových mimikier a porušených imunoregulačných sietí vedie k autoimunitnému ataku. Dôležitú úlohu zohrávajú faktory vonkajšieho prostredia, ktoré pôsobia ako spúšťače („triggers“). Tie indukujú kaskádu predovšetkým T-bunkami indukovaných imunitných reakcií namierených voči pečňovým antigénom, ktoré vedú v konečnom dôsledku k zápalovým, nekrotickým a fibrotickým procesom v pečeni (obr. 1) (1,6,15,17,19,20,22,23).



Obr. 1: „Autoimmune Disease Timeline“

Vyvolávajúce faktory

Za najpravdepodobnejšie faktory, ktoré by mohli indukovať autoimunitné hepatitídy, sa považujú vírusy. Dôkazy o molekulových mimikrách, t.j. skříženej reaktivite medzi epitopami vírusov a niektorými pečňovými antigénmi, podporujú hypotézy o vírusmi indukovanom ochorení. Keďže tento mechanizmus je súčasťou tzv. „hit and run“ fenoménu, kde indukcia ochorenia predbieha aj o niekoľko rokov jeho klinickú manifestáciu, je takmer nemožné identifikovať tento infekčný agens. Najviac dôkazov svedčí pre vírus osýpok, cytomegalovírus, Epstein-Barrovej vírus, herpesvírus 6 a pre vírusy hepatítid (A,B,C). Aj niektoré lieky (napr. methyldopa, nitrofurantoin, diklofenak, indome-

tacín, ranitidín, rifampicin, doxycyklin, infliximab, interferóny, statíny) alebo vakcíny (napr. proti hepatitíde A) môžu indukovať hepatocelulárne poškodenie, ktoré imituje alebo vyvoláva autoimunitnú hepatitídu. Predpokladá sa, že niektoré látky z rastlín môžu byť spúšťačom. Či tieto lieky a rastliny len demaskujú alebo naozaj indukujú autoimunitné ochorenie, nie je celkom jasné (15,17,19,20).

Genetická predispozícia

Bol popísaný aj familiárny výskyt AIH, ale nie je to časté. Väčšina poznatkov o genetike AIH je zo štúdií o HLA génoch hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) na krátkom ramienku 6. chromozómu. HLA antigény môžu byť asociované s vekom manifestácie ochorenia, jeho závažnosťou a odpoveďou na liečbu. Známa je asociácia 1. typu AIH s HLA-A1 a HLA-B8. Neskôr bola rozšírená aj na HLA-DR3 a HLA-DR4. Tieto genetické znaky majú asi čiastočný vplyv na heterogenitu ochorenia. HLA-DR3 asociované ochorenie je častejšie u žien, u mladších pacientov a dievčat a má závažnejší priebeh, menej extrahepatálnych prejavov a znižuje odpovedavosť na kortikoidy (20). HLA-DR4 asociované ochorenie je častejšie u dospelých, má miernejší priebeh, lepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi a má vyšší výskyt extrahepatálnych prejavov. Popisuje sa aj asociácia s polymorfizmom antigénu 4 cytotoxických T-lymfocytov a s génmi TNF (tumor necrosis factor), tzv. gén TNFRSF6 a jej vzťah s včasnou progresiou do cirhózy (1,6,15,20,22). Typ 1 je asociovaný so sérotypmi HLA-DR3 a HLA-DR4, typ 2 s HLA-DR7 a HLA-DQB. Zdá sa, že sérotyp HLA-DR2 je spojený so zníženým výskytom AIH (17,19,20).

Mechanizmy autoimunity

Indukcia autoimunitnej odpovede predpokladá prezentáciu antigénu (peptidu) prostredníctvom antigén prezentujúcich buniek (APC). V prípade pečene sú nimi Kupferove bunky a hepatocyty. „Terčom“ sú molekuly MHC a autoantigény. Expresia HLA antigénov v pečeni je normálne prítomná na sinusoidálnych a biliárnych bunkách (HLA antigény I. triedy) a na sinusoidálnych a dendritických bunkách (HLA antigény II. triedy). Nadmerná expresia HLA antigénov je bežná pri vírusových hepatitídach, autoimunitných hepatobiliárnych ochoreniach a pri rejekcii transplantovanej pečene. Prítomnosť týchto molekúl je potrebná pre efektívnu lýzu cieľových buniek (1,22). Predpokladá sa, že pri prezentácii antigénu a v dôsledku rôznych kostimulačných signá-

lov sa aktivujú T_H lymfocyty a diferencujú do rôznych podtypov podľa cytokínového prostredia. Pod vplyvom IL-6 a IF-1 β sa diferencujú do Th17 buniek. Tie potom prispievajú k autoimunitnej produkcii prozápalových cytokínov, napr. IL-17, IL-22, ktoré zasa aktivujú hepatocyty k sekrécii IL-6, čo zasa zvyšuje aktiváciu Th17 (17). Dlhé roky bol potenciálnym autoantigénom asialoglykoproteínový receptor, ale až molekulárna analýza SLA/LP antigénu, ktorá potvrdila určitú zhodu v sekvenciách aminokyselín týchto antigénov, dokázala, že sa naozaj jedná o relevantný antigén v patogenéze minimálne 1. typu AIH. Omnoho presvedčivejšie sú dôkazy o autoimunitnom procese pri 2. type AIH. Prítomnosť B-bunkových epitopov cytochrómu P-450 2D6 (CYP2D6) a dôkaz o skríženej reaktivite s viacerými vírusmi potvrdzuje, že v CYP2D6 naozaj existujú relevantné antigény. CYP2D6, dôležitý cytoplazmatický enzým, je terčovou molekulou anti-LKM protilátok a hrá kľúčovú úlohu pri poškodení hepatocytu. Opakovaná expozícia „triggerom“, ktorý má skrížene epitopy s vlastnými antigénmi môže viesť k autoreaktívnej orgánovo-špecifickej odpovedi (19).

Hypotézy o imunitnej dysregulácii, napríklad v dôsledku zlyhania supresorovej funkcie, potvrdili štúdie o CD4+CD25+ regulačných T-lymfocytoch, tzv. T-reg. Normálne fungujú ako imunoregulátory, t.j. modulujú proliferáciu a efektorové funkcie autoreaktívnych T-lymfocytov. U pacientov s AIH sú T-reg bunky defektne počtom aj funkčne. Porucha koreluje s titrom protilátok (anti-SLA alebo anti-LKM), zmierňuje sa v remisii, ale nikdy sa úplne neupravuje. T_H (helperové) bunky aktivujú a iniciujú kaskádu imunologických reakcií prostredníctvom siete cytokínov. T_H1 lymfocyty zvyšujú expresiu HLA antigénov I. triedy a indukujú expresiu HLA antigénov II. triedy, čím zvyšujú vulnerabilitu pečeňovej bunky. T_H2 lymfocyty zvyšujú autoprotilátkovú produkciu B lymfocytov. T-lymfocyty izolované z periférnej krvi pacientov s AIH majú niekoľkonásobne vyššiu cytotoxickú aktivitu. Dokážu rozpoznať autoantigén CYP2D6 a secerňovať interferóny, pričom ich odpoveď koreluje s aktivitou ochorenia. Ak je už autoimunitný proces iniciovaný, hepatocyty môžu byť poškodené viacerými mechanizmami. Antigén-protilátkový komplex na povrchu hepatocytu sa môže stať „terčom“ pre lymfocyty (NK bunky). Väzba na cieľovú bunku umožňuje NK-bunkou sprostredkovanú cytolýzu. Poruchy na úrovni regulačných T-lymfocytov možno zistiť len v aktívnom štádiu ochorenia, čo vysvetľuje relabujúci priebeh ochorenia (1,6,15,19,22,23,28).

Klinický obraz

Autoimunitné hepatitídy sa vyskytujú v každom veku a u oboch pohlaví, ale častejšie u žien (asi 3,6-krát) (20). AIH patria do skupiny autoimunitných ochorení, ktoré vedú k postihnutiu prevažne jedného orgánu, ale navyiac sú sprevádzané rôznymi systémovými príznakmi a výskytom orgánovo-nešpecifických protilátok (obr. 2).

Autoimunitné ochorenia postihujúce prevažne určitý orgán	
Ochorenia, ktoré vedú k postihnutiu prevažne jedného orgánu, ale navyiac sú sprevádzané rôznymi systémovými príznakmi a výskytom orgánovo-nešpecifických protilátok	
Ochorenie	Autoprotilátky proti
Ulcerózna kolitída	cytoplazmatickým antigénom neutrofilov (ANCA)
Crohnova choroba	mannanom kvasiniek <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA)
Celiakia	antigénom endomýzia, hlavne tTG
Autoimunitné hepatitídy	jadrovým Ag, cytoskeletu, mikrozómom, pečeňovým Ag (SLA/LP)
Prímárna biliárna cirhóza	mitochondriálnym antigénom
Prímárna sklerotizujúca cholangitída	cytoplazmatickým antigénom neutrofilov (ANCA)

Obr. 2: Autoimunitné ochorenia postihujúce prevažne určitý orgán

Klinický obraz je čiastočne rozdielny podľa vekovej skupiny. Ochorenie sa prejavuje buď ako izolované autoimunitné poškodenie pečene alebo ako súčasť autoimunitného overlap syndrómu aj s inými asociovanými autoimunitnými ochoreniami alebo črtami (napr. ochorenia štítnej žľazy, čreva, zápalové reumatické ochorenia, hematologické prejavy). Ochorenie je veľmi heterogénne a klinický obraz je variabilný. Typické je kolísanie jeho aktivity, t.j. striedanie období remisí s relapsami. Asi v 40% sa manifestuje ako akútna hepatitída a môže imitovať akútnu vírusovú hepatitídu. U časti pacientov môže prebiehať až fulminantne. V asi 30% prípadoch je začiatok ochorenia asymptomatický, priebeh je pozvoľný, úskočný a ochorenie nemusí byť dlho rozpoznané. Vo zvyšných 30% sa ochorenie diagnostikuje v štádiu cirhózy (7,28).

Porovnanie pacientov s akútnymi a chronickými črtami v čase diagnostiky ukázalo, že AIH s akútnymi začiatkom je v skutočnosti chronické latentné ochorenie, ktoré sa akútne prezentovalo. Dôvody akútnej exacerbácie či progresie subklinickej AIH nie sú známe, do úvahy prichádzajú napríklad infekcie, lieky, relapsy pridružených ochorení alebo záťažové situácie (1,2,6,10,15).

Diagnostika

V roku 1992 bol vypracovaný skórovací systém pre klinické, histologické a laboratórne nálezy. Stanovuje definitívnu alebo pravdepodob-

nú diagnózu „gradingom“ každej charakteristiky a s aktualizovanými modifikáciami sa používa doteraz, aj keď niektorí autori spochybňujú jeho presnosť či vhodnosť, napríklad v pediatrii (obr. 3, 4). Odhaduje sa, že u dospelých má pre definitívnu diagnózu 81% citlivosť a 98% špecifickosť, pre pravdepodobnú diagnózu 88% citlivosť a 97% špecifickosť. Keďže neexistujú patognomické črty ochorenia, v diagnostickom procese je potrebné vylúčiť iné ochorenia, t.j. vírusové ochorenia pečene, liekové a toxické poškodenia, metabolické choroby a prejavy pri iných autoimunitných chorobách (14,17,19,20,21,23).

Kvantitatívne kritéria pre diagnózu AIH (1)			
Pohlavie		Alkohol	
ženské	2+	pod 25g/deň	2+
ALP/AST (ALT)		nad 60g/deň	2-
(pomer elevácie)		Iné autoimunitné ochorenie	2+
3 a viac	2-	Iné „liver-related antibodies“	2+
pod 3	2+	Histologické nálezy	
Gamaglobulíny alebo IgG		„Interface hepatitis“	3+
(násobok hornej NH)		Infiltrát z plazmocytov	1+
viac ako 2	3+	Rozety	1+
1.5 - 2.0	2+	Bez „charakteristických“ črt	5-
1.0 - 1.5	1+	Biliárne zmeny	3-
pod 1.0		Iné zmeny suspektne z inej etiológie	3-
ANA, SMA alebo LKM1		HLA fenotyp	
nad 1:80	3+	A1, B8, DR3/DR4	1+
1:80	2+		
1:40	1+		
pod 1:40			

Obr. 3: Kvantitatívne kritéria pre diagnózu AIH (1)

Kvantitatívne kritéria pre diagnózu AIH (2)			
Antimitochondriálne protilátky		Odpoveď na liečbu	
prítomné	4-	kompletná	2+
Vírusové markery		relaps	3+
pozitívne	3-	Celkové diagnostické skóre	
negatívne	3+	Pred liečbou	
Hepatotoxické lieky		Definitívna diagnóza	nad 15
áno	4-	Pravdepodobná dg	10-15
nie	1+	Po liečbe	
		Definitívna dg	nad 17
		Pravdepodobná dg	12-17

Obr. 4: Kvantitatívne kritéria pre diagnózu AIH (2)

Klinický obraz je veľmi variabilný, od asymptomatického až po obraz akútneho fulminantného zlyhania. Spravidla dominujú celkové nešpecifické prejavy ako únavový syndróm, nechutenstvo a artralgie. V zásade možno povedať, že ochorenie sa „datuje“ od objavenia sa prvých prejavov (klinických alebo laboratórnych) a jeho akútnosť či chronicnosť je typická už pri jeho detekcii (obr. 5) (20).

V laboratórnom obraze sú pre AIH typické, ale nešpecifické nálezy, t.j. hematologické (zrýchlená FW, mierna normochrómna normocytárna anémia, trombocytopenia, leukopénia - aj pri ab-

Klinický obraz pri prvom vyšetrení

Symptóm, prejav, syndróm	Výskyt (%)
Únavový syndróm	85
Nauzea, nechutenstvo	80
Artralgie	36-75
Ikterus	79
Hepatomegália	68
Pavúčikovitý névy	52
Bolesti brucha	42
Pruritus	41
Teploty, subfebrilie	21
Encephalopatia	14
Ascites	13

Obr. 5: Klinický obraz pri prvom vyšetrení

Autoprottilátky pri autoimunitných ochoreniach pečene

KLASICKÉ

(„Konvenčné“)

ANA (antinukleárne)
SMA (proti hladkému svalu)
AMA (antimitochondriálne)
anti-LKM
(liver kidney microsome)
ANCA
(proti cytoplazme neutrofilov)

NEKLASICKÉ

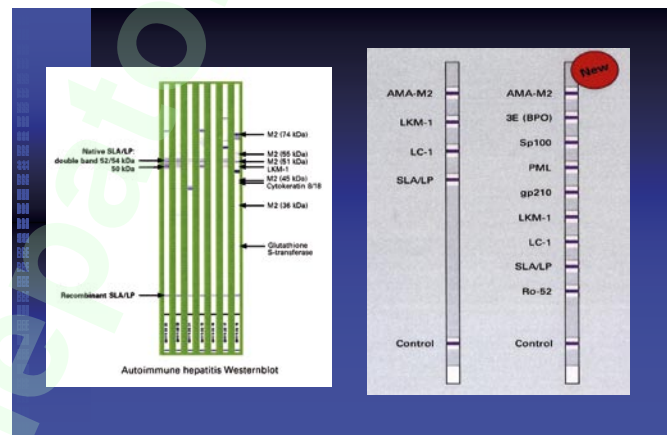
(„Nekonvenčné“)

anti - SLA (soluble liver antigen)
anti - LP (liver pancreatic)
anti - LC (liver cytosolic antigen)
anti - LSP (liver specific protein)
anti - ASGPR (asialoglycoprotein receptor)
anti-actin (polymerized F-actin)

Obr. 7: Autoprottilátky pri autoimunitných ochoreniach pečene

Autoprottilátka	Cieľová štruktúra	Klinický význam
ANA	Nucleosome, RNP, Ro, La	Diagnóza, AIH typ 1
SMA	Actin, tubulin, vimentin	Diagnóza, AIH typ 1
Anti-LKM1	CYP2D6	Diagnóza, AIH typ 2
anti-LKM3	Uridine diphosphate glucuronyltransferase	AIH a VHC
pANCA	Nuclear membrane lamina	Diagnóza, AIH typ 1 Kryptogénne hepatitídy
AMA	M2 (PDH/C)	Diagnóza, PBC
Anti-actin	Microfilaments	Diagnóza, AIH typ 1
Anti-SLA/LP	Ribonucleoprotein complex	Diagnóza, AIH typ 1 Kryptogénne hepatitídy Relaps
Anti-ASGP-R	Asialoglycoprotein receptor	Histologická aktivita Relaps
Anti-chromatin	Chromatin, ds-DNA, histone	Relaps, non-responder
Anti-LC1	Formiminotransferase cyclodeaminase	Diagnóza, AIH typ 2 Zlá odpoveď na liečbu

Obr. 6: Autoprottilátka, cieľová štruktúra, klinický význam



Obr. 8: Autoprottilátky

sencii hypersplenizmu), biochemické (elevácia AST, ALT, v 80-90% mierne bilirubín) a imunologické (polyklonálna elevácia imunoglobulínov, prítomnosť autoprottilátok). Cholestatický obraz sa môže vyskytovať, ale je menej častý a upozorňuje na možnosť overlap syndrómu (20).

Hlavným sérologickým markerom AIH je prítomnosť cirkulujúcich autoprottilátok (20), (obr. 6). Autoprottilátky sú protilátky (imunoglobulíny), ktoré sú namierené proti antigénom a štruktúram organizmu vlastným. Tieto protilátky sa v tele vyskytujú aj fyziologicky, ale vo veľmi nízkych titroch (tzv. prirodzené autoprottilátky). Sú polyreaktívne, prevažne izotypu IgM a slabo sa viažu na komplementový systém. Zabezpečujú včasnú vrodenú imunitnú ochranu a odstraňujú možné autoantigény vychytávaním mŕtvych apoptotických buniek alebo ich debrisu. Reagujú tiež s autoantigénmi, ktoré sú terčom pri autoimunitných ochoreniach, ale na rozdiel od autoprottilátok, ktoré sa vyskytujú u pacientov s autoimunitným ochorením, sa tieto protilátky líšia kvantitou a špecifickosťou epitopov (3,26).

Pri podozrení na autoimunitné ochorenia pečene sa rozlišujú **klasické („konvenčné“)** autoprottilátky, napr. ANA, SMA, AMA, LKM, ANCA

alebo **neklasické („nekonvenčné“)**, ako napr. anti-SLA/LP (liver pancreas), anti-LC (liver cytosol), anti-ASGP-R (asialoglykoproteínový receptor), anti-actin antibody (AAA), (19,20) (obr. 7). Cirkulujúce klasické autoprottilátky nehrajú dôležitú úlohu v imunopatogenéze, ale keď sú prítomné u dospelých vo vysokých titroch, stávajú sa dôležitým diagnostickým markerom. Naproti tomu tieto autoprottilátky sú veľmi zriedkavé u zdravých detí, a preto sú v pediatrii klinicky významné aj ich nízke titre. Autoprottilátky (ANA, SMA, AMA, LKM, ANCA) sú orgánovo nešpecifické a skriningovo sa detegujú nepriamou imuno fluorescenciou. V priebehu ochorenia môžu oscilovať v titroch, môžu vymiznúť i znova sa objaviť. Takmer všetci pacienti s AIH majú autoprottilátky, ale len 2/3 z nich má klasické autoprottilátky. Asi 10-20% pacientov nemá konvenčné protilátky pri prvom vyšetrení, asi u polovice z nich sa objavia v priebehu ochorenia. Dalších asi 10-20% séronegatívnych pacientov má protilátky len proti nekonvenčným protilátkam. Asi 5-10% pacientov zostáva permanentne protilátkovo negatívnych. Oveľa dôležitejšie sú orgánovo špecifické protilátky. Cytochróm P450 je považovaný za autoantigén pri type 2 AIH. Je to mikrozomálny

enzým, ale môže byť exprimovaný na povrchovej membráne hepatocytu a reagovať s anti-LKM protilátkami. Anti-LKM1 protilátka sa vyskytuje asi u 10% pacientov s chronickou hepatitídou C, ale líši sa od anti-LKM protilátky pri klasickej AIH. Molekulové mimikry na úrovni B-lymfocytov medzi štruktúrou CYP2D6 a HCV proteínmi vysvetľujú tento fenomén. Iným autoantigénom je asialoglykoproteínový receptor (ASGP-R), ktorý je exprimovaný na povrchovej membráne hepatocytu a je u väčšiny pacientov asociovaný s vysokým titrom protilátok. Až podrobnejšia sérologická diagnostika inými metódami (ELISA, imunoblot) dovoľuje detegovať tieto diagnostické - „nekonvenčné“ (SLA/LP, LC, ASGP-R) alebo prognostické (LSP, subtypy AMA) autoprotilátky (9,11,12,24,27,19,20) (obr. 8).

V **histologickom obraze** sú variabilné zmeny v bioptickej vzorke (minimálne nešpecifické, mierna až závažná „piecemeal“ nekróza, lobulárna hepatitída, mierna až závažná infiltrácia portálnych traktov lymfoplazmocyty alebo mononukleárnymi) podobné ako pri iných chronických hepatitídach. S progresiou ochorenia stúpa lymfoplazmocytová infiltrácia s fibrózou a „piecemeal“ nekrózy, t.j. obraz tzv. „interface hepatitis“. Je to jedna z typických histologických črt podľa diagnostických kritérií podobne ako rozety (skupiny reaktívnych hepatocytov obkolesené zápalovými bunkami) a tzv. „emperipolesis“ (zápalové bunky aktívne penetrujú do veľkých hepatocytov) (20). Hlavnou úlohou patológa je vylúčiť iné diagnostické alternatívy (napr. steatohepatitídu, PSC, PBC, chronickú hepatitídu typu B, C), aspoň supponovať diagnózu AIH a podať informácie o „gradingu“ a „stagingu“ podobne ako pri vírusových hepatitídach (14,15,20,21).

Klasifikácia

O klasifikácii AIH sa viedli početné odborné diskusie. Časť autorov tvrdí, že nie je potrebná, lebo je len didaktická. Nie je však jednotná, keďže pôvodne sa rozlišovali 3 typy (s až 8 subtypmi) a v súčasnosti sa definujú 2 typy (typ 3 s anti-SLA pozitivitou sa priraduje k typu 1 a subtypy sa nevyčleňujú). Rozdeľujú sa podľa rozdielnych imunoserologických markerov, autoantigénov, genetickej predispozície, klinického obrazu a liečebnej stratégie.

Typ 1 je označovaný ako klasický typ, lupoidný variant alebo „anti-aktínová hepatitída“. Predstavuje väčšinu pacientov (asi 80% dospelých). Prítomná je SMA a/alebo ANA séropozitivita. Väčšina pacientov (70%) sú ženy,

ktoré majú typicky menej ako 40 rokov. Známym HLA haplotyp (A1, B8, DR3/4) sa vyskytuje v 30-80%. Až 20% pacientov má súčasne iné imunologické ochorenie. Pacienti s HLA-B8 sú mladší a majú vyšší stupeň zápalovej aktivity, steroidná liečba častejšie zlyhá u pacientov s fenotypom HLA-DR3. Novšie tu patrí aj skupina pôvodne označovaná ako typ 3. V sére je prítomná autoprotilátka anti-SLA/LP (10-30%). Pacienti sú prevažne mladí a prevažne ženy (90%), časté sú aj iné protilátky (SMA, ANA). Predstavujú časť pacientov zo skupiny kryptogénnych hepatitíd (6,10,19,20,30).

Typ 2 je charakteristický prítomnosťou anti-LKM (1 a/alebo 3), niekedy súčasne aj anti-LC1 pri neprítomnosti ANA/SMA. Vyskytuje sa prevažne u detí. Môže sa vyskytovať aj u dospelých, ale zriedkavo (4%). Klinický obraz ochorenia je rozdielny. Môže mať omnoho agresívnejší priebeh s častejším fulminantným priebehom a progresiou do cirrhózy. Až 40% pacientov má súčasne extrahepatálne imunologické ochorenia a orgánovo špecifické autoprotilátky (19).

Delí sa do subtypov 2a a 2b (podľa titra anti-LKM a HCV pozitivity).

Variantné formy autoimunitných hepatitíd. Autoprotilátkový profil (ANA, SMA, AMA, LKM) je zdrojom značnej heterogenity. Jednotlivé protilátky sa môžu pri rôznych nozologických jednotkách prekrývať. Okrem toho nie je vždy jasný rozdiel medzi chronickou aktívnou hepatitídou, PBC a PSC, pretože sa môžu aj histologicky, klinicky i imunologicky „prekrývať“. Zmena klinického či laboratórneho obrazu, alebo objavenie sa iného typu autoprotilátok upozorňuje na variantnú formu (2,5). Autoprotilátkovo negatívne AIH (kryptogénne hepatitidy) sú neodlíšiteľné od typických AIH. Jediným rozlišovacím znakom je chýbanie autoprotilátok. Títo pacienti majú hypergamaglobulinémiu, typické HLA fenotypy a histologické črty neodlíšiteľné od autoprotilátkovo pozitívnych AIH. U pacientov sa neskôr v priebehu ochorenia môžu detegovať konvenčné autoprotilátky typu SMA, ANA alebo nekonvenčné typu anti-SLA/LP. V takomto prípade majú pacienti diagnózu AIH vtedy, ak spĺňajú všetky kritériá s výnimkou autoimunitných markerov a nie je známa iná príčina (6,11,12,13,15,17,20,30).

Terapia

Dôkazy zo 70-tych rokov o efektívnej liečbe kortikoidmi alebo antimetabolitmi (azathioprin alebo mercaptopurín) viedli k záverom, že au-

toimunitná hepatitída je liečiteľné ochorenie. V súčasnosti sú však liečebné rozhodnutia často komplikované rozdielnym klinickým obrazom, neistotou ohľadne prirodzeného priebehu ochorenia, meniacimi sa názormi o cieľoch liečby ako aj názormi na imunosupresívne postupy. Podľa definovanej odpovede na liečbu (vymiznutie príznakov, normálne hodnoty bilirubínu a gamaglobulínov, aminotransferázy normálne alebo menej ako 2-násobok normy, v biopsii normálny nález, resp. minimálny zápal bez obrazu „interface hepatitis“) je však jej úspešnosť len asi v 65-80% prípadov (8,19,20,29). To znamená, že časť pacientov musí byť liečená ináč ako podľa štandardných protokolov. Na druhej strane, nie všetci pacienti s AIH musia byť liečení, pretože ochorenie sa niekedy môže zlepšiť aj spontánne. Názory na liečebný manažment AIH (absolútne a relatívne indikácie) sa za posledné roky veľmi nezmenili (obr. 9). Stále sú akceptované princípy v stratégií liečby (obr. 10) a navrhujú sa štandardné postupy, ale zároveň sa zdôrazňuje, že heterogenita ochorenia vyžaduje veľmi individuálny prístup. Vhodná imunosupresívna terapia je život zachraňujúca, zatiaľ čo neliečené ochorenie má väčšinou zlú prognózu (1,6,15,22,27,29). Rozhodnutie o liečbe by malo byť na základe komplexného posúdenia klinického obrazu, histologického nálezu, hodnoty AST a gamaglobulínov. Násadenie imunosupresie je oprávnené u väčšiny detí v čase stanovenia diagnózy. Starší pacienti majú v čase diagnózy pokročilejšie ochorenie, ale dobre odpovedajú na liečbu (20).

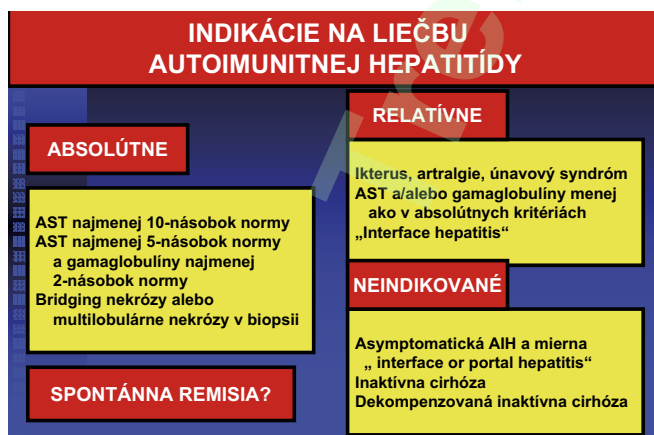
Stratégia liečby

Prvým krokom v liečbe je dosiahnuť remisiu. Po navodení remisie je cieľom predchádzať relapsu a minimalizovať vedľajšie účinky. Klinická a biochemická remisia sa spravidla dosiahne rýchlo po nasadení steroidov, avšak pokles aminotransferáz nie je vždy spojený s histo-

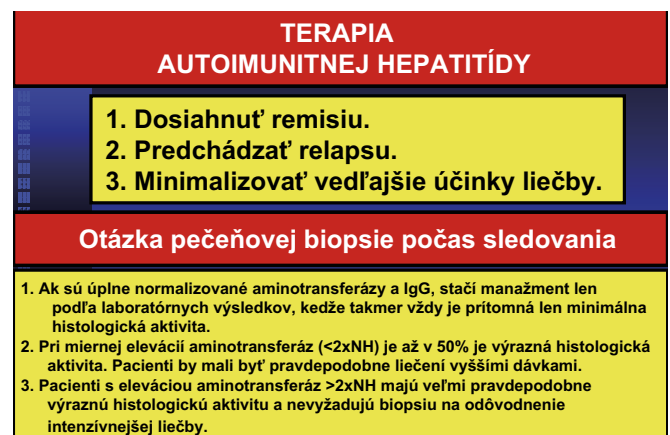
logickou remisiou. Zaostávanie histologickej remisie za biochemickou je prinajmenšom 6 mesiacov a v priemere 18 mesiacov. Histologická remisia bola dosiahnutá u 80% pacientov až po 3 rokoch liečby. Ak sa dosiahne remisia ochorenia, len asi 20% pacientov má úplne normálnu histológiu. Pri vysadení liečby až u 50-80% pacientov nastane relaps, väčšinou v priebehu prvých 3 mesiacov po vysadení. Vyskytuje sa minimálne u 50% pacientov v priebehu 6 mesiacov, u 70% v priebehu 3 rokov. Pacienti, ktorí relabujú, majú vyššiu frekvenciu progresie do cirhózy (38% vs 10%) a úmrtí pre pečenevé zlyhanie (14% vs 4%) než tí, ktorí majú udržanú remisiu po vysadení liečby (6,25). Riziko relapsu predikujú 2 parametre, t.j. trvanie liečby a remisie a histologická aktivita ochorenia. Zdá sa, že trvanie remisie je dôležitejší prognostický marker. Stratégiou je vysadiť liečbu len pacientom, ktorých liečba trvala minimálne 3-4 roky a majú minimálnu histologickú aktivitu (HAI skóre 3 a menej), naďalej je však potrebné klinické a laboratórne sledovanie a neodporúča sa čakať až na klinický relaps. Asi 80-85% pacientov vyžaduje pre časté relapsy dlhodobú terapiu (napr. nízkymi dávkami kortikoidov). Prehodnotila sa aj otázka nutnosti opakovaného histologického vyšetrenia (obr. 10) (1,4,6,8,11,12,15,16,17,18,22,29).

Liečebné protokoly

Špecifické dávkovacie schémy medzi jednotlivými centrami sa líšia. Iniciálnu terapiu predstavujú vždy kortikoidy (prednizón, resp. metylprednisolon); spravidla v dávke 0,5-1mg/kg/deň; buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými imunosupresívami. Novšie sa aj cyklosporín považuje za liek 1.volby alebo v kombinácii so steroidmi (20). Pridanie azathioprinu môže umožniť zníženie dávky kortikoidov. Plný terapeutický efekt azathioprinu sa prejaví až po niekoľkých týždňoch, preto sa odporúča



Obr. 9: Indikácie na liečbu autoimunitnej hepatitídy



Obr. 10: Terapia autoimunitnej hepatitídy

jeho nasadenie čo najskôr po potvrdení diagnózy. Azathioprin (1-2, maximálne 3mg/kg/deň) samotný nie je schopný indukovať remisiu. Pri kompletnej remisii po 1-2 rokoch možno steroidy znížiť na 5-7,5mg (väčšinou dlhodobo). *Steroidy v kombinácii s azathioprinom* sa preferujú u peri- alebo postmenopauzálnych pacientov, u tých, ktorí už majú osteoporózu, diabetes mellitus alebo hypertenziu. *Mono-terapia steroidmi* je preferovaná u pacientov s cytopéniou a u tých, ktorí majú preexistujúcu malignitu, resp. prekancerózu. Tiež u mladých žien, ktoré plánujú graviditu. Asi 10% pacientov s AIH nikdy nedosiahne remisiu pri liečbe kortikoidmi a menšia časť po iniciálnej odpovedi prestane byť na steroidy „vnímavá“. Časť z týchto pacientov má nesprávnu diagnózu, ale napriek tomu existuje skupina steroidne rezistentných pacientov. Inou možnosťou je budesonid 3-9mg/kg/deň iniciálne, udržiavacia dávka je podľa odpovede. Okrem azathioprinu prichádza do úvahy i iný purínový analóg - 6 merkaptopurín. Časť autorov obhajuje svoje výsledky s cyklofosfamidom, iní autori viac uprednostňujú cyklosporín (3-5mg/kg/deň), existujú práce aj s liečbou metotrexátom. Pri cholestatickom ryse hepatitídy a overlap syndrómoch sa odporúča do liečby pridať kyseľinu urzodeoxycholovú (15-30mg/kg/deň). Jej výhodou je, že nemá závažné nežiaduce účinky, a pôsobí protizápalovo a antioxidačne. U časti pacientov jej pridanie umožnilo zníženie dávky steroidov. Ďalšou alternatívou sú nové imunosupresíva, napr. Tacrolimus (0,1-0,3mg/kg/deň) a Mycophenolát (2g/deň). Pri liečbe variantných foriem AIH rozhodujú dominujúce prejavy ochorenia a empirické postupy. Rozhodnutia o liečbe pacientov so zmiešanými vírusovými i autoimunitnými črtami musia byť značne individuálne a založené na presnej diagnostike a hodnotení „benefits/risks“ terapeutického prístupu.

Transplantácia

U pacientov s refraktérnym fulminantným priebehom alebo tých, ktorí progredujú do „end-stage liver disease“, môže byť úspešnou alternatívou transplantácia pečene. Diagnóza AIH je asi v 4-6% príčinou pečenej transplantácie (1,4,6,11,12,15,16,18,19,22,25).

Prognóza

Vznik a priebeh ochorenia, ako aj odpoveď na liečbu ovplyvňujú genetická predispozícia a faktory vonkajšieho prostredia. Podľa prognostických štúdií 40% pacientov s neliečeným

závažným ochorením môže zomrieť v priebehu 6 mesiacov od stanovenia diagnózy. Cirhóza sa vyvinie asi u 40% neliečených prežívajúcich. Viac ako 60% pacientov s neliečeným aktívnym ochorením zomrie v priebehu prvých 5 rokov. Asymptomatickí a neliečení pacienti s miernym ochorením majú 5-ročné prežívanie v 91% a 10-ročné v 81%. Pacienti s periportálnou hepatitídou majú frekvenciu vývoja v cirhózu 17% v priebehu 5 rokov. Väčšina pacientov má však dobrú prognózu. 20-ročné prežívanie všetkých liečených pacientov je nad 80%. Vo všeobecnosti je dlhodobé prežívanie pri optimálnej odpovedi na liečbu takmer porovnateľné s normálnou populáciou (19,20). Kritériá absolútnej indikácie liečby definujú pacientov (v prípade neliečenia) s 3-ročným prežívaním v 50% a s 10-ročným prežívaním v 10% prípadov. Ak je dosiahnutá remisia ochorenia, redukuje to vývoj cirhózy na asi 12% (v priebehu 5 rokov). Väčšina pacientov musí byť liečená po celý život, ale asi 10-30% pacientov zostane v remisii i bez liečby po minimálne 4 rokoch udržiavacej liečby. Pred vysadením imunosupresív by mala byť urobená pečenej biopsia a v histologickom obraze by nemala byť zápalová aktivita (pozri aj stratégia liečby). Po transplantácii pečene je 3-ročné a 5-ročné prežívanie v 96%, resp. v 80-90%, 10-ročné prežívanie v 75% prípadov. Incidencia AIH v transplantovanej pečeni je veľmi nízka, no niektorí autori ju popisujú až v 42% (1,6,15,20,22,25).

Zvláštnu kapitolu tvorí AIH a gravidita. Vtedy sa môže AIH zlepšiť, čo dovoľuje redukovat imunosupresiu. Rizikom je predčasný pôrod, perinatálna mortalita je asi 4%. Pacientky s anti-SLA a ANA (anti-Ro) protilátkami majú viac komplikácií. Ochorenie máva často relaps po pôrode, preto by sa liečba mala nasadiť (ak bola vysadená) alebo zvýšiť 2 týždne pred predpokladaným termínom pôrodu a pokračovať v nej aj po pôrode pri starostlivom sledovaní (19).

Literatúra

1. Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current Concepts in the Diagnosis, Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:237-1252.
2. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49:589-594
3. Conrad K, Schossler W, Hiepe F, Fritzler MJ. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases. A diagnostic reference. Pabst Science Publishers 2007, ISBN 978-3-89967- 420-0.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis, Current Therapeutic Concepts. *Clin Immunother* 1994;1(6):413-429.
5. Czaja AJ. The variant forms of Autoimmune hepatitis. *Ann Internal Med* 1996; 125:588-598.
6. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. Current opinion in *Gastroenterology* 2002; 18:334-344.
7. Czaja AJ. Features and consequences of untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29: 816-823.
8. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16(8):934-947
9. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009;15(19):2314-2328.
10. Czaja AJ, Manns M. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90,(8):1206-1211.
11. Gürtler L, Oltman M. Autoimunitné choroby hepatobiliárneho traktu. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š, a kol.: *Gastroenterológia. Veda* 2006: 497-509, ISBN 80-224-0893-X.
12. Gürtler L, Oltman M, Jarčuška P. Autoimúnne ochorenia pečene a žľazových ciest. Ďuriš I. a kol.: *Princípy Internej medicíny. Slovak Academic Press* 2001: 1111-1131, ISBN 80-88908-69-8.
13. Homburger HA, Czaja AJ. Autoantibodies in Liver Disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-249.
14. Johnson PJ, McFarlane IG, Alvarez F et al. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
15. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:(1):54-66.
16. Lankisch TO, Strassburg CP, Manns P. Novel approaches to the treatment of autoimmune hepatitis. Dienes HP, Lohse AW, Leuschner U, Manns MP. *Autoimmune Liver Disease, Falk Symposium 142. Springer* 2005: 193-202, ISBN 1-4020-2894-6.
17. Liberal R, Grant CHR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 2013;41:126-139.
18. Lüth S, Bayer E, Schramm C, Lohse AW. Standard treatment of autoimmune hepatitis. Dienes HP, Lohse AW, Leuschner U, Manns MP. *Autoimmune Liver Disease, Falk Symposium 142. Springer* 2005: 183-192, ISBN 1-4020-2894-6.
19. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Treatment. *Hepatitis Research and Treatment* 2011, article ID 390916:1-11.
20. Malik TA, Saeed S. Autoimmune Hepatitis: A Review. *J Pak Med Assoc* 2010;60:(5):381-387.
21. McFarlane IG et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
22. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1-16.
23. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int* 2010;4:475-493.
24. Peter JB, Shoenfeld Y. *Autoantibodies. Elsevier* 1996, ISBN 0 444 823832.
25. Propst A, Propst T, Zangerl G et al. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40,(8):1805-1815.
26. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies, 2nd Edition. Elsevier* 2007, ISBN 10:0-444-52763-X.
27. Skladaný L. Autoimunitná hepatitída. *Interná medicína* 2002;2(7):427-32.
28. Stein HJ. *Internal Medicine. Little, Brown & Company* 1987, ISBN 0 316 81235 8.
29. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4(3):119-141.
30. Vergani D et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement. *J Hepatol* 2004;41:977-683.

MUDr. Lubomír Gürtler, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie
UN sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava

PRIMÁRNA BILIÁRNA CIRHÓZA. LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA A ANTIMITOCHONDRIOVÉ PROTILÁTKY

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²

¹Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK

²III. interná klinika LFUK, Bratislava

Súhrn

Primárna biliárna cirhóza (PBC) je chronické cholestatické ochorenie pečene nejasnej etiológie charakterizované chronickou nehnisavou deštruujúcou cholangitídou intrahepatálnych žľčovodov a prítomnosťou antimitochondriových protilátok (AMA). Ženy bývajú 9-10-krát častejšie postihnuté ako muži. V diagnostike PBC sa využíva vyšetrenie pozitivity cholestatických markerov a prítomnosť antimitochondriových protilátok zameraných proti mitochondriovým antigénom M2, M4, M8 a M9. Hlavným autoantigénom je mitochondriový antigén M2 zodpovedajúci E2 podjednotke 2-oxodehydrogenázového multienzymového komplexu, nachádzajúceho sa vo vnútornej mitochondriovej membráne. Okolo 95% pacientov s PBC má v sére prítomné antimitochondriové protilátky. Na druhej strane, u väčšiny AMA-negatívnych pacientov s PBC zisťujeme prítomnosť antinukleárných protilátok proti antigénom ako sú gp210, sp100, nukleoporín62 a PML proteín.

Kľúčové slová

Primárna biliárna cirhóza – antimitochondriové protilátky – komplex dehydrogenázy 2-oxokyselín - antinukleárne protilátky

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. LABORATORY DIAGNOSIS AND ANTIMITOCHONDRIAL ANTIBODIES.

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²

¹Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Medical School, Comenius University, Bratislava

²3rd Department of Internal Medicine, Medical School, Comenius University, Bratislava

Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an immune-mediated chronic cholestatic liver disease characterized by chronic non-suppurative cholangitis that leads to the destruction of small interlobular bile ducts, progressive cholestasis and eventually fibrosis and cirrhosis. PBC, predominantly affecting middle-aged women, is characterized by biochemical markers of cholestasis, serum antimitochondrial antibodies (AMA) and lymphocytic infiltration of the portal tracts of the liver. The antigenic target of AMA are mitochondrial antigens M2, M4, M8 and M9. The main autoantigen in PBC is the mitochondrial antigen M2 which was identified as E2 component of 2-oxo acid dehydrogenase multienzyme complex, localized in the inner mitochondrial membrane. AMA is highly specific for the diagnosis of PBC and detected in nearly 95% of patients with PBC. One-half of patients with PBC have also serum antinuclear antibodies (ANA) against PBC-specific ANA target antigens, such as gp210, sp100, nucleoporin62 and PML protein. ANA are more commonly found in AMA-negative PBC patients.

Key words

Primary biliary cirrhosis – antimitochondrial antibodies – 2-oxo acid dehydrogenase complex – antinuclear antibodies

Primárna biliárna cirhóza (PBC) je chronické cholestatické ochorenie pečene nejasnej etiológie charakterizované chronickou nehnisavou deštruujúcou cholangitídou intrahepatálnych žľčovodov a prítomnosťou antimitochondriových protilátok. Ženy bývajú postihnuté 9-10-krát častejšie ako muži.

Addison a Gull (1851) ako prví popísali v r.1851 chorobnú jednotku s klinickým obrazom podobným primárnej biliárnej cirhóze, avšak termín „primárna biliárna cirhóza“ sa presadil až v r.1949, keď Ahrens a Kunkel (1) popísali kohortu 18 pacientov s charakteristickými črtami PBC. Triáda príznakov (**a**) zvýšenie sérovej

aktivity alkalické fosfatázy (ALP) trvajúce viac ako 6 mesiacov, pri čom pacienti majú zároveň zvýšenú aj aktivitu gama-glutamyltransferázy (GGT), **(b)** pozitívny nález antimitochondriových protilátok (niekedy sú prítomné aj špecifické antinukleárne protilátky, a **(c)** typický histologický nález v tkanive pečene, predstavujú fundamentálny základ diagnostiky PBC.

Čo sa týka patomechanizmov uplatňujúcich sa pri rozvoji tohto ochorenia, napriek neustále pribúdajúcim poznatkom je ešte stále veľa nejasností. Uvažuje sa o niektorých genetických faktoroch, o vplyve rôznych chemických látok z vonkajšieho prostredia ako aj o možnosti skríženej reaktivity protilátok primárne zameraných voči antigénom niektorých mikroorganizmov s tkanivom pečene pacienta. Zjednodušený náčrt patogenézy PBC je na obr.1.

Laboratórna diagnostika

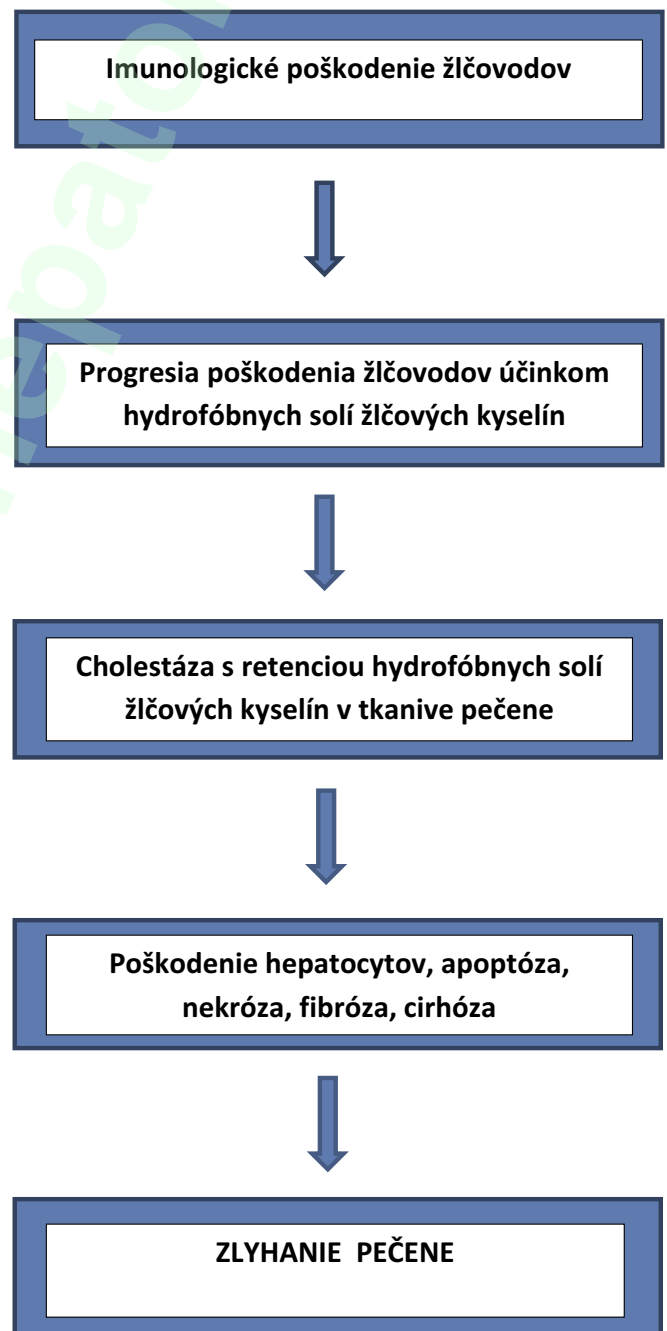
Z hľadiska laboratórnej diagnostiky je pre diagnózu primárnej biliárnej cirhózy dôležitý nález antimitochondriových (AMA) protilátok typu M2. Okrem nich môžu byť prítomné aj anti-M4, anti-M8 a anti-M9 protilátky. Charakteristické je aj zvýšenie aktivity cholestatických enzýmov – alkalické fosfatázy a gama-glutamyltransferázy – v sére pacientov s PBC. Aktivity sérových aminotransferáz bývajú mierne zvýšené, nezvyknú však prekročiť 5-násobok hornej hranice referenčného rozsahu (2).

Výrazne býva zvýšená hladina sérového cholesterolu. Zvýšenie hladiny cholesterolu v sére pacientov s PBC je spôsobené predovšetkým zvýšením hladiny lipoproteínu X (3). Lipoproteín X je abnormálny lipoproteín charakteristický pre cholestatické ochorenia pečene, ktorý sa dostáva spolu s biliárnymi lipidmi regurgitáciou do krvi (4). Pri frakcionácii sérových lipoproteínov sa lipoproteín X obvykle nachádza vo VLDL frakcii, ale svojou štruktúrou sa výrazne odlišuje od ostatných lipoproteínov, ktorých jadro je tvorené neutrálnymi lipidmi, lipoproteín X pozostáva z lipozómov zložených z fosfolipidov a voľného cholesterolu. Lipoproteín X nie je vychytávaný do aterosklerotických plátov a môže dokonca znižovať aterogenitu LDL-cholesterolu tým, že zabraňuje oxidácii LDL častíc (5). Vzhľadom na tieto skutočnosti, hypercholesterolémia u pacientov s primárnou biliárnou cirhózou nie je spojená so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Pri dlhšom trvaní PBC sa objavujú xantómy a xantelazmy. Hypercholesterolémia u pacientov s PBC dobre odpovedá na liečbu statínmi. Na začiatku ochorenia býva-

jú výraznejšie zvýšené aj hladiny HDL, pričom vzostup LDL a VLDL je len mierny. V neskorších fázach ochorenia klesá hladina HDL a výraznejšie sa zvyšuje hladina LDL.

V dôsledku poškodenia tubulárneho aparátu obličiek možno u pacientov s PBC zistiť hypourikémiu a hyperurikozúriu.

Konjugovaná hyperbilirubinémia je obvykle prítomná až v neskorších štádiách ochorenia a nemá preto diagnostický význam (6). Avšak hladina sérového bilirubínu je významným nezávislým prognostickým faktorom prežívania pacientov (7) s významným vplyvom vo všet-



Obr. 1: Zjednodušená schéma patogenézy primárnej biliárnej cirhózy

kých modeloch pre stanovenie prognózy tohto ochorenia (6).

U pacientov s PBC bežne zisťujeme prítomnosť hypergamaglobulinémie, ktorej jednou z charakteristických črt je perzistentné zvýšenie IgM, vrátane nízkomolekulového IgM. Zvýšenie hladiny IgM nachádzame zhruba u 70% pacientov avšak nie je špecifické pre PBC. U pacientov s PBC môžeme nájsť aj zvýšené sérové hladiny IgG, klasicky u tých, ktorí majú negatívny nález antimitochondriových protilátok (8).

Pri cirhotickej prestavbe môžeme v neskorších štádiách PBC zistiť aj pokles parametrov proteosyntetickej funkcie pečene ako sú hladiny albumínu a protrombínu ako aj pokles aktivity cholinesterázy v sére.

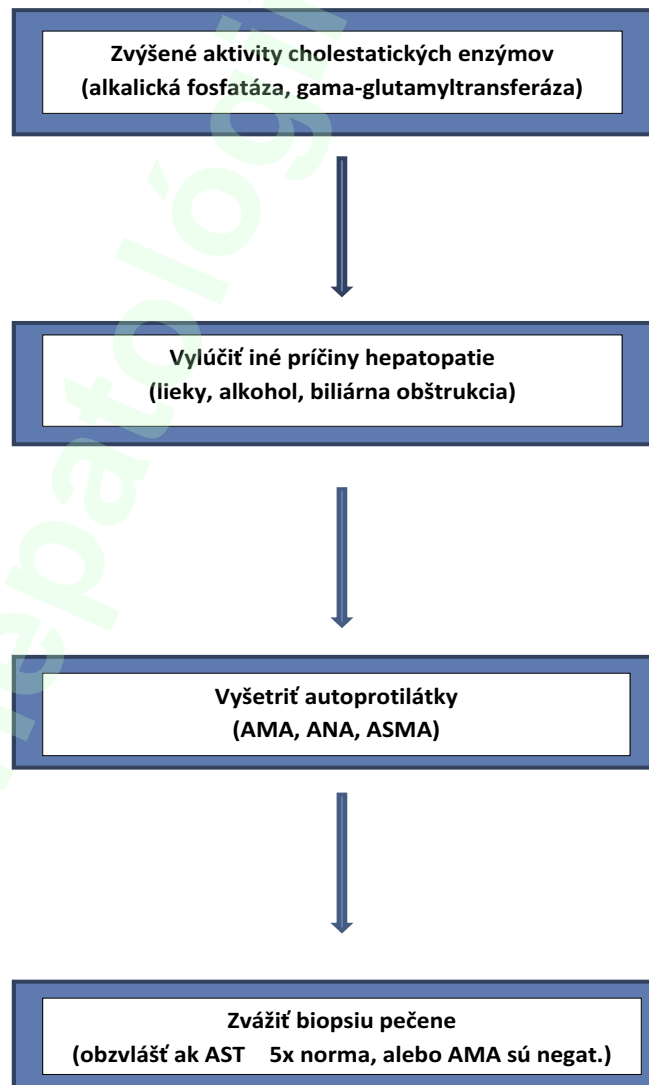
Výsledky biochemických testov sú aspoň z časti odrazom závažnosti histologických zmien v pečeni pacientov s PBC (9). Zlepšenie výsledkov biochemických testov po liečbe s UDCA je významným prognostickým markerom dlhodobej prognózy (10). U pacientov bez cirhotických zmien stupeň zvýšenia aktivity ALP koreluje so závažnosťou duktopénie a zápalovej aktivity v histologickom obraze. Vzostup aktivity sérových aminotransferáz a hladiny IgG odráža periportálnu a lobulárnu zápalovú aktivitu a nekrózy. Hladiny sérového bilirubínu korelujú so závažnosťou duktopénie a biliárnej „piecemeal“ nekrózy (9).

Hyperbilirubinémia, hypergamaglobulinémia, hypoalbuminémia a trombocytopénia sú indikátormi rozvoja hepatálnej cirhózy a portálnej hypertenzie. Diagnostický algoritmus je zjednodušené znázornený na obr.2

Antimitochondriové protilátky

Jednou z významných zmien v laboratórnych výsledkoch, dôležitou v diagnostike PBC, je nález zvýšených titrov antimitochondriových protilátok. Vyšetrovanie autoprotilátok proti pečenevému tkanivu je dôležitou súčasťou diferenciálnej diagnostiky chronických hepatopatií. Okrem antimitochondriových protilátok sem môžeme zaradiť protilátky proti antigénom hladkého svala (SMA), protilátky proti pečenevým a obličkovým mikrozómom (LKM) a protilátky proti membránovým antigénom hepatocytov (LMA). Čo sa týka antimitochondriových protilátok, tieto vykazujú pomerne širokú antigénnu diverzitu. Pracovná skupina okolo P. Berga identifikovala minimálne deväť rôznych mitochondriových antigénov, voči ktorým sú antimitochondriové protilátky zamerané (11). Nachádzajú sa medzi nimi antigény pochádzajúce ako z vonkajšej, tak aj z vnútornej mito-

chondriovej membrány, antigény s orgánovou aj bez orgánovej špecificity (tab.1). Z hľadiska hepatológie a diagnostiky PBC sú to najmä protilátky anti-M2 a anti-M4, menej dôležité sú anti-M8 a anti-M9.



Obr. 2: Diagnostický algoritmus pri podozrení na primárnu biliárnu cirhózu
AMA-antimitochondriové protilátky,
ANA-antinukleárne protilátky,
ASMA-protilátky proti hladkému svalu,
AST-aspartátaminotransferáza

Tab. 1: Klasifikácia antimitochondriových M2 protilátok podľa (26,49)

	štruktúra antigénu	molekulová hmotnosť (kDa)
I	E2-PDC	74
II	E3PB-PDC	56
III	E2-OGDC	48
IV	E2-BCOADC	52
V	E1 alfa	41
VI	E1 beta	36

Prvým náznakom, že PBC by mohla byť autoimunitným ochorením bolo zistenie z r.1958, kedy boli v sére pacientky s PBC popísané vysoké titre komplement-fixačných protilátok reagujúcich s tkanivovými homogenátmi (12), ktoré ako bolo neskôr dokázané, boli absorbované mitochondriovou frakciou pečene potkana (13). Zlomom pre klinickú hepatológiu bolo pozorovanie Walkera a spol. z r.1965 (14), ktorí zistili, že rezy z ľudských tkanív, bohaté na mitochondrie, dávali charakteristickú imunofluorescenciu po inkubácii so sérami pacientov s PBC, ale nie po inkubácii so sérami pacientov s extrahepatálnou biliárnou obštrukciou, liekmi indukovanou cholestázou alebo vírusovou hepatítidou. V r.1967 Berg a spol. (15) dokázali, že séra pacientov s PBC reagovali s trypsin-senzitívnym mitochondriovým antigénom, ktorý označili ako M2 antigén, na rozdiel od M1 antigénu, ktorý bol cieľovou štruktúrou pre antikardiolipínové protilátky. Následne Berg vypracoval nomenklatúru AMA založenú na type antimitochondriovej reaktivity od M3 po M9. Charakter samotného antigénu M2 bol identifikovaný v osemdesiatych rokoch ako zložka enzýmového komplexu dehydrogenázy 2-oxokyselín (16).

Vysoké titre ($> 1:100$) antimitochondriových protilátok, väčšinou triedy IgG, sú prítomné skoro u všetkých pacientov s PBC ($> 95\%$). Tieto protilátky sú orientované predovšetkým proti M2 antigénu, nachádzajúcemu sa na vnútornej mitochondriovej membráne, ktorý nevykazuje ani orgánovú ani druhovú špecificitu.

Z deväť doteraz identifikovaných mitochondriových antigénov (M1-M9) boli u pacientov s PBC identifikované antimitochondriové protilátky proti M2, M4, M8 a M9. Antigénne účinné polypeptidy sú prítomné vo vnútornej mitochondriovej membráne (M2), v intermembránovom kompartmente (M4), vo vonkajšej mitochondriovej membráne (M8) a v cytosole (M9).

Najlepšie preskúmané sú protilátky anti-M2, patriace do IgG aj IgM triedy, s preferenciou IgG₁ a IgG₃ (17). Antigénne účinné polypeptidy reagujúce s týmito protilátkami sú zložky enzýmového komplexu oxidačnej dekarboxylácie 2-oxokyselín (pyruvátu, 2-oxoderivátov rozvetvených aminokyselín a 2-oxoglutarátu). Protilátky proti týmto trom obdobným typom enzýmových komplexov sa nevyznačujú ani orgánovou ani druhovou špecificitou.

Skoro 90% pacientov s PBC má antimitochondriové protilátky reagujúce s PDC-E2 a len 10% pacientov s PBC má autoprotilátky reagujúce len s E2 zložkou BCOADC alebo OGDC (18). Napriek tomu, že lipoát-väzobná doména E2 zložky všetkých troch 2-oxodehydrogenázových enzýmových komplexov vykazuje podobnú sekvenciu aminokyselín, protilátky proti E2-PDC, E2-OGDC a E2-BCOADC nevykazujú skríženú reaktivitu (19). Asi 5% pacientov s PBC, ktorí spĺňajú všetky ostatné kritériá, nevykazuje v sére pozitivitu AMA. Tento podiel sa však neustále znižuje, čo možno pripísať na vrub zvyšujúcej sa špecificite antigénov používaných pri ELISA metódach.

Enzýmový komplex oxidačnej dekarboxylácie 2-oxokyselín

Rodina multienzymových komplexov zabezpečujúcich oxidačnú dekarboxyláciu 2-oxokyselín pozostáva z pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDC), 2-oxoglutarát-dehydrogenázového komplexu (OGDC) a komplexu dehydrogenázy 2-oxokyselín s rozvetveným reťazcom (BCOADC).

Najlepšie preskúmaným komplexom z tejto rodiny multienzymových komplexov je pyruvátdehydrogenázový komplex. PDC predstavuje zložitú štruktúru organizovanú s dodekahedrálou symetriou, pozostávajúcu z 96 podjednotiek organizovaných do troch funkčných proteínov – E1, E2 a E3 (tab.2).

Tab. 2: Zloženie jednotlivých multienzymových komplexov veľkorodiny dehydrogenázy 2-oxokyselín

PDC	OGDC	BCOADC
E1 pyruvátdehydrogenáza EC 1.2.4.1.	E1 2-oxoglutarátdehydrogenáza EC 1.2.4.2.	E1 dehydrogenáza rozvetvených 2-oxokyselín EC 1.2.4.4.
E2 dihydrolipoylacetyltransferáza EC 2.3.1.12.	E2 dihydrolipoylsuccinyl-transferáza EC 2.3.1.61.	E2 dihydrolipoylacetyltransferáza EC 2.3.1.168.
E3 dihydrolipoyldehydrogenáza EC 1.8.1.4.	E3 dihydrolipoyldehydrogenáza EC 1.8.1.4.	E3 dihydrolipoyldehydrogenáza EC 1.8.1.4.

PDC-pyruvátdehydrogenázový komplex, OGDC-2-oxoglutarátdehydrogenázový komplex, BCOADC-komplex dehydrogenázy rozvetvených 2-oxokyselín

Hlavným autoantigénom u pacientov s PBC je E2-PDC – dihydrolipoyltransacetyláza (EC 2.3.1.12) pozostávajúca zo 60 podjednotiek. Katalyzuje prenos acetylového zvyšku z kyseliny lipoovej, viazanej na lyzínový zvyšok enzýmového komplexu, na koenzým A za vzniku acetyl-CoA a redukovanej kyseliny lipoovej, ktorá ostáva stále naviazaná na lyzínový zvyšok PDC.

Ako ďalšie mitochondriové autoantigény, reagujúce s anti-M2 protilátkami, sa uplatňujú aj E2 zložky ďalších dehydrogenázových komplexov tejto rodiny (OGDC a BCOADC), rovnako ako aj dihydrolipoamiddehydrogenázu viažúci proteín PDC (E3-binding proteín, E3-BP) (20,21,22).

E2 zložky všetkých troch dehydrogenačných komplexov vykazujú výraznú štruktúrnu podobnosť jednak v N-terminálnej doméne s lyzínovým zvyškom viažucim kyselinu lipoovú, ako aj v C-terminálnom jadre zodpovedajúcom za acyltransferázovú katalytickú aktivitu (23). Aj keď je E3-BP odlišný od E2 zložiek, vykazuje tiež sekvenčnú podobnosť v N-terminálnej oblasti lyzín-lipoátovej domény. Táto doména vykazuje pomerne vysoký stupeň konzervácie medzi eukaryotmi vrátane kvasiniek a dokonca aj u niektorých baktérií disponujúcich pyruvátdehydrogenázovým komplexom.

Mapovanie epitopov rozpoznávaných B-lymfocytmi za použitia rekombinantných proteínov ukázalo, že imunoreaktivita AMA je zameraná voči epitopom obsahujúcim lyzín-lipoátovú doménu (22,24). Tieto domény obsahujú sekvenciu ETDKA, ETDK(T) a (QS)DKA, pričom kyselina lipoová je kovalentne naviazaná na ε-aminoskupinu lyzínového zvyšku (K) amidovou väzbou (tab.3).

Napriek očakávaniu, že vzhľadom na štruktúrnu podobnosť týchto domén E2 zložiek jednotlivých 2-oxodehydrogenázových komplexov, tu bude existovať skrížená reaktivita medzi au-

toprotilátkami primárne zameranými proti E2 zložkám jednotlivých enzýmových komplexov, toto sa ukázalo ako nepravdivé. Dokonca u niektorých pacientov zisťujeme počas celého priebehu ochorenia prítomnosť len monošpecifickej protilátky proti E2 zložke určitého multienzymového komplexu, obvykle E2-PDC, a tieto séra nevykazujú skříženú reaktivitu s E2 zložkami iných 2-oxodehydrogenázových komplexov ani pri sérologickom ani pri enzým-inhibičnom vyšetrení (25) (tab.4).

Frekvencia výskytu jednotlivých typov AMA podľa reaktivity proti jednotlivým komponentom 2-oxodehydrogenázového komplexu je na základe vyšetrenia metódou imunoblottingu nasledovná: proti PDC-E2 (acetyltransferáza, 74 kDa) – 95%, E3BP-PDC (56kDa) – 90-95%, PDC-E1α (pyruvátdekarboxyláza α, 41 kDa) – 39%, PDC-E1β (pyruvátdekarboxyláza β, 36 kDa) – 1-7%, PDC-E3 (lipoamiddehydrogenáza, 55 kDa) – 38%, OGDC-E2 (sukcinyltransferáza, 48 kDa) – 31-66%, BCOADC-E2 (acyltransferáza, 52 kDa) – 55-73% (26). Existujú určité etnické rozdielnosti vo frekvencii výskytu typu AMA, ktoré sú zatiaľ nevysvetlené. Patrí sem napr. vyššia frekvencia výskytu protilátok proti PDC-E2 u Európanov v porovnaní s Japoncami

Tab. 3: Aminokyselinová sekvencia oblastí okolo lipoát-lyzínových zvyškov mitochondriových polypeptidoch obsahujúcich doménu viažucu kyselinu lipoovú

autoantigén	aminokyselinová sekvencia
PDC-E2 (vnútorná lipoátová doména)	G D L I A E I E T D K* A T I
PDC-E2 (vonkajšia lipoátová doména)	G D L I A E V E T D K* A T V
E3BP	G D A L C E I E T D K* A V V
OGDC-E2	D E V V K E I E T D K* T S V
BCOADC-E2	F D S O C E V Q S D K* A J V

K* - lyzínový zvyšok viažuci kyselinu lipoovú

Tab. 4: Rozdelenie mitochondriových autoantigénov podľa Berga a Kleina (49)

typ	ochorenie	chem.štruktúra	Orgánová špecificita
M1	syfilis	kardiopín	žiadna
M2	PBC	komplex dehydrogenázy 2-oxokyselín	žiadna
M3	pseudolupus		žiadna
M4	PBC	? sulfitoxidáza	
M5	kolagenózy		
M6	liekové hepatopatie		pečeň
M7	kardiomyopatie		srdce
M8	PBC		
M9	PBC	? glykogénfosforyláza	

s PBC, zatiaľ čo protilátky proti enzýmovým komponentom OGDC a BCOADC sú zase častejšie u Japoncov (27).

Podobne ako to vidíme aj pri iných protilátkach reagujúcich s enzýmami, aj mitochondriové autoprotiátky proti 2-oxodehydrogenázovému komplexu výrazne inhibujú katalytickú aktivitu cieľových enzýmov v dôsledku ich reakcie s funkčnou lipoát-lyzínovou doménou. V prípade anti E2-PDC protilátok sa táto skutočnosť využíva aj pri vyšetrení prítomnosti týchto protilátok v sére pacienta mikrometódou, ktorá vyžaduje len 2 μ l séra pacienta (viď nižšie). Protilátky inhibujúce aktivitu E2-PDC nemajú skrížený inhibičný účinok na E2 zložky ostatných dvoch 2-oxodehydrogenázových komplexov, ale majú skríženú inhibičnú aktivitu voči pyruvátdehydrogenázovým komplexom necicavčieho pôvodu – napr. z kvasiniek alebo *E.coli* (28).

Cieľové štruktúry AMA typu anti-M4, anti-M8 a anti-M9

Aj keď najčastejšie sa vyskytujúcim typom antimitochondriových protilátok u pacientov s PBC sú anti-M2 protilátky, ktoré sú z hľadiska diagnózy PBC patognomické, môžeme u týchto pacientov zistiť aj prítomnosť ďalších typov AMA – anti-M4, anti-M8 a anti-M9. Aj tieto protilátky môžu mať význam ako pri stanovení diagnózy tak aj prognózy ochorenia.

Anti-M4. Antigénom, s ktorým reagujú anti-M4 protilátky, je pravdepodobne enzým sulfitoxidáza (EC 1.8.1.3) nachádzajúci sa v intermembránovom kompartmente. Ide o enzým katalyzujúci oxidáciu siričitanov na menej toxické sírany, ktoré sú potom z tela vylučované. Siričitany sú v mitochondriách zrejme produktom degradácie síru obsahujúcich aminokyselín – cysteínu a metionínu. Sulfitoxidáza je metalloenzým využívajúci molybdopterín ako koenzým a hemovú skupinu. Je jedným zo skupiny cytochrómov b_5 a patrí do veľkorodiny molybdénových oxotransferáz, kde patrí napr. aj xantinoxidáza.

Anti-M8. V prípade anti-M8 protilátok nie je zatiaľ antigénna štruktúra asociovaná s vonkajšou mitochondriovou membránou identifikovaná.

Anti-M9. U protilátok anti-M9 je pravdepodobne cieľovou antigénnou štruktúrou enzým glykogénfosforyláza. Ide o cytosolový enzým asociovaný s endoplazmatickým retikulom. V pravom slova zmysle teda nejde o skutočné antimitochondriové protilátky, lebo glykogénfosforyláza je cytosolový enzým. Anti-M9 protilátky sa zaraďujú medzi AMA preto, že glyko-

génfosforyláza sa pri homogenizácii a spracovaní tkaniva rýchlo asociuje s vonkajšou mitochondriovou membránou, čo vysvetľuje prečo môžeme merať glykogénfosforylázovú aktivitu v mitochondriovej frakcii a prečo antigén M9 bol kopurifikovaný s vonkajšími mitochondriovými membránami (29). Palmer a spol. (30) ako aj Davis a spol. (31) spochybňujú sulfitoxidázu a glykogénfosforylázu ako cieľové antigénne štruktúry pre anti-M4 a anti-M9 protilátky.

Klinický význam antimitochondriových protilátok

Na rozdiel od neurčitého významu AMA v patogeneze PBC, majú anti-M2 AMA svoje miesto v diagnostike PBC ako významný laboratórny marker. Viac ako 95% pacientov s pozitívnym histologickým nálezom a prítomnosťou biochemických markerov (markery cholestázy) má pozitívny nález AMA na základe imunofluorescenčného vyšetrenia a imunoblottingu. ELISA metóda (využívajúca ako antigén purifikovaný PDC-E2/E3BP) vykazuje 93% senzitivitu a 96% špecificitu pri diagnostike PBC (32). Kombinácia vyšetrenia AMA a cholestatických pečenných testov má vysokú výpovednú hodnotu v diagnostike PBC. Biopsia pečene sa síce stále ešte odporúča, avšak hlavne pre potvrdenie diagnózy a najmä umožňuje histologický staging.

Výrazná asociácia AMA a PBC podmieňuje aj v prípade izolovaného nálezu positivity AMA v sére signifikantné podozrenie na prítomnosť primárnej biliárnej cirhózy. V r.1986 bola zostavená skupina 29 pacientov s pozitívnym nálezom AMA, avšak bez klinických príznakov ochorenia a s normálnymi výsledkami laboratórnych hepatálnych vyšetrení. V r.1996 bol prehodnotený klinický stav tejto skupiny pacientov. Z pôvodných 29 pacientov sa u 22 (76%) objavili typické klinické symptómy PBC a u 24 pacientov (83%) sa objavili pozitívne cholestatické markery v sére (33,34). Z uvedeného možno konštatovať, že prítomnosť AMA je vysoko suspektná z prítomnosti histologických zmien typických pre PBC aj v prípade, že chýbajú symptómy ochorenia a výsledky hepatálnych testov sú v norme. Odporúča sa, aby pacienti s izolovaným nálezom AMA v sére boli dispenzarizovaní a pravidelne sledovaní – biochemické vyšetrenie hepatálnych testov by sa u nich malo robiť 1-krát ročne (35). Ak sa počas tohto sledovania objaví pozitivita cholestatických testov, odporúča sa histologické vyšetrenie bioptickej vzorky pečene na potvrdenie diagnózy PBC a staging ochorenia predtým, ako sa začne liečba s UDCA.

Na druhej strane nie je vyjasnené, či výška titra AMA, zistená u pacientov s PBC, má nejakú prediktívnu hodnotu z hľadiska posúdenia závažnosti chorobného stavu. Štúdia Heseltina a spol. (32), s použitím ELISA metódy na vyšetrenie hladiny AMA, naznačila pozitívnu koreláciu medzi závažnosťou chorobného stavu a titrom IgG-AMA. Ďalšie štúdie však nepotvrdili vzťah výšky titra AMA a závažnosti chorobného stavu pacientov s PBC. V štúdiu bolo použité vyšetrenie AMA pomocou imunofluorescencie ako aj ELISA metódou (36). Ukázalo sa však, že hladina podtriedy IgG3-AMA môže identifikovať skupinu pacientov so závažnejšou formou ochorenia ako tí, čo majú nízke alebo chýbajúce IgG3-AMA (37).

Aj keď v diagnostike PBC majú základný význam anti-M2 protilátky, môžeme vyšetrovať aj ďalšie typy AMA. Protilátky anti-M4 a anti-M8 sa vyskytujú u pacientov s PBC len spolu s anti-M2 protilátkami a majú skôr prognostický význam (bývajú prítomné u pacientov so závažnejším a pokročilejším štádiom ochorenia). Protilátky anti-M9 sa môžu vyskytovať aj samostatne bez anti-M2 protilátok a sú signálom prognosticky priaznivejšej formy ochorenia. Prítomnosť samostatných anti-M9 protilátok je typická hlavne pre včasnú fázu ochorenia (tab.5).

Tab. 5: Profil antimitochondriových protilátok a prognóza priebehu PBC, podľa Kleina a spol. (50)

profil	typ prítomných AMA protilátok	prognóza
A	len anti-M9	benígny priebeh, bez progresie histologického nálezu
B	len anti-M2 alebo anti-M2/anti-M9	podobne ako profil A
C	anti-M2 a anti-M4 alebo anti-M8	prognóza medzi A a D
D	anti-M2/anti-M4/anti-M8	progresívny priebeh choroby, v histológii fibróza/cirhóza

Možnosti vyšetrovania antimitochondriových protilátok

Ďalšou aktuálnou otázkou pri vyšetrovaní AMA je voľba vhodnej analytickej metódy pre kvantifikáciu AMA. Nepriama imunofluorescencia využívajúca buď Hep-2 bunky alebo tkanivové rezy z potkanej obličky resp. žalúdka predstavuje klasickú metódu dôkazu AMA. Je však náročná na manuálnu laboratórnu prácu, vyžaduje subjektívne vyhodnotenie od laboratórneho pracovníka a nie je vhodná na automatizáciu. ELISA metódy umožňujú vyšetrenie AMA proti jednotlivým konkrétnym enzýmom dehydrogenázových komplexov – napr. E2-PDC,

E2-OGDC, E2-BCOADC alebo E3-BP, pripraveným biochemickými purifikačnými metódami alebo ako rekombinantné proteíny. Immunoblotting umožňuje taktiež vyšetrenie reaktivity AMA voči jednotlivým enzýmom dehydrogenázového komplexu, je však technicky náročné a je možné ho realizovať len v špecializovaných laboratóriách. Novšou tendenciou je zavedenie enzým-inhibičných metód, pri ktorých meriame schopnosť séra pacientov s PBC inhibovať aktivitu pyruvátdehydrogenázového komplexu. V porovnaní s imunofluorescenčnou metódou nevyžaduje subjektívne hodnotenie a v porovnaní s ELISA metódami a imunoblottingom je časovo menej náročná a technicky omnoho jednoduchšia. Má takmer 100% špecificitu, avšak jej senzitivita sa pohybuje len okolo 80%, zatiaľ čo nepriama imunofluorescencia a ELISA metódy udávajú senzitivitu okolo 90% a imunoblotting dokonca 99% (38,39). Táto nižšia senzitivita sa vysvetľuje skutočnosťou, že tento test nestanovuje inhibičnú aktivitu séra voči iným enzýmom dehydrogenázových komplexov (OGDC a BCOADC) ale len aktivitu voči pyruvátdehydrogenázovému komplexu. Výhodou tejto metódy v neposlednej miere je aj jej ekonomická výhodnosť v porovnaní s ostatnými immunochemickými metódami. Dnes sú k dispozícii komerčné diagnostické súpravy na stanovenie AMA touto metódou (napr. EMA kit, Thermo Trace, Victoria, Australia).

Určitou nevýhodou či už ELISA metód alebo enzým-inhibičných metód je možnosť falošne negatívnych výsledkov u pacientov s AMA zameranými voči non-PDC-E2 alebo AMA vyžadujúcimi špecifickú konformáciu antigénu. Z tohto dôvodu u pacientov klinicky vysoko suspektných z prítomnosti PBC, ale s negatívnym výsledkom vyšetrenia antimitochondriových protilátok ELISA metódou alebo enzým-inhibičnou metódou, je vhodné použiť aj vyšetrenie nepriamou imunofluorescenciou aby sme takto vylúčili falošnú negativitu vyšetrenia.

Antinukleárne protilátky

Sérologické štúdie pacientov ešte v šesťdesiatych rokoch minulého storočia ukázali, že asi 1/3 pacientov s primárnou biliárnou cirhózou mala v sére antinukleárne protilátky (ANA), detekované pomocou imunofluorescencie (40). Klinicky najrelevantnejším pozorovaním ohľadom ANA u pacientov s PBC je fakt, že väčšina pacientov s PBC, ktorí sú AMA negatívni, majú pozitívny nález pri vyšetrení ANA (41,42). Podľa súčasného konsenzu sú ako klinické hodnotenie tak aj liečebné postupy viac-menej rovna-

ké v oboch skupinách pacientov: či už klasicky AMA pozitívnych, tak aj AMA negatívnych/ANA pozitívnych, a oba tieto „klinické stavy“ sú v podstate len varianty toho istého chorobného procesu (43). Takže detekcia pre PBC špecifických ANA u pacientov, ktorí sú AMA negatívni, má diagnostický význam.

V podstate pri vyšetrení ANA u pacientov s PBC nachádzame **dva typy** imunofluorescenčného zafarbenia (najlepšie na Hep2 bunkách): **1)** pozitívne zafarbenie jadrových membrán (M-ANA) a **2)** zafarbenie mnohopočetných jadrových teliesok (nuclear dots, nuclear bodies, MND-ANA). MND-ANA sú protilátky cieleňé proti bielkovinám asociovaným v jadrových telieskach ako sú napr. sp100, PML, NDP52 a sp140, a ktoré zohrávajú úlohu pri regulácii génovej transkripcie. Prevalencia anti-sp100 protilátok sa u pacientov s PBC pohybuje okolo 25%. Prevalencia protilátok proti ďalším zložkám nukleárných teliesok je nižšia, ale najčastejšie sa vyskytujú tieto rôzne protilátky v sére pacientov spoločne a nie individuálne (44). Zuchner a spol. (45) vo svojej štúdií uvádzajú, že pacienti s pozitívnym nálezom anti-sp100 a anti-PML protilátkami majú horšiu prognózu ako pacienti s negatívnym nálezom ANA (pozitívni pacienti rýchlejšie progredovali z počiatočných štádií I/II do pokročilejšej formy ochorenia III/IV). Výsledky tejto štúdie však ešte neboli potvrdené ďalšími pozorovaniami.

Druhú skupinu tvoria ANA viažuce sa na obal jadra. Sem by sme mohli zaradiť protilátky reagujúce s niektorými zložkami pórov jadrovej membrány ako sú napr. proteíny gp210 a p62. Bolo pozorované, že u pacientov s rozdielnym typom ANA dochádza k rozdielnemu typu progresie PBC. Nakamura a spol. (46) uvádzajú, že u pacientov s anti-gp210 dochádzalo ku hepatálnemu zlyhaniu, zatiaľ čo u pacientov s ANA zameranými proti bielkovinám centroméry sa vyvíjala portálna hypertenzia. Prítomnosť anti-gp210 protilátok sa uvádza u 47% AMA negatívnych pacientov s PBC (35). Protilátky proti ďalšiemu glykoproteínu jadrových pórov – anti-p62 – sa vyskytujú zhruba u 1/3 pacientov. Anti-p62 protilátky sú vysoko špecifické pre PBC avšak nebola pozorovaná kolokalizácia s anti-gp210 protilátkami, takže sa zdá, že pozitivita pre anti-gp210 a anti-p62 identifikujú rozdielne podskupiny pacientov.

Tretiu skupinu ANA, pozorovaných u pacientov s PBC, tvoria protilátky proti proteínom centroméry. Ich frekvencia výskytu u pacientov s PBC sa udáva okolo 30% (47). Reaktivita anticentromerových protilátok sa orientuje proti centromerovým proteínom A, B, C a D. Hlavným reaktantom je centromerový proteín B (CENP-B). Japonská štúdia so skupinou pacientov s PBC ukázala 60% pozitívnych pacientov s prítomnosťou protilátky anti-CENP-B (48).

Literatúra

- Ahrens, Jr. EH, Kunkel HG. The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 1949;28:1565-1574.
- Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2011;25:701-712.
- Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293-299.
- Elferink RP, Ottenhoff R, van Marle J, Frijters CM, Smith AJ, Groen AK. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse. *J Clin Invest* 1998;102:1749-1757.
- Su TC, Hwang JJ, Kao JH. Hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1561-1562.
- Hohenester S, Oude-Elferink RPJ, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:283-307.
- Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-140.
- Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:408-412.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- Peter HH. Immunologische Untersuchungen. In: Gerok W, Blum HE (eds.): *Hepatology*. Muenchen: Urban&Schwarzenberg 1995:146-154.
- Mackay IR. Primary biliary cirrhosis showing a high titer of antibody report of a case. *N Engl J Med* 1958;258:185-188.
- Asherson GL, Dumonde DC. Characterization of auto-antibodies produced in the rabbit by the injection of rat liver. *Br J Exp Pathol* 1962;43:12-20.
- Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965;1:827-831.
- Berg PA, Doniach D, Roitt IM. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *J Exp Med* 1967;126:277-290.
- Yeaman SJ, Fussey SP, Danner DJ, James OF, Mutimer DJ, Bassendine MF. Primary biliary cirrhosis: identification of two major M2 mitochondrial autoantigens. *Lancet* 1988;1:1067-1070.
- Zhang L, Weetmann AP, Jayne DRW, Turner I, Yeaman SJ, Bassendine MF, Oliveira DBG. Antimitochondrial antibody IgG subclass distribution and affinity in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1992;88:56-61.
- Moteki S, Leung PC, Coppel RL, Dickson ER, Kaplan MM, Munoz S, Gershwin ME. Use of a designer triple expres-

- sion hybrid clone for three different lipoyl domain for the detection of antimitochondrial autoantibodies. *Hepatology* 1996 *24*:97-103.
19. Kumagi T, Alswat K, Hirschfield GM, Heathcote J. New insight into autoimmune liver diseases. *Hepatology Res* 2008 *38*:745-761.
 20. Fussey SP, Guest JR, James OF, Bassendine MF, Yeaman SJ. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 *85*:8654-8658.
 21. Fregeau DR, Roche TE, Davis PA, Coppel R, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. Inhibition of pyruvate dehydrogenase complex activity by autoantibodies specific for E1 alpha, a non-lipoic acid containing mitochondrial enzyme. *J Immunol* 1990 *144*:1671-1676.
 22. Mao TK, Davis PA, Odin JA, Coppel RL, Gershwin ME. Sidechain biology and the immunogenicity of PDC-E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004 *40*:1241-1248.
 23. Perham RN. Domains, motifs and linkers in 2-oxo acid dehydrogenase multienzyme complexes: a paradigm in the design of a multifunctional protein. *Biochemistry* 1991 *30*:8501-8512.
 24. Surh CD, Coppel R, Gershwin ME. Structural requirements for autoreactivity on human pyruvate dehydrogenase E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis: implication for a conformational autoepitope. *J Immunol* 1990 *144*:3367-3374.
 25. Rowley MJ, Maeda T, Mackay IR, Loveland BE, McMullen GL, Tribbick G, Bernard CC. Differing epitope selection of experimentally-induced and natural antibodies to a disease-specific autoantigen, the E2 subunit of pyruvate dehydrogenase complex. *Int Immunol* 1992 *4*:1245-1253.
 26. Mackay IR, Whittingham S, Fida S, Myers M, Ikuno N, Gershwin ME, Rowley MJ. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. *Immunol rev* 2000 *174*:226-237.
 27. Mackay IR, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. In: Karawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M (eds.): *Autoimmune liver diseases*. Amsterdam: Elsevier 1998:49-69.
 28. Teoh KL, Mackay IR, Rowley MJ, Fussey SP. Enzyme inhibitory autoantibodies to pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis differ for mammalian, yeast and bacterial enzymes: implication for molecular mimicry. *Hepatology* 1994 *19*:1029-1033.
 29. Klein R, Berg PA. Anti-M9 antibodies in sera from patients with primary biliary cirrhosis recognize an epitope of glycogen phosphorylase. *Clin Exp Immunol* 1990 *81*:65-71.
 30. Palmer JM, Yeaman SJ, Bassendine MF, James OF. M4 and M9 autoantigens in primary biliary cirrhosis – a negative study. *J Hepatol* 1993 *18*:251-254.
 31. Davis PA, Leung P, Manns M, Kaplan M, Munoz SJ, Gorin FA et al. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992 *16*:1128-1137.
 32. Heseltine L, Turner IB, Fussey SP, Kelly PJ, James OF, Yeaman SJ, Bassendine MF. Primary biliary cirrhosis: quantitation of autoantibodies to purified mitochondrial enzymes and correlation with disease progression. *Gastroenterology* 1990 *99*:1786-1792.
 33. Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick AM, Bennett MK, Bird G, Watson AJ, James OF. Positive antimitochondrial antibody but normal liver function tests: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986 *6*:1279-1284.
 34. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996 *348*:1399-1402.
 35. Jones DEJ. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2000 *53*:813-821.
 36. Van Norstrand MD, Malinchoc M, Lindor KD, Thorneau TM, Gershwin ME, Leung PS et al. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology* 1997 *25*:6-11.
 37. Rigopoulou EI, Davies ET, Bogdanos DP, Liaskos C, Mytilinaiou M, Koukoulis GK, Dalekos GN, Vergani D. Antimitochondrial antibodies of immunoglobulin G3 subclass are associated with a more severe disease course in primary biliary cirrhosis. *Liver* 2007 *27*:1226-1231.
 38. Takemura M, Ohya K, Kojima K. Fundamental evaluation of "MESACUP-2 Test Mitochondrial M2". *Jpn J Med Pharm Sci* 2001 *46*:809-816.
 39. Omagira K, Hazama H, Kohno S. Enzyme inhibition assay for pyruvate dehydrogenase complex: clinical utility for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005 *11*:6735-6739.
 40. Doniach D, Roitt IM, Walker JG, Sherlock S. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implication. *Clin Exp Immunol* 1966 *1*:237-262.
 41. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994 *35*:260-265.
 42. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995 *90*:247-249.
 43. Heathcote EJ. Autoimmune cholangitis. *Gut* 1997 *40*:440-442.
 44. Uibo R, Kisand K, Yang Ch-Y, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: a multi-faced interactive disease involving genetics, environment and the immune response. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2012 *120*:857-871.
 45. Zuchner D, Sternsdorf T, Szostecki C, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Will H. Prevalence, kinetics and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997 *26*:1123-1130.
 46. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007 *45*:118-127.
 47. Mackay IR, Rowley MJ, Whittingham S. Nuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. In: Meyer zum Buschenfelde K-H, Hoofnagle J, Manns M (eds.): *Immunology and liver*. Falk Symposium 70. Kluwer, Dordrecht 1993:379-409.
 48. Parveen S, Morshed SA, Nishioka M. High prevalence of antibodies to recombinant CENP-B in primary biliary cirrhosis: nuclear immunofluorescence patterns and ELISA reactivities. *J Gastroenterol Hepatol* 1995 *10*:438-445.
 49. Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. *Dig Dis* 1992 *10*:85-101.
 50. Klein R, Pointer H, Zilly W, Glassner-Bittner B, Breuer N, Garbe W et al. Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and progressive course: a prospective study on 200 patients for 10 years. *Liver* 1997 *17*:119-128.

Prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.

Ústav lek. chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK
Sasinkova 2, 811 08 Bratislava
ladislav.turecky@fmed.uniba.sk

MLADÝ MUŽ S PRIMÁRNOU SKLEROTIZUJÚCOU CHOLANGOITÍDOU S NUTNOSŤOU OPAKOVANEJ ENDOSKOPICKEJ LIEČBY – KAZUISTIKA A LITERÁRNY PREHLAD

Eduard Veseliny¹, Martin Janičko¹, Sylvia Dražilová², Božena Nováková¹, Peter Jarčuška¹

¹1. interná klinika FNLP a LF UPJŠ, Košice

²Interné oddelenie, Nemocnica Poprad a.s.

Súhrn

Primárna sklerotizujúca cholangitída je chronické ochorenie pečene neznámej etiológie, charakterizované chronickým zápalom a fibrózou žlčovodov. Primárna sklerotizujúca cholangitída je obvykle asociovaná s nešpecifickými zápalmi čreva. Ochorenie môže progredovať do cirhózy pečene a hepatálneho zlyhania. Primárna sklerotizujúca cholangitída je prekancerózou pre cholangiokarcinóm, karcinóm žlčníka a pravdepodobne aj pre karcinóm pankreasu. Pacienti s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a nešpecifickými zápalmi čreva majú zvýšené riziko vzniku karcinómu hrubého čreva. Farmakologická liečba je neznáma, ale kyselina ursodeoxycholová v štandardných dávkach redukuje riziko vzniku kolorektálneho karcinómu. Endoskopická liečba je efektívna u pacientov s dominantnou stenózou žlčových ciest. Transplantácia pečene je rezervovaná pre pacientov s pokročilou cirhózou pečene, s refraktérnym ascitom, s rekurujúcimi bakteriálnymi cholangitídami a pre pacientov s malým perihilárnym cholangiokarcinómom. V našom článku popisujeme kazuistiku mladého pacienta s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou v štádiu pokročilej cirhózy pečene. U pacienta bola nutná opakovaná endoskopická liečba pre dominantné stenózy žlčových ciest a pre bakteriálnu cholangitídu.

Kľúčové slová

Primárna sklerotizujúca cholangitída – patogenéza – komplikácie – farmakologická liečba – endoskopická liečba – transplantácia pečene

YOUNG MAN WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGOITIS REQUIRED REPEATED ENDOSCOPIC TREATMENT – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Eduard Veseliny¹, Martin Janičko¹, Sylvia Dražilová², Božena Nováková¹, Peter Jarčuška¹

¹1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Košice, Slovakia

²Dept of Internal Medicine, Hospital Poprad, Slovakia

Abstract

Primary sclerosing cholangitis is chronic liver disease of unknown origin characterized with chronic inflammation and bile ducts fibrosis. Primary sclerosing cholangitis is usually associated with inflammatory bowel disease. Disease could progress to liver cirrhosis and liver failure. Primary sclerosing cholangitis is precancerosis for cholangiocarcinoma, gallbladder cancer and probably for pancreatic cancer. Patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease have increased risk for colorectal cancer. Pharmacological treatment is unknown, but standard-dose ursodeoxycholic acid decreases colorectal cancer risk. Endoscopic treatment is effective in patients with dominant biliary ducts stenosis. Liver transplantation is reserved for patients with advanced liver cirrhosis, intractable pruritus, recurrent bacterial cholangitis and small perihilar cholangiocarcinoma. In our paper we described case report of young patient with primary sclerosing cholangitis with advanced liver cirrhosis. Patient required repeated endoscopic treatment due to dominant bile ducts strictures and bacterial cholangitis.

Key words

Primary sclerosing cholangitis – pathogenesis – complications – pharmacological treatment – endoscopic treatment – liver transplantation

Úvod

Primárna sklerotizujúca cholangitída je chronická cholestatická choroba pečene charakterizovaná progresívnym zápalom a fibrózou intrahepatálnych a extrahepatálnych žlčových ciest. Choroba môže progredovať do dekompenzovanej cirhózy pečene v priemere v období 10-15 rokov. Pri primárnej sklerotizujúcej cholangitíde je navyše prítomné zvýšené riziko výskytu nádorov pečene a kolorektálneho karcinómu (20).

Ochorenie sa vyskytuje hlavne v Európe a severnej Amerike. Najvyššia popísaná ročná incidencia je v Nórsku (1,3 prípadov na 100 000 obyvateľov), pričom prevalencia je 8,5 prípadov na 100 000 obyvateľov (4). Priemerný vek v čase určenia diagnózy je 35-47 rokov a 62-70% pacientov sú muži. Zatiaľ neboli identifikované environmentálne faktory s jasnou príčinnou asociáciou s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (20).

Patogenéza primárnej sklerotizujúcej cholangitídy nie je známa. Zdá sa, že ide pravdepodobnejšie o imunitne mediovajúcu chorobu ako o autoimunitné ochorenie. Pre túto skutočnosť svedčia niektoré fakty: častejší výskyt u mužov, neprítomnosť špecifických autoprotílátok, nedostatočná odpoveď na imunosupresívnu liečbu (19). Prvostupňoví príbuzní pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou majú 100-násobne vyššiu šancu pre vznik tohto ochorenia. Primárna sklerotizujúca cholangitída sa častejšie vyskytuje u pacientov s HLA DR3 a HLA B8. 70% pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou má nešpecifický zápal čreva, hlavne ulceróznou kolitídou. Periférne antineutrofilové cytoplazmatické protilátky sa vyskytujú asi u 30-80% pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou, špecificita je však nízka (20). Pacienti s celiakou majú 4-8x vyššie riziko pre vznik primárnej sklerotizujúcej cholangitídy v porovnaní s ostatnou populáciou (13). Zdá sa, že narušená črevná translokácia môže hrať principiálnu úlohu pri vzniku primárnej sklerotizujúcej cholangitídy. Jedna z hypotéz vzniku primárnej sklerotizujúcej cholangitídy hovorí, že baktériové produkty translokujú cez poškodenú črevnú sliznicu a v krátkom čase aktivujú pamäťové T-lymfocyty. Následná aktivácia aberantne exprimovaných adhézných molekúl v pečeni sa podieľa na vzniku cholestatickej lézie (9). Túto skutočnosť podporuje aj fakt, že predtransplatačná kolektómia znižuje riziko rekurencie primárnej sklerotizujúcej cholangitídy napriek tomu, že výskyt periférnych antineutrofilných cytoplazmatických protilátok je

u pacientov s vykonanou kolektómiou rovnaký ako u pacientov bez kolektómie (20).

Približne polovica pacientov je v čase určenia diagnózy klinicky asymptomatická, 17% asymptomatických pacientov má však v čase určenia diagnózy cirhózu pečene (17,20). Ďalšími typickými klinickými prejavmi sú únava a pruritus. Ikterus sa vyskytuje pri vzniku dominantnej stenózy alebo pri metabolickej dekompenzácií cirhózy pečene. Alkalická fosfatáza je v čase určenia diagnózy zvýšená u viac ako 95% pacientov, hodnoty pečeňových transamináz sú obvykle 2-3x vyššie (20). Keďže primárna sklerotizujúca cholangitída sa vyskytuje hlavne u pacientov s nešpecifickými zápalmi čreva; odporúča sa v tejto skupine pacientov pravidelne monitorovať hepatálne testy.

Pre určenie diagnózy je rozhodujúci röntgenologický nález (MRCP, ERCP) a histologické vyšetrenie pečene. Typickým nálezom pri MRCP sú krátke multifokálne anulárne stenózy žlčových ciest, ktoré sa striedajú s mierne dilatovanými alebo normálnymi úsekmi, nález pripomína obraz ruženca. V rádiografickom náleze sa môže vyskytovať aj dlhá stenóza (dominantná stenóza), tá však môže byť aj prvým prejavom cholangiokarcinómu. Pri primárnej sklerotizujúcej cholangitíde môže byť postihnutý aj žlčník, ductus cysticus alebo ductus pancreaticus. Pri typickom rádiografickom náleze nie je pre potvrdenie diagnózy potrebné vykonať biopsiu pečene. Biopsia pečene však určí štádium primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (stupeň fibrózy F1-4 podľa klasifikácie Metavir). Typická nálezom je periduktálna fibróza so zápalom, proliferácia žlčových ciest, ktorá je neskôr vystriedaná duktopeniou. Diferenciálne diagnosticky prichádza do úvahy IgG4 sklerotizujúca cholangitída. Pacienti s IgG4 sklerotizujúcou cholangitídou sú starší ako pacienti s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou. V histologickom obraze je prítomná pozitívita IgG4 v plazmatických bunkách žlčových ciest. IgG4 sklerotizujúca cholangitída dobre reaguje na liečbu kortikoidmi. Ak sú prítomné rádiografické znaky primárnej sklerotizujúcej cholangitídy a pacienti majú 5-10x zvýšené hepatálne testy, je potrebné myslieť na overlap syndróm s autoimunitnou hepatitídou (20).

Závažnou komplikáciou primárnej sklerotizujúcej cholangitídy môže byť baktériová cholangitída, ktorá bude popísaná v ďalšom texte. Primárna sklerotizujúca cholangitída môže progredovať do cirhózy pečene, môžu sa vyskytnúť všetky komplikácie cirhózy pečene.

Závažnými komplikácie sú malígne ochorenia, ktoré sa môžu pri primárnej sklerotizujúcej cholangioitíde vyskytovať častejšie ako v bežnej populácii. Cholangiogénny karcinóm sa vyskytuje 160x častejšie ako v bežnej populácii. Pri cholangiogénnom karcinóme sú zvýšené hladiny onkomarkerov CA 19-9 a CEA. U pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou sa odporúča raz ročne vykonať MR/MRCP alebo ultrazvuk brucha v kombinácii s vyšetrením CA 19-9. U pacientov s dominantnou stenózou a/alebo zvýšenou hodnotou CA 19-9 pri neprítomnosti bakteriovej cholangitídy je doporučené ERCP s brushingom a vykonaním konvenčnej cytológie a fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH). Ak sa v tejto situácii nepotvrdí cholangiokarcinóm, je potrebné opakovať MR/MRCP a/alebo ERCP spolu s vyšetrením CA 19-9 každých 3-6 mesiacov. Karcinóm žľazníka sa vyskytuje 30-40x častejšie ako v bežnej populácii. Ak sa pri skríningu ultrazvukom alebo magnetickou rezonanciou nájde polyp väčší ako 0,8cm, odporúča sa cholecystektómia. Riziko hepatocelulárneho karcinómu je rovnaké ako pri cirhóze inej genézy. Karcinóm pankreasu sa vyskytuje pravdepodobne až 14x častejšie ako v bežnej populácii. Rutinný skríning sa neodporúča, avšak pri karcinóme pankreasu podobne ako pri cholangiokarcinóme sú zvýšené hladiny onkomarkera CA 19-9. Kolorektálny karcinóm sa u pacientov s ulceróznou kolitídou a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou vyskytuje 10x častejšie ako v bežnej populácii, skríningom je kolonoskopia s etážovým histologickým vyšetrením každých 12-24 mesiacov (20).

Zatiaľ nepoznáme efektívnu farmakoterapiu primárnej sklerotizujúcej cholangitídy. Ursodeoxycholová kyselina je terciárna žľčová kyselina, ktorá zlepšuje hepatobiliárnu sekréciu, má hepatoprotektívny a imunomodulačný efekt. Metaanalýza 8 štúdií s ursodeoxycholovou kyselinou (5 štúdií so štandardným dávkovaním, 3 štúdie so zvýšeným dávkovaním ursodeoxycholovej kyseliny) neukázala rozdiel medzi ursodeoxycholovou kyselinou a placebom čo sa týka mortality, potreby transplantácie pečene, histologickej progresie alebo vzniku cholangiokarcinómu (23). Ursodeoxycholová kyselina v štandardných dávkach znižuje riziko vzniku kolorektálneho karcinómu, avšak u pacientov s ulceróznou kolitídou a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou podávanie ursodeoxycholovej kyseliny vo vysokých dávkach riziko vzniku karcinómu hrubého čreva zvyšovalo (6,18,24). Na základe týchto klinických štúdií

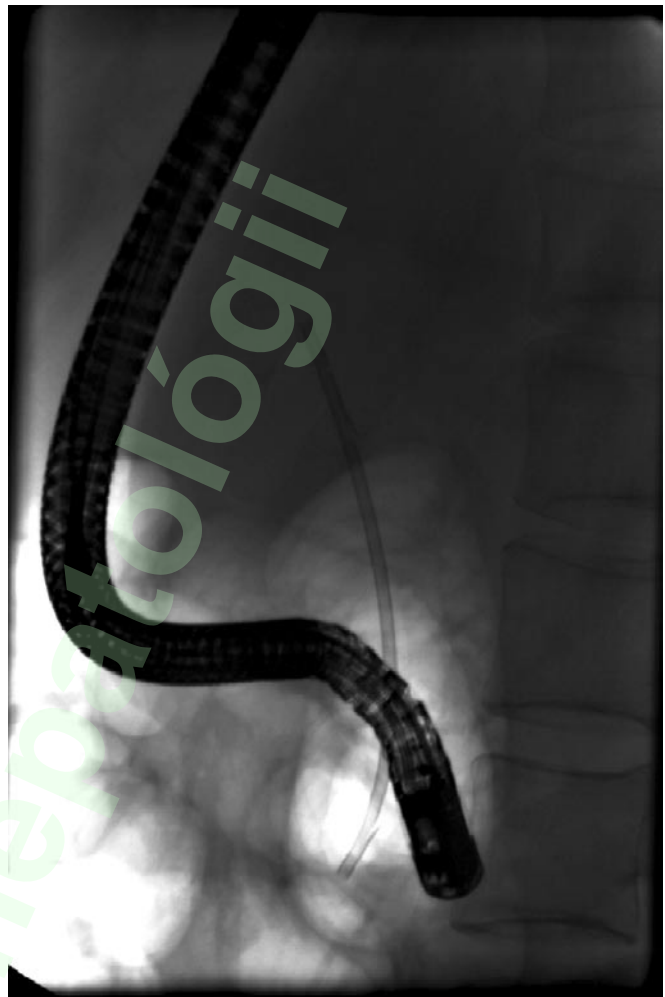
bola kyselina ursodeoxycholová v štandardných dávkach odporúčaná Americkou gastroenterologickou asociáciou (AGA) na chemoprevenu kolorektálneho karcinómu u pacientov s nešpecifickým zápalom čreva a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (7). 24-nor-ursodeoxycholová kyselina má u myši s cholangitídou a biliárnou fibrózou sľubný protizápalový, antiproliferatívny a antifibrotický efekt a po 4-týždňovej liečbe môže dôjsť k regresii sklerotizujúcej cholangitídy (10). Klinické skúšky 24-nor-ursodeoxycholovej kyseliny v ľudskej medicíne už prebiehajú. Žiaden iný imunosupresívny ani antifibrotický liek doteraz neukázal zásadný klinický benefit. Endoskopická liečba primárnej sklerotizujúcej cholangitídy je popísaná nižšie. Je potrebné liečiť aj pruritus kyselinou ursodeoxycholovou, pri jej ineffektivite cholestyramínom alebo opiátovými antagonistami či gabapentinom. U pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou sú metabolické choroby kostí častejšie ako v bežnej populácii, v liečbe sa používajú preparáty vápnika, vitamín D a bisfosfonáty (20).

Definitívnym riešením primárnej sklerotizujúcej cholangitídy je transplantácia pečene. Okrem štandardných indikácií, platných všeobecne pre cirhózu pečene, má primárna sklerotizujúca cholangitída aj špeciálne indikácie ako neznesiteľný pruritus, rekurujúce bakteriálne cholangitídy a včasný perihilárny cholangiokarcinóm menší ako 3cm (20). Dve tretiny pacientov s včasným cholangiokarcinómom liečeným neoadjuvantnou chemoterapiou s následnou transplantáciou pečene prežijú viac ako 5 rokov (5). U 30% pacientov po transplantácii pečene sa môže v priebehu 10 rokov vyvinúť rekurencia primárnej sklerotizujúcej cholangitídy s progresívnym priebehom, riešením je retransplantácia pečene (1). U 30% pacientov s nešpecifickým zápalom čreva dochádza po transplantácii pečene k zvýšeniu zápalovej aktivity. U pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a nešpecifickým zápalom čreva vykonanie transplantácie pečene pravdepodobne zvyšuje riziko vzniku karcinómu hrubého čreva (11).

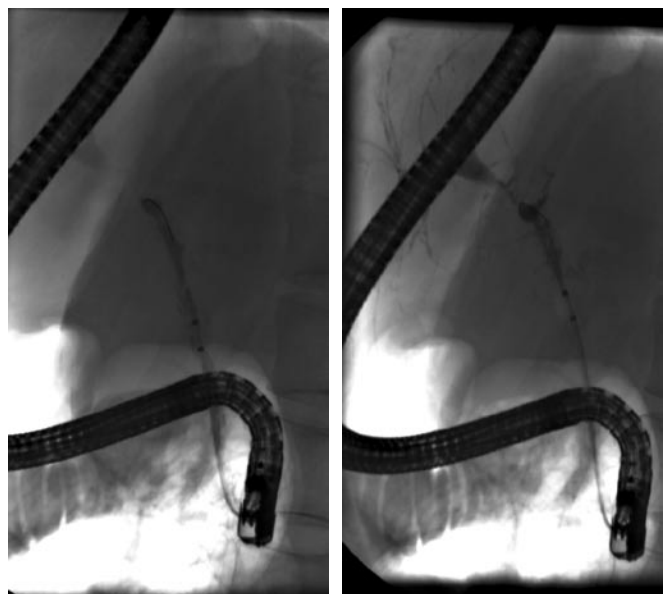
Popis prípadu

36 ročný pacient bol prvýkrát prijatý na naše pracovisko koncom februára 2010 pre krvácanie z pažerákových varixov. Predtým bol približne 10 rokov sledovaný ambulantne hepatológom s diagnózou autoimunitnej hepatitídy a primárnej sklerotizujúcej cholangitídy. Na inom praco-

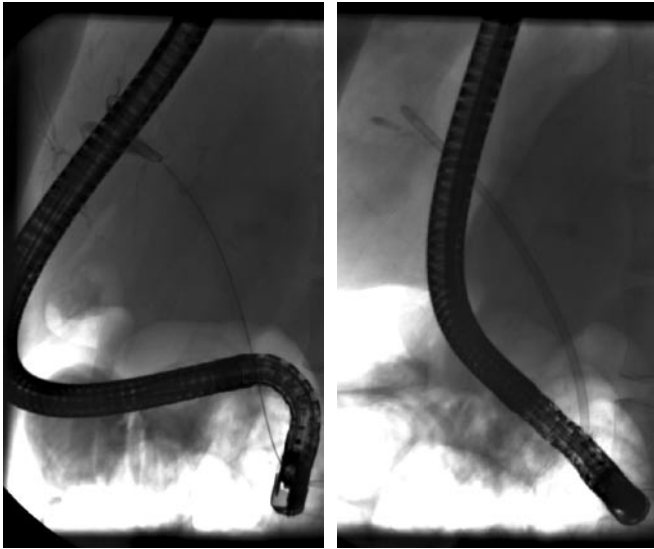
visku bol pacientovi v minulosti zavedený plastový duodenobiliárny stent pre stenózu hepatocholedochu. Pacient v detskom veku podstúpil apendektómiu. Pred prijatím užíval ambulantne prednison 10 mg, azathioprin 50 mg, kyselinu ursodeoxycholovú 3 x 250 mg, karvedilol 2 x 6,25 mg, omeprazol 20 mg, vitamín K - Kanavit 3x 15 gtt. V rodinnej anamnéze stojí za pozornosť, že otec pacienta zomrel mladý (36-ročný) na cievnu mozgovú príhodu. Pacient bol nefajčiar, negoval užívanie alkoholu. Pri fyzikálnom vyšetrení nebol zistený patologický nález, pečeň bola palpateľne hmatná priamo v oblúku, pri výške 174cm vážil pacient 60kg (BMI 19,82). Pri vyšetrení krvného obrazu bola zistená normocytová anémia stredného stupňa a mierna trombocytopenia: Hb (89 g/l), Er ($2,97 \times 10^{12}/l$), MCV (91,2), Lkc ($5,88 \times 10^9/l$), Tr ($109...157 \times 10^9/l$). Koagulačné vyšetrenie bolo v norme: APK (87%), INR (1,1), Fbg (4,21 g/l). V laboratórnom obraze boli zistené zvýšené hladiny celkového bilirubínu ($58,4 \mu\text{mol}/l$), konjugovaného bilirubínu ($45,2 \mu\text{mol}/l$), GMT ($4,29 \mu\text{kat}/l$), ALP ($5,59 \mu\text{kat}/l$), ALT ($3,77 \mu\text{kat}/l$), AST ($2,79 \mu\text{kat}/l$). Zistená bola hypoalbuminémia (30,1 g/l) a mierna hypoproteinémia (59,9 g/l). Ostatné základné biochemické parametre boli v norme. V úvode hospitalizácie bola vykonaná urgentná ezofagogastroduodenoskopia (EGD), pri ktorej boli zistené krvácajúce malé varixy v distálnom a strednom pažeráku. Realizovaná bola endoskopická injekčná sklerotizácia (EIS), ktorá bola elektívne zopakovaná po jednom týždni. O 6 týždňov, 13. apríla 2010, bola vykonaná EGD kontrola pri ktorej boli zistené malé varixy v distálnom a v strednom pažeráku, bez potreby ďalšej EIS. Nasledujúci deň sme vykonali ERCP vyšetrenie, pri ktorom sme odstránili úplne obturovaný 10Fr 9cm dlhý plastový stent (podľa pacienta zavedený pred 5 rokmi na inom pracovisku) (obr. 1). Pri ERCP sa zobrazil štíhly hepatocholedochus (HCH) s nepravidelným priebehom v distálnych dvoch tretinách a asi 1-1,5cm dlhá dominantná stenóza HCH 8-9cm nad papila Vateri s prítomnou prestenotickou dilatáciou. Na pozadí sa plnili aj stenotické intrahepatálne žľčovody (obr. 2). Kontrastná náplň žľčových ciest pri ERCP nebola forsírovaná z dôvodu zníženia rizika vzniku post-ERCP cholangitídy. Zavedený bol 10Fr 12 cm dlhý plastový stent (obr. 3). Po ERCP zákroku došlo o dva dni k miernemu poklesu hladín celkového bilirubínu ($47,2... 35,5 \mu\text{mol}/l$) a hepatálnych enzýmov: AST ($4,3... 3,67 \mu\text{kat}/l$), ALT ($5,62... 4,89 \mu\text{kat}/l$), hladina cholestatických parametrov po ERCP nebola významne zmenená: GMT ($6,24... 6,28 \mu\text{kat}/l$), ALP ($6,55... 6,82 \mu\text{kat}/l$).



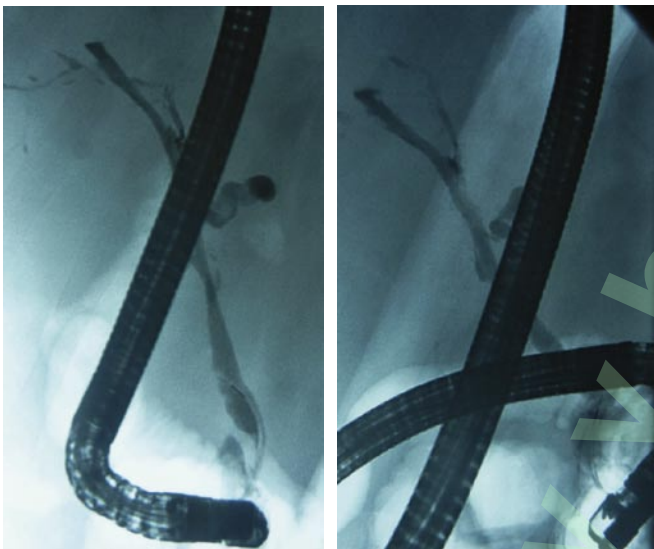
Obr. 1: Pôvodne zavedený 10Fr 9cm dlhý plastový stent v choledochu.



Obr. 2: Pri ERCP zobrazený štíhly hepatocholedochus s mierne nepravidelným priebehom, cca 1-1,5cm dlhá stenóza hepatocholedochu asi 8-9cm nad papila Vateri s prestenotickou dilatáciou. Na pozadí viditeľné aj stenotické intrahepatálne žľčovody.



Obr. 3: Pri ERCP zavedený nový 10Fr 12cm dlhý plastový stent.

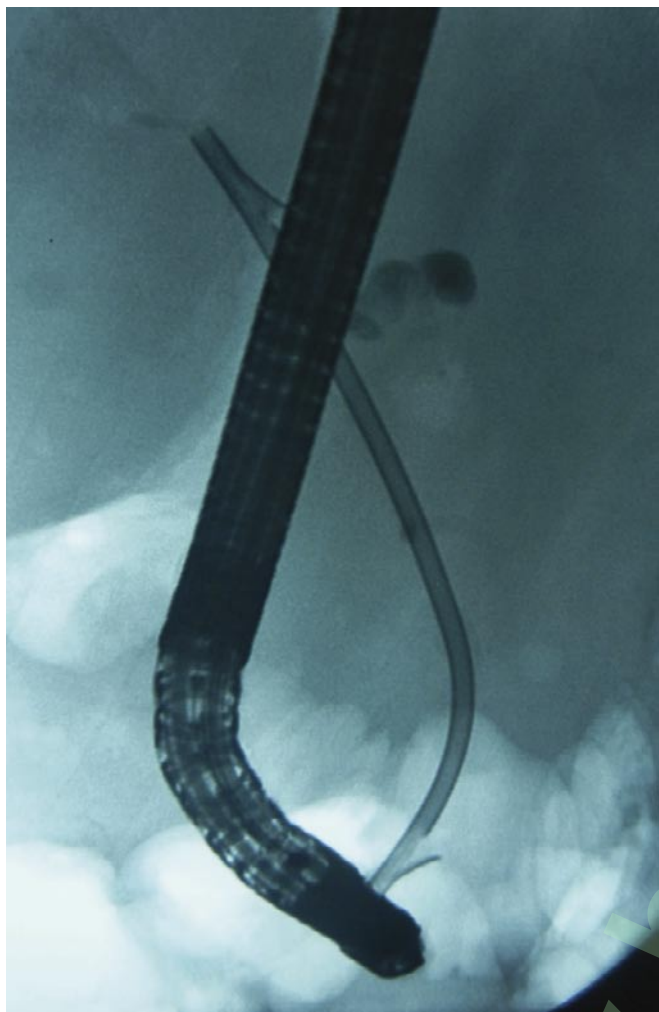


Obr. 4: Pri ERCP zobrazený štíhly hepatocholedochus s krátkou miernou stenózou hepatocholedochu asi 5-6cm nad papila Vateri, bez výraznejšej prestenotickej dilatácie

Pacient sa následne nedostavil na kontrolné endoskopické vyšetrenia. Začiatkom marca 2012 bol akútne hospitalizovaný na ARO vravnovskej nemocnice pre závažné krvácanie z varixov pažeráka. Stav bol konzervatívne zvládnutý v spádovej nemocnici a 13.3.2012 bola na našom pracovisku ambulantne vykonaná elektívna EIS malých varixov v distálnom a v strednom pažeráku. Avšak 29.3.2012 bol pacient so závažnou hematemézou prijatý znovu na naše pracovisko. Pri urgentnom EGD vyšetrení bolo zistené aktívne krvácanie z subkardiálneho varixu v oblasti malej kurvatury (GOV typ 1), ktorý pri predchádzajúcich EGD vyš. nebol zistený. Úvodne v rámci endoskopickej príslužby bolo krvácanie dočasne zastavené opichom s fyzi-

ologickým roztokom a adrenalínom (1:10 000). Pre pokračujúce krvácanie sme na ďalší deň krvácanie z oblasti subkardiálneho varixu riešili opichom s riedeným adrenalínom a nasadením 3 hemoklipov. Okrem toho bola realizovaná komplexná farmakologická terapia (podávané: terlipresín, antibiotiká, hemostyptiká, omeprazol). Krvácanie bolo zvládnuté a pacient bol 3.4.2012 prepustený domov. Pacient sa dostavil na EGD kontrolu 26.4.2012, ale na ďalšiu kontrolu už neprišiel.

Dňa 4.1.2013 pre recidívu krvácania z horného GIT-u bol u nás znovu akútne endoskopovaný, bolo zistené akútne krvácanie z varixov distálneho pažeráka, vykonaná bola EIS so zástavou krvácania. V priebehu tejto hospitalizácie došlo k vzniku akútnej cholangitídy. Pacient udával mierne tlakové bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, objavili sa febrility do 38,5°C s triaškou. Pri fyzikálnom vyšetrení prítomný ikterus kože a sklér, nevi aranei na koži hornej polovice trupu, bilaterálny opuch predkolení, inak bez pozoruhodností. V laboratórnom náleze bola registrovaná zvýšená hodnota CRP (72,42 mg/l), vysoká hladina celkového bilirubínu (165 $\mu\text{mol/l}$), mierne zvýšené boli aj hodnoty hepatálnych a cholestatických enzýmov: AST (3,84 $\mu\text{kat/l}$), ALT (1,71 $\mu\text{kat/l}$), GMT (1,85 $\mu\text{kat/l}$), ALP (3,83 $\mu\text{kat/l}$). Zistená bola závažná hypoalbuminémia (23,8 g/l), mierna hypoproteinémia (57,6 g/l) a hyponatriémia (126... 133,9 mmol/l), ostatné základné biochemické parametre boli v norme. Pri vyšetrení krvného obrazu bola zistená normocytová anémia mierneho stupňa a závažná trombocytopenia: Hb (107 g/l), Er ($3,48 \times 10^{12}/\text{l}$), MCV (86,5), Lkc ($4,21 \times 10^9/\text{l}$), Tr ($41...66 \times 10^9/\text{l}$). Koagulačným vyšetrením bol zistený hypokoagulačný stav: APK (45%), INR (1,71, Fbg (1,71 g/l). Ultrazvukovým vyšetrením brucha zistená pečeň hraničnej veľkosti, hrboľatého povrchu, zvýšenej echogenity s nodulárnou prestavbou, bez evidentných ložiskových zmien, v portae šírky 16 mm so zachovalým smerom toku, v strednej časti pri krížení a. hepatica zistená oblasť s mierne turbulentným tokom (suspekcia na prekonanú trombózu). V choledochu vizualizovaný stent, nezistená dilatácia intra- a extrahepatálnych žľčovodov. Zistená výrazne zväčšená slezina (viac ako 20cm v maximálnom rozmere). Dňa 14.1.2013 sme vykonali ERCP zákrok pri ktorom sme distálne v čreve zistili dislokovaný duodenobiliárny plastový stent (zavedený v minulosti). Pri náplni pozorovaný nedilatovaný nepravidelný HCH s miernou stenózou asi 5-6cm nad papila Vateri (obr. 5). Vykonaný bol



Obr. 5: Pri ERCP zavedený nový 10Fr 10cm dlhý plastový stent.

cytologický ster z oblasti stenózy (s negatívnym výsledkom v zmysle diagnostiky malígnych zmien). Zavedený bol nový 10Fr 10cm dlhý plastový duodenobiliárny stent. Okrem ostatnej komplexnej terapie bol pacient liečený parenterálne podávaným ciprofloxacínom. Po realizovanej ERCP drenáži sa klinický stav rýchlo upravil, došlo postupne k normalizácii hladín bilirubínu ako aj zápalových parametrov.

Následne pacient prišiel vo februári a júni 2013 na kontrolné EGD vyšetrenie, pričom bola elektívne vykonaná v poradí už 5. resp. 6. EIS. Plánovaná je výmena duodenobiliárneho stentu v júli 2013. Pacienta plánujeme zaradiť na čakaciu listinu pred Tx pečene.

Diskusia

Úloha ERCP v diagnostike a terapii pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou

Cholangiografia je považovaná za zlatý štandard v diagnostike PSC (20). V intra- a/alebo extrahepatálnych žľčovodoch sa typicky dajú nájsť väč-

šinou krátke, multifokálne stenózy striedajúce sa s normálnymi alebo ľahko dilatovanými segmentami. Tento nález sa často popisuje ako obraz ruženca (14). Dlhé, splývajúce stenózy môžu byť takisto niekedy pozorované, avšak takýto nález budí vždy obavu z možného cholangiocarcinómu (CCA). Cholangiografický vzhľad PSC zahŕňa široké spektrum znakov. U väčšiny pacientov ochorenie postihuje intra- aj extrahepatálne žľčovody, ale asi u 25% je prítomné len intrahepatálne postihnutie. Veľmi neobvyklé je izolované postihnutie len extrahepatálnych žľčovodov (< 5% pacientov), preto môže byť diagnostikované len v prípade adekvátnej vizualizácie intrahepatálnych žľčovodov. U pacientov s PSC môžu byť zápalovými zmenami postihnuté aj žľčník, d. cystikus a pankreatické vývody. Endoskopicky detekovateľné zmeny žľčovodov sú limitované na pacientov s PSC s postihnutím veľkých žľčovodov. Pacienti so „small-duct“ PSC majú podobné biochemické a histologické nálezy ako pacienti s PSC, avšak cholangiografický obraz je normálny. Z tohto dôvodu normálny cholangiogram u pacientov s cholestázou nemôže definitívne vylúčiť PSC a vyžaduje ďalšie vyšetrenia, ako je biopsia pečene (22).

U pacientov s PSC môže byť ERCP asociované so závažnými komplikáciami, ako napr. bakteriálna cholangitída a pankreatitída, pričom postprocedurálna hospitalizácia z dôvodu komplikácií môže byť nutná až u 10% pacientov (2). V diagnostike PSC sa vzhľadom na to stali žiaducimi alternatívne zobrazovacie metódy. V posledných rokoch sa v diagnostike stále viac využíva MRCP ako neinvazívna metóda. Dnes je už možné povedať, že MRCP nahradilo ERCP ako iniciálnu diagnostickú metódu voľby – je neinvazívne, nemá radiačnú záťaž, s ERCP má porovnateľnú senzitivitu (80–90%) a špecifickosť (>90%), pričom je aj cenovo efektívnejšie (3). Výhodou MRCP je vizualizácia žľčovodov proximálne od kompletnej obštrukcie žľčovodu a poskytnutie ďalších diagnostických informácií o pečenej parenchýme. S výnimkou niektorých kontraindikácií (klaustrofóbia alebo metalické implantáty) môže byť pomocou MRCP získané kvalitné diagnostické zobrazenie takmer u všetkých pacientov, a to (na rozdiel od ERCP) aj u tých s biliárno-enterickou anastomózou alebo žalúdočným bypassom. Avšak kvôli nižšiemu priestorovému rozlíšeniu MRCP sa ťažké stenózy môžu javiť ako úplný uzáver a mierna nepravidelnosť steny môže byť preceňovaná. Okrem toho u pacientov s cirhózou, a ak je PSC obmedzená na periférne žľčovody,

je náročnejšie detegovať ochorenie pomocou MRCP. Významným obmedzením MRCP je skutočnosť, že ďalšia diagnostika (napr. kefková cytológia, biopsie pomocou klieští) alebo terapeutické zákroky (napr. dilatácia) nie sú možné, aj keď sú v mnohých prípadoch potrebné (3). MRCP sa zdá byť dobrou iniciálnou metódou v diagnostike PSC predovšetkým u asymptomatických pacientov bez cholestázy alebo s mierou cholestázou. MRCP by mala byť zvážená aj ak je potrebná vizualizácia celého biliárneho traktu. Avšak ERCP ostáva zlatým štandardom diagnostiky a manažmentu PSC predovšetkým u symptomatických pacientov, kde sa očakáva diagnostický alebo terapeutický zákrok, vrátane vylúčenia malignity stenotického žlčovodu (15). ERCP môže byť takisto užitočné u časti pacientov, ktorým MRCP poskytla len suboptimálnu vizualizáciu intrahepatálnych žlčovodov.

Endoskopická terapia sa realizuje zvyčajne v neskorších štádiách PSC, pretože je zameraná na posledný krok patogenézy PSC, ktorým je takmer kompletná fibrotická stenóza žlčovodu. Dekompresia dilatovaných žlčovodov potenciálne spomaľuje progresiu do biliárnej cirhózy, znižuje riziko bakteriovej cholangitídy a zmierňuje cholestatické symptómy. Bohužiaľ, evidencia endoskopickej terapie u pacientov s PSC je slabá a je založená predovšetkým na prospektívnych alebo dokonca retrospektívnych observačných štúdiách, pretože nie sú k dispozícii žiadne randomizované klinické štúdie (25). Dominantné biliárne stenózy (DBS) sú definované ako stenóza ductus choledochus s priemerom $\leq 1,5$ mm alebo stenóza ductus hepaticus s priemerom ≤ 1 mm. DBS vznikajú u 45-58% pacientov s PSC (11). DBS sú lokalizované najčastejšie v ductus choledochus, nasleduje ductus hepaticus dexter a za ním ductus hepaticus sinister. U približne polovice pacientov sú prítomné viacnásobné dominantné stenózy (21).

U pacientov so stabilnou PSC sa pri klinickom zhoršení, sprevádzanom progresiou pruritu, vznikom ikteru, alebo bakteriálnej cholangitídy, vyžaduje ERCP vyšetrenie s cieľom vylúčiť DBS. Progredujúca biliárna dilatácia pri zobrazovacích vyšetreniach, zhoršujúce sa cholestatické parametre a/alebo zmena konštitúcie (pokles hmotnosti pacienta) si takisto vyžadujú ERCP za účelom zistenia, resp. vylúčenia CCA maskujúceho dominantnú stenózu. I keď CCA môže vzniknúť u približne 10-15% pacientov s PSC, stenotické lézie sú omnoho častejšie benigné než malígne povahy (11). V samotnom cholangiografickom obraze sa však ich biologická

povaha dá odlišiť len veľmi ťažko. Nakoľko však prítomnosť CCA v zásade mení celkový terapeutický postup, ak je to možné, je veľmi dôležité vylúčiť malignitu počas toho istého ERCP výkonu. Na zlepšenie diagnostickej senzitivity a špecificity malígnych stenóz sa využívajú rôzne techniky, ako kefková cytológia a/alebo biopsia kliešťami, prípadne, ak sú dostupné, sa môže použiť intraduktálny ultrazvuk alebo rôzne metódy cholangioskopického vyšetrenia. Na nešťastie, senzitivita bežnej kefkovej cytologie dosahuje len 18-40% (11). Nedávnymi štúdiami bolo dokázané, že fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) môže zvýšiť výťažnosť konvenčnej cytologie. Dôkaz polyzómie FISH analýzou v cytologických vzorkách má senzitivitu 41% a špecificitu 98% v diagnostike CCA u pacientov s PSC (16).

Bežné metódy endoskopickej terapie pri zistení DBS sú bougienage koaxiálnymi dilatátormi, balóniková dilatácia alebo umiestnenie endoprotézy. Všetky tieto metódy môžu byť použité samostatne alebo v kombinácii v závislosti od dĺžky, rigidity a lokalizácie stenózy. Na uľahčenie týchto techník je vo väčšine prípadov nutná predchádzajúca sfinkterotómia. Niektorí autori odporúčajú vykonať iba malú papilotómiu, pretože kompletná sfinkterotómia môže uľahčiť ascendentnú cholangitídu. Bakteriálna kolonizácia žlčového systému sa vyskytuje u väčšiny pacientov s PSC, hlavne ak sú prítomné DBS. Podanie kontrastnej látky počas cholangiografie zvyšuje tlak v žlčových cestách, čo môže spôsobiť bakteriémiu a cholangiogénnu sepsu. Na základe toho odporúčajú súčasné odporúčania periprocedurálnu profylaxiu antibiotikami (25).

Ideálna endoskopická technika riešenia DBS doteraz nebola stanovená. Niektoré nerandomizované štúdie naznačujú, že samotná balóniková dilatácia a dilatácia s umiestnením plastovej endoprotézy sú rovnako účinné, avšak druhá spomínaná metodika je asociovaná so signifikantne vyšším výskytom komplikácií, vrátane bakteriálnej cholangitídy, oproti samotnej balónikovej dilatácii (12). EASL ako aj AASLD odporúčania odporúčajú u pacientov s PSC so signifikantnou cholestázou liečbu dominantných stenóz biliárnou dilatáciou. Biliárny stenting má byť vyhradený pre refraktérne prípady, kedy dilatácia nepriniesla uspokojujúci výsledok (11,26).

Balóniková dilatácia DBS je efektívna terapeutická možnosť. Zvyčajne je stenóza najprv otvorená pomocou 7F rigidného dilatátora, čo následne umožňuje zavedenie balónikového katétra. Ba-

lónik sa potom nafúkne na 30-60 sekúnd, kým sa striktúra otvorí. Priemer balónika má byť zvolený podľa priemeru príslušného žlčovodu. U väčšiny pacientov je potrebné opakovať dilatáciu približne v ročných intervaloch kvôli recidíve stenózy (25). Tím z Heidelbergu nedávno zverejnil svoje 20-ročné skúsenosti s DBS u 96 pacientov s PSC, ktorí boli liečení endoskopickou dilatáciou celkovo 500-krát. Prídavný krátkodobý stenting bol vykonaný u 5 z týchto pacientov. Stenózy ductus choledochus boli otvorené účinne, kým v hepatálnych duktoch boli účinne liečené iba krátko-segmentové stenózy. Dilatácia zmiernila symptómy a zlepšila biochemické parametre. Prežívanie pacientov do potreby transplantácie pečene bolo 81% po piatich rokoch a 52% po desiatich rokoch. Výskyt komplikácií bol nízky (akútna pankreatitída v 2,2% prípadov, cholangitída v 1,4% prípadov a perforácia žlčovodov v 0,2% prípadov) (8).

V prípade neúčinnnej pneumatickej dilatácie mnohí autori odporúčajú zabezpečiť priechodnosť žlčovodov umiestnením biliárnej endoprotézy. Avšak jednou z hlavných nevýhod stentin-

gu je skoré upchatie endoprotézy odliatkovým materiálom a žlčovými kameňmi, čo vedie k cholestáze a cholangitíde. Aby sa predišlo tomuto problému, môže byť v terapii PSC využívaný krátkodobý stenting. Skupina 32 pacientov s PSC s DBS bola liečená zavedením 7F alebo 10F stentov, ktoré boli odstránené po 11 dňoch. Výsledkom bola klinická a biochemická odpoveď u 80% pacientov (25).

V porovnaní s chirurgickými alebo perkutánnymi technikami endoskopický prístup nemení anatómiu žlčových ciest a nevedie k zrastom v pečenej kapsule, a preto so zreteľom na to, že väčšina pacientov je potencionálnym kandidátom na transplantáciu pečene, je obľúbenou technikou. Okrem toho endoskopické procedúry môžu byť v prípade potreby vykonané viackrát a zdá sa, že sú menej riskantné ako chirurgické alebo perkutánne zákroky. Avšak aj endoskopická terapia v sebe skrýva riziko komplikácií, ako akútna pankreatitída, cholangitída, krvácanie a perforácia. Celkový výskyt týchto komplikácií sa popisuje od 7% do 20% v závislosti na dĺžke a zložitosti výkonu (2).

Literatúra

1. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl.* 2009;15(3):330-40.
2. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):855-860.
3. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):514-520.
4. Boberg KM, Aaland E, Jahnsen J et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(1):99-103.
5. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143(1):88-98.
6. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1638-45.
7. Farraye FA, Odze RD, Eaden J et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):738-45.
8. Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):527-534.
9. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, et al. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359(9301):150-7.
10. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology* 2009; 49(6):1972-81.
11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660-678.
12. Kaya M, Petersen BT, Angulo P et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96 (4):1059-1066.
13. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):401-5.

14. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149(1):39-44.
15. Moff SL, Kamel IR, Eustace J et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):219-223.
16. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006;131(4):1064-1072.
17. Okolicsanyi L, Fabris L, Viaggi S et al. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(7):685-91.
18. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124(4):889-93.
19. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(6):727-39.
20. Singh S, Talwalkar JA. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):898-907.
21. Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2006;38(7):665-669.
22. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(3):220-230.
23. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(8):901-10.
24. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134(2):89-95.
25. Weismüller TJ, Lankisch TO. Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(6):741-752.
26. Wiencke K, Boberg KM. Current consensus on the management of primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(12):786-791.

Trendy v hepatológii

MUDr. Eduard Veseliny, PhD.

1. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura
Tr. SNP 1, 040 01 Košice
e-mail: veseliny@yahoo.com

OVERLAP SYNDRÓMY A ICH MIESTO MEDZI AUTOIMUNITNÝMI CHOROBAMI PEČENE

Alexandra DANNINGEROVÁ MOLNÁROVÁ

Gastroenterologická klinika SZU a UN sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Súhrn

Autoimunitné choroby pečene sú chronické zápalové choroby neznámej etiológie s typickými autoimunitnými mechanizmami, ktoré postihujú jednotlivito pečeneňovú bunku, malé žľčovú cesty ako aj celý biliárny systém detekovateľný cholangiografiou. Medzi tri najvýznamnejšie imunitné choroby pečene patria autoimunitná hepatitída (AIH), primárna biliárna cirhóza (PBC) a primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC). Variantné formy uvedených chorôb sa vo všeobecnosti označujú ako overlap syndróm, hoci uvedená definícia nie je štandardná. Pacienti s overlap syndrómom majú zvýšenú aktivitu hepatálnych enzýmov vrátane enzýmov cholestázy a histologický nález charakteristický pre autoimunitnú hepatitídu, primárnu biliárnu cirhózu alebo primárnu sklerotizujúcu cholangitídu. Overlap syndróm autoimunitná hepatitída – primárna biliárna cirhóza (AIH-PBC) je všeobecne najčastejšia forma vyskytujúca sa skoro v 10% u pacientov s autoimunitnou hepatitídou alebo primárnou biliárnou cirhózou. Overlap syndróm autoimunitná hepatitída – primárna sklerotizujúca cholangitída (AIH-PSC) sa najčastejšie vyskytuje u detí a adolescentov, mladistvých s autoimunitnou hepatitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou, menej často u dospelých. Overlap syndróm majú progresívnejší priebeh smerom k cirhotickej prestavbe a pečeneňovému zlyhaniu napriek liečbe, ktorá je empirická. Liečba cholestázy ursodeoxycholovou kyselinou je často kombinovaná s imunosupresívnou liečbou kortikoidmi a/alebo azatioprinom v oboch overlap syndrómoch. Pri chorobách konečného štádia je transplantácia pečene liečbou voľby.

Kľúčové slová

Autoimunitná hepatitída – primárna biliárna cirhóza – primárna sklerotizujúca cholangitída – overlap syndróm – prekrývajúce sa syndróm

THE PLACE OF OVERLAP SYNDROMES AMONG THE AUTOIMMUNE DISEASES OF THE LIVER

Alexandra DANNINGEROVÁ MOLNÁROVÁ

Dept of gastroenterology of Faculty of Medicine, Slovak Medical University in Bratislava and University Hospital Bratislava

Abstract

Autoimmune diseases of the liver are chronic inflammatory diseases leading to an etiologically undefined immune-mediated attack aimed at the hepatocyte, small microscopic bile ducts, and the entire biliary system detectable by cholangiography, respectively. The three major immune disorders of the liver are autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Variant forms of these diseases are generally called overlap syndromes, although there has been no standardized definition. Patients with overlap syndromes present with both hepatic and cholestatic serum liver tests and have histological features of autoimmune diseases and primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis. The autoimmune diseases – primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) overlap syndrome is the most common form, affecting almost 10% of adults with autoimmune diseases or primary biliary cirrhosis. The autoimmune diseases – primary sclerosing cholangitis (AIH-PSC) overlap syndrome is predominantly found in children, adolescents and young adults with autoimmune hepatitis or primary sclerosing cholangitis. Overlap syndromes show a progressive course towards liver cirrhosis and liver failure without treatment, which is empiric. Anticholestatic therapy with ursodeoxycholic acid is usually combined with immunosuppressive therapy with corticosteroids and/or azathioprine in both overlap syndromes. In end-stage disease, liver transplantation is the treatment of choice.

Key words

Autoimmune hepatitis - primary biliary cirrhosis - primary sclerosing cholangitis - overlap syndromes

Úvod

Termín overlap syndróm (OLS) sa v hepatológii „udomácnil“ ako termín opisujúci variantné formy autoimunitných hepatitíd, ktoré sa navzájom prekrývajú a preto aj názov „prekrývajúce sa“ formy autoimunitných chorôb má v terminológii svoje miesto. Medzi tri najvýznamnejšie imunitné ochorenia pečene patria AIH, PBC a PSC, ktoré charakterizuje tab. 1. OLS sa najčastejšie prezentuje prekrývajúcimi sa formami autoimunitnej hepatitídy a primárnej biliárnej cirrhózy alebo autoimunitnej hepatitídy a primárnej sklerotizujúcej cholangitídy.

Diskutabilná je existencia formy autoimunitnej hepatitídy a chronickej vírusovej hepatitídy

C (10), podiel autoimunitnej cholangitídy vo svetle IgG4 ochorenia je tiež v štádiu zisťovania (10). Prevalencia prekrývajúcich sa syndrémov je asi 10% zo všetkých prípadov autoimunitných chorôb pečene (28). Štandardné diagnostické kritériá overlap syndrémov sú zložité, pretože samotné autoimunitné hepatitídy sú záhadou diagnostiky ako aj liečby. Rozdelenie overlap syndrémov je v tab. 2.

Overlap syndrémov sú postavené na diagnostike prebiehajúcej autoimunitnej hepatitídy, preto je priebeh jednotlivých autoimunitných ochorení dobre poznať (8). Pacienti s overlap syndrómom sa prezentujú nešpecifickými symptómami choroby a to únavou, artralgiami, myalgiami.

Tab. 1: Fenotypy autoimunitných ochorení pečene

	AIH	PBC	PSC
vek	rôzne	stredný vek >45r.	rôzne, okolo 40 r.
pohlavie	ženy > muži (Typ I-4:1, Ty II-9:1)	ženy > muži (9:1)	muži > ženy (7:3)
Sérológia			
ANA	> 1:40 titer v 70-80% (často s ASMA)	špecifické ANA pozit. v 30-50%	nešpecifické ANA v 70-80%
ASMA	> 1:40 titer v 70-80% (často s ANA)	môže byť prítomná	až 83%
Anti-LKM-1	3-4% charakteristické pre AIH II	•	•
Anti-SLA/LP	10-30%	prítomnosť možná	prítomnosť možná
pANCA	až 92%	•	26-94%
AMA	nízky titer ≈ 5-10%	≈ 95%	ak prítomná, tak náhodne
špecifické autoantigény	CYP IID6 špecifické autoantigény pre LKM-1 F-actin špecifický pre ASMA	PDC-E2 špecifické pre AMA	
imunoglobulíny	IgG zvýšené (>1,2xULN) IgA deficit detekovaný v AIH-II	vysoké IgM	IgG 61% IgM 45%
MRCP	normálne s normálnou intrahepatálnou cholestázou, ktorú pozorujeme na začiatku fibrózy v 10%	normálne	dominantné striktúry biliárneho systému
Biopsia pečene			
rozhranie hepatitídy	charakteristický nález	rôzna prezentácia	rôzna prezentácia
portálny zápal	lymfoplazmocytná infiltrácia	lymfocytová infiltrácia	lymfocytová infiltrácia
žľčovody	≈ 10% prípadov	zápalové zmeny žľčovodov	klasifikovaná periduktálna fibróza
granulomatóza	nie	charakteristická	atypická < 10%
koexistencia IBD	≈ 3-10%, PSC musí byť vylúčené	necharakteristické	≈ 80% geografické rozdiely
odpoveď na liečbu imunosupresívnu	áno	nie	nie

AMA - antimitochondriálne protilátky, ANA - antinukleárne protilátky, ASMA - protilátky proti hladkému svalstvu, dsDNA - dvojitá DNA, LKM - mikrozómové protilátky, pANCA - perinukleárne protineutrofilové cytoplazmatické protilátky, SLA/LP - solubilná protilátka pečeň/pankreas, IBD - nešpecifické zápalové ochorenia čreva, AIH - autoimunitná hepatitída, AiSC - autoimunitná sklerotizujúca cholangitída, MRCP - magnetická cholangiopankreatografia, ULN - hranica nad normálne hodnoty

Tab. 1: Rozdelenie overlap syndrómov

<p>Autoimunitná hepatitída + primárna biliárna cirhóza</p>	<p>Antimitochondriové protilátky (AMA) Histologicky cholangitída Depozitá medi v biopтической vzorke Laboratórne cholestatické zmeny Odpoveď na liečbu kortikoidmi</p>
<p>Autoimunitná hepatitída + primárna sklerotizujúca cholangitída</p>	<p>Chronická ulcerózna kolitída Histologicky cholangitída Laboratórne cholestatické zmeny Abnormálny cholangiograf Bez odpovede na liečbu kortikoidmi</p>
<p>Autoimunitná hepatitída + chronická vírusová hepatitída C</p> <p><i>Predominantne autoimunitná</i></p> <p><i>Predominantne vírusová</i></p>	<p>protilátky proti hladkému svalstvu (SMA) alebo antinukleárne protilátky (ANA) 1:230 a viac SMA a ANA 1:40 a viac Piecemeal nekrózy, lobulárna hepatitída, infiltrácia plazmocytmi SMA alebo ANA 1:320 a menej Protilátky proti mikrozómom obličiek a pečene (Anti-LKM) typ1 a virémia hepatitídy C Portálne lymfoidné agregáty, steatóza alebo poškodenie žlčovýchodov</p>

V biochemickom vyšetrení aktivity hepatálnych enzýmov nachádzame zmeny korešpondujúce s cholestatickými laboratórnymi odchýlkami (4,5). Diagnostiku druhej autoimunitnej choroby popri prvej vnímame už ako možný overlap syndróm (1,13). Overlap syndróm s autoimunitnou cholangitídou (AMA-negatívna PBC) a autoimunitnou hepatitídou vo svetle IgG4 ochorení bol opisovaný samostatne, ale mnohí autori ju dávajú do súvisu s AIH-PBC overlap syndrómom (28). Aj kombinované črty choroby primárnej sklerotizujúcej cholangitídy a primárnej biliárnej cirhózy boli publikované v ojedinelých prípadoch (6), avšak zatiaľ neexistujú jednoznačné dôkazy o existencii PSC-PBC overlap syndrómu. Podľa posledných štúdií sa termín overlap syndrómu pre autoimunitnú hepatitídu a vírusovú hepatitídu C (HCV) javí ako nehodiaci sa. Pozitívitu autoprotílátok zisťujeme u 65% pacientov s vírusovou hepatitídou C. Pozitívitu protílátok proti mikrozómom obličiek a pečene typ 1 autoprotílátok charakteristických pre AIH typ 2 bolo pozorovaných u 7% pacientov s vírusovou hepatitídou C (24). Zdá sa, že pacienti s autoimunitnou hepatitídou, hypergamaglobulinémiou a pozitívitou anti-HCV testu, môžu mať test prechodne falošne pozitívny vo viacerých prípadoch (21). Z uvedeného vyplýva, že termín

overlap syndróm u pacientov s autoimunitnou hepatitídou s koexistenciou chronickej vírusovej hepatitídy C je predmetom diskusie.

Overlap syndróm autoimunitná hepatitída – primárna biliárna cirhóza (AIH-PBC)

Primárna biliárna cirhóza a autoimunitná hepatitída sú najčastejšími autoimunitnými chorobami s prevalenciou primárnej biliárnej cirhózy 25 – 40/100 000 obyvateľov (18,27) a autoimunitnej hepatitídy 17/100 000 obyvateľov (2). V niektorých epidemiologických štúdiách Európy a v Spojených štátoch je predispozícia ochorení u žien v 80% autoimunitná hepatitída a v 90-95% primárna biliárna cirhóza. V laboratórných testoch je pre AIH typické zvýšenie hepatálnych enzýmov, pre PBC sú charakteristické zvýšené cholestatické enzýmy s miernou až normálnou aktivitou aminotransferáz. Pokiaľ pre AIH je charakteristické zvýšenie imunoglobulínu G (IgG) u pacientov s PBC je charakteristické zvýšenie imunoglobulínu M (IgM). Sú popisované dva varianty overlap syndrómu:

- prvý variant, pre ktorý svedčí histologický obraz typický pre autoimunitnú hepatitídu, súčasne sú laboratórne prítomné pozitívne antimitochondriové protilátky typu M2 a biochemický obraz cholestázy. Títo pacienti majú vyššiu koncentráciu IgM a nižšiu koncentráciu imunoglobulínu G. Podľa najnovších výskumov majú títo pacienti okrem pozitívnosti antimitochondriálnych protílátok (AMA) aj pozitívitu protílátok anti-dsDNA.
- druhý variant charakterizuje histologický obraz svedčiaci pre PBC, avšak antimitochondriové protilátky sú negatívne, koncentrácia IgM je nižšia ako pri primárnej biliárnej cirhóze. Druhý variant zodpovedá autoimunitnej cholangitíde, pri ktorej sú prítomné histologické a biochemické známky AIH a PBC, protilátky AMA sú negatívne. Je dôležité zdôrazniť, že medzinárodná komisia expertov pri príprave nomenklatúry chronických hepatítid pojem autoimunitnej cholangitídy zavrhol (28). Oba varianty overlap syndrómu sú v tab. 3. Pacienti s overlap syndrómom AIH-PBC poukazujú na prítomnosť HLA typ 8, DR3, DR4 podobne ako pri AIH s dobrou odpoveďou na liečbu kortikoidmi. Autoprotílátky sú všeobecne charakteristické pre diagnózu autoimunitnej hepatitídy, avšak 20% pacientov s AIH má pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), protilátky proti hladkému svalstvu (ASMA) alebo protilátky proti mikrozómom pečene a obličiek (liver-kidney microsomes antibodies, LKMA).

Tab. 3: Kritériá dvoch variantov overlap syndrómu AIH/PBC

<p>Prvý variant</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologické nálezy typické pre AIH • pozitívne protilátky AMA-M2 <p>Dalšie charakteristické nálezy</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG skôr nižšej koncentrácie • IgM skôr zvýšenej koncentrácie • ANA, ASMA zriedkavo dokázateľné ako pri AIH • HLA - rizikové faktory ako pri AIH: DR3, DR4 <p>Iné nálezy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená aktivita ALP, GMT, ALT a/alebo AST
<p>Druhý variant</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologické kritériá PBC • AMA - negatívna, ANA/SMA často ako pri PBC, zriedkavo pri AIH <p>Dalšie charakteristické nálezy</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG a gamaglobulíny skôr nižšej koncentrácie • IgM koncentrácia je nižšia ako býva pri PBC • HLA - rizikové faktory ako pri AIH (DR3, DR4) a PBC (DR8) <p>Iné nálezy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená aktivita ALP, GMT, ALT a/alebo AST

Overlap syndróm autoimunitná hepatitída – primárna sklerotizujúca cholangitída (AIH-PSC)

Existencia overlap syndrómu AIH-PSC je menej sporná ako pri iných prekrývajúcich sa syndrómoch. Najjednoduchšie bol opísaný u detí a dospievajúcich, ale vyskytuje sa aj u mladých mužov, vzácnejšie postihuje ženy. O prevalencii uvedeného overlap syndrómu existujú veľmi rozdielne údaje kolísajúce od 1% u dospelých až po 65% u detí s autoimunitnou hepatitídou. Histologicky nachádzame obraz PSC a vzácne autoimunitnej hepatitídy. Nález ERCP môže podporiť diagnózu PSC, niektoré prípady aj prídružená ulcerózna kolitída.

Laboratórne nachádzame vysokú koncentráciu IgG a zisťujeme dôkaz protilátok typu ASMA, ANA a pANCA. Aktivita hepatálnych enzýmov je zvýšená. Niektoré štúdie potvrdili vývoj uvedeného syndrómu aj u dospelých. V 60-70% sú to muži, u ktorých priemerný vek, kedy sa choroba diagnostikuje, je medzi 20. a 30. rokom života. Predchádzajúce čísla hovoria o 2-6% jednoznačnej diagnostike AIH-PSC overlap syndrómu a o 6-33% diagnostike predpokladaného overlap syndrómu (28). Najnovšie štúdie u 55 detí s autoimunitnou hepatitídou preukazujú iné percentuálne zastúpenie. Vo vekovej kategórii 12-ročných malo 27 pacientov (z toho 12 chlapcov) AIH-PSC overlap syndróm, čo predstavuje 49% (12). Primárna sklerotizujúca cholangitída bola diagnostikovaná na základe vyšetrenia endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia/magnetickorezonančná cholangiopankreatikografia (ERCP/MRCP) a autoimunitná hepatitída na základe charakteristík pre autoimunitnú hepatitídu. O uvedenom

overlap syndróme sa dá tiež hovoriť, ak u pacienta s prítomnou PSC je liečba imunosupresívmi úspešná; vtedy môžeme až v 65% konštatovať, že sa jedná o uvedený overlap syndróm.

Tab. 4: Kritériá overlap syndrómu autoimunitná hepatitída - primárna sklerotizujúca cholangitída (AIH/PSC)

<ul style="list-style-type: none"> • ERCP a MRCP obraz typický pre PSC • Histologický obraz PSC s možnými znakmi AIH • Asociácia s ulceróznou kolitídou • Asociácia s Crohnovou chorobou ojedinele, alebo môže chýbať • Vysoká koncentrácia IgG • SMA, ANA, pANCA • ALP, GMT, ALT a/alebo AST zvýšené • ALP u detí v 50% referenčné hodnoty

Predpokladá sa, že klasifikácia cholestatických ako aj autoimunitných chorôb pečene sa do budúcnosti zmení. K uvedenému prispieva protilátka ARP (protilátka proti ribozómom), ktorá umožní presnejšiu charakteristiku AIH-PSC syndrómu. V 80% je ARP detekovateľná u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a v 58% u pacientov s autoimunitnou hepatitídou, avšak jednoznačná a signifikantná korelácia je trvalá skôr pri primárnej sklerotizujúcej cholangitíde (9,19). So zreteľom k prevalencii sprevádzajúcej črevnej choroby sa medzi PSC a AIH-PSC nenachádzajú žiadne jednoznačné rozdiely: napríklad u dospelých s PSC je prevalencia ulceróznej kolitídy len 35-60% a asociácia s Crohnovou chorobou bola opisovaná doteraz len ojedinele. Imunogenetické vyšetrenia sa robili pre AIH a separátne pre PSC, nie však pre AIH/PSC overlap syndróm. Náhodne zisťujeme zvýšenú aktivitu GMT pri autoimunitnej hepatitíde, pre ktorú zrealizované zobrazovacie vyšetrenia MRCP, ERCP ako aj histologické vyšetrenie môže poukázať na už dlhšie pretrvávajúcu prítomnosť primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (dlhodobé poškodenie žlčovodov). Táto časová rozdielnosť je skôr typická pre AIH-PSC overlap syndróm. Hodnota ALP u detí a hlavne mladistvých nie je v čase ich vývoja výpovedná, vzhľadom na proces vývoja a rastu v uvedenej skupine. Avšak imunoglobulíny triedy G narastajú významne v 60% prípadov (19,20).

Overlap syndróm autoimunitná hepatitída - vírusová hepatitída C (AIH-HCV)

U časti pacientov chorých na vírusovú hepatitídu C sú laboratórne nálezy typické pre autoimunitnú hepatitídu s pozitívitou autoprotiátok LKM-1, ANA a ASMA. Histologický obraz pripomína autoimunitnú hepatitídu, zmeny sú

však miernejšie, niekedy je možné nájsť aj poškodenie žlčovodov. Zriedka bývajú prítomné aj ďalšie prejavy autoimunitných chorôb ako je Hashimotova tyreoiditída, reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm a kryoglobulinémia. Koexistencia autoimunitnej hepatitídy a vírusovej hepatitídy C je vzácna a pred publikovaním ojedinelých kazuistík označenie týchto hepatítid overlap syndrómom bolo nenáležité. Titer pozitivity autoprotilátok u pacientov s chronickou hepatítidou C býva nízky (titer menej ako 1:80) a skôr pre overlap syndróm nešpecifický. U pacientov s prítomnosťou vyššieho titra autoprotilátok (titer viac ako 1:320) a dokázanou HCV pozitivitou je treba myslieť na overlap syndróm.

Na základe uvedeného sa opisujú tri skupiny:

1. pacienti s potvrdenou autoimunitnou hepatítidou a falošne pozitívnym testom anti-HCV
2. pacienti s chronickou hepatítidou C a s nízkym titrom autoprotilátok nesignifikantných pre autoimunitnú hepatítidu
3. pacienti s diagnostikovanou chronickou hepatítidou C a známami typickými pre autoimunitnú hepatítidu (vek pacienta, ženské pohlavie, vysoký titer autoprotilátok, hypergammaglobulinémia a anamnéza extrahepatálnych autoimunitných chorôb) (3).

Nie je zodpovedaná ani otázka, či vírusová hepatitída C indukuje AIH, alebo AIH a vírusová hepatitída C sú u dve celkom nezávislé choroby. Výskyt autoprotilátok u pacientov s HCV na jednej strane a častý výskyt pozitivity ukazovateľov HCV u pacientov s AIH 2. typu (pozitivita LKMA1) na druhej strane, prináša dve otázky: prečo by malo byť prekrývanie práve pri autoimunitnej hepatitíde a pri infekcii HCV a nie napríklad aj pri vírusovej hepatitíde A či vírusovej hepatitíde B; druhou otázkou je, prečo práve ukazovatele vírusovej hepatitídy C hovoria o možnej vírusovej etiológii autoimunitnej hepatitídy 2. typu. Zdá sa, že asi 3-5% pacientov s HCV infekciou má pozitivitu protilátok LKM1 charakteristických pre 2. typ autoimunitnej hepatitídy. Pri LKM1 pozitívnej HCV sa nejedná, ako sa v minulosti predpokladalo, o subtyp AIH 2. typu, avšak o overlap syndróm medzi autoimunitnou a vírusovou hepatítidou. O tom hovorí aj výskyt viacerých imunitných syndrémov sprevádzajúcich chronickú vírusovú hepatítidu C (tab. 5), ktoré sa nachádzajú pri primárnej biliárnej cirhóze a autoimunitnej hepatitíde, ale aj nález mikrozómových autoprotilátok.

Tab. 5: Výskyt jednotlivých protilátok u pacientov s chronickou hepatítidou C

LKM 1	5%
ANA/SMA	20-40%
p-ANCA	5-12%
protilátky HMG 1,2	11%
protilátky proti aktínu	8%

To, že sa v histologickej vzorke autoimunitnej hepatitídy nenašli známky typické pre chronickú vírusovú hepatítidu C ešte neznamená, že sa nejedná o overlap syndróm. Obrátene však pri histologickom vyšetrení HCV sa nachádzajú známky typické pre AIH vo vysokom percentuálnom zastúpení (tab. 6).

Tab. 6: Prevalencia overlap syndrémov u pacientov s rôznymi autoimunitnými chorobami pečene

Overlap syndróm AIH/PBC	7-9%
Overlap syndróm AIH/PSC	1-6%
Overlap syndróm AIH/AIC	11%
Overlap syndróm AIH/VHC	dospelý 10% dieťa 6%

Skúmanie oboch nozologických jednotiek dospelo k tvrdeniu, že o overlap syndrómne môžeme hovoriť, ak sú u pacienta splnené klinické a laboratórne kritériá oboch chorôb. V literatúre sa tiež spomína pomenovanie AIH-HCV overlap syndrómu ako „*s autoimunitou asociovaná chronická vírusová hepatitída C*“ (19). Treba podčiarknuť názor mnohých autorov o tom, že sa pravdepodobne nejedná o overlap syndróm, ale o komorbiditu chorôb. To však ukážu ďalšie štúdie.

Liečba overlap syndrémov

Liečba overlap syndrómu sa riadi hlavnou zložkou hepatitídy. Pri cholestatických syndrómoch sa kombinuje imunosupresívna liečba s kyselinou ursodeoxycholovou. Dlhodobá imunosupresívna liečba má však svoje nežiaduce účinky a to hlavne riziko osteoporózy, ktorá je potencovaná pri cholestáze. V liečbe overlap syndrómu AIH-HCV je pri autoimunitnej zložke indikovaná liečba kortikoidmi. Pri aktívnej replikácii vírusovej hepatitídy C s vysokým titrom HCV RNA s málo vyjadrenými autoimunitnými rysmi je indikovaná protivírusová liečba. Liečba vírusovej hepatitídy C môže u niektorých pacientov vyvolať exacerbáciu autoimunitnej zložky zápalu, vtedy treba zväziť imunosupresívnu liečbu. Rozhodnutie o liečbe je individuálne a vychádza zo skúseností hepatológa; liečba musí byť dynamická a mala by vychádzať aj z klinického priebehu ochorenia.

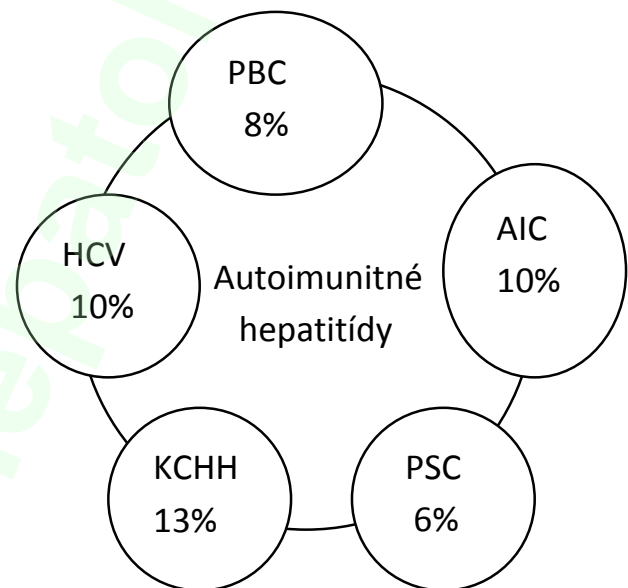
V súčasnosti akceptovaná kompletná remisia AIH je úplná normalizácia všetkých zápalových parametrov vrátane AST, ALT ako aj bilirubínu, pokles až normalizácia IgG, zmena histologického vyšetrenia (13,22). To je cieľom liečby AIH a v 70-75% dosiahnuť po 24 mesiacoch liečby dlhodobé prežívanie (80% na 10 rokov) (23). Avšak aj napriek liečbe vzniká de novo cirhóza pečene, a to v 12% po 10 rokoch. Transplantácia pečene je v tomto prípade zlatým štandardom. Je málo štúdií, ktoré by priniesli jednoznačný efekt liečby UDCA v kombinácii s imunosupresívnou liečbou; i tu platí pravidlo individuálneho prístupu k ochoreniu pacienta, k ochoreniu, ktoré sa javí ako dominujúce.

Diskusia

V súčasnosti môžeme konštatovať, že neexistuje jednoznačná definícia overlap syndrómov alebo tiež atypických manifestácií autoimunitných hepatitíd, či prekrývajúcich sa syndrómov, ako sa uvádza v literatúre. Nakoľko etiológia všetkých známych autoimunitných chorôb pečene je viac menej neznáma, hľadanie spoločnej príčiny je obmedzujúce a ohraničuje sa skôr na súčasný výskyt a poznanie autoimunitných hepatitíd. Niektorí autori predkladajú názor o overlap syndróme ako o existencii dvoch chronických chorôb pečene (19,20), teda nie jednoznačne len o prekrývajúcich sa autoimunitných chorobách, v ktorom jedna z chorôb je autoimunitného pôvodu a druhá je chronická pečenná choroba, napríklad chronická vírusová hepatitída C.

Vírusová hepatitída C sa prezentuje ako infekčná choroba v protiklade k chronickej hepatitíde B a D, ktorá zahŕňa početné imunologické kritériá. Nie je vylúčené, že na autoimunitnej hepatitíde sa podieľa vírusová genéza (15,19). Avšak jedna z oboch chorôb pri overlap syndróme je vždy autoimunitná hepatitída s pozitivitou ANA, ASMA a hypergamaglobulinémiou. V literatúre sa opisuje ojedinelý prípad PBC-PSC overlap syndrómu a prípad prekrývajúcej sa formy autoimunitnej hepatitídy s Wilsonovou chorobou (6). Avšak jednoznačné kazuistiky, či publikácie o existencii overlap syndrómu bez prítomnosti autoimunitnej hepatitídy chýbajú. Podľa jednotlivých autorov sa v súčasnosti pre definíciu overlap syndrómu akceptuje niekoľko mesiacov či rokov dlhý interval medzi dvoma autoimunitnými pečennými chorobami, ktoré sa neskôr definujú ako prekrývajúce sa syndrómy. Na obrázku č.1 je zobrazená frekvencia sérologických ako aj morfológických znakov chronických pečenných

chorôb. 8% pacientov s autoimunitnou hepatitídou má protilátky proti E2 PDC (PBC), 10% pacientov má vysoké ALP, protilátky proti autoimunitnej hepatitíde a normálne ERCP (autoimunitná cholangitída - AIC), 6% pacientov má ERCP ako aj histologické známky primárnej sklerotizujúcej cholangitídy, 13% má typické nálezy pre autoimunitnú hepatitídu avšak bez prítomnosti autoprotilátok – kryptogénna cholestatická hepatitída (KCHH), 10% pacientov s dominujúcimi znakmi pri autoimunitnej hepatitíde má HCV RNA pozitivitu a nález charakteristický pre vírusovú hepatitídu C.



Obr. 1: Frekvencia spoločných sérologických ako aj morfológických znakov chronických pečenných chorôb

Za overlap syndróm sa nepovažujú choroby, ktoré krátkodobo sprevádza iná choroba. Príkladom sú endemické oblasti, kedy u pacienta s prebiehajúcou autoimunitnou chorobou pečene sa vyskytuje chronická hepatitída B alebo C, ktorá sa spontánne vylieči. Takýto prípad neoznačujeme ako overlap syndróm, ale označujeme ho ako **komorbiditu** choroby.

O overlap syndróme môžeme hovoriť podľa názoru mnohých autorov, pokiaľ je dôsledné posudzovanie všetkých biochemických, sérologických, imunologických a v podstatnej miere aj histologických náleзов, ktoré sú charakteristické pre dve odlišné chronické choroby v jednom orgáne. Pre klinickú prax zostáva otvorená otázka, či pacienti s overlap syndrómom majú inú prognózu choroby ako pacienti s jednoznačne definovanou diagnózou a či pacient s overlap syndrómom nepotrebuje špecifickú liečbu. Doposiaľ uvádzaná liečba nie je typicky charakte-

ristická pre overlap syndróm. Liekové poškodenie pečene sprevádzané zvýšenými ukazovateľmi imunity, ktoré reaguje na imunosupresívnu liečbu, ako aj liečba kyselinou ursodeoxycholovou s kortikoidmi môže viesť k počiatočným úspechom liečby chronických pečeňových chorôb bez toho, aby tento krátkodobý úspech diferencoval medzi cholestatickou a autoimunitnou pečeňovou chorobou. Každá „skúšobná“, aj keď na začiatku úspešná liečba neprináša žiadnej diagnóze bezpečné terapeutické opatrenia (27,29). A tak pacienti s overlap syndrómom musia byť pravidelne sledovaní, liečba by mala byť na poklade jednoznačných príznakov choroby starostlivo pripravovaná, aktuálne menená s dobrou terapeutickou odpoveďou. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu s prestavbou pečeňového parenchýmu do cirhózy pečene sú pacienti indikovaní na transplantáciu pečene.

Záver

Overlap syndrómy zahŕňajú choroby s dvoma chronickými pečeňovými ochoreniami v jednom orgáne súčasne, z toho jedným ochorením je autoimunitná hepatitída. Jednoznačná definícia overlap syndrómu nie je doposiaľ klasifikovaná. Je predmetom diskusie, či overlap syndróm je kombináciou dvoch autoimunitných chorôb pečene alebo kombináciou dvoch chronických pečeňových chorôb. Tak ako je etiológia a patogenéza autoimunitných hepatítid ne-

známa, aj overlap syndrómy v tejto oblasti nie sú dostatočne preskúmané; spúšťačov, ktorí sú predmetom skúmania, je veľa. Relatívne dobre definované sú overlap syndrómy AIH-PBC a AIH-PSC.

Pre overlap syndróm autoimunitná hepatitída – primárna sklerotizujúca cholangitída je charakteristický výskyt u detí a mladistvých s nedostatočným efektom imunosupresívnej liečby a častými septickými cholangitídami. Overlap syndróm autoimunitná hepatitída – chronická vírusová hepatitída C nie je jednoznačne definovaný; existencia uvedeného syndrómu prechádza rôznymi diskusiami. Môže sa totiž jednať o komorbiditu choroby. Sú prípady, kedy sa diagnóza jednej autoimunitnej hepatitídy môže vymeniť za inú. Táto „zámenná“ resp. „changing“ diagnóza je príznačná pre primárnu biliárnu cirhózu, resp. primárnu biliárnu cirhózu po transplantácii pečene.

Aj keď overlap syndrómy (alebo ako sa im v literatúre tiež hovorí - atypické manifestácie autoimunitnej hepatitídy) otvárajú aj v súčasnosti množstvo otázok; ich poznanie vnáša do klinickej praxe dôležité terapeutické konzekvencie. Pri sledovaní pacientov s chronickou autoimunitnou hepatitídou je potrebné mať na pamäti skutočnosť, že ak počas štandardnej liečby sa stav pacienta zhorší, treba vždy myslieť okrem iného práve na overlap syndróm.

Literatúra

1. ABDO AA, BAIN VG, KICHIAN K, LEE SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases. *Dig Dis Sci* 2001;46:2043-2047.
2. ALVAREZ F, BERG A, BIANCHI FB, BIANCHI L, BURROUGHS AK, CANDADO EL, CHAPMAN PW, COOKSLEY WG, CZAJA AJ, DESMET VJ. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
3. ANTONACI S, GIANELLI G, SIMEN B, VELL FS. Chronic hepatitis C/autoimmune hepatitis: fact or fancy? *Rec Prog Med* 2005;96:27-31.
4. BEN-ARI Z, CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49:589-564.
5. BEUERS U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatology* 2005;42(Suppl):S93-S99.
6. BURAK KW, URBANSKI SJ, SWAIN MG. A case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis a new overlap of autoimmune liver diseases. *Dig Dis Sci* 2001;46:2043-2047.
7. CARREY EJ, LINDOR KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012;17:2473-84.
8. CZAJA AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-598.
9. CZAJA AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-365.
10. CZAJA AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(2):326-343.
11. DURAZO U, PRENATI A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: on open question. *Dig Dis Sci* 2013 58(2):344-348.
12. GREGORIO GV, PORTMANN B, KARANI J. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16 year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
13. GLEESON D, HENEGHAN MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of auto-

- immune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-29.
14. GURLER L, OLTMAN M. Autoimunitné choroby biliárneho traktu. In: JURGOŠ, L, KUŽELA L, HRUŠOVSKÝ Š. *Gastroenterológia*. Bratislava: VEDA 2006:497-509.
 15. HEATHCOTE EJ. Overlap syndromes. In: BIRCHER J, BEUHAMOU JP, McINTYRE N, RIZZETO M, RODÉS J. *Oxford textbook of clinical hepatology*, vol. 2. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press 1999:1135-1140.
 16. HEATHCOTE EJ. Overlap syndromes and changing diagnosis. In: MANNS MP, PAUMGARNTER G, LEUSCHNER U. *Immunology and Liver*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers 2000:288-295.
 17. CHAZOUILLES O, WEDUM D, SERFATY L, MONTEBAULT S, ROSMORDUC O, POUPON R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome, clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
 18. KIM WR, LINDOR KD, LOCKE GR 3rd, THERNEAU TM, HOMBURGER HA, BATTS KP, YAWN BP, PETZ JL, MELTON LJ 3rd, DICKSON ER. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000;119:1631-1636.
 19. LEUSCHNER U. Overlap syndrome. Freiburg: Dr. Falk 2010:50.
 20. LEUSCHNER U. *Autoimmunkrankheiten in Leber und Overlap Syndrome*. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag 2001:57.
 21. LUNEL F, CACOUB P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl):210-216.
 22. MANUS MP, CZAJA AJ, Gorman JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
 23. MONTANO-LOZA AJ, CARPENTER MA, CZAJA AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138-45.
 24. PAWLITSKY JM, BEN YAHIA M, ANDRE C, VOICIN MC, INTRATOR L, ROUDOT-THORAVAL F, DEFORGES L, DUVOUX C, ZAFRANI, ES, DUVAL J. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis - a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-848.
 25. POPOUN R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003;7:865-878.
 26. PRINCE MI, JAMES OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:795-819.
 27. TALWARK JA, KEACH JC, ANGULO P. Overlap of autoimmune hepatitis and primary system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197.
 28. TRIVEDI PJ, HIRSHCHFIELD GM. Overlap syndromes and Autoimmune Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(6):517-533.
 29. van BUUREN HR, van HOOGSTRATEN HJF, TERKIVATAN T. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 2000;33:543-548.
 30. WANG O, SELMI C, ZHOU X, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013;41:140-5.
 31. WOODWARD J, NEUBERGER J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.

HEPATÁLNE A BILIÁRNE MANIFESTÁCIE IGG4 - ASOCIOVANEJ CHOROBY

Sylvia Dražilová¹, Peter Jarčuška², Eduard Veseliny², Martin Janičko²

¹Interné oddelenie, Nemocnica Poprad, a.s.

²1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Súhrn

IgG4 - asociovaná choroba je systémové ochorenie nejasnej etiológie, charakterizované lymfoplazmocytoým zápalom so zvýšením počtu IgG4 pozitívnych plazmocytov a tvorbou pseudotumorov. Choroba je asociovaná so zvýšením sérovej hodnoty IgG4 a s dobrou odpoveďou na liečbu kortikoidmi. Patogenéza IgG4 - asociovanej choroby je nejasná. Medzi hepatálne a biliárne prejavy IgG4 choroby patria: IgG4 - asociovaná cholangitída, IgG4 - asociovaná cholecystitída, IgG4 - hepatopatia a IgG4 - asociovaná autoimunitná hepatitída. V našom prehľadovom článku rozoberáme diagnostické a terapeutické možnosti hepatálneho a biliárneho postinutia pri IgG4 - asociovanej chorobe.

Kľúčové slová

IgG4-asociovaná choroba – IgG4-asociovaná cholangitída – IgG4-asociovaná cholecystitída – IgG4-asociovaná hepatopatia – IgG4-asociovaná autoimunitná hepatitída – liečba IgG4-asociovanej choroby

LIVER AND BILIARY MANIFESTATION OF IGG4 ASSOCIATED DISEASE

Sylvia Dražilová¹, Peter Jarčuška², Eduard Veseliny², Martin Janičko²

¹Department of Internal Medicine, Poprad Hospital

²1st Department of Internal Medicine, Pavol Jozef Šafárik University, Faculty of Medicine, and University Hospital, Košice

Abstract

IgG4 associated disease is systemic disease of unknown etiology characterised by lymphoplasmocytic inflammation with increased number of IgG4 positive plasmocytes and formation of pseudotumours. Disease is associated with increased serum levels of IgG4 and with good response to corticosteroid treatment. Pathogenesis of IgG4 associated disease is unclear. IgG4 associated cholangitis, IgG4 associated cholecystitis, IgG4 hepatopathy and IgG4 associated autoimmune hepatitis are liver and biliary manifestation of IgG4 associated disease. In our concise review we discuss diagnostic and treatment options of liver and biliary injury in IgG4 associated disease.

Key words

IgG4 associated disease – IgG4 associated cholangitis – IgG4 associated cholecystitis – IgG4 hepatopathy – IgG4 associated autoimmune hepatitis – treatment of IgG4 associated disease

Úvod

IgG4-asociovaná choroba je systémové ochorenie nejasnej etiológie charakterizované pseudotumoróznym postihnutím orgánov. Principiálnym histologickým nálezom je lymfoplazmocytoá infiltrácia, rôzny stupeň fibrózy a obliteratívna flebitída (6). V imunohistochemickom obraze dominuje zvýšené zastúpenie IgG4-pozitívnych plazmocytov v postihnutých tkanivách (14,16). Typicky je postihnutý pankreas, zriedkavejšie žlčové cesty, žlčník, pečeň, slinné žľazy, retroperitoneum, obličky, pľúca, prostata. IgG4-asociovaná choroba postihuje dospelých v strednom a staršom veku, prevažne mužov. Je spojená so zvýšenými sérovými hodnotami IgG4 a dobrou odpoveďou na kortikoidy (11).

Úloha IgG4 v patogenéze IgG4-asociovanej choroby

Jednotlivé subtypy imunoglobulínov sa líšia v ich biologickej dostupnosti, regulácii a v ich interakciách s receptormi efektorových buniek imunitného systému. Trieda IgG má štyri podtriedy – IgG1 až IgG4. Sérová koncentrácia IgG1 je najvyššia, naopak IgG4 má najnižšiu koncentráciu v sére. IgG4 je unikátna protilátka svojou štruktúrou, funkciou a imunologickou reguláciou. IgG4 neaktivuje komplement priamo a má menej efektorových funkcií v porovnaní s ostatnými subtypmi triedy IgG (3). IgG4 hrajú úlohu v patogenéze asthma bronchiale, pemfigus vulgaris a iných alergických ochorení (1). Majú význam v tolerancii na alergény a v odpovedi

na rôzne infekčné agensy. Sú prítomné v sére 60-70% pacientov s IgG4-asociovanou chorobou. Exaktná úloha IgG4 v patogenéze IgG4-asociovanej choroby ostáva nejasná a nejasné ostáva aj to, či sú IgG4 spúšťačom alebo následkom ochorenia. V r. 2000 Okazaki popísal vyšší počet Th1 lymfocytov produkujúcich interferón gama u pacientov s IgG4-asociovanou chorobou (12). Na druhej strane nedávne štúdie ukázali, že u pacientov s IgG4-asociovanou chorobou prevažuje Th2-imunitná odpoveď s produkciou IL4,5 a 13 podobne ako u pacientov s alergickými ochoreniami (2). Zvýšená je aj produkcia regulačných cytokínov typu IL 10 a TGF-beta. Zdá sa, že IgG4 sami nespôsobujú orgánové poškodenie, pretože nenavodzujú cytolýzu buniek pre chabú väzbovú aktivitu na komplement. Predpokladá sa, že abnormálne imunologické prostredie vedie k posilneniu IgG4 odpovede.

IgG4 – asociovaná cholangitída

IgG4-asociovaná cholangitída je prítomná u 50 až 90% pacientov s IgG4-asociovanou autoimunitnou pankreatitídou (2). Ide o najčastejšiu extrapankreatickú manifestáciu autoimunitnej pankreatitídy, aj keď postihnutie žlčových ciest môže byť prítomné aj bez postihnutia pankreasu (17). Klinicky sa manifestuje žltackou, teplotou, bolesťami brucha, váhovým úbytkom a prítomnosťou diabetes mellitus. V rádiologickom obraze je prítomné zhrubnutie žlčových ciest so striktúrami niekedy ťažko odlíšiteľnými od PSC. Hoci elevácia IgG4 v sére je charakteristická pre IgG4-asociovanú cholangitídu, nie je ale patognomickým nálezom. Jej senzitivita pri IgG4-asociovanej cholangitíde dosahuje asi 74% (5). Špecificita IgG4 pri IgG4-asociovanej cholangitíde nie je známa. Chýbanie postihnutia pankreasu a normálne hodnoty IgG4 nevyučujú diagnózu IgG4-asociovanej cholangitídy. Histologicky je v stene žlčových ciest prítomná difúzna lymfoplazmocytová infiltrácia, fibróza a obliteratívna flebitída (8,17,3). Imunohistochemicky u viac ako 88% pacientov sú prítomné IgG4 pozitívne bunky. Biliárne striktúry dobre reagujú na kortikoidy. Po liečbe dochádza k normalizácii rádiologického nálezu a úprave hepatálnych testov u dvoch tretín pacientov.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné IgG4-asociovanú cholangitídu odlíšiť predovšetkým od primárnej sklerotizujúcej cholangitídy. IgG4-asociovaná cholangitída sa klinicky manifestuje náhlým ikterom. Asociácia s IBD je nižšia, ochorenie postihuje starších pacientov, vyznačuje sa dobrým efektom na liečbu kortikoidmi.

Má dobrú prognózu, asociácia s cholangiocelulárnym karcinómom nebola popísaná. Primárna sklerotizujúca cholangitída sa klinicky zväčša manifestuje asymptomatickým zvýšením hepatálnych testov, typicky postihuje mladších mužov, je asociovaná s ulceróznou kolitídou. IBD je prítomné u 75% pacientov s PSC v Severnej Európe, v Japonsku je asociácia zriedkavejšia, iba 20% pacientov s PSC má IBD. Typickým nálezom sú difúzne striktúry intrahepatálneho a extrahepatálneho žlčového stromu na cholangiogramoch. Ide o progresívne ochorenie, ktoré progreduje do cirhózy pečene s potrebou transplantácie pečene 12-18 rokov od stanovenia diagnózy (8). U pacientov bol popísaný vyšší výskyt cholangiocelulárneho karcinómu. V histologickom obraze je prítomná koncentrická periduktálna fibróza, IgG4-pozitívne plazmocytové bunky nie sú prítomné. Rozlíšenie medzi biliárnym postihnutím pri IgG4-asociovanej cholangitíde a PSC nie je len akademickou otázkou vzhľadom na dobrý efekt kortikoterapie u pacientov s IgG4-asociovanou cholangitídou.

IgG4 asociovaná cholecystitída

Žlčník je postihnutý asi u štvrtiny pacientov s IgG4-asociovanou pankreatitídou, častá je aj koexistencia s IgG4-asociovanou cholangitídou (3). Klinicky sa manifestuje ako akalkulózná cholecystitída s extramurálnym postihnutím a so zápalom adventície. Termín „difúzna lymfoplazmocytová akalkulózná cholecystitída“ bol prvýkrát použitý v roku 1998 ako predpokladaná forma postihnutia žlčníka u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou. V ďalších štúdiách bolo porovnávané tkanivo žlčníka pacientov s AIP, PSC, chronickou cholecystitídou, benígnymi chorobami pankreasu mimo AIP a karcinómom pankreasu. Žlčníkové tkanivo pacientov s PSC a AIP vykazovalo podobné histologické charakteristiky v zápalovom skóre a postihnutí uzlín na rozdiel od skupiny pacientov s cholelitiázou a benígnymi chorobami pankreasu (9). Hlavným rozdielom v žlčníkovom tkanive pacientov s AIP a PSC je transmuralne rozšírenie zápalu a prítomnosť IgG4-plazmocytov u pacientov s AIP (10). Histologický dôkaz IgG4-asociovanej cholecystitídy môže byť podporným dôkazom v diagnostike autoimunitnej pankreatitídy. Žiaden zo spomínaných histologických náleзов - transmuralný zápalový infiltrát, extramuralná lymfadenopatia, tkanivová eozinofília, flebitída a zvýšené hodnoty IgG4-plazmocytov - nemá sám 100% špecificitu, ale môžu

mať podporný význam spolu s inými kritériami v diagnostike autoimunitnej pankreatitídy. Cholecystektómia nemá diagnostický význam v diagnostike AIP, ale pokiaľ je tkanivo žľazníka prítomné, jeho histologický rozbor je v diagnostike nápomocný.

IgG4-hepatopatia.

IgG4 asociované zápalové procesy môžu postihnúť rovnako ako pankreas a žľazové cesty aj pečeneňový parenchým a označujú sa ako IgG4-hepatopatia. V pečeneňovej biopsii pacientov s IgG4-asociovanou chorobou sú prítomné rôzne histologické nálezy. Tieto zahŕňajú portálny zápal s alebo bez premostujúcej hepatitídy, portálnu sklerózu, lobulárnu hepatitídu a kanalikulárnu cholestázu (3,14). Počet IgG4-pozitívnych plazmocytov je zvýšený a pomáha odlíšiť IgG4 asociovanú chorobu od PSC, autoimunitnej hepatitídy a PBC. Zriedkavo ide o difúzne zmeny, častejšie, podobne ako pri postihnutí iných orgánov pri IgG4-asociovej chorobe, ide o zmeny v zmysle zápalového pseudotumoru (3).

Zen so spoluautormi v roku 2007 popísali dva typy pseudotumoru pečene – fibrohistiocytový a lymfoplazmocytový (15). Histiocytový zápalový pseudotumor je charakterizovaný xantogranulomatóznym zápalom, viacjadrovými bunkami a neutrofilnou infiltráciou. Zvyčajne je lokalizovaný v periférnom parenchýme. Typická je oklúzia vén s malým zápalom a cholangitída bez periduktálnej fibrózy. Naopak lymfoplazmocytový zápalový pseudotumor má lymfoplazmocytovú a eozinofilnú zápalovú infiltráciu, je lokalizovaný v hile pečene. Typická je obliteratívna flebitída a cholangitída s periduktálnou fibrózou. Lymfoplazmocytový typ má histologické črty podobné autoimunitnej pankreatitíde a patrí ku IgG4-asociovej chorobe. IgG4-asociovaný zápalový pseudotumor môže predstavovať šírenie IgG4 asociovej cholangitídy do okolitého pečeneňového tkaniva (3).

IgG4-asociovaná autoimunitná hepatitída

AIH a AIP majú niektoré spoločné klinické a imunopatologické črty (4). Pacienti s AIP majú podobne ako pacienti s AIH zvýšené sérové hodnoty IgG a majú prítomné autoprotilátky, podobný je histologický nález lymfoplazmocytovej infiltrácie T lymfocytmi a plazmocytmi, spoločnou črtou je aj dobrá odpoveď na kortikoidy. Nastolila sa otázka, či tieto dve autoimunitné ochorenia majú spoločnú patofyziológiu. Na jej zodpovedanie bolo potrebné vyšetriť expresiu IgG4 u pacientov s AIH.

Japonskí autori prezentovali v roku 2007 prípad 54-ročnej pacientky s chronickou akalkulárnou cholecystitídou, u ktorej bol pri cholecystektómii zistený lymfoplazmocytový zápal s prítomnosťou IgG4 pozitívnych plazmocytov (13). V pečeneňovej biopsii realizovanej dvakrát s časovým odstupom 6 mesiacov pre zvýšené hepatálne testy bola prítomná ťažká lobulárna hepatitída s bohatou účasťou IgG4 pozitívnych plazmocytov. Pacientka mala zvýšené sérové hodnoty IgG4. Pri kortikoterapii došlo k normalizácii v hepatálnom profile. Následne autori hodnotili laboratórny nález a pečeneňovú biopsiu u 17-tich pacientov s autoimunitnou hepatitídou. 13 z nich malo normálne hodnoty IgG4 v sére a neprítomné IgG4-pozitívne plazmocytov v pečeneňovej biopsii. U štyroch bolo prítomné minimálne zvýšenie jedného zo spomínaných parametrov. Identifikovali tak novú entitu – IgG4-asociovanú autoimunitnú hepatitídu, ktorá by mala byť odlišená od ostatných definovaných typov AIH. Podčiarkli tak význam imunohistochemie v diferenciálnej diagnostike subtypov AIH.

V roku 2009 opäť japonskí autori hodnotili histologické nálezy a imunohistochemiu u 26 pacientov s AIH, 10 pacientov s PBC, troch pacientov s PSC a 20 pacientov s HCV (7). U 9 z 26 pacientov s AIH boli prítomné IgG4-pozitívne plazmocytov a boli preklasifikovaní do IgG4-asociovej autoimunitnej hepatitídy. Ako kontrolné vzorky boli použité pečeneňové biopsie dvoch pacientov s IgG4-asociovanou cholangitídou, ktorí mali identický histologický nález v pečeneňovej biopsii ako spomínaní deväť pacientov. Všetci pacienti s PBC, PSC a HCV boli IgG4-negatívni. Pacienti s IgG4-asociovanou AIH mali signifikantne vyššie hodnoty IgG a AIH-skóre ako pacienti s IgG4-non-asociovanou AIH. Počet IgG4-plazmocytov nebol v korelácii s AIH-skóre ani s hodnotami ALT, neovplyvňoval teda závažnosť AIH. Paradoxne medzi oboma skupinami pacientov nebol rozdiel v sérovej hodnote IgG4. V ďalších analýzach boli porovnávané už len tieto dve skupiny pacientov. V histologickom náleze bol vo všetkých vzorkách prítomný portálny zápal a premostujúca hepatitída. Stupeň portálneho zápalu bol ale vyšší u pacientov s IgG4-asociovanou AIH, podobne u týchto pacientov bola častejšie prítomná lobulárna hepatitída a infiltrácia plazmocytmi. Záverom bola hodnotená odpoveď na liečbu kortikoidmi v oboch skupinách. Pacienti boli liečení porovnateľnými dávkami, v oboch skupinách došlo k signifikantnému poklesu hodnôt ALT v štvrt-

tom týždni liečby, ktorý pretrvával u pacientov s IgG4-asociovanou AIH. Všetci pacienti s IgG4-asociovanou AIH dosiahli v 96-týždňovom sledovaní pri kortikoterapii normálne hodnoty ALT, ale až 50% pacientov s IgG4-non-asociovanou hepatitídou malo počas liečby kortikoidmi zvýšené hodnoty ALT a 37,5% pacientov malo relaps ochorenia s potrebou zvýšenia dávky prednizolonu.

Zaujímavou a nie plne zodpovedanou je otázka, či je IgG4-asociovaná AIH podtypom AIH alebo extrapancreatickou manifestáciou IgG4-asociovannej choroby podobne ako IgG4-asociovaná cholangitída, teda identická s IgG4-hepatopatiou. Vo vyššie prezentovanej štúdiu u žiadneho z pacientov s IgG4-asociovanou AIH neboli popísané zobrazovacími metódami (CT, MR, cholangiogram) pseudotumorózne zmeny na pankrease typické pre AIP alebo stenózy typické pre IgG4-asociovanú cholangitídu. Pacienti s IgG4-asociovanou AIH nemajú ani iné extrapancreatické manifestácie IgG4-asociovannej choroby ako je sialoadenitída, lymfadenopatia alebo nefritída. Títo pacienti majú nižšie sérové hodnoty IgG4 ako pacienti s IgG4-asociovanou chorobou. Na základe týchto výsledkov môžeme predpokladať, že IgG4-asociovaná AIH sa líši od IgG4-asociovannej choroby, ktorej súčasťou je AIP a IgG4-hepatopatia, aj keď ich spoločnou črtou ostáva dobrá odpoveď na kortikoidy.

Záver

V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v pochopení imunologického pozadia IgG4-asociovannej choroby a odhalení množstva jej klinických manifestácií vrátane postihnutia hepatobiliárneho systému. Tieto je potrebné diferenciálne-diagnosticky odlišiť od „klasických“ autoimunitných ochorení ako je

primárna sklerotizujúca cholangitída a autoimunitná hepatitída. Do popredia sa dostáva význam imunohistochemického vyšetrenia, ktoré potvrdzuje diagnózu a vyselektuje pacientov dobre reagujúcich na kortikoterapiu. Potrebné budú ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov, ktoré odhalia presnú úlohu IgG4-protilátok v patogenéze ako IgG4-asociovannej choroby, tak IgG4-asociovannej autoimunitnej hepatitídy. Od takýchto štúdií možno očakávať, že potvrdia alebo vyvrátia súčasné ponímanie IgG4-asociovannej autoimunitnej hepatitídy ako podtypu AIH s priaznivou odpoveďou na kortikoidy.

Zoznam skratiek

- IgG** – imunoglobulín G
- IBD** – inflammatory bowel disease
- IL** – interleukín
- PBC** – primárna biliárna cirhóza
- PSC** – primárna sklerotizujúca cholangitída
- AIP** – autoimunitná pankreatitída
- AIH** – autoimunitná hepatitída
- HCV** – vírusová hepatitída C
- ALT** – alanínaminotransferáza
- MR** – magnetická rezonancia
- CT** – počítačová tomografia

Tab. 1: Klinické manifestácie IgG4-asociovannej choroby v GIT (podľa Zhanga et al., 2010)

Orgán	Postihnutie
žľčové cesty	IgG4-asociovaná cholangitída
pečeň	sklerotizujúca cholangitída postihujúca intrahepatálne žľčové cesty portálny zápal s alebo bez premostujúcej hepatitídy portálna skleróza lobulárna hepatitída kanalikulárna cholestáza
žľčník	difúzna akalkulózná lymfoplazmocytová cholecystitída
črevo	IgG4-kolitída
slinné a slzné žľazy	Kuttnerov tumor, Mikuliczova choroba

Tab. 2: Klinické manifestácie IgG4-asociovannej choroby mimo GIT (podľa Zhanga et al., 2010)

Orgán	Postihnutie
Obličky	IgG4-asociovaná obličková choroba
retroperitoneum	retroperitoneálna fibróza
štitná žľaza	Riedlova tyreoiditída
plúca	IgG4-asociovaná pľúcna choroba
aorta	chronická sklerotizujúca aortitída a periaortitída
orbita	zápalový pseudotumor orbity
mediastínium	sklerotizujúca mediastinitída
hypofýza	hypofyzitída
lymfatické uzliny	lymfadenopatia

Literatúra

- 1 Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):469-77.
- 2 Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):389-94.
- 3 Divatia M, Kim AS, Ro JY. IgG4-Related Sclerosing Disease, an Emerging Entity: A Review of a Multi-System Disease. *Yonsei Med J* 2012;53(1):15-34.
- 4 Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.
- 5 Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
- 6 Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010;17(5):303-32.
- 7 Chung H, Watanabe T, Kudo M et al. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30(2):222 -231.
- 8 Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25):3948-3955.
- 9 Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:3736-3739.
- 10 Leise MD, Smyrk TC, Takahashi N et al. IgG4-Associated Cholecystitis: Another Clue in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1290-1294.
- 11 Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002;51(1):1-4.
- 12 Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81.
- 13 Umemura T, Zen Y, Hamano H et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007;56(10):1471-2.
- 14 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):1-14.
- 15 Zen Y, Fujii T, Sato Y et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007;20(8):884-94.
- 16 Zhang L, Notohara K, Levy MJ et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007;20:23-8.
- 17 Zhang L, Smyrk TC. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(5):491-504.

Trendy v hepatológii

PÄŤ ROKOV PROGRAMU TRANSPLANTÁCIÍ PEČENE V BANSKEJ BYSTRICI

Lubomír Skladaný, Svetlana Adamcová-Selčanová, Jozef Baláž, Andrea Dropčová, Jana Bádinková, Michal Brunčák

HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantáčnè oddelenie
II. Interná klinika SZU FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

ÚVOD

Hoci je najvyšším cieľom transplantácii pečene predísť, v skutočnom svete jej dostupnosť a iné parametre odzrkadľujú úroveň krajiny a jej zdravotnej starostlivosti. Prvú transplantáciu pečene (Liver Transplantation, LTx) vykonal Starzl v roku 1963, na Slovensku Laca v Banskej Bystrici 2. mája 1997 (14,26). Program LTx začal v osemdesiatych rokoch minulého storočia vďaka zavedeniu cyklosporínu a stanovisku Národného inštitútu zdravia USA (NIH), ktorým sa z LTx stala štandardná liečebná metódička (4,17,22,27). Slovensko sa medzi krajiny s rozvinutým programom LTx zaradilo v roku 2008, kedy sa takmer súčasne odštartoval v dvoch centrách – 27. mája v Transplantačnom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici (TCBB) a doslova o niekoľko dní v Univerzitnej nemocnici Bratislava – v Nemocnici akademika Dére- ra (5,7,8,12,15,30,31)

Cieľom štúdie je analýza základných parametrov, odzrkadľujúcich vlastnosti programu LTx v TCBB za 5 rokov jeho existencie.

METODIKA

Prierezová analýza prospektívne zhromažďovaných údajov v databáze TCBB (A.D.). **Vstupné kritériá:** 1) písomná indikácia na zväženie LTx vystavená spádovým odborným lekárom (= potenciálny kandidát na LTx); 2) indikačným seminárom TCBB potvrdené zaradenie do centrálneho zoznamu čakateľov na LTx (= čakateľ na LTx); 3) LTx. **Vylučovacie kritérium:** LTx vykonaná inde, ako v TCBB. **Sledované premenné:** vek; rod; etiológia choroby pečene; štádium pečenevej nedostatočnosti podľa Child-Pughovej škály (9) a skóre MELD (Model for End Stage Liver Disease) (11); dĺžka hospitalizácie; úmrtnosť v dobe čakania na LTx, úmrtnosť po LTx. Všetci pacienti transplantovaní pre HCC mali rozsah ochorenia, ktorý spĺňal tzv. Milánske kritériá (19,20).

VÝSLEDKY

Medzi 27. májmi 2008 a 2013 bolo: *i)* zaradených do zoznamu čakateľov (ZČ) v stave

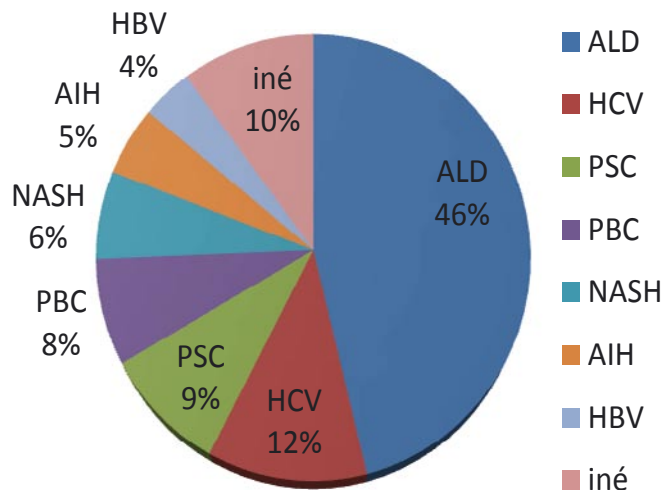
aktívny 126 pacientov, *ii)* transplantovaných 78 pacientov a *iii)* vykonaných 79 LTx (z toho jedna retransplantácia).

Priemerný počet aktívnych čakateľov v ZČ bol 22, **priemerná doba čakania** na LTx bola 25 týždňov (od 0 do 190 týždňov), **úmrtnosť** pacientov v ZČ bola 28/126 (22,2%); 18 pacientov umrelo prv, než sa stihli ukončiť predtransplantačné vyšetrenia, t.j. v intervale medzi odoslaním na zväženie LTx a zaradením do ZČ (tab. 1).

Tab. 1: Sledované premenné pri transplantácii pečene

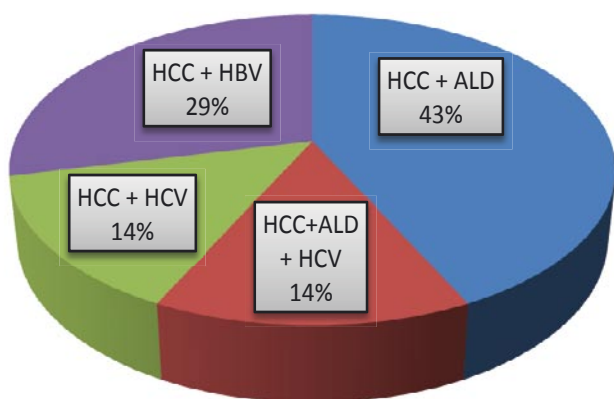
	min	max	average	median
vek pri LTx (roky)	27,0	67,0	51,7	52,4
Child-Pugh body	5	13	9,5	10
MELD	7	43	17,4	16
dobu čakania na WL (týž)	0	190	25,0	12
dĺžka hospitalizácie (dni)	11	192	30,4	23

Graf 1



Vek pacientov, ktorí podstúpili LTx, bol 52 rokov (r) (27 – 67), 35% tvorili ženy. Najčastejšími **indikáciami** na LTx v súbore boli cirhóza pečene spôsobená alkoholom (Alcoholic Liver Disease, ALD) a hepatitídou C (Graf 1); HCC bol indikáciou v 9% LTx (Graf 2). Choroby, ktoré sa indikujú podľa iných kritérií než MELD (tzv. MELD – výnimky), boli zastúpené 11%. Priemerné skóre MELD v momente transplantácie bolo 17 (7 – 43).

Graf 2



Z najväčších včasných potransplantačných **komplikácií** boli zaznamenané dve - primárna afunkcia štepu, ktorej pacient podľahol a trombóza a. hepatica, pre ktorú bola indikovaná a vykonaná retransplantácia na 3. pooperačný deň. Mortalita v kohorte bola 6/78 (7,7%). **Príčiny úmrtí:** primárna afunkcia štepu, nekróza biliárnej anastomózy s následkami (37. pooperačný deň), akútna pankreatitída (60. pooperačný deň), náhla srdcová smrť u pacientky s familiárnou amyloidovou polyneuropatiou s postihnutím srdca (164. pooperačný deň), hepatálna diseminácia cholangiokarcinómu, ktorý bol pred LTx považovaný za HCC (6. mesiac), recidíva HCC v trakte po predtransplantačnej biopsii pečene (20. mesiac).

DISKUSIA

Program LTx je na Slovensku skutočnosťou 5 rokov. Dve transplantáčnej centrá so svojimi spádovými oblasťami plnia úlohu, ktorá má kvantifikovateľné charakteristiky, spôsobom s auditovateľnými parametrami. Predkladá sa prvá selekcia.

Hlavnými nedostatkami štúdie sú: opomenutie analýz darcov, procesu párovania darcu s príjemcom (matching), perioperačnej a

dlhodobej morbidity a porovnania výsledkov s literárnymi údajmi. Tieto stránky presahovali rámec zámeru, ktorým bolo v prvom rade označenie mílnika. Silnou stránkou štúdie je prospektívne usporiadanie, auditovateľná databáza a vylúčenie spomienkovej a overujúcej chyby (recall bias, ascertainment bias).

Najčastejšou indikáciou na LTx je alkoholová choroba pečene. Táto skutočnosť má mnohoraký význam. V prvom rade je dôvodom na zamyslenie sa nad opodstatnenosťou samotnej indikácie. Autori sa prikláňajú k názoru, že ALD nie je následok chybného rozhodnutia pacienta, ale choroba s mimoriadne komplexnou etiopatogenézou; spomedzi mnohých operatívnych faktorov postačí nezriedka na premoženie aliancie pacienta s lekárom súhra dvoch: charakteru návykovej látky a viac ako permissívneho postoja spoločnosti (najagresívnejšia a najprefíkanejšia reklama, v podstate neobmedzená dostupnosť, kultúra - v spoločenskom styku je v defenzíve abstinent, nie pijan, atď.). Tieto súvislosti sú hodné analýzy. Ďalšou stránkou opodstatnenosti indikácie je štádium, v ktorom bola LTx vykonaná; je zrejma korelácia s odporúčením nepristúpiť k LTx u pacientov v štádiu Child – Pugh < 11 bodov (pretože k zlepšeniu prežívania dochádza až nad touto hranicou) (AASLD 2005)(24). Adherencia k tomuto pravidlu bude naďalej posilňovaná. Recidíva nadužívania alkoholu po LTx nebola v kohorte TCBB zatiaľ formálne vyhodnotená, zapadá však s najväčšou pravdepodobnosťou do rozptylu zisteného v štúdiách: v prehľade siedmich s dĺžkou sledovania 4 mesiace až 7 rokov sa vyskytla v 15% - 34%, a v údajne najlepšej prospektívnej štúdiu alkohol nepilo alebo pilo tak málo, že nebolo badať žiadne následky, 80% pacientov 5 rokov od LTx (6,16). Transplantácia u pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou, ktorí neodpovedali na liečbu kortikoidmi, je jednou z najaktuálnejších tém v transplantológii, na pracovisku autorov sa však zatiaľ rešpektuje potreba polročnej abstinencie pred LTx (3,18).

Zoznam čakateľov sa tvorí v niekoľkých fázach. Prvá sa odohráva mimo transplantáčnej centra a je doménou spádových odborníkov - na Slovensku obvykle ambulantlych gastroenterológov a hepatológov, zriedkavejšie infektológov s hepatologickým zameraním a internistov z nemocníc, kde sú hospitalizovaní pacienti s cirhózou pečene. Spočíva v odoslání pacienta do TC v prípade, že *i)* spĺňa tzv. minimálne kritériá na zväženie LTx a *ii)* nemá

jednoznačné kontraindikácie (AASLD 2005). Táto fáza procesu tvorby ZČ zatiaľ na svoje prebádanie na Slovensku ešte len čaká. Bolo by užitočné vedieť, koľko je pacientov s *i*), koľko z nich má *ii*) a aká časť z rozdielu *i*) – *ii*) je odoslaná do TC, aká nie, a pohnútky. Druhou fázou tvorby ZČ je skrutinizácia pacientov odoslaných do TC (potenciálnych kandidátov na LTx). Za obdobie existencie TCBB bolo do ZČ zaradených 126 tzv. aktívnych čakateľov; potenciálnych kandidátov bolo skrutinizovaných podstatne viac, výsledný počet je v procese zisťovania. Úmrtnosť na ZČ je vyššia ako v európskom registri (22% vs 10%). Príčiny nie sú zatiaľ známe, teoreticky pripadajú do úvahy hlavne *i*) zaradenie do ZČ v príliš pokročilom štádiu ochorenia, *ii*) príliš dlhá doba čakania na LTx. Každý z nich má známe príčiny a riešenia (30,31). Proces zaraďovania a zoraďovania pacientov v ZČ (prioritizácie) je eticky najzodpovednejšou stránkou práce TC, preto je periodické zverejňovanie jeho princípov a výsledkov hlavným záväzkom TC navonok. Vhodne to ilustruje citát z úvodníka The Lancet, súvisiaci so škandálnymi odhaleniami v nemeckom transplantáčnom programe: „...je založený na dôvere verejnosti v lekársku profesiu a v spravodlivý a etický systém alokácie a transplantácie orgánov. ... ak sa (dôvera) naruší, môže to mať ďalekosiahle následky“ (28). Zoradenie v ZČ (prioritizácia) rozhoduje o tom, v akom poradí sú pacienti indikovaní na LTx (25). Tam, kde je viacero čakateľov ako darcov (väčšina transplantáčnych programov), prioritizácia súvisí s úmrtnosťou na ZČ – preto má byť pod neustálym dohľadom. V TCBB je orgánom prioritizácie multidisciplinárny Indikačný seminár. Hlavnými nástrojmi prioritizácie sú: zaradenie pacienta do ZČ v poradí podľa rebríčka UNOS, MELD a Child-Pughovej skóre pre pacientov s cirhózou pečene; Milánskych kritérií pre pacientov s HCC; súboru pravidiel pre tzv. výnimky z MELD; UNOS, MELD a King's College kritériá pre akútne zlyhanie pečene. Východiská prioritizácie boli opísané inde (25). Za hlavný nástroj na auditovanie procesu zvonka sa považuje skóre MELD; LTx sa považuje za prínosnú vtedy, keď je indikovaná pacientom s MELD skóre 15 a viac. V TCBB bolo skóre MELD 17, čo je v súlade s týmto princípom.

Vek pacientov v momente LTx je produktívny, ich produktivita po LTx je hlavnou stránkou hmotného úžitku z tejto liečby. Vek zároveň koreluje s vekom pacientov z miestnych ko-

hort s chronickou hepatitídou (v tejto kohorte je priemerný vek nižší) a s HCC (v tejto kohorte je priemerný vek vyšší) – t.j. s predchádzajúcou a nasledujúcou fázou vývoja chronickej choroby pečene (1,2,23,32). Je to jednak vonkajšia validizácia týchto analýz a jednak podklad pre smerovanie a spôsob preventívneho zásahu.

Prežívanie pacientov po LTx je porovnateľné s ktorýmkoľvek registrom; fatalita sú starostlivo analyzované, výsledky analýz sú reflektovateľné.

ZÁVERY

Transplantačný program pečene má na Slovensku 5 rokov. Je predpoklad, že zoznam potenciálnych kandidátov a čakateľov nie je úplný. Úmrtnosť pacientov v ZČ je dôvodom na analýzu a opatrenie. Etiológia hlavnej príčiny LTx v TCBB je alkohol – táto skutočnosť je podnetom pre validizáciu a v prípade potvrdenia, pre opatrenia. Hlavný výsledok programu LTx – prežívanie pacientov - je dôkazom štandardnej úrovne kvality.

Podakovanie: Ďakujeme tútorom z IKEM Praha, bez pomoci ktorých by program v TCBB nebol mysliteľný; ďakujeme partnerom z TC Bratislava – bez ich zanietenia a profesionality by nebolo národného programu a ich stanoviská a činy boli pre TCBB vždy na úžitok. Autori ďakujú celému kolektívu TC a vedeniu nemocnice. Za všetko.

Literatúra

1. Adamcová - Selčanová S, Skladaný L, Badinková J, Baláž J, Okapec S, Pritzová E, Hampl F. Hepatoceľulárny karcinóm: Analýza kohorty. *Trendy hepatol* 2011;3(suppl 1):26-27.
2. Baláž J. Endoskopická prevencia krvácania pri PTH. *Trendy hepatol* 2011;3(suppl 1):9-10.
3. Brunčák M, Skladaný L, Baláž J, Adamcová-Selčanová S, Badinková J. Akútna alkoholická hepatitída. *Trendy hepatol* 2013;5(1):15.
4. Calne RY, Rolles K, White DJG, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2:1033-1036.
5. Danninger F, Hrušovský Š, Petrašovič M, Tibenský I, Stráňava I. Ortotopická transplantácia pečene „piggy back“ technikou. *Lek Obzor* 2009;4.
6. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, et al. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predict long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287-1295.
7. Hrušovský Š, Žigraj M, Gregušová A, Piják MR, Studeník P, Ulický J, Kosnáčová J, Macková J. Sledovanie pacientov po transplantácii pečene na I. internej klinike SZU - analýza 52 prípadov. *Lek Obzor* 2009;4.
8. Hrušovský Š, Kováčová M, Laca L. Indikácia a príprava pacientov na transplantáciu pečene. In: Siman Jaroslav (ed.): *Princípy chirurgie 1*. Bratislava: Slovak Academic Press 2007:856-858.
9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
10. Janek J, Kminjak R, Hampl F, Kothaj P, Valky J, Skladaný L, Čellárová E, Okapec S. Jednoduché redukcie veľkosti pečene pred vlastnou transplantáciou. In 4. československý transplantčný kongres, 13-15.9.2012, Residence hotel Donovaly. *Abstrakty* 2012;40.
11. Kanwal F, Dulai GS., Spiegel BMR, Yee HF, Gralnek IM. A Comparison of Liver Transplantation Outcomes in the Pre- vs Post-MELD Eras *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(2):169-177.
12. Kupčová V, Szántová M, Hrušovský Š, et al. Spolupráca slovenských centier pri transplantácii pečene v IKEM Lit. 19 záz. In: *Folia Gastroenterologie a Hepatologie* 2005;3(Suppl 1):S62-S68.
13. Kupčová V, Turecký L. Zmeny niektorých sérových proteínov u pacientov po transplantácii pečene. *Trendy hepatol* 2009;1(3):21-33.
14. Laca L. Perioperačný manažment vnútrobrušných transplantácií. (Perioperative management of intraabdominal transplantations). In: Olejník Juraj a kol. *Perioperačný manuál chirurga*. Bratislava: Ebner 2002:180-197.
15. Lacková E. Transplantácia obličky. In: *Interná medicína*. 1. vyd. Bratislava: ProLitera 2013:1136.
16. Lucey MR, Carr K, Beresford T, et al. Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: A clinical cohort follow-up study. *Hepatology* 1997;25:1223-1227.
17. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the American society of transplantation. *Liver transplantation* 2013;19(1):3-26.
18. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1790-1800.
19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
20. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
21. Murray KF, Karithers RL jr. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(6):1-26.
22. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation - June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4(suppl):107S.
23. Petková Z, Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Olvecká S, Baláž J, Badinková J, Brunčák M, Purgelová A. Spontánna bakteriálna peritonitída u pacientov hospitalizovaných pre ascites 2. a 3. stupňa v koncovej nemocnici. In: *Trendy hepatol* 2012;4(1): 21-25.
24. Poynard T, Neveau S, Doffoel M, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis matched and simulated controls: 5-year survival. Multicentre group. *J Hepatol* 1999;30:1130-1137.
25. Skladaný L, Trunečka P. Výber kandidátov na transplantáciu pečene. In: Baláž P, Janek J, Adamec M. *Odbery orgánov na transplantácie*. Praha: Karolinum 2012:158-176.
26. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676.
27. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-269.
28. The Lancet. Crisis in Germany's organ transplantation system. *Lancet* 2013;381(9862):178.
29. Uhliar M, Okál M, Valky J. Transplantácia pečene v rukách anesteziológa. *Novinky v anesteziológii a intenzívnej medicíne* 2011;(18):232-234.
30. Valky J, Sýkora T, Lietavová M, Laca L, Baláž V. Prehľad odberov a štruktúra darcov orgánov v TC Banská Bystrica v rokoch 1994-1996; In: 1. slovenský transplantčný kongres s medzinárodnou účasťou - Banská Bystrica 1997; 23.
31. Valky J, Lietavová M, Sýkora T, Laca L, Lacková E. Transplantčný program v TC Banská Bystrica v roku 1998 z pohľadu darcu. In: *Košické transplantčné dni*. - Košice 1999; 37.
32. Zachar J, Skladaný L, Bachová B, Adamcová - Selčanová S. Analýza kohorty pacientov s chronickou hepatitídou C s intravenóznym užívaním drog v banskobystrickom regióne z pohľadu biopsie pečene. *Trendy hepatol* 2012;4(2):27-33.

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

HEGITO, II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: lubomir.skladany@gmail.com

MODERNÉ MR METÓDY V DIAGNOSTIKE FIBRÓZY PEČENE

René Hako¹, Ivana Haková², Pavol Kristian³, Ivana Valková³, Ivan Schréter³¹ Klinika rádiodiagnostiky a NM, UNLP a LF UPJŠ v Košiciach² Rádiodiagnostické odd. NsP Trebišov³ Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP v Košiciach**Súhrn**

V súčasnosti je možné moderné MR metódy ako sú difúzne vážené a perfúzne vážené MR techniky, MR elastografia a MR orgánovo špecifické kontrastné látky použiť na zobrazenie fibrózy pečene. Popísali sme prehľad MR techník použiteľných pre diagnostiku chronických ochorení pečene. MR zohráva stále dôležitejšiu úlohu pri diagnostike pacientov s chronickými ochoreniami pečene, bez použitia ionizujúceho žiarenia s možnosťou vytvárania multiparametrických vyšetrení.

Kľúčové slová

Fibróza pečene - cirhóza pečene - MR vyšetrenie - DWI - PWI

ADVANCED MRI METHODS FOR ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS

René Hako¹, Ivana Haková², Pavol Kristian³, Ivana Valková³, Ivan Schréter, CSc.³¹ Department of Radiodiagnosics and NM, UNLP a LF UPJŠ Košice² Department of Radiology, NsP Trebišov³ Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine UPJŠ a UNLP, Košice**Abstract**

With recent advanced MRI methods such as diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI, MR elastography and MRI organ-specific contrast agents, can now be applied to liver imaging in liver fibrosis. We will review the respective roles of these techniques for assessment of chronic liver disease. MRI plays an increasingly important role in assessment of patients with chronic liver disease because of the lack of ionizing radiation and the possibility of performing multiparametric imaging.

Key words

Liver fibrosis - liver cirrhosis - MRI - DWI - PWI

Úvod

Fibróza a cirhóza pečene vznikajú následkom dlhodobého pôsobenia komplexu procesov spôsobujúcich poškodenie hepatocytov a spúšťajúcich anatomické zmeny a reparačné procesy spôsobujúce parciálnu regeneráciu a následnú fibrotizáciu parenchýmu pečene (1). Hepatálna fibrogenéza je komplexný indukovaný dynamický patologický proces sprevádzaný nekroticko-zápalovými zmenami a aktiváciou hviezdovitých buniek s abnormálnymi depozitmi kolagénu pri zvýšenej syntéze a poklese degradácie kolagénu. Najčastejšou toxometabolickou príčinou je chronický abúzus etanolu a najčastejšou biologickou príčinou je chronická hepatitída B a C. U pacientov s abúzom alkoholu je nutné oddiferencovať cirhózu od alkoholickéj hepatitídy pre ich odlišnú prognózu a manažment (8). Hepatálna fibróza je v pokročilých štádiách spojená s vysokou incidenciou hepatocelulárneho karcinómu (HCC) (5), portálnou hypertenziou a venóznymi varixami,

ktoré sú najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s chronickým ochorením pečene (8). Zlatým štandardom v diagnostike fibrózy pečene stále ostáva invazívna ihlová biopsia pečene, ktorej reprezentatívnosť sa v posledných rokoch často spochybňuje (6). Riziká vyplývajúce z invazívnosti biopsie pečene, potreba hospitalizácie pacienta, ako aj jeho strach pred výkonom boli podnetom pre hľadanie neinvasívnych metód určenia fibrózy a cirhózy pečene. Pacienti s difúznym poškodením pečene sú diagnostikovaní a sledovaní pomocou moderných zobrazovacích rádiologických metód ako je ultrasonografia (US), tranzientná elastografia (TE), počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR). V neposlednom rade sa v diagnostike využívajú aj neinvasívne testy ako je napr. Fibrotest. Moderné metódy magnetickej rezonancie prinášajú nové spôsoby stanovenia stupňa fibrózy a hodnotenia funkcie pečene. Táto oblasť je ale stále neprebádaná a ponúka široký priestor na medicínsky výskum.

Metódy magnetickej rezonancie v stanovení fibrózy pečene

MR zohráva v stanovení chronických ochorení pečene v hepatológii a gastrointestinálnej rádiológii stále významnejšiu úlohu pre svoju neinvazivnosť a dobrú dostupnosť. Najmodernejšie MR technológie využívajú na stanovenie rozsahu chronických ochorení pečene a fibrózy metódy ako sú DWI – difúzne a perfúzne vážená (PWI) a MR elastografiu (30). MR ponúka podobne ako CT a US aj morfológické zobrazenie parenchýmu pečene s využitím rôznych gradientných echo (GRE) a rýchlych spin-echo sekvencií (FSE). T1 vážené obrazy sú vhodné na hodnotenie anatomických detailov, T2 vážené obrazy sú senzitivnejšie pri diagnostike tumorov a hodnotení cýst a hemangiómov.

Konvenčné MR vyšetrenie pečene

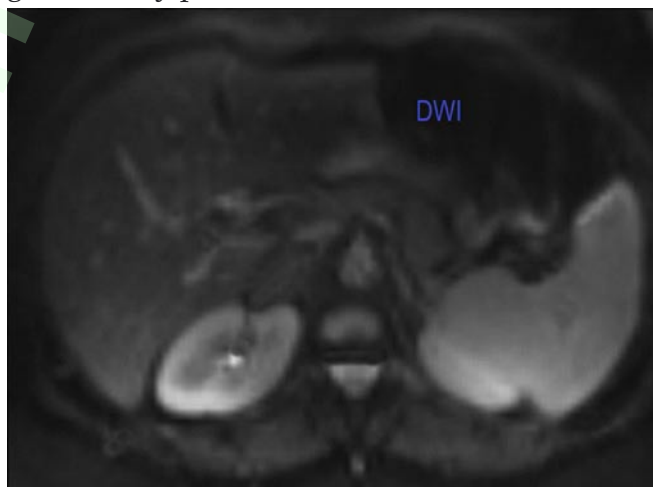
MR sa stáva významnou metódou v diagnostike pacientov s chronickou chorobou pečene. Pre diagnostiku cirhózy bolo stanovených niekoľko MR kritérií. Väčšina nálezov je ale subjektívna, závislá na hodnotiacom rádiológovi s limitovanou senzitivitou a špecificitou. Awaya stanovil kvantitatívne morfológické parametre pre diagnózu včasnej cirhózy: pomer lobus caudatus a pravého laloka pečene meraný v kontrastných MR skenoch má obmedzenú výpovednú hodnotu (senzitivita, špecificita a presnosť dosahujú 71,7%, 77,4%, a 74,2%). Pomocou MR vyšetrenia Okazaki spozoroval vyššiu frekvenciu výskytu zväčšenia lobus caudatus a dorzálneho zárezu pravého laloka pečene pri alkoholickej cirhóze pečene v porovnaní s povírusovou cirhózou (25). Za iný znak pri MR vyšetrení svedčiaci pre cirhózu pečene považujeme znak rozšíreného žlčníkového lôžka (15). Kritériom je zväčšenie pericholecystického priestoru vyplneného tukovým tkanivom, demarkovaného laterálne pri okraji pravého laloka pečene, mediálne pri laterálnom segmente ľavého laloka pečene a dorzálne tvoreného prednou hranou lobus caudatus spolu so súčasným chýbaním vizualizácie mediálneho segmentu ľavého laloka pečene v axiálnom skene. Pre MR táto metóda dosiahla senzitivitu 68%, špecificitu 98%, presnosť 80% a pozitívnu prediktívnu hodnotu (PPH) 98%.

Funkčné MR vyšetrovacie metódy

Súčasný pokročilý MR metódy využívajúce funkčné vyšetrenia DWI - techniku difúzne vážených obrazov „diffusion-weighted imaging, PWI - perfúzne vážených obrazov „perfusion-weighted imaging“ a MR elastografiu (MRE), nadobúdajú na význame.

MR využívajúce difúzne vážené obrazy (DWI)

DWI metóda je založená na inkoharentnom pohybe častíc v stanovenej jednotke objemu (voxely), ponúkajúca neinvazívne kvantifikovanie difúzie vody a mikrokapilárnej perfúzie krvi (30). DWI využíva schopnosť molekúl vody vykonávať chaotický náhodný pohyb v danom tkanive čo je možné definovať tzv. koeficientom difúzie. Krátkodobé pôsobenie magnetického gradientu spôsobí prechodnú zmenu v rezonančných frekvenciách a následné rozfázovanie protónov a pokles tranzverzálnej magnetizácie. Pôsobenie rovnakého gradientu, ale v opačnom smere, spôsobí „sfázovanie“ a nárast tranzverzálnej magnetizácie len pre stacionárne tkanivo. Pre molekuly, ktoré medzitým zmenili svoju polohu, bude opätovné sfázovanie neúplné. Tkanivá alebo oblasti tkanív so zvýšenou difúziou budú preto v difúzne vážených obrazoch (DWI) hypointenzné (obr. 1). Zobrazovanie difúzie vyžaduje veľké prídavné magnetické gradienty k tým, ktoré sa používajú na priestorové kódovanie signálu. DWI pri ktorom intenzita signálu nezávisí od smeru difúzie sa tiež označuje ako „trace-weighted“ alebo izotropickou difúziou vážený obraz, čo je ich geometrický priemer.



Obr. 1: DWI vyšetrenie heparu. MR vyšetrenie 1,5 T bez kontrastnej látky, použitá hodnota "b" bola 50 (vlastný zdroj Hako UNLP KE)

DWI nevyužíva kontrastné látky čo je výhodné pre pacientov s renálnou insuficienciou a rizikom nefrogénnej systémovej fibrózy (16). DWI akvizícia dáť využíva vysoké gradienty sekvencií s difúznymi gradientmi v troch rovinách x,y,z. Je možné použiť sekvencie so zadržaným dychom, voľným dýchaním alebo triggeringové sekvencie (30). Akvizície s voľným dýchaním alebo triggeringové akvizície majú relatívne lepšiu obrazovú kvalitu, ale za cenu dlhších akvizíčných časov (20) DWI metódy sú založené na automatickej

„apparent diffusion coefficient“ (ADC) matematickej kalkulácii ktorá využíva zhodu medzi intenzitou signálu pečene v logaritmickú škálu a najvyššej hodnoty gradientného faktora označovaného ako „b values“. Hodnota „b values“ je nastaviteľná; čím vyššia bude b hodnota tým bude pri difúzii väčšie rozfázovanie a tým bude metóda citlivejšia k lokálnemu poklesu difúzie. Pri difúzných ochoreniach pečene sa hodnota ADC vypočítava vo viacerých lokalitách pečene stanovených pomocou tzv. „regions of interest“ (ROI), okrem ľavého laloka pečene kde sa objavujú artefakty z pohybu srdca.

Mnoho štúdií poukázalo že ADC parametrická mapa cirhotickej pečene je nižšia ako pri zdravej pečeni (30). Koinuma v roku 2005 dokázal významnú negatívnu koreláciu medzi hepatálnou ADC mapou a skóre fibrózy s využitím nízkej hodnoty „b value“ (128 s/mm^2). Výsledky ADC však nekorelovali so stupňom zápalovej reakcie v parenchýme pečene. Lewin v roku 2007 hodnotil úlohu DWI s využitím „b value“ medzi $400\text{--}800 \text{ s/mm}^2$ a výsledky ADC komparoval s FibroScanom a sérovými markermi s využitím veľkej vzorky pacientov s CHC ($n = 54$ a 20 zdravých jedincov) s výsledkom excelentnej výpovednej hodnoty DWI metódy pre predikciu stredne závažnej a závažnej fibrózy pečene. Pacienti so stredne závažnou a ťažkou fibrózou mali ADC hodnoty nižšie so zníženým stupňom mobility vody v pečeni ako pacienti bez fibrózy a s miernym stupňom fibrózy (F0 alebo F1), kde hodnoty predstavovali: 1.10 ± 0.11 verus 1.30 ± 0.12 verus $1.44 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Pre rozlíšenie pacientov s fibrózou štádia F3 alebo F4 od F0 alebo F2 dosahovali hodnoty AUC 0.92 pre DWI, 0.92 pre FibroScan, 0.79 pre FibroTest, a 0.86-0.87 pre ostatné krvné testy. Sensitivita, špecificita, pozitívna prediktívna hodnota a negatívna prediktívna hodnota dosiahli 87%, 87%, 72%, a 94%, pre stanovenie diagnózy pokročilej fibrózy a cirhózy pečene (F3-F4) s použitím ADC do $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dokázal sa aj významný vzťah medzi ADC a zápalovým skóre a predpokladá sa aj možný vplyv steatózy pečene na výsledný ADC meraní. Girometti v roku 2008 publikoval nízke hodnoty ADC cirhotickej pečene v porovnaní so zdravou populáciou, kde AUC dosahovalo 0.93, sensitivita 89.7% a špecificita 100% pre diagnózu cirhózy s použitím „b values“ v rozsahu od 0-150 do $250\text{--}400 \text{ s/mm}^2$. ADC sa ukazuje ako prediktor fibrózy 1. štádia a vyššej so senzitivitou 88.5% a špecificitou 73.3% a stupňom inflamácie gradingu 1 a viac so senzitivitou 75% a špecificitou 78.6% (30). Iná štúdia pouká-

zala na pokles ADC pri významnej a závažnej fibróze s použitím „b values“ 500 s/mm^2 a vyššej (30) s najvyššou koreláciou s $b = 700 \text{ s/mm}^2$. Mechanizmus reštrikcie difúzie u pacientov s chronickým ochorením pečene nie je úplne objasnený a je pravdepodobne multifaktoriálny a závisí od nárastu fibrózneho tkaniva v pečeni, ktoré je chudobné na protóny a sekundárne spôsobujúce pokles krvného kapilárneho prietoku.

Do porovnávateľnú diagnostickú hodnotu ADC a normalizovaného hepatálneho ADC s využitím sleziny ako referenčného orgánu pre predikciu diagnózy hepatálnej fibrózy a cirhózy pri rôznych chronických ochoreniach pečene. Normalizované hepatálne ADC definoval ako pomer hepatálneho ADC a ADC sleziny. Hepatálne ADC zlyhalo v rozoznávaní stupňov hepatálnej fibrózy F0 - F4. Významný rozdiel nameraný pri normalizovanom ADC medzi kontrolnou vzorkou a štádiami fibrózy F2-F3 a cirhózou F4 a medzi F1 a F4. ROC analýza ukázala lepšie výsledky pre normalizované ADC v porovnaní s hepatálnou ADC pre detekciu štádia $F \geq 2$ (AUROC 0.864 verus 0.655; $p = 0.013$) a štádia $F \geq 3$ (0.805 verus 0.689; $p = 0.015$) a bez diferencie v stanovení F4 štádia (0.935 vs 0.720; $p = 0.185$). Normalizované ADC malo vyššiu reprodukovateľnosť ako hepatálne ADC (priemerný koeficient variácie 3.5% verus 12.6%). Normalizované ADC je vhodná metóda na stanovenie stupňa fibrózy pečene za predpokladu využitia DWI so zadržaným dychom (9).

Kovač porovnával diagnostický prínos DWI a tranzientnej elastografie (TE) pri hodnotení stupňa fibrózy pri chronickej cholestatickej chorobe pečene v porovnaní s biopsiou. Vypočítal ADC v šiestich lokalitách pečene so senzitivitou $b=0, 50, 200, 400$ a 800 s/mm . Priemerné ADC hodnoty pre $b=0\text{--}800 \text{ s/mm}$ boli významne rozdielne pre F1 verus $\geq F2$ ($p < 0.05$) a F2 verus F4, ale medzi skupinami F2 a F3 neboli pozorované rozdiely v meraniach. Pre predikciu $\geq F2$ a $\geq F3$ hodnoty krivky ROC dosahovali 0.868 a 0.906 pre DWI MR a 0.966 a 0.960 pre TE. Sensitivita a špecificita dosiahla 90.9% a 89.3% pre $\geq F2$ (ADC ≤ 1.65), a 92.3% a 92.1% pre $\geq F3$ (ADC ≤ 1.63). Segmentálne ADC variácie boli menšie pre F4 (CV = $9.54 \pm 6.3\%$). DWI MR a TE je možné použiť pri diagnostike fibrózy pečene, kde má ale TE vyššiu výpovednú hodnotu (19).

Perfúzne-vážené MR (PWI)

Perfúzia pečene je hodnotená pomocou sledovania vychytávania a vyplavovania („washout“) gadolíniovej kontrastnej látky s využitím vysoko

rozlišovacích T1 vážených obrazov. Perfúzne vážené MR vyšetrenie pečene je možné použiť pre kvantifikáciu perfúzie celej pečene s možnosťou opakovania vyšetrenia podľa potreby, napríklad po liečbe. Opatrnosť si ale vyžaduje riziko možného vzniku nefrogénnej systémovej fibrózy u pacientov so závažnou renálnou dysfunkciou (16). Perfúzne vážené obrazy využívajúce 2D akvizície limitované na jednotlivé axiálne rezy majú vysoké temporálne rozlíšenie a sú schopné zobrazit celú pečeň (30). Prvá z troch akvizícií sa vykonáva pred intravenóznym podaním kontrastnej látky, obyčajne 10 ml gadopentetát dimegluminu (Magnevist, Bayer HealthCare) alebo 10 ml gadobenát dimegluminu (MultiHance, Bracco Diagnostics). Približne 36-40 koronálnych rezov zhotovujeme každých 3-5 sekúnd v závislosti na veľkosti pečene. Obrazy sa generujú najprv počas zadržaného dychu a následne počas voľného dýchania s celkovým akvizíčným časom vyšetrenia 3-5 minút.

S využitím merania ROI v tkanivách záujmu sa získavajú hodnoty intenzity signálu (SI) a časové krivky. ROI umiestňujeme do oblasti hlavnej portálnej vény, proximálnej abdominálnej aorty a parenchýmu pečene. Pre zjednodušenie perfúznej kvantifikácie bola lineárna závislosť medzi hodnotou nameraného SI a koncentráciou gadolína stanovená ako rozsah predpokladanej koncentrácie v pečeni a krvi vychádzajúcej z koncentrácií nameraných v laboratóriu in vivo a in vitro (3).

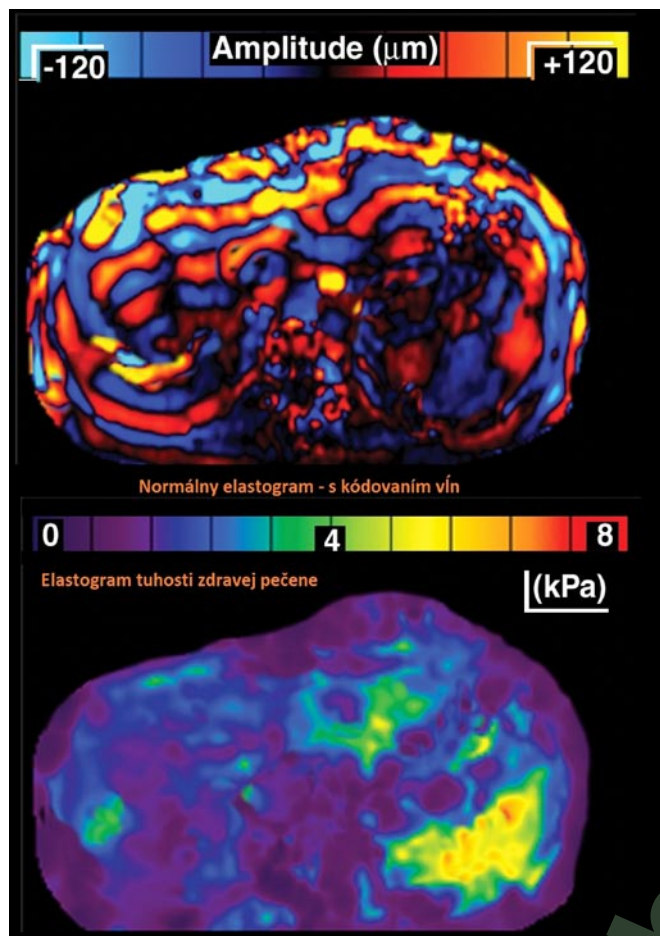
Fibróza a cirhóza pečene je sprevádzaná sekundárnou alteráciou hepatálnej perfúzie spojenej s endoteliálnou defenestráciou a ukladaním kolagénu v Dissových priestoroch. Van Beers dokázal zvýšené hepatálne MTT (mean transit time) s použitím nízkomolekulárnej kontrastnej látky a znížený distribučný hepatálny objem s použitím vysokomolekulárnej kontrastnej látky, čo korelovalo s ukladaním kolagénu v parenchýme pečene. Annet v roku 2007 poukázal na alteráciu arteriálneho, portálneho prietoku a celkovej hepatálnej perfúzie s obrazom zvýšenia MTT pri cirhotickej pečeni v porovnaní s necirhotickou. Poukázal aj na koreláciu medzi závažnosťou ochorenia pomocou Child-Pughovej klasifikácie a stupňom portálnej hypertenzie. V prospektívnej štúdií sledujúcej perfúzne parametre bol pozorovaný vzostup arteriálneho prietoku, MTT, a distribučného objemu a pokles portálneho venózneho prietoku u pacientov s pokročilou fibrózou a cirhózou (10). Distribučný objem, MTT, a arteriálny prietok mali najlepšiu sensitivitu (76.9-84.6%) a špecificitu (71.4-78.5%) v stano-

vení pokročilej fibrózy pečene v komparácii s biopsiou. Vzrastajúci distribučný objem pri cirhóze môže súvisieť so stúpajúcim intersticiálnym objemom a vzostup MTT má súvislosť s kumuláciou kolagénu v extracelulárnom Dissovom priestore, čo spôsobuje reštrikciu difúzie malých častíc.

MR elastografia pečene (MRE)

MRE je moderná MR zobrazovacia metóda určená na kvantitatívne stanovenie elastických vlastností parenchýmu pečene (30). Tkanivo zdravej ľudskej pečene je veľmi jemné, kvalitou porovnateľné s podkožným tukovým tkanivom. Fibroticky a cirhoticky zmenená pečeň je na pohmat tuhá a tvrdá. Elasticita parenchýmu pečene silne koreluje so stupňom hepatálnej fibrózy a stúpajúcou vaskulárnou rezistenciou a portálnym venóznym tlakom. Na podklade tejto znalosti bola vyvinutá metóda merania elasticity parenchýmu pečene MRE vhodná na stanovenie stupňa fibrózy pečene. MRE využíva tri fázy vyšetrenia: v prvom kroku dochádza ku generovaniu mechanických vln prechádzajúcich tkanivom záujmu, v druhom kroku pohyby častíc spôsobujú propagáciu vln zachytávaných špeciálnymi MR technikami s využitím oscilácie senzitivných gradientov. V treťom kroku sa rekonštruujú pomocou inverzného algoritmu kvantitatívne mapy mechanických zmien v tkanive pečene. MRE môže byť implementovaný v štandardnom MR systéme inštaláciou prístroja na generáciu mechanických vibrácií v pečeni pod MR kontrolou a inštaláciou špeciálnej MRE pulznej sekvencie a softwaru pre postprocessing a generovanie MRE obrazov tzv. MRE elastogramov (obr. 2). Vibrácie o frekvencii 40-90 Hz sú v abdomene generované pomocou zdroja nízko-frekvenčných vln. Vlny sa zobrazujú v modifikovaných tzv. phase-contrast MR pulzných sekvenciách. Čas do zobrazenia trvá pod 15 sekúnd pri použití paralelných akvizíčných techník počas zadržaného dychu pacienta. Prírastkový zobrazovací čas je malý, preto MRE môže byť bez problémov súčasťou štandardného MR protokolu. Multicentrické klinické štúdié stanovili MRE ako vhodnú metódu na diagnostiku hepatálnej fibrózy (12).

MRE meria tuhosť pečene, ktorá stúpa so závažnosťou stupňa fibrózy. V Yinovej štúdií tzv. „receiver operating characteristic“ (ROC) analýza ukázala s hraničnou tuhosťou 2.93 kPa, sensitivitu metódy 98% a špecificitu 99% pri detekcii fibrózy pečene (34). ROC analýza dokázala, že MRE môže rozlišovať medzi sebou strednú (štádiá 0 a 1) a ťažkú fibrózu pečene (štádiá 2-4) so



Obr. 2: MR elastografia. Elastogram pečene s kódovaním vln (horný obrázok) a mapou tuhosti parenchýmu (dolný obrázok) (vlastný zdroj Hako KE)

sensitivitou 86% a špecificitou 85%. Tuhosť pečene nie je ovplyvnená výskytom steatózy pečene (34). Iná štúdia porovnávala MRE a ultrazvukovú tranzientnú elastografiu (FibroScan) u 141 pacientov s chronickým ochorením pečene, kde MRE mala 94% a FibroScan 84% diagnostickú presnosť. Sensitivita MRE pre $\geq F2$ podľa METAVIR bola 98%, pre $\geq F3$ 95% a pre $F4$ 100% (12). Prítomnosť ascitu a obezity môže mať za následok zlyhanie FibroScanu, na výsledky MRE má však len minimálny vplyv (29). Výhodou MRE je komplexný pohľad na celú pečeň, čo rieši problém nereprezentatívnej vzorky pri biopsii pečene a vzorkového objemu pri FibroScane (29). Sledovanie pacientov s chronickou chorobou pečene preukázalo koreláciu medzi MRE tuhosťou sleziny a pomocou biopsie určeným štádiom hepatálnej fibrózy. Príčinou tejto korelácie je portálna hypertenzia zvyšujúca tuhosť sleziny a zvýšenie pulzného tlaku. Ak sa tento vzťah potvrdí je predpoklad, že MRE bude môcť neinvazívne stanoviť hodnotu portálneho venózneho tlaku.

Ichikawa hodnotil diagnostickú výpovednú hodnotu 1,5-T MRE pre staging hepatálnej

fibrózy u 114 pacientov s chronickou hepatítidou C a porovnával výsledky so sérovými markermi fibrózy a biopsiou určenými štádiami $F0 - F4$. Výsledky ROC analýzy ukazujú vzostup tuhosti parenchýmu pečene v závislosti od štádia fibrózy: $F0$, 2.10 ± 0.10 kPa; $F1$, 2.42 ± 0.29 kPa; $F2$ 3.16 ± 0.32 kPa; $F3$ 4.21 ± 0.78 kPa; a $F4$ 6.20 ± 1.08 kPa. Priemerné hodnoty AUROC pre selekciu typov fibrózy boli: $\geq F1$ 0.984 (95% confidence interval 0.933-0.996), $\geq F2$ 0.986 (0.956-0.996), $\geq F3$ 0.973 (0.935-0.989) a pre $\geq F4$ 0.976 (0.945-0.990). Lepšie výsledky ako sérové markery dosiahla MRE (14).

Wang Y. porovnával prediktívnu hodnotu MRE a DWI pri stanovení fibrózy pečene a chronickej hepatitídy u 76 pacientov s chronickou chorobou pečene. Analýza ROC ukázala väčšiu schopnosť MRE v porovnaní s DWI rozoznať $\geq F2$ od $\geq F3$, a od cirhózy pečene ($\geq F4$), so signifikantnými diferenciami AUC ($p = 0.003$, $p = 0.001$, a $p = 0.001$). Vyššia senzitivita a špecificita bola pozorovaná pri predikcii fibrózy u MRE kde pre $\geq F2$ (91% a 97%), $\geq F3$ (92% a 95%), a $F4$ (95% a 87%) v porovnaní s DWI (pre $\geq F2$ 84% a 82%, pre $\geq F3$ 88% a 76%, a pre $F4$ 85% a 68%). Hodnoty tuhosti pečene pri MRE stúpali so závažnosťou fibrózy. Vzťah medzi hodnotami apparentného difúzneho koeficientu (ADC) a štádiami fibrózy sa nepotvrdil. MRE má teda vyššiu schopnosť predikcie v diferenciácii štádií fibrózy pečene ako metóda DWI (33). Neskôr Wang Q. B. v meta-analýze hodnotil prediktívnu hodnotu MRE a DWI metód v stanovení stupňa hepatálnej fibrózy. Prehodnotil 41 štúdií, kde len 14 štúdií vyhovovalo kritériám meta-analýzy pre MRE (5 štúdií) a pre DWI (10 štúdií). Hodnotil senzitivitu a špecificitu a ich 95% „confidence interval“ (interval významnosti - CIs), z ktorého boli derivované odds pravdepodobnosti (DOR), stupeň pozitívnej pravdepodobnosti (PLR), negatívnej pravdepodobnosti (NLR), a súčty hodnôt ROC (sROC). MRE, dosahovala senzitivitu, špecificitu, DOR, PLR, NLR, a AUROC (s 95% CIs) pre staging $F0 \sim F1$ verzus $F2 \sim F4$ a $F0 \sim F2$ verzus $F3 \sim F4$ hodnoty 0.94 (0.81-0.98), 0.95 (0.87-0.98), 20 (7-57), 0.06 (0.02-0.22), 317 (55-1,796), 0.98 (0.97-0.99) a 0.92 (0.85-0.96), 0.96 (0.91-0.98), 21 (10-45), 0.08 (0.04-0.16), 251 (103-609), a 0.98 (0.96-0.99), a hodnoty pre DWI dosahovali 0.77 (0.71-0.82), 0.78 (0.69-0.85), 3 (2-5), 0.30 (0.22-0.40), 12 (6-21), 0.83 (0.79-0.86) a 0.72 (0.60-0.81), 0.84 (0.77-0.89), 5 (3-7), 0.34 (0.23-0.50), 13 (6-29), a 0.86 (0.83-0.89). Štúdia ukázala, že MRE má signifikantne vyššiu výpovednú hodnotu ako DWI s využitím indikátorov ($P < 0.05$) (32).

Limitácie MR metód

Hlavnou všeobecnou limitáciou je dostupnosť MR metód. Niektoré z metód ako napríklad MRE sú stále limitované na niekoľko centier a ich rozšírenie v praxi je pomalé a závisí hlavne na dostupnosti a získaní dostatočných štatistických dát.

Kvalita DWI obrazu vyžaduje hlavne vyššie magnetické polia využívané pri vyšetreniach. Použitie rôznych sekvencií a metód ako aj hardwaru sťažuje porovnanie jednotlivých štúdií medzi sebou a stále platí, že DWI metóda vyžaduje spresnenie šandardizácie metódy (30). V neposlednom rade depozity tukového tkaniva a železa môžu alterovať meranie difúzie. Iné faktory ako pohyb srdca limitujú zhodnotenie ľavého laloka pečene a respiračné pohyby postihujú hodnoty ADC v pravom laloku, čo vyžaduje využívať techniku zadržaného dychu ktorá je zaťažovaná vyšším percentom pohybových artefaktov.

PWI metóda podobne ako pri DWI štúdiách selekcia parametrov a perfúzných modelov je rôzna pri rôznych typoch štúdií, čo limituje porovnanie výsledkov perfúzne vážených obrazov v jednotlivých štúdiách. Automatická analýza perfúzie so špeciálnym softwarom môže tento problém vyriešiť.

Najčastejšou príčinou zlyhania MRE je prítomnosť depozitov železa v parenchýme pečene, čo spôsobuje nízky signál pečene. Alternatívne MRE pulzné sekvencie umožnia odhaliť tento problém.

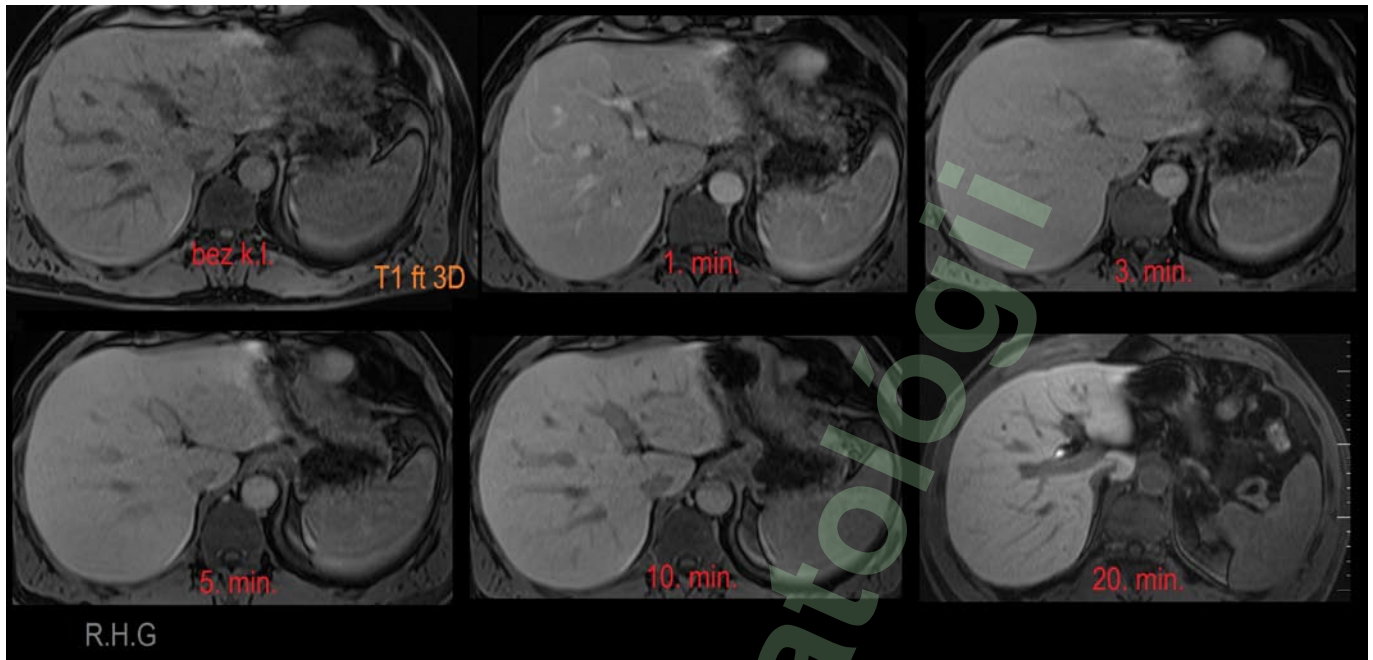
Kontrastné MR metódy využívajúce Gd-EOB-DTPA na stanovenie stupňa hepatálnej fibrózy

V histórii MR vyšetrovacích metód zohrávala a zohráva dôležitú úlohu extracelulárna kontrastná látka na báze gadolína bežne využívaná na stanovenie ložiskových lézií a ich charakteristiky s využitím sledovania vaskularizácie ložísk. Väčšina gadolíniových kontrastných látok má silný paramagnetický účinok skracujúci T1 a T2 tkanivový relaxačný čas. Biodistribúcia ich delí na čisto extracelulárne kontrastné látky a kombinované extracelulárne látky s organošpecifickou komponentou. Cheláty gadolína sú dostupné v rôznych molekulách. Extracelulárna gadolíniová kontrastná látka, ako je gadopentetát dimeglumin (Magnevist, Bayer HealthCare), sa používa v praxi už viac ako 20 rokov, je analógom k jódovej kontrastnej látke používanej pri CT vyšetreniach (27). Medzi selektívne organošpecifické hepatocytárne kontrastné látky patrí aj mangafodipir trisodium (Mn-DPDP) na báze mangánu a retikuloendoteliálne (RES) kontrastné látky obsahujúce oxid železa selektívne sa inkorporujúce do Kupfferových buniek. Kombinované extracelulárne a hepatobiliárne kontrastné látky na báze gadolína priniesli možnosť sledovať hepatocelulárne funkcie a charakteristiku vaskularizácie

lézií. Dostupné sú kombinované kontrastné látky vyvinuté na diagnostiku ložiskových zmien pečene, gadobenate dimeglumin (MultiHance, Bracco) a gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamin-pentaacetická kyselina (Gd-EOB-DTPA), známa ako "gadoxetate disodium" (Primovist, Bayer Schering Pharma). Cirhotická pečeň dokáže modulovať MR obraz, čo sťažuje interpretáciu výsledkov v porovnaní s necirhotickou zdravou pečeňou.

Farmakokinetika a farmakodynamika Gd-EOB-DTPA pri cirhóze pečene

U pacientov s včasnou a dobre kompenzovanou cirhózou je farmakokinetika aj farmakodynamika molekuly Gd-EOB-DTPA identická s necirhotickou pečeňou. T1-relaxivita Gd-EOB-DTPA je vyššia v porovnaní s bežnými extracelulárnymi kontrastnými látkami. Intrahepatocytárna T1 relaxivita je približne o 50% vyššia pre reverzibilnú interakciu s proteínmi (27). Pri pokročilej alebo dekompenzovanej cirhóze sa môžu vyskytnúť tri podstatné zmeny správania sa molekuly. Typické je oslabené a oneskorené parenchýmové vysycovanie pomocou Gd-EOB-DTPA, oslabená a oneskorená biliárna exkrécia a predĺžené krvné vaskulárne poolovanie v podobe vysycovania ciev tzv. "blood pool" efekt Gd-EOB-DTPA (7). Vysycovanie parenchýmu pečene po 10. minúte signifikantne stúpa (86.3%, $P < 0.001$) a stabilizuje sa v 20 minúte (86.5% po 20 minúte $P = 0.223$) (31) (obr. 3). V porovnaní so zdravou pečeňou, cirhotická pečeň môže mať oslabené vysycovanie v organošpecifickej hepatocytárnej fáze vyšetrenia pomocou Gd-EOB-DTPA a vrchol krivky vysycovania je posunutý. Vrchol vysycovania pri zdravej pečeni dosahuje v 20. minúte (11), vrchol pri cirhotickej pečeni dosahuje kontrastná látka v 40. minúte a neskôr. Pri zdravej pečeni Gd-EOB-DTPA prechádza do žlčových ciest, kde intraluminálne enhancuje. Intraluminálne sa kontrastná látka objavuje už v 5. minúte po aplikácii kontrastnej látky intravenózne (7). Tento enhancement závisí od vychytávania molekuly hepatocytmi s následnou exkréciou do biliárneho systému. Alterované vychytávanie Gd-EOB-DTPA hepatocytmi a následné vylučovanie do žlče pri cirhóze pečene znižuje intenzitu signálu v žlčových cestách (22). Maximálna signálová intenzita biliárnych ductov dosiahla maximum v 30. min po podaní Gd-EOB-DTPA (28). Gd-EOB-DTPA je prínosné aj pre kontrastnú MR cholangiografiu (MRC) u pacientov so zdravou pečeňou. Intenzívny signál hlavného žlčovodu sa objavuje pri zdravej pečeni 5-15 minút od podania Gd-EOB-DTPA (7), vrchol intenzity signálu môže byť u cirhotikov posunutý. Použitie Gd-EOB-DTPA u cirhotikov pre MRC je nevhodné.

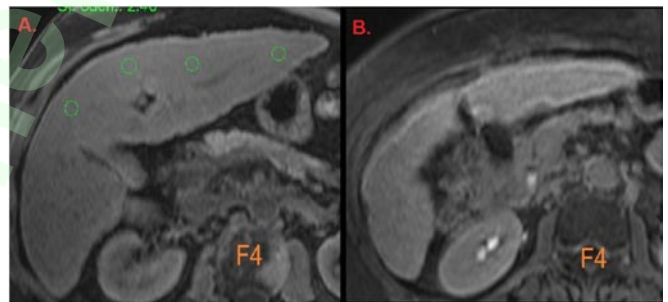


Obr. 3: Multifázové Gd-EOB-DTPA MR vyšetrenie pečene. T1 vážené 3D FS MR obrázky vytvorené na 1,5 T MR prístroji, nekontrastná fáza a fázy s použitím Gd-EOB-DTPA kontrastnej látky v 1., 3., 5. minúte a v organošpecifických 10. a 20. minúte u pacienta s chronickou hepatitídou C (vlastný zdroj)

Fibróza a cirhóza pečene

Normálny zdravý parenchým pečene je homogénny výrazne hyperintenzný v hepatocytárnej fáze. Cirhotická pečeň má variabilný charakter vysycovania a homogenity parenchýmu. Pri pokročilej alebo dekompenzovanej cirhóze pečene dochádza k redukcii hepatocelulárneho vychytávania Gd-EOB-DTPA, kde má pečeň jednoliaty obraz; cievy, parenchým aj žlčové cesty majú podobný intermediárny signál (obr. 4). Pri včasnej a kompenzovanej cirhóze je zachované hepatocelulárne vychytávanie Gd-EOB-DTPA, parenchým je hyperintenzívny, heterogénny, nehomogénny. Heterogenita je spojená s tvorbou nodulácií a zmenami signálovej intenzity s obrazom siete hypodenzných fibrotických jaziev, ktoré môžu mať charakter jemných, hrubých, nodulárnych alebo konfluujúcich formácií (7).

Pri fibróze a cirhóze sa zobrazuje mriežkovitá distribúcia fibrotických sept v blízkosti hepatocelulárnych nodulácií v parenchýme. Pretože fibrotické septá neobsahujú hepatocyty, zobrazujú sa ako hypointenzívne v hepatocytárnej organošpecifickej fáze vyšetrenia. V závislosti od hrúbky a denzity fibrotických sept sa môžu zobrazovať ako jemné alebo hrubé retikulácie (7). Konfluujúca fibróza môže byť difúznej alebo fokálnej distribúcie spojená s atrofiou parenchýmu a kapsulárnou retrakciou, najčastejšie lokalizovanou v prednom a mediálnom segmente pečene (2). Fokálna fibróza vytvára tzv. "maselike" fenomén ktorý si je možné zameniť s HCC. Po podaní extracelulárnej gadolíniovej kontrastnej látky je oneskorené vysycovanie fibrotických línií



Obr. 4: Kompensovaná a dekompenzovaná cirhóza v Gd-EOB-DTPA MR obraze. Kompensovaná (A) a dekompenzovaná (B) cirhóza pečene (F4) u pacienta s chronickou hepatitídou C v T1 váženom MR obraze s použitím Gd-EOB-DTPA v 20. minúte. Hypodenzné areály a retikulácie svedčia pre fibrózne septá nevychytávajúce Gd-EOB-DTPA. Cievy sú hypointenzné pre vychytávanie látky hepatocytmi a s jej následnou exkréciou do hepatobiliárneho a renálneho systému. Pri dekompenzovanej cirhóze sú cievy strednej intenzity pre pokles vychytávania kontrastnej látky hepatocytmi. Prítomné je zvýšené vylučovanie obličkami a pokles vylučovania do biliárneho systému (vlastný zdroj Hako KE)

typické v MR obraze, čo ale neplatí pre Gd-EOB-DTPA v hepatocytovej fáze, kde sú fibrotické línie hypointenzívne a okolité masy hepatocytov hyperintenzívne (4).

Nojiri porovnával biopticky verifikované stupne fibrózy pečene F0 – F4 s nameranou signálovou intenzitou (SI) pomocou ROI v hepatobiliárnej fáze 1,5 T MR vyšetrenia u 149 pacientov s HCV infekciou. Použil 4 metódy: 1. Relatívny enhancement (RE): (postkontrastná intenzita signálu (SI) – ne-

kontrastná IS)/ nekontrastná IS. **2.** Pomer IS pečene a intervertebrálneho disku (LI): pokontrastné (SI pečene/SI disku)/nekontrastné (SI pečene/SI disku). **3.** Pomer IS pečene a svalu (LM): postkontrastné (SI pečene/SI svalu)/nekontrastné (SI pečene/SI svalu). **4.** Pomer SI pečene a sleziny (LS): postkontrastné SI (SI pečene/SI sleziny)/nekontrastné SI (SI pečene/SI sleziny). Porovnával skupiny F0-F1 verus F2-F4 alebo F0-F2 verus F3-F4 alebo F0-F3 verus F4, hodnota LI v 25. minúte (LI25) mala najvyššiu AUROC (0.88, 0.87, 0.87) pre stanovenie stupňa fibrózy u pacientov s chronickou hepatitídou C (23).

Chen pomocou dynamického kontrastného MR vyšetrenia (DCE-MR) s Gd-EOB-DTPA porovnával tri skupiny pacientov podľa METAVIR. Použil dva modely na meranie hodnôt DCE-MRI, dvojitý jednopartmentový vstupný model s meraním arteriálneho toku (Fa), portálneho venózneho toku, celkového hepatálneho toku, arteriálnej frakcie (ART), distribučného objemu a priemerného tranzitného času. Našiel 4 významné rozdiely medzi necirhotickou

pečeňou a miernou fibrózou pečene. Najlepším prediktorom bol arteriálny tok Fa (AUROC: 0,701). DCE-MR s využitím Gd-EOB-DTPA je neinvazívna metóda merajúca viaceré perfúzne parametre, ktoré korelujú so stupňom fibrózy pečene (13).

Kobayashi odhalil incidenciu a stupeň intrahepatálnej periportálnej zvýšenej intenzity (PHI) v hepatobiliárnych fázach Gd-EOB-DTPA MR vyšetrenia pri rôznych hepatobiliárnych ochoreniach. Definoval 4 stupne PHI. Hodnotil stupeň vysycovania (ER) v oblasti PHI a parenchým pečene s PHI a bez PHI. PHI pozoroval v 2.7 % pacientov s ochorením pečene, u zdravých pacientov sa ale neobjavuje vôbec. Výskyt PHI pri cirhóze dosahuje 3.1 %, pri chronickej hepatitíde 1.0 %, primárnej biliárnej cirhóze 12.5 %, idiopatickej portálnej hypertenzii 33.3 %. Hodnoty ER pri PHI a podkladový parenchým pečene dosahovali 3.92 a 2.48 ($p = 0.0002$). Nebol významný rozdiel medzi ER pre oblasť PHI a ER podkladového parenchýmu pečene pri necirhotických heparoch kontrolnej vzorky bez PHI (18).

Literatúra

1. Anthony PP et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology* 1978;31: 395-414.
2. Baron RL et al. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging-opportunities and pitfalls. *RadioGraphics* 2001;21:117-132.
3. Bokacheva L et al. Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;57:1012-1018.
4. Brancatelli G et al. Arterially enhancing liver lesions: significance of sustained enhancement on hepatic venous and delayed phase with magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2007;31:116-124.
5. Bruix J et al. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
6. Colloredo G et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology* 2003;39:239-244.
7. Cruite I et al. Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 2, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Cirrhotic Liver. *American Journal of Roentgenology* 2010;195:29-41.
8. De Franchis R et al. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2005;43:167-176.
9. Do RGK et al. Diagnosis of Liver Fibrosis and Cirrhosis With Diffusion-Weighted Imaging: Value of Normalized Apparent Diffusion Coefficient Using the Spleen as Reference Organ. *American Journal of Roentgenology* 2010;195:671-676.
10. Hagiwara M et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging-initial experience. *Radiology* 2008;246:926-934.
11. Hamm B et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995;195:785-792.
12. Huwart L et al. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *European Radiology* 2008;18:2535-2541.
13. Chen BB et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *European Radiology* 2012;22:171-180.
14. Ichikawa S et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 2012;11(4):291-297.
15. Ito K et al. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999;211(3):723-726.
16. Kanal E et al. ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices. *American Journal of Roentgenology* 2007;188:1447-1474.

17. Kim H et al. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three-point IDEAL. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;59:521-527.
18. Kobayashi S et al. Intrahepatic periportal high intensity on hepatobiliary phase images of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: imaging findings and prevalence in various hepatobiliary diseases. *Japanese Journal of Radiology* 2013;31(1):9-15.
19. Kovač JD et al. Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases. *European Journal of Radiology* 2012;81:2500-2506.
20. Kwee TC et al. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breath-hold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;28:1141-1148.
21. Lewin M et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:658-665.
22. Nilsson H et al. Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009;29:1323-1331.
23. Nojiri S et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in HCV-infected patients using EOB-MR imaging. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013 doi: 10.1111/jgh.12181.
24. Noworolski MS et al. Liver Steatosis: Concordance of MR Imaging and MR Spectroscopic Data with Histologic Grade. *Radiology* 2012;264:88-96.
25. Okazaki H et al. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *American Journal of Roentgenology* 2000;175(6):1677-1681.
26. Qayyum A et al. MRI Steatosis Grading: Development and Initial Validation of a Color Mapping System. *American Journal of Roentgenology* 2012;198(3):582-588.
27. Ringe I et al. Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver. *American Journal of Roentgenology* 2010;195:13-28.
28. Takao H et al. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *European Journal of Radiology* 2011;77(2):325-329.
29. Talwalkar JA et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332-342.
30. Taouli B et al. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *American Journal of Roentgenology* 2009;193:14-27.
31. Van Kessel CS et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterisation. *European Radiology* 2012;22(10):2153-2160.
32. Wang QB et al. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2012;56(1):239-247.
33. Wang Y et al. Assessment of Chronic Hepatitis and Fibrosis: Comparison of MR Elastography and Diffusion-Weighted Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2011;196:553-561.
34. Yin M et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:1207-1213.

VPLYV POLYMORFIZMU GÉNU IL28B A VYBRANÝCH PROGNOTICKÝCH FAKTOROV NA ÚSPEŠNOS INTERFERÓNOVEJ LIEBY CHRONICKEJ HEPATITÍDY B

Ivana Valková¹, Pavol Kristian¹, Ivan Schréter¹, Viera Habalová², Hana Hermanová², Lucia Klimčáková², Jozef Židzik², Ladislav Virág¹, Vladimír Novák³

¹Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP, Košice

²Ústav lekárskej biológie, LF UPJŠ, Košice

³Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského v Bratislave

Súhrn

Cieľ práce: Cieľom tejto práce bolo stanoviť jednotlivé prognostické faktory a vyšetriť polymorfizmy génu IL28B v súbore pacientov s chronickou hepatitídou B a overiť ich možnú súvislosť s úspešnosťou interferónovej liečby.

Metodika: Vyšetřili sme celkovo 59 pacientov s chronickou hepatitídou B, ktorí boli liečení pegylovaným interferónom. U každého pacienta boli sledované vybrané prognostické faktory a to: vek, pohlavie, rasa, prítomnosť komorbidít, HBeAg status a vyšetřené jednonukleotidové polymorfizmy (SNPs) rs12979860 (CC vs CT & TT) a rs8099917 (TT vs TG & GG) génu IL28B. Prognostický význam jednotlivých sledovaných faktorov bol hodnotený vo vzťahu k poklesu virémie (pokles HBV DNA pod 2 000 IU/ml) 6 mesiacov od začiatku liečby (V6M), na konci terapie (V12M) a 6 mesiacov po skončení terapie (SVR).

Výsledky: Z celého sledovaného súboru dosiahlo virologickú odpoveď 12 mesiacov od začiatku terapie 45,8% pacientov, pričom u HBeAg pozitívnych pacientov sme zaznamenali 36,4% úspešnosť liečby a u HBeAg negatívnych to bolo 47,9%. Ako prediktívny faktor virologickej odpovede pred liečbou sa potvrdilo len mužské pohlavie 6 mesiacov od začiatku terapie ($p=0,009221$) a HBeAg negativita 6 mesiacov od začiatku terapie ($p=9,55 \times 10^{-7}$) a na konci terapie ($p=0,002625$), avšak žiaden z faktorov sa neukázal štatisticky významný na dosiahnutie SVR. V nami sledovanom súbore sa prognosticky priaznivá alela TT polymorfizmu rs8099917 vyskytovala u 59,3% pacientov a prognosticky priaznivá alela CC polymorfizmu rs12979860 u 38,9% pacientov. Ani u jedného sledovaného polymorfizmu sme nepotvrdili jeho vplyv na dosiahnutie virologickej odpovede.

Záver: Polymorfizmus IL28B sa v súčasnosti považuje za jeden z najsilnejších prediktorov virologickej odpovede na interferónovú liečbu hepatitídy C. V našej štúdií sme však nepotvrdili význam a prediktívnu hodnotu vyšetřenia SNPs génu IL28B u pacientov s chronickou hepatitídou B.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída B - pegylovaný interferón - prognostické faktory - IL28B

EFFECT OF IL28B GENE POLYMORPHISM AND SELECTED PROGNOSTIC FACTORS FOR THE SUCCESS OF INTERFERON TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B

Ivana Valková¹, Pavol Kristian¹, Ivan Schréter¹, Viera Habalová², Hana Hermanová², Lucia Klimčáková², Jozef Židzik², Ladislav Virág¹, Vladimír Novák³

¹Department of infectology and travel medicine, Faculty of medicine UPJŠ and UNLP, Košice

²Department of medical biology, Faculty of medicine UPJŠ, Košice

³Faculty of mathematics, physics and informatics, Comenius University, Bratislava

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the role of prognostic factors, including IL28B gene polymorphisms in a group of patients with chronic hepatitis B and to verify their possible association with interferon therapy success.

Methods: The study enrolled a total of 59 patients with chronic hepatitis B, who were treated with pegylated interferon. We monitored selected prognostic factors in each patient, such as: age, sex, race, presence of comorbidities, HBeAg status. We investigated single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs12979860 (CC vs. CT & TT) and rs8099917 (TT vs TG & GG) of IL28B gene. Prognostic significance of observed factors was assessed in relation to decrease of viral load (HBV DNA reduction below 2000 UI/ml) at 6 months after start of therapy (V6M), at the end of therapy (V12M) and 6 months after the end of therapy (SVR).

Results: We achieved virologic response at the end of therapy in 45.8%. Successful treatment was observed in 36,4% HBeAg positive patients and 47.9% in HBeAg negative patients. The male gender was confirmed as a positive predictive factor of viral response at 6th month of therapy ($p = 0.009221$) and HBeAg negativity at 6th month of therapy ($p = 9.55 \times 10^{-7}$) and at the end of therapy ($p = 0,002625$), any of the other prognostic factor was not significant for achieving of SVR. The prevalence of rs8099917 TT, rs12979860 CC was 59,3% and 38,9% respectively. There was no significant association between these polymorphisms and achieving SVR.

Conclusion: Polymorphisms near the IL28B gene have been proposed to be the strongest predictors of virologic response to interferon therapy for hepatitis C. In our study, we have not confirmed the importance of screening and predictive value of IL28B gene in patients with chronic hepatitis B.

Key words

Chronic hepatitis B - pegylated interferon - prognostic factors - IL28B

Úvod

V liečbe chronickej hepatitídy B (CHB) sa uplatňuje pegylovaný interferón alfa-2a (PEG-IFN α 2a) v monoterapii alebo liečivá zo skupiny virostatík (lamivudín, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudin, tenofovir) (1). Cieľom liečby je dosiahnutie maximálnej supresie HBV DNA (na hodnoty pod 2 000 IU/ml, ideálne na nedetekovateľné hodnoty), pokles aktivity hepatálnych aminotransferáz (biochemická remisia), HBeAg sérokonverzia u HBeAg pozitívnych pacientov, zlepšenie histologického nálezu a tým aj zlepšené prežívanie pacienta. Najideálnejšie by bolo dosiahnutie vymiznutia HBsAg, alebo aspoň dosiahnutie HBsAg sérokonverzie (10).

PEG-IFN má široké spektrum biologických účinkov, a to antivírusový, antiproliferatívny a imunomodulačný účinok. Interferóny patria medzi medzibunkové signálne proteíny, pričom ich antivírusový a farmakologický efekt je sprostredkovaný väzbou na membránový interferónový receptor. Interferónová signalizácia reguluje expresiu viacerých génov, čo vedie k aktivácii transkripcie interferónom-stimulovaných génov, ktoré sa spoločne podieľajú na intracelulárnej antivirotickej odpovedi, pretože spomaľujú replikáciu vírusu (5). Indikovaný je u HBeAg negatívnych aj pozitívnych pacientov. Jeho výhodou v porovnaní s virostatikami je časovo ohraničené podávanie (48 týždňov) a najčastejšie dosahovaná HBeAg sérokonverzia. Samotná liečba so sebou prináša aj mnohé nežiaduce účinky a to: „flu like“ syndróm, artralgie,

myalgie, zmeny v krvnom obraze (leukopénia, neutropénia, trombocytopenia), úbytok telesnej hmotnosti, nechutenstvo, únavnosť, vypadávanie vlasov, depresie a mnohé iné (7).

V rámci hodnotenia úspešnosti liečby CHB pegylovaným interferónom sledujeme u pacienta tri typy odpovedí: virologickú, biochemickú a sérologickú. Virologická odpoveď je hodnotená ako pokles HBV DNA pod 2 000 IU/ml na šiesty, dvanásť mesiac terapie, pol roka a rok po ukončení terapie. Trvalá virologická odpoveď (angl. sustained virologic response, SVR) je definovaná ako pokles virémie pod 2 000 IU/ml po dobu najmenej 12 mesiacov od ukončenia liečby (1).

Biochemická odpoveď je definovaná ako normalizácia aktivity ALT, pričom je sledovaná pravidelne počas terapie v určitých časových úsekoch. Vzhľadom na to, že hladiny ALT môžu významne kolísať, na zhodnotenie biochemickej odpovede je nutné minimálne ročné sledovanie hladín ALT v 3-mesačných odstupoch. Sérologická odpoveď HBeAg pozitívnych pacientov predstavuje sérokonverziu na anti-HBe pozitivitu. Sérologická odpoveď HBsAg sa vzťahuje na všetkých pacientov a predstavuje vymiznutie HBsAg a objavenie sa anti-HBs protilátok (1).

Prognostické faktory

Napriek dosiahnutým pokrokom v úspešnosti interferónovej liečby CHB ostáva veľká časť pacientov nevyliečená. Narastá potreba definovania prediktívnych faktorov a následnej indi-

vidualizácie liečby pacientov s CHB. Prediktívne faktory favorizujúce dosiahnutie virologickej odpovede v liečbe CHB môžeme rozdeliť do dvoch skupín, a to pred liečbou a počas liečby. Prediktívne faktory pred samotnou liečbou u HBeAg pozitívnych pacientov sú nízka vírusová nálož (HBV DNA $< 2 \times 10^8$ IU/ml), vysoká aktivita ALT (2-5-násobok normy) a HBV genotyp. HBV genotypy A a B sú spojené s vyššou pravdepodobnosťou anti-HBe sérokonverzie oproti genotypom C a D. U HBeAg negatívnej formy CHB, neboli doteraz definované silné prediktívne faktory virologickej odpovede (1). Všeobecne sa pokladajú za priaznivé faktory nízky vek, ženské pohlavie, nízky BMI a stav bez pridružených komorbidít.

Medzi prediktívne faktory počas liečby radíme merateľné parametre ako pokles koncentrácie HBsAg a HBeAg, pokles virémie a vznik tzv. „flare up“ efektu (z angl. vzplanutie; ide o 5-10-násobné zvýšenie aktivity ALT počas liečby, ktoré indikuje imunitnú odpoveď organizmu) (3). U HBeAg pozitívnej formy CHB pokles HBV DNA pod 20 000 IU/ml na konci terapie je spojený s 50% pravdepodobnosťou anti-HBe sérokonverzie. Posledné štúdie podobne dokazujú, že pokles hladiny HBsAg pod 1 500 IU/ml na konci terapie je silným prediktorom anti-HBe sérokonverzie. V prípade HBeAg negatívnej formy pokles pod 20 000 IU/ml je spojený s 50% šancou na dosiahnutie trvalej virologickej odpovede. Podobne aj pokles koncentrácie HBsAg počas liečby je významným prediktorom úspešnosti liečby CHB (1).

Ukazuje sa, že okrem spomínaných prediktívnych faktorov môže zohrávať dôležitú úlohu ako v priebehu infekcie, tak aj v dosiahnutí SVR, genetické pozadie samotného pacienta. Sledovanie génovej expresie pečenej buniek pacientov s chronickou hepatitídou C preukázalo, že polymorfizmus génu IL28B sa v súčasnosti považuje za najsilnejší prediktor virologickej odpovede na interferónovú liečbu (2,4,12). Je teda možné analogicky predpokladať aj súvislosť polymorfizmu IL28B s odpoveďou na interferónovú liečbu chronickej hepatitídy B, avšak nateraz bolo publikovaných len veľmi málo údajov o tejto problematike. Na zhodnotenie možného vplyvu genetického pozadia pacienta na progresiu ochorenia, ale predovšetkým na úspešnosť interferónovej liečby CHB, je potrebné získanie ďalších údajov. V súčasnosti sa génový polymorfizmus IL28B bežne v klinickej praxi nestanovuje, avšak komerčný test už je k dispozícii. Cieľom našej práce bolo

sledovať možné prediktívne faktory úspešnosti liečby CHB a vyšetriť polymorfizmy génu IL28B (rs8099917 a rs12979860) v súbore pacientov s chronickou hepatitídou B a overiť ich možnú súvislosť s úspešnosťou interferónovej liečby. Genetické polymorfizmy IL28B v tejto súvislosti neboli na Slovensku doteraz stanovené.

Materiál a metódy

Retrospektívne sme analyzovali súbor 74 pacientov dispenzarizovaných na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach v rokoch 2003-2012 s potvrdenou chronickou hepatitídou B (HBsAg pozitívita dlhšie ako 6 mesiacov, antiHbc IgM negat., antiHbc IgG pozit., HBV DNA $> 2 000$ IU/ml). Sledovali sme dosiahnutie poklesu HBV DNA pod 2 000 IU/ml šesť mesiacov po začiatku terapie (V6M) a na konci terapie (V12M). Poklesu HBV DNA pod 2 000 IU/ml 6 mesiacov po skončení terapie sme definovali ako dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR). Na detekciu polymorfizmov bola použitá metóda využívajúca analýzu kriviek topenia krátkeho amplikónu (meltingové krivky) po realizácii real-time PCR (6). Zároveň sme u pacientov sledovali vybrané pozitívne prognostické faktory úspešnosti liečby ako sú vek < 40 rokov, ženské pohlavie, etnická príslušnosť (róm/neróm), BMI < 25 , HBeAg pozitívita. Taktiež sme sledovali hladinu virémie a prítomnosť diabetes mellitus. Jednotlivé výsledky sme podrobili štatistickému hodnoteniu pomocou štatistických testov: chikvadrátový test, logaritmickej regresia, pričom do konečného štatistického vyhodnocovania sme zahrnuli celkovo 59 pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť všetky sledované faktory (hmotnosť, vek, etnická príslušnosť, BMI, prítomnosť diabetes mellitus (DM), HBeAg pozitívita/negatívita, V6M, V12M, V18M).

Výsledky

Celkový súbor liečených pacientov

Celkovo sme vyšetrili 74 pacientov s potvrdenou chronickou hepatitídou B na jednonukleotidové polymorfizmy (SNPs) rs12979860 (CC vs CT & TT) a rs8099917 (TT vs TG & GG) génu IL28B, ktorí boli liečení pegylovaným interferónom v monoterapii po dobu 48 týždňov. V celom súbore bola viac ako dvojtretinová prevaha mužov ($n = 42$, 71,2%) oproti ženskému pohlaviu ($n = 17$, 28,8%). Jedenásti pacienti boli rómskeho pôvodu (18,6%). Priemerný vek pacientov bol 36,79 roka a priemerný BMI 27,0. Prítomnosť diabetes mellitus bola zistená u 5 pacientov (8,5%). V súbore sledovaných pa-

cientov prevažovali HBeAg negatívni pacienti ($n = 48, 81,3\%$), HBeAg pozitívnych pacientov bolo 11 ($18,7\%$). Biopsia pečene bola realizovaná u celkovo 47 pacientov ($79,7\%$), u zvyšných pacientov ($n=12, 20,3\%$) nebola biopsia realizovaná z dôvodu odmietnutia zo strany pacientov alebo v dôsledku prítomnosti kontraindikácii k výkonu. Stupeň fibrózy pečene a aktivita ochorenia (staging, grading), boli hodnotené podľa Ishakovho skóre. Priemerná hodnota stagingu bola 1,9, a gradingu 5,0 (tab. 1).

V celom sledovanom súbore sme stanovili hladinu virémie 6 mesiacov od začiatku terapie, na konci terapie a pol roka po ukončení terapie kvantitatívne. Pokles virémie HBV DNA pod 2 000 IU/ml 6 mesiacov od začiatku terapie sme zaznamenali u 46 pacientov ($77,9\%$), na konci terapie u 41 pacientov ($69,5\%$). SVR sme zaznamenali u 27 pacientov ($45,8\%$). Úspešnosť liečby v súbore HBeAg negatívnych resp. pozitívnych pacientov počas liečby (V6M), po skončení liečby (V12M) a 6 mesiacov po liečbe (SVR) sú uvedené v tabuľke (tab. 2).

Prognostické faktory

V ďalšej subanalýze sme skúmali závislosť jednotlivých prognostických faktorov na úspešnosť liečby. Mužské pohlavie bolo pozitívnym

prognostickým faktorom na dosiahnutie poklesu virémie 6 mesiacov od začiatku terapie ($p=0,009221$). V6M, resp. V12M bola pozorovaná častejšie v skupine HBeAg negatívnych ako HBeAg pozitívnych pacientov ($p=9,55 \times 10^{-7}$, resp. $p=0,002625$). Ostatné prognostické faktory (vek, BMI, etnická príslušnosť, diabetes mellitus) sa ako pozitívne prognostické faktory na pokles virémie nepreukázali. Takisto u žiadneho zo sledovaných faktorov sme nepreukázali štatisticky významný vplyv na dosiahnutie SVR (tab. 3).

Genetické pozadie pacientov

U všetkých pacientov boli vyšetrené genetické polymorfizmy rs12979860 a rs8099917. Sledoval sa ich vplyv na dosiahnutie poklesu virémie pod 2 000 IU/ml (V6M, V12M a SVR). V nami sledovanom súbore pacientov prevažoval výskyt prognosticky priaznivej alely TT polymorfizmu rs8099917, ktorá bola zaznamenaná u 35 pacientov ($59,3\%$), oproti prognosticky nepriaznivej alele TG, ktorá bola prítomná u 24 pacientov ($40,7\%$). U žiadneho pacienta sme nezaznamenali prítomnosť alely GG. V prípade polymorfizmu rs12979860 sa u 23 pacientov vyskytovala prognosticky priaznivá alela CC ($38,9\%$), alela CT u 30 pacientov ($50,8\%$) a alela TT u 6

Tab. 1: Základná charakteristika súboru pacientov

	HBeAg negatívni	HBeAg pozitívni	Celý súbor
muž / žena	37/11	5/6	42/17
róm / neróm	8/40	3/8	11/48
diabetes mellitus prítomný/ neprítomný	4/44	1/10	5/54
priemerný vek	38,12	31,37	36,79
BMI	29,83	26,55	27,0

Tab. 2: Prehľad virologických odpovedí

	HBeAg negatívni n=48	HBeAg pozitívni n=11	Celý súbor n=59
V6M	44 (91,6%)	2 (18,8%)	46 (77,9%)
V12M	38 (79,2%)	3 (27,3%)	41 (69,5%)
SVR	23 (47,9%)	4 (36,4%)	27 (45,8%)

Tab. 3: Prognostické faktory a ich štatistická významnosť

Prognostický faktor	V6M	V12M	SVR
mužské pohlavie	$p=0,009221$	$p=0,4062$	$p=0,7202$
diabetes mellitus	$p=1$	$p=0,2979$	$p=1$
vek < 40 rokov	$p=1$	$p=0,4327$	$p=0,9132$
HBeAg negativita	$p=9,55 \times 10^{-7}$	$p=0,002625$	$p=0,7202$

pacientov (10,3%). Ani u jedného polymorfizmu sme nepotvrdili jeho prognostický vplyv na pokles virémie 6 mesiacov po začiatku liečby (rs12979860, $p=0,9365$; rs8099917, $p=0,6143$), na konci terapie (rs12979860, $p=0,8067$; rs8099917, $p=1$) a 6 mesiacov po skončení terapie (rs12979860, $p=0,8095$; rs8099917, $p=1$).

Diskusia

Prvá štúdia zaoberajúca sa možným vplyvom polymorfizmu IL28B na liečbu chronickej hepatitídy B bola prezentovaná na AASLD stretnutí v roku 2010 v Bostone, USA. Takkenber a spol. sa zaoberali vplyvom polymorfizmu rs12879860 IL28B na ovplyvnenie liečby chronickej hepatitídy B (13). Tento polymorfizmus, ktorý sa môže vyskytovať v 3 rôznych genotypoch CC, CT a TT, významne súvisí s dosiahnutím SVR u pacientov s chronickou hepatitídou C. Do štúdie zahrnuli 92 pacientov s chronickou hepatitídou B, rozdelených do dvoch skupín: HBeAg negatívni ($n=48$) a HBeAg pozitívni ($n=44$), ktorí boli liečení kombináciou pegylovaný interferón alfa-2a (Pegasys) a adefovír po dobu 48 týždňov. V skupine HBeAg negatívnych pacientov dosiahnutie SVR (definovanej ako HBV DNA $< 2\ 000$ IU/ml) bolo častejšie u pacientov s priaznivým genotypom CC oproti pacientom s genotypom CT/TT (57% vs. 36%). U HBeAg pozitívnych pacientov s nepriaznivým genotypom CT/TT bola častejšie pozorovaná sérokonverzia (54%) na anti-HBe, ako u pacientov s priaznivým genotypom CC (22%). Tento rozdiel však nebol štatisticky významný. Autori si to vysvetľujú malou vzorkou pacientov, zahrnutých do štúdie, rôznorodosťou rás (kaukazská, afroamerická, ázijská) a rôznymi genotypmi HBV. Zároveň nebol pozorovaný žiaden vplyv na hladinu HBV DNA a HBsAg (13).

V druhej štúdii Martin a spol. sledovali polymorfizmus rs12879860 génu IL28B u 226 pacientov s perzistujúcou HBV infekciou a 384 pacientov, ktorí sa po akútnej HBV infekcii uzdravili. Autori nepotvrdili vzťah medzi CC genotypom rs12879860 a uzdravením a nepredpokladajú preto vplyv tohto polymorfizmu na imunitnú odpoveď proti vírusu hepatitídy B (9).

V ďalšej štúdii Sonneveld a spol. sledovali vplyv polymorfizmov rs12980275 a rs12979860 IL28B u HBeAg pozitívnych pacientov na dosiahnutie virologickej odpovede na interferónovú liečbu. Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 205 HBeAg pozitívnych pacientov, pričom odpoveď na liečbu bola definovaná ako strata HBeAg

a objavenie sa anti-HBe protilátok (sérokonverzia) na konci liečby, pričom táto serokonverzia pretrvávala v dlhodobom sledovaní. Táto štúdia preukázala, že alela AA vs. AG/GG polymorfizmu rs12980275 bola spojená s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia HBeAg sérokonverzie ($p=0,018$) (11).

Lee a spol. skúmali možný vplyv genetických polymorfizmov génu IL28B na klírens vírusu hepatitídy B, pokles hladín HBeAg a na výskyt hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s CHB. Celkovo do štúdie zahrnuli 1439 pacientov s HBV infekciou, pričom u 404 pacientov bolo zaznamenané spontánne vyliečenie sa z infekcie, 313 pacientov malo potvrdenú chronickú hepatitídu B, u 305 pacientov bola zistená cirhóza pečene a u 417 pacientov hepatocelulárny karcinóm. V uvedených skupinách pacientov boli sledované tri genetické polymorfizmy v blízkosti génu IL28B a to: rs8099917 (T>G), rs12979860 (C>T) a rs12980275 (A>G). V tejto štúdii vplyv polymorfizmov IL28B na klírens vírusu hepatitídy B, pokles hladín HBeAg a na výskyt hepatocelulárneho karcinómu nepotvrdili (8).

Cieľom našej retrospektívnej analýzy bolo vyhodnotiť vplyv vybraných prognostických faktorov, ako aj genetického pozadia pacientov s CHB na úspešnosť liečby liečených pegylovaným interferónom α a porovnať naše výsledky s doteraz publikovanými štúdiami.

Trvalú virologickú odpoveď dosiahlo celkovo 45,8% pacientov, pričom u ďalších 23,7% ($n=14$) sme zaznamenali pokles virémie na konci terapie. V prípade HBeAg pozitívnych pacientov bola táto úspešnosť 36,4% a u HBeAg negatívnych 47,9%.

V nami sledovanom súbore bola výrazná prevažnosť mužov, pričom mužské pohlavie sa štatisticky ukázalo ako významný prognostický faktor dosiahnutia poklesu HBV DNA 6 mesiacov od začiatku liečby, nie však na konci terapie a 6 mesiacov po jej ukončení. Prítomnosť diabetes mellitus ako pridruženého ochorenia, príslušnosť k rómskemu etniku, vysoký BMI sa v našom súbore nepotvrdili ako prognosticky negatívne faktory. U CHB je všeobecne ťažšia možnosť predikcie úspešnosti liečby, pričom doteraz neboli definované silné prediktívne faktory virologickej odpovede (1).

Genetické polymorfizmy génu IL28B sa v mnohých štúdiách potvrdili ako silné prognostické faktory dosiahnutia virologickej odpovede u pacientov s chronickou hepatitídou C. Polymorfizmus rs12979860 bol silne asociovaný s SVR u

CHC, pričom pacienti s genotypom CC dosahovali SVR signifikantne častejšie ako pacienti s genotypom TT (79% vs. 26%, $p=1,37 \times 10^{-28}$). Podobne aj SNP rs8099917 signifikantne súvisel s pozitívnou odpoveďou na interferónovú liečbu CHC (GG vs. TT, 56% vs. 31%, $p=7,75 \times 10^{-4}$) (12,13). V našom sledovanom súbore pacientov s CHB sa však prognostická významnosť genetických polymorfizmov IL28B nepotvrdila (rs8099917 TT vs. GT a GG, $p=1$; rs12979860 CC vs. CT a TT, $p=0,8095$), podobne ako vo vyššie citovaných prácach.

Záver

Prediktívne faktory dosiahnutia virologickej odpovede pred liečbou CHB, hlavne pri najčastejšie sa vyskytujúcej HBeAg negatívnej forme, nie sú v súčasnosti jasne definované. V prípade hepatitídy C sa považuje za jeden z najsilnejších prediktorov virologickej odpovede na interferónovú liečbu polymorfizmus génu IL28B. Existuje predpoklad, že expresia tohto génu pod vplyvom interferónu vykazuje rôznu aktivitu proti rôznym vírusom a mohla by tak mať vplyv aj na priebeh infekcie vírusom hepatitídy B.

Napriek tomu sme v nami sledovanom súbore nepotvrdili význam a prediktívnu hodnotu vyšetrenia genetických polymorfizmov génu IL28B u pacientov s chronickou hepatitídou B. Oba skúmané jednonukleotidové polymorfizmy, rs12979860 a rs8099917, nemali vplyv na dosiahnutie virologickej odpovede. Podobne sme nepotvrdili ani prognostický význam veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, hmotnosti (BMI) alebo prítomnosti diabetes mellitus na úspešnosť liečby.

Potvrdili sme tak predpoklad, že pri chronickej hepatitíde B sú možnosti predpovede virologickej odpovede na interferónovú liečbu a tým aj individualizácie samotnej liečby v porovnaní s hepatitídou C značne obmedzené. Na presnejšie stanovenie významu rôznych prognostických faktorov úspešnosti liečby CHB budú potrebné ďalšie štúdie.

Práca bola podporená grantovým systémom doktorandov Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach.

LIST VYDAVATEĽOVI

Lubomír Skladaný¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Jana Badinková¹, Dušan Kapusta².

¹HEGITO - Hepatologické, gastroenterologické a transplantáčn é oddelenie,

²Jednotka intenzívnej starostlivosti II. Internej kliniky SZU FN sP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Vzhľadom na hlavnú tému tohto vydania Trendov nemožno nespomenúť aktualitu, týkajúcu sa novej definície syndrómu akútneho zlyhania pečene (Acute Liver Failure, ALF) v súvislosti s autoimunitnou hepatitídou (AIH).

V ostatnom čase bol syndróm ALF pertraktovaný Hrušovským a Skladaným viac ako 10 rokov dozadu postgraduálnym spôsobom vo forme systematického prehľadu literatúry; bol predstavený ako heterogénny, s centrálnou definíciou, zahŕňajúcou: 1a) akútnu hepatitídu 1b) absenciu chronickej choroby pečene; 2) ikterus; 3) encefalopatiu; 4) interval od vzniku ikteru do vzniku encefalopatie – 4a) 8 týždňov (klasická forma ALF); 4b) <8 týždňov (hyperakútna forma ALF); 4c) >12 týždňov (subakútna forma ALF). Podtypy ALF mali podľa dostupnej literatúry odlišnú prognózu quoad vitam; súvislosť bola nepriama – čím kratší interval, tým lepšia prognóza.

V prípade nesplnenia podmienky absencie znakov chronickej choroby pečene v histologickom náleze (1b) by sa namiesto ALF stanovila diagnóza akútne zhoršeného chronického ochorenia pečene – tzv. acute-over-chronic liver failure (ACLF). Azda najvýznamnejšou stránkou odlišenia ALF a ACLF je jeho súvislosť s prioritizáciou pacienta na zozname čakateľov na transplantáciu pečene (LTx). Za predpokladu naplnenia indikačných kritérií pre LTx je pacient s ALF automaticky zaradený do tzv. urgentného poradia, naproti tomu pacient s ACLF tam zaradený byť nemá – v zozname čakateľov zaujme miesto podľa skóre MELD, Child-Pugh a podobne. T.j. dvaja hypotetickí pacienti s rovnakým skóre MELD a všetkými parametrami okrem nálezu v histologickej vzorke z pečene budú v zozname čakateľov umiestnení odlišne: 1. pacient s ALF na prvé miesto s tým, že sa navyše dočasne nerešpektujú regionálne pravidlá alokácie – pečenný štep sa do transplantáčného centra s „urgentom“ smeruje z celého Slovenska a obvykle aj z Českej republiky; 2. pacient s ACLF je do zoznamu čakateľov zaradený podľa skóre MELD – t.j. „za“ pacientov s vyšším skóre, navyše sa neprekračujú regionálne pravidlá alokácie (t.j. darca má byť len zo spádovej oblasti transplantáčného centra).

V ostatnom vydaní Journal of Hepatology boli zverejnené práce, ktoré modifikujú hranice vytýčené definíciami ALF a ACLF pre AIH (1,2). Uvádza sa v nich okrem iného, že definícií ALF bolo 41 (!); že časový faktor nemá vplyv na prognózu (4a – 4c); poskytujú zároveň rámec pre vedenie pacientov s akútnou prezentáciou zlyhania pečene, nie však s úplnou absenciou znakov chronickeho ochorenia pečene (1b nie je conditio sine qua non). Odvolajúc sa aj na konsenzus skupiny Americkej spoločnosti pre štúdium ochorení pečene (AASLD) (3), úvodník (Editorial) uvádza novú definíciu ALF ako 1) dôkaz koagulopatie (obvykle INR 1,5 a viac), 2) akýkoľvek stupeň encefalopatie, u pacienta 3) bez preexistujúcej cirhózy (t.j. nie bez akéhokolvek ochorenia pečene, ako v predchádzajúcich definíciách), s ochorením v trvaní 4) do 26 týždňov. Navyše je tu aj ďalší dôležitý moment, ktorý azda umožní presnejšiu diagnostickú a prognostickú stratifikáciu pacientov, ktorí spĺňajú klinické kritériá ALF (ikterus – encefalopatia – interval), no majú zároveň prítomnú cirhózu pečene. V záveroch pracovnej skupiny AASLD o ALF sa doslovne uvádza: „... pacienti s Wilsonovou chorobou a ... s AIH môžu byť vedení ako ALF aj v prípade možnej prítomnosti cirhózy, ak ich ochorenie trvá kratšie, ako 26 týždňov (3). V poslednom májovom týždni bola v Transplantačnom centre Banská Bystrica vykonaná LTx: v urgentnom poradí, vďaka tomu zodpovedajúcej práci transplantáčných koordinátorov, od darcu z Českej republiky, pacienti s ALF podľa novej definície.

Autoimunitná hepatitída je teda ochorením, pre ktoré sa mení definícia ALF; súhrou okolností je možné tento historický moment vyznačiť vo vydaní Trendov s hlavnou témou autoimunita.

Literatúra

1. Saliba F, Samuel D. Acute liver failure: Current trends. J Hepatol 2013;59(1):6-8
2. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. J Hepatol 2013;59(1):74-80
3. Polson J, Lee WM. American association for the study of liver disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005;41:1179 – 1197

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836