

Biliární (cholestatické) komplikace v biopsiích jater časně po transplantaci

E. Honsová

Pracoviště klinické a transplantční patologie, Transplantcentrum IKEM Praha, vedoucí pracoviště prim. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

Souhrn: V období do 3 měsíců po transplantaci jater představuje cholestáza různého typu a stupně 1 z nejčastějších morfologických nálezů v biopsiích jaterních štěpů. Morfologii cholestázy sdílejí nejen všechny varianty onemocnění s poškozením žlučových, ale i další onemocnění s těžším postižením hepatocytů včetně rejekce a rekurence virových hepatitid. Biopsická diagnostika je zlatým standardem při řešení příčin dysfunkce štěpu jater a ve velké většině případů umožňuje odlišit hlavní kategorie chorob vedoucí k cholestáze. V časném období po transplantaci jater se na poškození štěpu obvykle podílí kombinace různých příčin. Proto je interpretace omezených morfologických znaků, které většinou představují určitý typ tkáňové reakce a nikoli noxu, komplikovaná. Nezbytným předpokladem pro co nejlepší interpretaci morfologického závěru se stává úzká spolupráce hepatologa a patologa.

Klíčová slova: transplantace jater – cholestáza – biliární komplikace

Biliary (cholestatic) complications in the liver graft biopsy samples early after transplantation

Summary: During the first three months after a liver transplant, cholestasis of various type and degree represents 1 of the most frequent morphological findings in liver graft biopsies. The morphology of cholestasis is typical for all conditions with bile duct impairment but also for other conditions with more severe impairment of hepatocytes, including rejection and recurrence of viral hepatitis. Histological diagnosis represents the gold standard in addressing liver graft dysfunction causes, and in the majority of cases it allows for distinguishing between the main categories of diseases resulting in cholestasis. Usually a combination of various changes can be identified as a cause of the liver graft dysfunction early after transplantation. Therefore, the interpretation of limited morphological characteristics, which usually represent a certain type of tissue reaction, not the cause, is complicated. The close cooperation between the hepatologist and pathologist has become a necessary prerequisite for the best possible interpretation of the morphological conclusion.

Key words: liver transplant – cholestasis – biliary complications

Časně po transplantaci jater je cholestáza různého typu a stupně pravidelným morfologickým nálezem v biopsiích jaterních štěpů. To je dáno tím, že k cholestáze povede nejen poškození žlučových, ale i každé závažnější postižení hepatocytů prakticky jakékoli etiologie. Na rozdíl od hepatocytů, které využívají dvojí krevní zásobení (arterie, v. portae), žlučovody jsou závislé pouze na arteriálním krevním zásobením, což způsobuje, že jsou velmi zranitelné k ischemii. K tomu je nutné přidat fakt, že žlučovody (na rozdíl od hepatocytů) mají jen velmi omezenou schopnost regenerace. Proto jsou časně i pozdní biliární komplikace relativně časté a mohou představovat závažnou příčinu poškození štěpu i přímo ohrožení života pacienta.

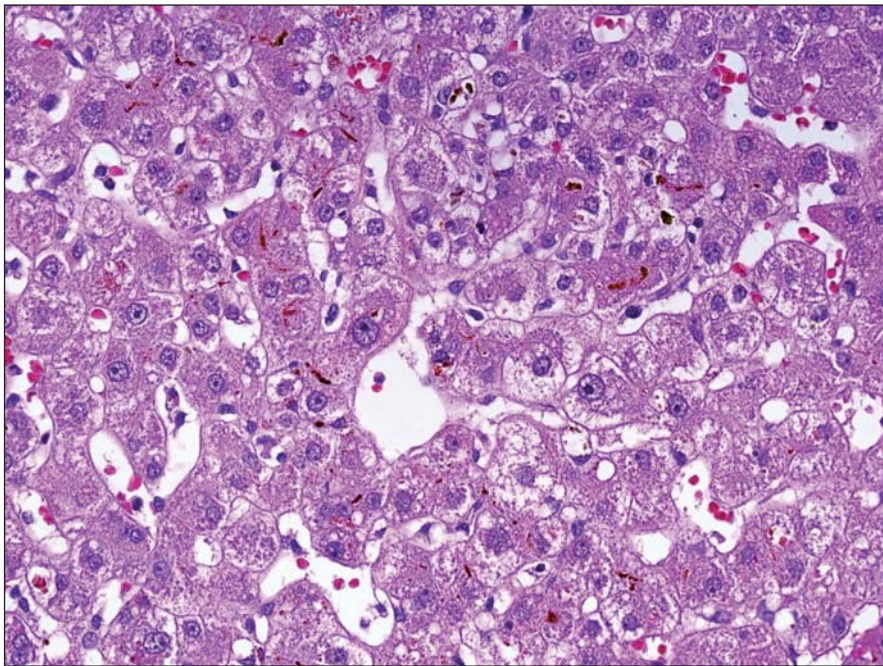
Cholestatické morfologické znaky lze z pohledu patologa rozdělit do 2 vel-

kých skupin. První z nich zahrnuje morfologii odpovídající poruchám žlučové drenáže, kdy v játrech lze identifikovat sekundární změny způsobené patologií na velkých žlučovodech (striktury, leak, útlak zvenku). Druhou skupinou je cholestáza, která pravidelně doprovází postižení hepatocytů různého stupně (zánětlivé léze včetně rejekce). Samostatnou kapitolou jsou rekurence hepatitid v imunosupresi, které mohou vyvinout závažné fibrocholestatické formy. Dále je třeba v této skupině zvažovat toxické (lékové) postižení při terapii různými léky včetně běžných, jako jsou antibiotika, a také některé infekce, které pravidelně poškozují hepatocyty i epitel žlučových (bakteriální infekce, CMV).

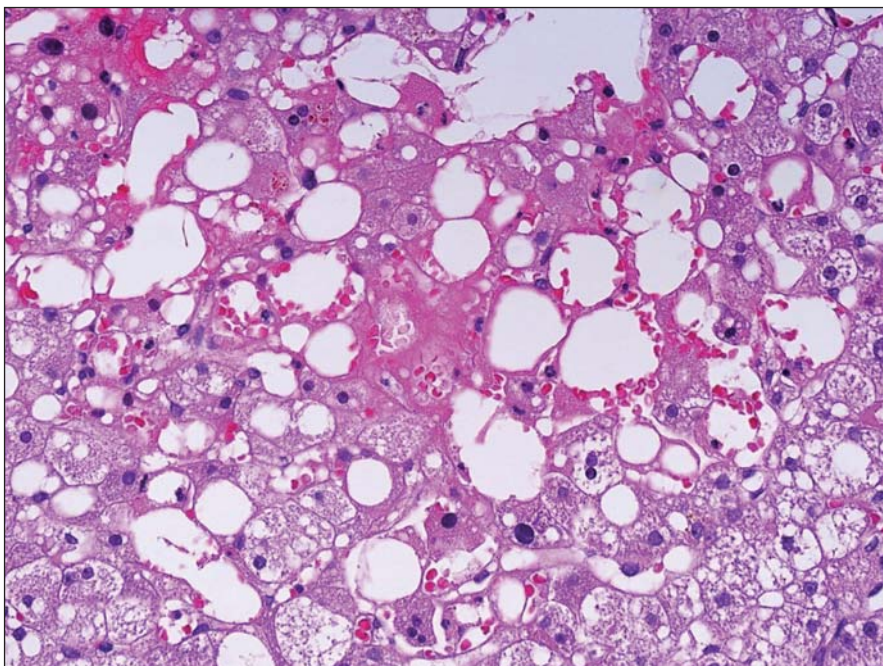
V časném období do 3 měsíců po transplantaci jsou kromě biopsie po reperfuzi všechny ostatní prováděny

z důvodů klinické indikace. Podle základního onemocnění (virová hepatitida C), průběhu transplantace, event. komplikací až už chirurgických nebo např. souvisejících kvalitou štěpu, bývá rozdílná klinická diferenciální diagnóza, kterou by měl patolog při hodnocení biopsie zvažovat. Často je biopsie indikována, aby byla vyloučena nebo potvrzena rejekce, event. aby byly diagnostikovány jiné změny či jejich kombinace.

Pro hodnocení morfologických znaků v biopsiích štěpů v časném období po transplantaci je velmi důležitá znalost stavu štěpu po reperfuzi. Na morfologii v reperfuzní biopsii může záviset správná interpretace změn v biopsiích do 2 týdnů po transplantaci. Některé znaky odlišných diagnostických kategorií se překrývají a bez reperfuzní biopsie prakticky nelze jednoznačně dia-



Obr. 1. Ischemicko-reperfúzní poškození se zduřením hepatocytů a s intracelulární i intrakanalikulární cholestázou centrolobulárně.



Obr. 2. Centrolobulární oblast s objemnými splývajícími kapkami tuku, které místy vytvářejí jezírka a jsou i v sinusech, obklopené erytrocyty (lipopelióza).

agnostikovat časnou humorální rejekci a problémy v interpretaci vyvolají i těžší formy akutní celulární rejekce (ACR).

Morfologie ischemicko-reperfúzního poškození (I/R) zahrnuje zpočátku změny sinusoidálních endoteliálních buněk, což je následováno změnami v mikrocirkulaci a poškozením hepa-

tocytů především centrolobulárně. Poškození hepatocytů se projeví jejich zduřením s cholestázou (obr. 1). Je-li poškození větší, dojde centrolobulárně k nekrotizaci hepatocytů. Na nekrotizaci se v průběhu několika dnů vytvoří tkáňová reakce, která spočívá v závažné infiltraci postižených oblastí. Protože histologickým znakem těž-

kých forem ACR jsou nekrózy hepatocytů centrolobulárně doprovázené zánetem, je jasné, že bez znalosti stavu štěpu v době reperfúze bude stejná morfologie těžkého I/R poškození a těžkých forem ACR představovat interpretační problém [1].

Morfologie **vzácné akutní humorální rejekce** je zpočátku úplně stejná jako I/R poškození. I zde je cílovou strukturou endotel sinusů (pouze mechanismus poškození je jiný). I zde následují změny v mikrocirkulaci s poškozením hepatocytů. Protože po transplantaci jater je role protilátek jiná než u transplantací dalších solidních orgánů, testy na přítomnost donor specifických protilátek (DSA) v diagnostice nepomohou (až 12 % příjemců transplantovaných jater má DSA a nemá akutní humorální rejekci; na druhé straně játra dokážou absorbovat enormní množství protilátek a pak jejich hladina v séru je pod hranicí detekovatelnosti). Stejně tak role C4d ve štěpech jater je pouze orientační a vyšetření samo osobě nemá žádný diagnostický význam. Pokud není stanovena diagnóza, jsou subtilní změny v mikrocirkulaci následovány vznikem trombózy (v klinickém obraze s trombocytopenií), dále nekrotizací hepatocytů, trombózou arterie s biliárními komplikacemi a stav se obvykle vyhodnotí jako chirurgické anastomotické komplikace [2].

Samostatným problémem je **transplantace jater se steatózou dárce**. Je-li steatóza většího stupně, mohou od počátku hepatocyty s objemnými tukovými kapkami utlačovat sinusoidy a vést k poruchám v mikrocirkulaci. Situace se ještě zhorší ve chvíli, kdy hepatocyty s tukem v centrolobulární oblasti podlehnou v důsledku I/R poškození nekrotizaci a tukové kapky se ocitnou v Disseho prostorech, event. v sinusech (lipopelióza, obr. 2), v klinice se tento stav může projevit jako susp. porucha prokrvení štěpu s periferní rezistencí. K tomu přistupují ještě patofyziologické mechanismy ovlivňující tvorbu volných radikálů s dalším po-

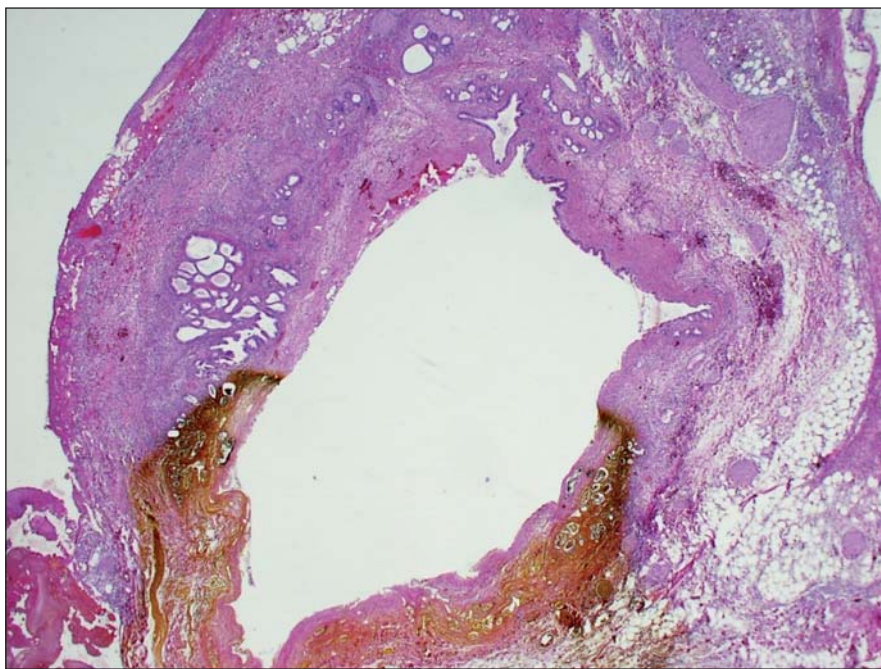
škozením sinusoidálních buněk. Nepřidružili se další komplikace, stav se obvykle během 14 dnů spontánně upraví.

Biliární komplikace, především **biliární leak**, což je únik žluči do okolí žlučovodu, představuje časnou komplikaci, která se v převážné většině případů objeví do 1 měsíce po transplantaci. Podkladem je nekróza stěny žlučovodu obvykle ischemického původu (obr. 3). V morfologii se biliární leak projeví stejně jako všechny ostatní příčiny poruchy žlučové drenáže na velkých žlučovodech. Typickým znakem je edém portálních polí s minimem zánětlivé celulizace. Centrolobulární cholestáza není pravidlem.

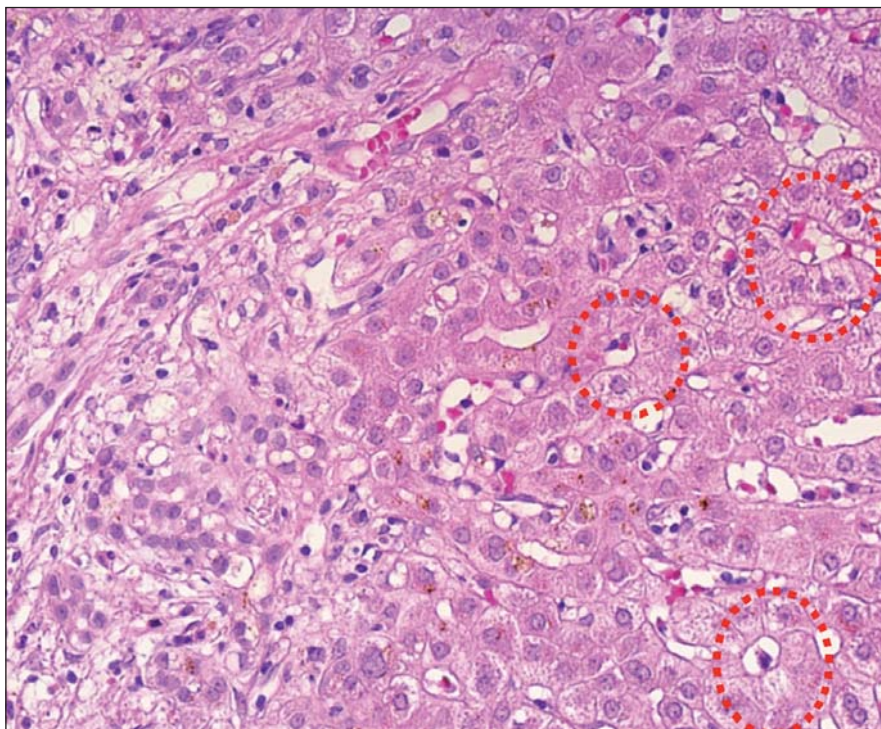
Později po transplantaci se objevují **stenózy žlučovodů**. Morfologické znaky jsou obdobné jako u všech obstrukcí žlučových cest. Krátce trvající obstrukce se v morfologii projeví centrolobulární/blandní cholestázou. S postupem času se objevuje edém portálních polí, centrolobulární cholestáza může vymizet a začíná se akumulovat metaloprotein v periportálních hepatocytech (pozitivní detekce metaloproteinu ukazuje na dlouhodobou poruchu odtoku žluči i při absenci bilirubinostázy). U pokročilých stavů dojde k přestavění tkáně do tzv. cholestatických rozet (obr. 4). Může se objevovat i Malloryho hyalin v cholestatických hepatocytech, jako důsledek toxického efektu žlučových kyselin a mědi na cytoskelet hepatocytů. Stenózy žlučovodů mohou být komplikovány cholangitidou.

Další morfologicky častou kategorií, která má téměř vždy různý stupeň cholestázy, je **akutní celulární rejekce** (ACR). ACR je charakterizovaná diagnostickou trias, která zahrnuje různý stupeň zánětlivé celulizace v portálních polích, zánětlivé elementy pod endotelem žil (tzv. endotelialitidu) a poškození žlučovodů (obr. 5). Cholestáza, která doprovází ACR, je obvykle morfologicky mírná, metabolická a nemá obstrukční rysy.

Klinicky závažný průběh mohou mít virové hepatitidy u pacientů v imuno-



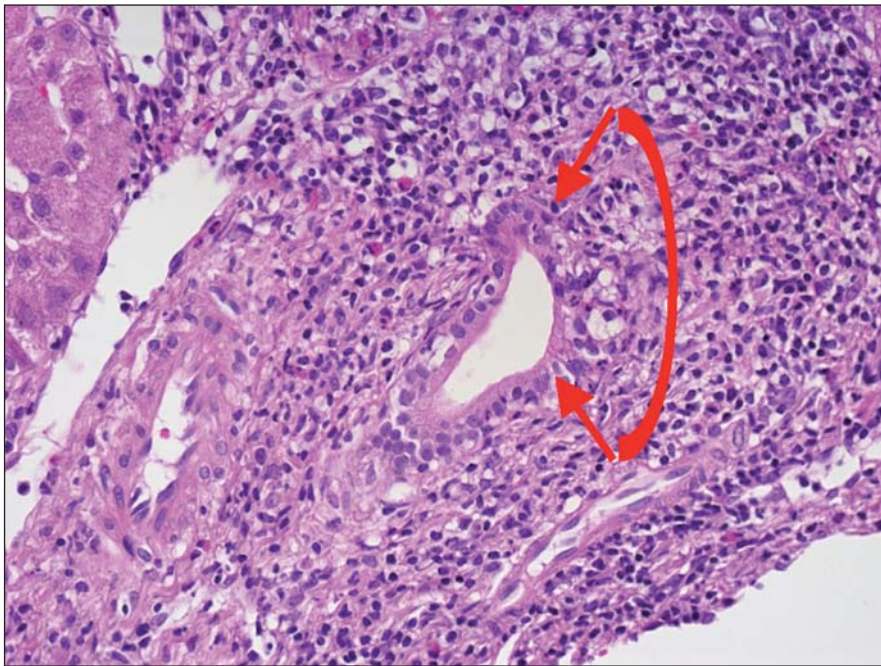
Obr. 3. Ischemická nekróza úseku stěny extrahepatálního žlučovodu, při ERCP se projeví jako leak. Místo nekrózy je prosáklé žlučí.



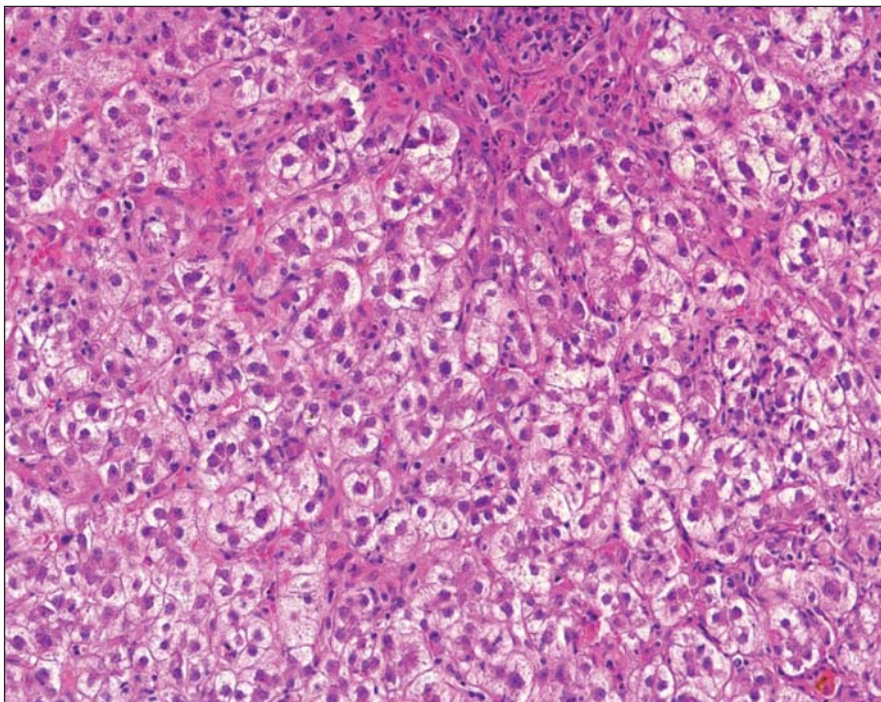
Obr. 4. Typická morfolgie poruchy žlučové drenáže s edémem portálního pole (vlevo) a fokální přestavbou do tzv. cholestatických rozet (červeně).

supresi. V letech 1991 a 1992 se pro rekurenci virové hepatitidy B s klinicky těžkým průběhem začal používat termín **fibrocholestatická hepatitida** (FCH). Jde o vzácnou, ale průběhem velmi těžkou formu hepatitidy B (HBV) a C (HCV). Později se ukázalo, že stej-

ným typem hepatitidy mohou onemocnět pacienti s HCV nebo HBV po transplantacích kostní dřeně nebo solidních orgánů, ale také pacienti s prodělanou hepatitidou B a léčbou ovlivňující imunitní odpověď, např. antiCD20 u léčby hematologických



Obr. 5. Akutní celulární rejekce s poškozením žlučovodu (v červeně označené oblasti mezi šipkami je zřetelná destrukce žlučovodu).



Obr. 6. Fibrocholestatická hepatitida s minimálním zánětem v portálních polích, nápadně zduřelými cholestatickými hepatocyty a počínající peritrabekulární fibrózou.

malignit [3]. Po transplantaci nově získaná virová hepatitida B nebo C může také probíhat pod obrazem FCH. Předpokladem pro vznik FCH je imunosuprese pacienta. Předpokládá se, že imunosuprese vede k nekontrolované replikaci viru, který se na roz-

díl od běžné infekce stává pro hepatocyty patogenní a přímo je poškozuje, což vede k dramatickým klinickým příznakům s rychlou progresí do selhání jater, obvykle během několika týdnů až měsíců. Jde o velmi závažné onemocnění, bez včasné diagnózy s vysokou

mortalitou. Bohužel, FCH patří mezi obtížné histopatologické diagnózy a pokud na ni patolog nepomýšlí, velmi snadno ji mine [4]. V časných fázích, kdy je v biopsii pouze centrolobulární cholestáza v nápadně zduřelých hepatocytech, bez zánětu, lze afekci snadno interpretovat jako součást poruchy žlučové drenáže (obr. 6). Většina morfologických znaků obou afekcí je prakticky totožná. Pro FCH je na rozdíl od konvenčních průběhů virových hepatitid typická minimální zánětlivá celulóza v portálních polích i v sinusech. Cholestáza je nejprve centrolobulární, později panlobulární. Morfologický obraz doplňuje fibróza, která z počátku onemocnění chybí a narůstá postupně. V některých případech dominují acidofilní tělíska jako korelát individuálního zániku hepatocytů. Tento typ onemocnění se někdy označuje jako cytolytická hepatitida.

Pokud je onemocnění součástí infekce HBV, lze provést imunohistochemickou detekci HBsAg a HBcAg, kde masivní pozitivita HBcAg vede k diagnóze. Pro infekci HCV neexistuje imunohistochemické vyšetření, které by onemocnění potvrdilo. Klinický údaj o negativní sérologii infekčních hepatitid může být zavádějící, pacienti v imunosupresi nemusejí tvořit protilátky. Pouze vysoký počet kopií viru je indikátorem diagnózy.

Samostatnou kapitolu představuje **toxická různých léků** běžně používaných po transplantaci jater, které u některých pacientů s predisponujícími genetickými faktory mohou vést k cholestatickému typu poškození. Data o cholestatickém působení pocházejí především z experimentů a byla popsána u běžně používaných preparátů, jako jsou např. cyklosporin A, kontrceptiva, antibiotika, nesteroidní antirevmatika a mnoho dalších. Léková toxicita představuje vždy diagnózu z vyloučení.

Závěrem lze shrnout, že cholestáza představuje jeden z nejčastěji zastoupených morfologických znaků v biopsiích v časném období po transplan-

taci jater. Podle typu a stupně cholestázy patolog identifikuje 2 hlavní morfologické skupiny onemocnění. Za první tzv. poruchu žlučové drenáže, t.j. poruchu na úrovni velkých žlučovodů (kam bude patřit leak, striktura, útlak z vnějšku apod.). Druhou skupinou je tzv. blandní, obvykle centrolobulární (metabolická) cholestáza. Protože morfologické znaky představují pouze určitý typ tkáňové reakce a nejsou specifické pro určitou noxu, je pro diferenciální diagnostiku a definitivní inter-

pretaci morfologických znaků určující spolupráce hepatologa a patologa. Znalost klinických údajů je nezbytným předpokladem pro interpretaci morfologického závěru.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Literatura

1. Zhai Y, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JV. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1563–1569.

2. Hübscher S. Antibody-mediated rejection in the liver allograft. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 280–286.

3. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13–23.

4. Honsová E, Šperl J. Fibrocholestatická hepatitida, onemocnění nejen transplantovaných pacientů. *Cesk Patol* 2011; 47: 55–58.

prim. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

www.ikem.cz

e-mail: eva.honsova@ikem.cz

Doručeno do redakce: 15. 5. 2013