

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Recurrence factors of rare autoimmune liver diseases (autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis) following liver transplantation

Aušrinė Kubiliūtė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹*Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

²*Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) are rare chronic autoimmune liver diseases that progress to cirrhosis and liver failure, making liver transplantation (LT) the mainstay of treatment in end-stage disease. Although good outcomes are achieved after transplantation, relapse of these diseases remains a significant problem, complicating the treatment and prognosis of patients after transplantation.

Aim: to analyze and provide evidence-based insights into the recurrence rates of rare autoimmune liver diseases (AIH, PBC, PSC) following liver transplantation, as well as the risk factors influencing recurrence.

Results. A review of the literature indicates that AIH, PBC, and PSC recurrence rates after transplantation vary widely. AIH recurrence ranges from 17 to 68%, PBC recurrence from 14 to 46%, and PSC recurrence up to 50%. Major risk factors after LT include concomitant autoimmune diseases, immunological incompatibility between donor and recipient, and active ulcerative colitis (UC) in PSC.

Conclusions. Preventing the recurrence of autoimmune liver diseases demands an individualized treatment strategy, which includes appropriate immunosuppressive regimens, regular patient monitoring, and personalized care. Effective prevention and management of relapses after LT helps improve long-term survival of the transplanted organ and the patient.

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, liver transplantation, recurrence, risk factors.

Retų autoimuninių kepenų ligų (autoimuninio hepatito, pirminio bilijinio cholangito, pirminio sklerozuojančio cholangito) atkryčio po kepenų transplantacijos rizikos veiksniai

Aušrinė Kubiliūtė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Gastroenterologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Autoimuninis hepatitas (AIH), pirminis bilijinis cholangitas (PBC) ir pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra retos lėtinės autoimuninės kepenų ligos, kurios progresuodamos sukelia cirozę ir kepenų nepakankamumą, todėl kepenų transplantacija (KT) tampa pagrindiniu gydymo metodu galutinėse ligos stadijose. Nors po transplantacijos pasiekiami geri rezultatai, šių ligų atkrytis išlieka reikšminga problema, apsunkinanti pacientų gydymą ir prognozę po transplantacijos.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir pateikti įrodymais pagrįstą informaciją apie retų autoimuninių kepenų ligų (AIH, PBC, PSC) atkryčio po KT dažnį bei rizikos veiksnius, turinčius įtakos ligų atkryčiui.

Rezultatai. Literatūros analizė rodo, kad AIH, PBC ir PSC atkryčio po transplantacijos dažniai, rizikos veiksniai bei galimi gydymo būdai. Nustatyta, kad AIH atkryčio dažnis po transplantacijos siekia nuo 17 iki 68%, PBC – nuo 14 iki 46%, o PSC – iki 50%. Pagrindiniai rizikos veiksniai: gretutinės autoimuninės ligos, imunologinis donoro ir recipiento nesuderinamumas bei aktyvus opinis kolitas (OK), sergant PSC.

Išvados. Autoimuninių kepenų ligų atkryčio prevencijai būtinas individualizuotas požiūris į gydymą, įskaitant tinkamą imunosupresijos režimą, reguliarią paciento būklės stebėseną ir personalizuotą priežiūrą. Veiksminga atkryčių po KT prevencija ir valdymas padeda pagerinti ilgalaikį persodinto organo ir paciento išgyvenamumą.

Raktažodžiai: autoimuninis hepatitas, pirminis bilijinis cholangitas, pirminis sklerozuojantis cholangitas, kepenų transplantacija, atkrytis, rizikos veiksniai.

1. Įvadas

Per pastaruosius tris dešimtmečius kepenų transplantacija (KT) tapo standartiniu gydymo būdu pacientams, sergantiems įvairios etiologijos kepenų ciroze ir kepenų nepakankamumu. Šiuo metu 5 metų išgyvenamumo rodikliai po KT viršija 70%. Remiantis Europos kepenų transplantacijos registro (ELTR) duomenimis, nuo 2002 m. iki 2016 m. transplantacijų skaičius stabilizavosi, ir Europoje kasmet atliekama apie 7300 KT [1]. Na o Lietuvoje 2006 – 2024 metais buvo atliktos 302 KT. Nors ši procedūra reikšmingai pagerina pacientų gyvenimo kokybę ir prailgina jų gyvenimo trukmę, vis dėlto KT nėra idealus gydymo būdas. Vienas iš didžiausių iššūkių yra ligos recidyvas po atliktos KT. Nors ligos recidyvas gali pasireikšti bet kurios kepenų ligos atveju, ypatingą dėmesį reikia skirti retoms autoimuninėms kepenų ligoms, tokioms kaip AIH, PBC, PSC. Šios ligos sudaro apie 15% visų KT indikacijų JAV bei 25% Europoje. Pastaraisiais metais šių ligų dažnis ir paplitimas nuolat auga. Kai kuriose Europos šalyse autoimuninės kepenų ligos jau yra arba artimiausiu metu taps pagrindinėmis KT indikacijomis [2]. Šios ligos išsiskiria savo unikalia patogenezė ir sudėtingais atkryčio mechanizmais, todėl jų valdymas reikalauja individualizuoto gydymo plano ir ilgalaikės pacientų stebėsenos.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed, Medline, UpToDate, Clinical Key duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar, naudojant iš anksto numatytus raktažodžius ir jų kombinacijas anglų kalba.

3. Tyrimo rezultatai

Autoimuninis hepatitas (AIH) – tai reta uždegiminė kepenų liga, kurios patogenezėje svarbi imuninės sistemos disreguliacija. Jai būdingas aminotransferazių aktyvumo, antinuklearinių

antikūnių (ANA), antikūnių prieš lygiuosius raumenis (ASMA) titro, imunoglobulino G (IgG) koncentracijos padidėjimas bei būdingi histologiniai požymiai: periportinė uždegiminė infiltracija ir plazmocitų infiltracija kepenyse. Liga dažniausiai pasireiškia jauname amžiuje ir yra labiau paplitusi tarp moterų. Negydoma gali progresuoti iki kepenų cirozės su kepenų nepakankamumu dėl ko gali būti atlikta KT. AIH gydymui dažniausiai naudojami kortikosteroidai ir azatioprinai. Pacientams, kurie nereaguoja į šiuos vaistus arba netoleruoja jų, skiriamas mikofenolato mofetilis kaip antros eilės terapija. Imunosupresinė terapija gerokai pagerino ilgalaikius rezultatus – 10 metų išgyvenamumo rodiklis siekia daugiau nei 80%. Vis dėlto maždaug 10% pacientų dėl ligos progresavimo prireikia KT, kuri išlieka svarbiausia gydymo alternatyva sunkiais ligos atvejais [3,4].

AIH atkrytis po KT yra neretas reiškinys. Atkryčio dažnis įvairių tyrimų duomenimis svyruoja nuo 17% iki 68%. Tai siejama su nevienodais stebėjimo laikotarpiais, skirtingais diagnostikos metodais bei mažomis tiriamųjų grupėmis [5,6].

Prancūzijoje atliktame retrospektyviame tyrime buvo analizuojami pacientai, kuriems nuo 1985 iki 2018 metų atlikta KT dėl AIH. Tyrimo duomenimis, AIH atkrytis po KT vidutiniškai pasireiškė po 53,6 mėnesių 22,1% pacientų. Po 20 metų atkryčio rizika padidėjo iki 41,3%. Svarbiausiais rizikos veiksniais buvo pripažinti citomegalo viruso donoro ir recipiento nesuderinamumas (D+/R-), gretutinės autoimuninės ligos, jaunesnis paciento amžius KT metu, ir IgG lygis virš 20,7 g/L [7]. Kanadoje atliktas tyrimas parodė, kad AIH atkryčio dažnis gali siekti net iki 68% per penkerius metus po KT, o atkryčio dažnis ir rizika didėja su laiku po KT. Rizikos veiksniai – kartu pasireiškiančios autoimuninės ligos bei padidėję AST, ALT ir IgG aktyvumas [5]. JAV atliktame tyrime nustatyta, kad AIH atkryčio dažnis po KT suaugusiesiems siekia

nuo 22% iki 66%. Nepaisant šių rodiklių, retransplantacijos dėl atkryčio poreikis yra retesnis nei kitų autoimuninių kepenų ligų atvejais, tačiau AIH pacientų mirtingumas po transplantacijos yra reikšmingai didesnis. Socioekonominiai ir rasiniai skirtumai taip pat gali įtakoti gydymo rezultatus. Pavyzdžiui, juodaodžių pacientų atkryčio dažnis didesnis (50%), palyginti su ne juodaodžių (8%) atkryčio dažniu po KT. Tai rodo, kad atkryčio rizikos valdymas reikalauja individualizuoto požiūrio į pacientą [8]. Takrolimuso vartojimas po KT, nors ir plačiai taikomas, buvo susietas su didesne atkryčio rizika, tuo tarpu ciklosporinas gali turėti apsaugomąjį poveikį [9,10]. Tyrimai rodo, kad tinkamai parinkta imunosupresija ir nuolatinė paciento būklės stebėseną gali padėti sumažinti atkryčio riziką ir pagerinti gydymo rezultatus.

Taigi, AIH atkrytis po kepenų transplantacijos išlieka reikšminga problema, kuriai įtakos turi tiek imunologiniai, tiek socioekonominiai veiksniai. Ankstyva atkryčio diagnostika, tinkamas imunosupresijos režimas bei personalizuotas gydymo planas gali sumažinti atkryčio riziką ir užtikrinti geresnį pacientų išgyvenamumą.

Pirminis bilijinis cholangitas (PBC) yra reta autoimuninė liga, dažniausiai pažeidžianti mažųjų intrahepatinių tulžies latakų epitelį. Ši liga dažniau pasireiškia moterims ir progresuodama sukelia kepenų cirozę su kepenų nepakankamumu. Todėl KT tampa svarbiu gydymo pasirinkimu vėlyvose ligos stadijose. Nors po KT rezultatai dažniausiai yra geri – penkerių metų pacientų išgyvenamumo rodiklis siekia 90 %, tačiau PBC atkrytis po KT išlieka opi problema. Atkryčio dažnis po KT svyruoja nuo 14 iki 46% [9–11]. Įvairūs tyrimai nagrinėja PBC atkryčio rizikos veiksnius ir jų poveikį paciento išgyvenamumui. Japonijoje atliktas retrospektyvus tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, išgyvenę ilgiau nei vienerius metus po

KT, nustatė, kad PBC atkryčio dažnis siekė 15%, o vidutinis atkryčio pasireiškimo laikas buvo penkeri metai. Rizikos veiksniai buvo jaunesnis recipiento amžius KT metu, mažesnis MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) balas, padidėjęs imunoglobulino M (IgM) lygis prieš KT, donoro ir recipiento lyties neatitikimas bei HLA B60 antigeno buvimas. Takrolimuso vartojimas kaip pagrindinio imunosupresanto buvo susijęs su didesne atkryčio rizika, tuo tarpu ciklosporinas pasireiškė apsauginiu poveikiu [12]. Panašius rezultatus patvirtino Šiaurės Amerikoje atlikti tyrimai, kuriuose takrolimuso vartojimas taip pat buvo susietas su didesne atkryčio rizika, o ciklosporinas veikė apsaugomai [13]. Be to, ankstyvi pooperaciniai biocheminiai cholestazės rodikliai, tokie kaip padidėjęs šarminės fosfatazės (ŠF) ir bilirubino kiekis, gali būti reikšmingi atkryčio po KT rizikos veiksniai. Šie biocheminiai pokyčiai dažnai pastebimi per pirmuosius šešis mėnesius po KT ir gali reikšti ankstyvą tulžies latakų pažeidimo pradžią, susijusią su PBC atkryčiu [14]. Profilaktinis ursodeoksicholio rūgšties (UDCA) vartojimas po KT sumažina PBC atkryčio dažnį. Tyrimai rodo, kad UDCA vartojimas 10 – 15 mg/kg per parą gali sumažinti atkryčio dažnį nuo 33 iki 13%, o kombinuotas gydymas UDCA ir ciklosporinu yra veiksmingiausias [11]. Nors PBC atkrytis po KT yra dažnas reiškinys, jo poveikis pacientų išgyvenamumui priklauso nuo tinkamo rizikos veiksnių valdymo. Ankstyvas UDCA vartojimas, imunosupresijos režimų optimizavimas ir reguliari pacientų stebėseną po KT gali ženkliai pagerinti gydymo rezultatus.

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra reta progresuojanti autoimuninė liga, sukelianti intrahepatinių ir ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimą, striktūras bei fibrozę, dėl ko ilgainiui vystosi kepenų cirozė ir nepakankamumas. Liga dažnai pasireiškia vyrams ir yra glaudžiai susijusi su

uždegiminėmis žarnyno ligomis (UŽL), ypač OK, kuris nustatomas net 60 – 80% PSC sergančių pacientų [4,11]. PSC atkrytis po KT išlieka dažna ir reikšminga problema. Įvairūs tyrimai rodo, kad PSC atkryčio dažnis po KT svyruoja nuo 10 % iki 40 %, o kai kuriose populiacijose – net iki 50% [4,15].

JAV atliktas tyrimas, remiantis UNOS (*United Network for Organ Sharing*) duomenų baze, parodė, kad PSC atkrytis ir retransplantacijos dažnis dėl PSC atkryčio yra aukščiausias tarp autoimuninių kepenų ligų (17%) [15].

Europos KT registras (*ELTR*) pateikia panašius rezultatus – penkerių metų PSC atkryčio dažnis siekia 16,7% [4]. Japonijoje atlikti retrospektyvūs tyrimai patvirtino, kad jaunesnis recipientas amžius KT metu ir vyriška lytis reikšmingai didina atkryčio tikimybę. Atkryčio dažnis siekė 27%, o 10 metų transplantato išgyvenamumas buvo tik 41% [16].

Rizikos veiksniai, skatinantys PSC atkrytį po KT, yra įvairūs. Aktyvus OK yra vienas reikšmingiausių PSC atkryčio po KT prognostinių veiksnių. Pacientams, kuriems iki KT arba jos metu buvo atlikta kolektomija dėl UŽL, atkryčio dažnis sumažėja iki 6%, palyginti su žymiai didesniu dažniu: nuo 8,6% iki 37% pacientams, kuriems nebuvo atlikta kolektomija.

Ūminė steroidams atspari atmetimo reakcija ir HLA antigenų nesuderinamumas tarp donoro ir recipientas taip pat siejami su didesne PSC atkryčio rizika po KT. Chirurginiai veiksniai, tokie kaip pooperacinės tulžies takų komplikacijos – striktūros, infekcijos ar anastomozų nepakankamumas – gali paskatinti uždegimo progresavimą ir skatinti atkryčio vystymąsi [4]. Biocheminiai rodikliai – ŠF ir bilirubino lygio padidėjimas ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu gali būti reikšmingi atkryčio požymiai [9].

PSC atkryčio po KT gydymo galimybės yra ribotos. Nors UDCA dažnai skiriama, siekiant pagerinti biocheminius rodiklius, jos ilgalaikis poveikis ligos

progresavimui išlieka neaiškus [9]. Esant reikšmingam transplantato funkcijos sutrikimui, retransplantacija išlieka pagrindinė gydymo alternatyva, tačiau net po retransplantacijos PSC gali atsinaujinti [15]. Kai kurie tyrimai parodė, kad optimizuotas imunosupresantų takrolimuso ar ciklosporino vartojimas gali turėti įtakos atkryčio dažniui, tačiau šio gydymo metodo efektyvumas vis dar tiriamas [4].

PSC atkrytis po KT yra reikšminga problema, kuri dažnai apsunkina pacientų gydymo eigą ir gali lemti retransplantacijos poreikį. Tyrimų rezultatai rodo, kad PSC atkrytis po KT yra glaudžiai susijęs su imunologiniais, chirurginiais ir genetiniais veiksniais, o aktyvus OK ir ūminė atmetimo reakcija išlieka svarbiausiais atkryčio po KT prognostiniais rodikliais. Tinkama pacientų stebėseną, ankstyvas rizikos veiksnių identifikavimas bei tolesni tyrimai, nukreipti į optimalių gydymo strategijų paiešką, yra būtini siekiant sumažinti PSC atkryčio dažnį ir pagerinti ilgalaikius rezultatus.

4. Išvados

- Kepenų transplantacija yra pagrindinis gydymo metodas galutinėje retų autoimuninių kepenų ligų (AIH, PBC, PSC) stadijoje.
- Pagrindiniai atkryčio po KT rizikos veiksniai: gretutinės autoimuninės ligos, imunologinis donoro ir recipientas nesuderinamumas bei aktyvus opinis kolitas (OK), sergant PSC.
- Atkryčio dažnis po KT skiriasi tarp autoimuninių kepenų ligų. PSC atkrytis po KT yra dažniausias ir siekia 10%– 50% .
- Veiksmingai atkryčių po KT prevencijai ir valdymui būtina optimizuoti imunosupresinį gydymą, nuolat stebėti paciento būklę ir taikyti individualizuotą gydymo strategiją, siekiant pagerinti ilgalaikį persodinto organo ir paciento išgyvenamumą.

Literatūros šaltiniai

1. Finotti M, Auricchio P, Vitale A, Gringeri E, Cillo U. Liver transplantation for rare liver diseases and rare indications for liver transplant. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;6:27.
2. Henson JB, King LY. Post-Transplant Management and Complications of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, and Primary Sclerosing Cholangitis Including Disease Recurrence. *Clin Liver Dis.* 2023;28(1):193.
3. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver.* 2020 m.;14(4):430.
4. Mehtani R, Rathi S. Recurrence of Primary Disease After Adult Liver Transplant – Risk Factors, Early Diagnosis, Management, and Prevention. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(6):101432.
5. Wang S, Dong V, Montano-Loza AJ, Mason AL. Autoimmune liver diseases, hepatocellular carcinoma, and recurrence of autoimmunity post-liver transplantation. *Hepatology Res* 2021;7:42.
6. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G, Elwir S, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol.* 2022;77(1):84–97.
7. Chouik Y, Corpechot C, Francoz C, De Martin E, Guillaud O, Abergel A, et al. Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: “Les jeux sont faits”. *Liver Transplantation.* 2024;30(4):395–411.
8. Lee JY, Danford CJ, Patwardhan VR, Bonder A. Increased posttransplant mortality for autoimmune hepatitis compared with other autoimmune liver diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(7):648–54.
9. Lim N, Lake J. Recurrent Disease After Liver Transplantation. *Curr Hepatol Rep* 2020;19(1):54–62.
10. Li X, Peng J, Ouyang R, Yang Y, Yu C, Lin H. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2021;53(3):309–17.
11. Bernal RB, Medina-Morales E, Goyes D, Patwardhan V, Bonder A, Lai Q. Management of Autoimmune Liver Diseases after Liver Transplantation. *Transplantation* 2021, Vol 2, Pages 162-182. 2021;2(2):162–82.
12. Montano-Loza AJ, Mason AL. Recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation: A Japanese perspective. *Hepatol Commun* 2017;1(5):391–3.
13. Martin EF. Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022;26(4):765–81.
14. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival on behalf of the Global PBC Study Group. 2019.
15. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement. *Transpl Int.* 2023;36.
16. Visseren T, Erler NS, Polak WG, Adam R, Karam V, Vondran FWR, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - analysing the European Liver Transplant Registry and beyond. *Transpl Int.* 2021;34(8):1455–67