

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Ivan Margeta

Patohistološki pristup transplantacije jetre

Diplomski rad



Zagreb, 2015.

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Ivan Margeta

Patohistološki pristup transplantacije jetre

Diplomski rad

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Slavka Gašparova i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor: Prof. dr. sc. Slavko Gašparov

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

AAT – alfa-1 antitripsin

ALP – alkalna fosfataza (engl. alkaline phosphatase)

ALT – alanin transaminaza (engl. alanine transaminase)

AST – aspartat transaminaza (engl. aspartate transaminase)

DDLT – transplantacija jetre sa preminulih darivatelja (engl. deceased donor liver transplant)

GGT – gama-glutamil transferaza (engl. gamma-glutamyl transferase)

HBcAg – hepatitis B jezgrin antigen (engl. hepatitis B core antigen)

HBeAg – rani antigen hepatitisa B (engl. hepatitis B early virus antigen)

HBsAg – hepatitis B površinski antigen (engl. hepatitis B surface antigen)

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

LDLT – transplantacija jetre sa živih darivatelja (engl. living donor liver transplant)

MELD – engl. model for end stage liver disease

MHC-1 – glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (engl. non-alcoholic steatohepatitis)

PBC – primarna bilijarna ciroza

PSK – primarni sklerozirajući kolangitis

RAI – indeks aktivnosti odbacivanja (engl. rejection activity index)

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. JETRA..... | 2 |
| 3. PATOLOGIJA JETRE..... | 3 |
| 3.1. CIROZA..... | 4 |
| 4. TRANSPLANTACIJA JETRE..... | 7 |
| 5. TRANSPLANTACIJSKA PATOLOGIJA JETRE..... | 9 |
| 5.1. PREZERVACIJSKA OŠTEĆENJA..... | 9 |
| 5.2. VASKULARNE KOMPLIKACIJE..... | 10 |
| 5.3. KOMPLIKACIJE ŽUČNIH VODOVA..... | 12 |
| 5.4. ODBACIVANJE ALOTRANSPLANTATA..... | 13 |
| 5.4.1. Humoralno odbacivanje..... | 14 |
| 5.4.2. Akutno odbacivanje..... | 15 |
| 5.4.3. Kronično odbacivanje..... | 17 |
| 5.5. VIRUSNE INFEKCIJE..... | 18 |
| 5.5.1. Hepatitis B virus..... | 19 |
| 5.5.2. Hepatitis C virus..... | 20 |
| 5.6. RECIDIVIRAJUĆE BOLESTI..... | 22 |
| 6. ZAHVALE..... | 24 |
| 7. LITERATURA..... | 25 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 31 |

SAŽETAK:

PATOHISTOLOŠKI PRISTUP TRANSPLANTACIJE JETRE

Ivan Margeta

Jetra je vitalni organ čovjeka. Ima važnu ulogu u metabolizmu hranjivih tvari i lijekova, sintezi proteina i filtraciji krvi. Zbog svoje složene građe i mnogobrojnih funkcija jetra je često sijelo bolesti. Postoje mnogobrojna patološka stanja jetre, no u kontekstu transplantacijske patologije najbitnija su ona koja dovode do akutnog zatajenja jetre, kroničnog zatajenja jetre i ciroze. Ove bolesti liječe se transplantacijom jetre.

Transplantacijska patologija bavi se bolestima koje se pojavljuju na alotransplantatu: prezervacijsko oštećenje, vaskularne komplikacije, komplikacije žučnih vodova, odbacivanje organa, infekcije i recidivirajuće bolesti. Prezervacijsko oštećenje nastaje kao posljedica produljenog vremena tople i hladne ishemije. Vaskularne komplikacije i komplikacije žučnih vodova najčešće su posljedica kirurških komplikacija. Infekcije hepatitis B virusom i hepatitis C virusom često recidiviraju i progresivno vode do zatajenja alotransplantata. Odbacivanje organa dijeli se na humoralno, akutno i kronično. Recidivirajuće bolesti uključuju infektivne, imunološke, tumorske i toksične bolesti jetre.

Glavna dijagnostička metoda većine ovih stanja je biopsija jetre i patohistološki pregled tkiva. Međutim mikroskopska slika ovih bolesti često je nespecifična i vrlo isprepletana. Neke bolesti posebno je teško razlikovati samo na temelju mikroskopske slike. Zbog toga je potrebno poznavati vrijeme proteklo od transplantacije, kliničku sliku bolesti i stanje pacijenta te široku diferencijalnu dijagnozu koja dolazi u obzir.

Ključne riječi: transplantacija, ciroza, alotransplantat, biopsija.

SUMMARY:

PATHOHISTOLOGICAL APPROACH TO LIVER TRANSPLANTATION

Ivan Margeta

The liver is a vital human organ. It has an important role in nutrient and drug metabolism, protein synthesis and blood filtration. Because of its complex structure and multiple functions the liver is a common site of diseases. There are lots of possible pathological states of the liver, but in the context of liver transplantation pathology the most important are: acute liver failure, chronic liver failure and cirrhosis. These diseases are treated with liver transplantation.

Transplantation pathology covers diseases that occur on the allograft: preservation injury, vascular complications, bile duct complications, rejection, infections and recurrent diseases. Preservation injury occurs due to prolonged cold and hot ischemia. Vascular complications and bile duct complications are usually a result of surgical complications. Hepatitis B and hepatitis C infections commonly recur in the allograft and lead to progressive allograft failure. Liver rejection is divided into humoral, acute and chronic. Recurrent diseases include infective, immune, neoplastic and toxic liver diseases.

The main diagnostic method for most of these diseases is liver biopsy and pathohistological tissue examination. However the microscopic findings can be unspecific and overlapping. Some diseases can be difficult to distinguish based on microscopic findings alone. Therefore it is important to know the time after transplantation, the clinical presentation of the disease and the broad differential diagnosis that needs to be considered.

Key words: transplantation, cirrhosis, allograft, biopsy.

1. UVOD

Transplantacija jetre je terapijska metoda za liječenje akutnog i kroničnog ireverzibilnog zatajenja jetre. Prva uspješna transplantacija jetre učinjena je 1967. godine pod vodstvom dr. Thomasa Starzla (u Denveru, Colorado). Unatoč razvoju kirurških tehnika transplantacije u 70-tim je godinama jednogodišnje preživljenje pacijenata bilo oko 25%. Tek uvođenjem ciklosporina od strane Sir Roya Calnea, profesora kirurgije sa Cambridgea, se preživljenje pacijenata značajno unaprijedilo, a transplantacija jetre je prepoznata kao standardna metoda za liječenje ireverzibilnog zatajenja jetre.

Patologija transplantacije jetre bavi se bolestima koje se pojavljuju na alotransplantatu. Pokriva cijeli uobičajni spektar bolesti vezanih uz jetru, ali i specifične probleme koji su vezani uz sami alotransplantat. Primjeri su: prezervacijska oštećenja (topla, hladna ishemija), odbacivanje organa, mehanički problemi vezani uz operativni zahvat (na krvnim žilama ili na žučnim vodovima), infekcije - bilo reaktivacije infekcija ili de-novo infekcije te neoplazme koje se pojavljuju u imunosuprimiranih domaćina. Glavna i konačna dijagnostička metoda većine ovih stanja je biopsija jetre i patohistološki pregled tkiva. Za interpretaciju post-transplantacijskih uzoraka tkiva potrebno je znati i bolest koja je dovela do transplantacije, vrijeme koje je prošlo od transplantacije i operativni pristup koji je bio korišten [Demetris i sur., 2004]. Sve navedene varijable utječu na pacijentovu mogućnost da razvije određene post-transplantacijske komplikacije te tako utječu na patohistološku diferencijalnu dijagnozu.

2. JETRA

Jetra je najveći unutarnji organ čovjeka. Perkusijski u medioklavikularnoj liniji prosječna veličina jetre je 7 cm kod žene i 10,5 cm kod muškaraca [Wolf, 1990]. Prosječna težina jetre kod odraslih je 1200-1500 g, ovisno o spolu. Smještena je u gornjem desnom kvadrantu abdomena, prekrivena rebrenim lukom s prednje strane i ošitom s gornje. Klasična anatomska podjela jetre je na 2 glavna režnja podijeljena lig. falciforme, međutim takva podjela je od male kliničke važnosti [Kapoor, 2013]. Klinički značajna podjela (po Couinaudu 1957.g) dijeli jetru u osam funkcionalnih segmenata. Svaki segment ima svoj vlastiti krvni prtok, žučnu drenažu i limfnu drenažu.

Osnovne fiziološke funkcije jetre su: filtracija i pohranjivanje krvi, metabolizam ugljikohidrata, bjelancevina, masti, hormona i stranih kemijskih tvari, stvaranje žuči, pohranjivanje vitamina i željeza i stvaranje čimbenika zgrušavanja [Guyton & Hall, 2006].

Histološki, glavna građevna jedinica jetre je jetreni režnjić ili lobulus hepatis. Heksaedričnoga je oblika sa centralnom venom smještenom u središtu, a portalnim trijadama (portalna vena, hepatična arterija i žučni vod) u kutevima heksaedra. Hepatociti tvore tračke od periferije režnjića do središnje vene. Između tračaka hepatocita nalaze se sinusoidne kapilare građene od fenestriranih endotelnih stanica. Sinusoidne kapilare sadržavaju i makrofage, koji se nazivaju Kupfferovim stanicama, a nalaze se na luminalnoj površini endotelnih stanica. U prostoru između hepatocita i sinusoidnih kapilara, Disseovom prostoru, odvija se glavna izmjena tvari između krvi i hepatocita. U Disseovom prostoru nalaze se Itove stanice, važne u procesu fibroze jetre. Funkcionalna jedinica jetre je acinus. Acinus je podijeljen na tri zone ovisno o udaljenosti od portalnih prostora. Zona 1 ili periportalna zona ima najbolju krvnu opskrbu, ona je podložna virusnim i toksičnim oštećenjima, nasuprot toga, zona 3 prima slabo oksigeniranu krv, te je zbog toga podložna ishemičnim oštećenjima [Bacon i sur., 2006]. Zbog svoje kompleksne strukture, brojnih fizioloških funkcija i anatomskog smještaja jetra je sijelo mnogih bolesti.

3. PATOLOGIJA JETRE

Kao i svako tkivo u ljudskom organizmu jetra na oštećenje reagira upalom. Ovisno o intenzitetu i trajanju oštećenja, ishod upale može biti ili regeneracija tkiva (*restitutio ad integrum*) ili ožiljkivanje tkiva (fibroza). Stanične reakcije mogu biti reverzibilne ili ireverzibilne. U reverzibilne promjene pripada npr. masna pretvorba u kojoj dolazi do nakupljanja triglicerida u citoplazmi hepatocita. U ireverzibilne stanične reakcije pripadaju apoptoza i nekroza.

Apoptoza je programirana stanična smrt koja zahvaća sve stanice u tijelu, pa tako i hepatocite. Normalni životni vijek hepatocita je 200 dana [Kuntz & Kuntz, 2008]. Iako je u principu vezana uz fiziološki proces starenja stanica, apoptozu mogu potaknuti razni patološki endogeni i egzogeni čimbenici pa ona može biti uzrokovana i alkoholom, virusima, toksičnim žučnim kiselinama, masnim kiselinama, lijekovima i imunološkim odgovorom [Wang, 2014]. Apoptotične jetrene stanice nazivaju se Councilmanova tjelešca. Drugi oblik ireverzibilne stanične reakcije je nekroza. Nekroza je za razliku od apoptoze praćena upalom u tkivu i najčešće zahvaća više stanica istovremeno. Pojedine vrste nekroza su karakteristične za određene bolesti, tako je rubna nekroza (*piecemeal nekroza*), koja zahvaća granicu između portalnih mezenhimalnih prostora i jetrenog parenhima, vezana uz kronične upalne procese, npr. kronični virusni hepatitis. Nekroza može zahvatiti i zone acinusa, pa se naziva zonalna nekroza. Ukoliko nekroza zahvaća cijeli režnjić naziva se panlobularna nekroza, a ako zahvaća više režnjića naziva se multilobularna nekroza [Gašparov i sur., 2008]. Poseban oblik ovih opsežnijih oblika nekroze su premošćujuće nekroze, koje spajaju susjedne režnjiće. Ovisno o strukturama koje su spojene mogu biti: veno-venalne ako spajaju dvije susjedne centralne vene ili porto-portalne ako spajaju dva portalna prostora [Kuntz & Kuntz, 2008]. U najtežim slučajevima nekroze radi se o submasivnoj nekrozi ili ako je uništeno više od 90% parenhima o masivnoj nekrozi jetre. Upravo je akutno zatajenje jetre, kao posljedica masivne nekroze i submasivne nekroze, jedna od indikacija za transplantaciju.

Kad upalni i nekrotični procesi traju dugo u jetrenom parenhimu, tkivo sve manje reagira regeneracijom, a sve više fibrozom. U tijeku fibroze dolazi do zamjene hepatocita ekstracelularnim matriksom, odnosno kolagenom. Raspodijela fibroze ovisi o etiologiji oštećenja jetre [Pinzani, 1999]. Kako fibroza napreduje tako se sve više stvaraju premošćujuće fibrotične lezije između portalnih prostora ili portalnih prostora i centralnih vena [Bataller & Brenner, 2005]. U završnim stadijima fibroze većina je jetrenoga parenhima

zamijenjena vezivnim tkivom koje okružuje jetrene stanice. Ta histološka slika daje karakteristične čvoraste promijene makroskopski vidljive na cirotičnoj jetri. U kontekstu transplantacijske patologije jetre, upravo je ciroza najbitnija bolest koju treba detaljnije obraditi.

3.1. CIROZA

Ciroza jetre je ireverzibilni proces, a predstavlja posljednji stadij kronične jetrene bolesti. Patohistološki se definira kao difuzni jetreni proces, karakteriziran fibrozom i pretvorbom normalne jetrene arhitekture u strukturno abnormalne čvoriće. Progresija jetrenog oštećenja do ciroze može trajati od nekoliko tjedana do više desetaka godina, ovisno o etiologiji [Wolf, 2011]. Oko 80-90% normalnoga jetrenog parenhima mora biti uništeno da bi došlo do razvoja zatajenja jetre [Heidelbaugh & Bruderly, 2006].

Točnu prevalenciju ciroze u općoj populaciji teško je odrediti, u SAD-u je procijenjena na 0,15%. Slična je prevalencija i u Europi, dok je u Aziji i Africi veća, zbog češće infekcije virusom hepatitisa B (HBV) i C (HCV). Na temelju toga, prevalencija bi se grubo mogla procijeniti na 1% u svjetskoj populaciji [Schuppan & Afdhal, 2008]. Najčešći uzroci ciroze su: alkoholna bolest jetre, HBV, HCV i nealkoholni steatohepatitis (NASH, engl. non-alcoholic steatohepatitis). U rjeđe uzroke se ubrajaju: hemokromatoza, Wilsonova bolest, manjak alfa-1 antitripsina (AAT), primarna bilijarna ciroza (PBC), sekundarna bilijarna ciroza, bilijarna opstrukcija (primarna bilijarna opstrukcija, cistična fibroza), autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis (PSK), sarkoidoza, opstruktivne venske bolesti (Budd-Chiari sindrom), zatajenje srca, infekcije (sifilis i shistosomijaza) te lijekovi poput metotreksata, izonijazida i amiodarona [Wolf, 2011] [Heidelbaugh & Bruderly, 2006]. Neovisno o etiološkom uzroku središnji događaj u patofiziologiji jetre je progresivna fibroza.

Ciroza je napredni stadij jetrene fibroze praćen poremećajima u vaskulaturi jetre. Dovodi do stvaranja premsnica između portalnog i sistemskog krvotoka, narušavajući jetrenu funkciju [Schuppan & Afdhal, 2008]. Istovremeno, Disseov prostor ispunjava se također vezivnim tkivom, a jetrene sinusoide gube svoju fenestraciju. Taj proces naziva se sinusoidalna kapilarizacija [Schaffner & Popper, 1963]. Karakteristična klinička slika nastaje zbog ovih mikroskopskih promjena, premoštenje između portalnog i sistemskog krvotoka dovodi do nedostatne funkcije hepatocita, a progresivno ožiljkavanje jetrenog tkiva do portalne hipertenzije.

Makroskopski jetra može biti normalne veličine, povećana ili smanjena [Carton, 2012]. Površina je zrnastoga, nodularnog izgleda, a na presjeku kroz jetru vidi se da je normalni parenhim jetre nadomješten brojnim čvorićima. Oko čvorića nalaze se tračci vezivnog tkiva [Gašparov i sur., 2008]. Biopsija jetre je zlatni standard za dijagnozu ciroze. Uzrok ciroze jetre može često biti teško za odrediti na temelju histološke slike, jer jetra reagira na veliki broj oštećenja ograničenim brojem načina. Unatoč tomu, određeni obrasci oštećenja i druga histološka obilježja mogu pomoći u otkrivanju uzroka ciroze [Ferrell, 2000]. Alkoholna ciroza je mikronodularna ciroza praćena masnim promjenama u jetrenim stanicama i pojavom Malloryjevih tjelešaca. Fibroza je u alkoholnoj cirozi jetre smještena centralno, tipično obilježena djelomičnom ili potpunom obliteracijom centralne vene (pericelularna fibroza). Centralna fibroza upućuje i na kardiogeni uzrok ciroze jetre, no za razliku od alkoholne ciroze u ovom obliku nalaze se proširene sinusoidne sa nakupinama eritrocita [Arcidi i sur., 1981]. Portalno locirana fibroza u cirozi upućuje na bilijarnu ili virusnu etiologiju. Bolesti bilijarnog sustava zahvaćaju portalni dio jetrenih režnjića, uglavnom se nalaze porto-portalne vezivne anastomoze. Centralne vene ili nisu zahvaćene fibrozom ili budu zahvaćene u kasnijem tijeku bolesti [Ferrell, 2000]. Nestanak interlobularnih žučnih vodova nalazi se i kod primarne bilijarne ciroze i kod primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Karakteristično za PBC je pojava portalno smještenih granuloma, a za PSK vezivni ožiljci u portalnim prostorima. Kronične virusne infekcije jetre uzrokuju upalu u portalnim prostorima. Trajanjem upale, ona se može širiti u jetrene lobule i postupno prelaziti u fibrozu. U cirozi uzrokovanoj kroničnom HBV vide se "groundglass" hepatociti koji sadrže hepatitis B površinski antigen (HBsAg, engl. hepatitis B surface antigen), a imunohistokemijski je moguće dokazati prisutnost i HBsAg i hepatitis B jezgrenog antigena (HBcAg, engl. hepatitis B core antigen) [Gerber & Thung, 1987]. Za razliku od HBV kroničnog hepatitisa, kronični hepatitis uzrokovan HCV-om obilježava oštećenje žučnih vodova i limfocitna infiltracija parenhima. Limfocitni agregati i masne promijene jetrenih stanica također se češće vide u HCV infekciji [Ferrell, 2000]. Metaboličke jetrene bolesti obilježene su nakupljanjem tvari u hepatocitima. U hemokromatozi se mogu dokazati nakupine željeza. Za dijagnozu Wilsonove bolesti nužan je pronalazak depozita bakra. Kod nedostatka AAT periportalno se mogu pronaći eozinofilne nakupine.

Prirodna progresija ciroze ovisna je o etiologiji i pravilnom liječenju bolesti koje ju uzrokuju. Godišnje stope dekompenzacije kreću se od 3,5% do 10% ovisno o etiologiji [Kanwal F i sur., 2006]. Postoje dvije glavne klasifikacije za procijenu stanja pacijenta i ocijenu prognoze

bolesti na temelju laboratorijskih i kliničkih pokazatelja. Child-Pugh-Turcotte klasifikacija uzima u obzir stupanj encefalopatije, ascites, bilirubin, albumin i protrombinsko vrijeme (PV) [Pugh i sur., 1973]. Dijeli se u tri stupnja: A, B, C koji koreliraju sa jednogodišnjim preživljenjem od 100%, 80% i 45% [Infante-Rivard i sur., 1989]. Druga klasifikacija, MELD (engl. model for end stage liver disease), služi za procijenu 3-mjesečnoga preživljenja i kao takva korisna je za procijenu hitnosti transplantacije jetre. Za izračune služi se kreatininom, bilirubinom i PV-om [Weisner i sur., 2003]. Kako se kod ciroze jetre radi o progresivnom i ireverzibilnom procesu, za sada, jedini način za liječenje jest transplantacija jetre.

4. TRANSPLANTACIJA JETRE

Transplantacija jetre smatra se tehnički najtežim zahvatom u transplantacijskoj kirurgiji, osim multiorganskih transplantacija [Kocman i sur., 2011]. Standardni način izvođenja operacije je ortotopična transplantacija jetre, tijekom koje se primateljeva portalna vena, hepatična arterija, žučovod i vena cava spajaju na odgovarajuće strukture donorove jetre [Starzl, 1996]. Donor i primatelj moraju biti kompatibilni u veličini jetre i ABO sustavu krvnih grupa [Klintmalm & Busuttil, 1996]. Donirane jetre su većinom s umrlih darivatelja (DDLT, engl. deceased donor liver transplant), a zbog nesrazmjera između potrebe i dostupnosti doniranih jetri, postoji i opcija transplantacije sa živoga srodnog darivatelja (LDLT, engl. living donor liver transplant). LDLT povezane su sa većim rizikom kirurških komplikacija za vrijeme zahvata, međutim zbog nedostatka transplantata mogu se smatrati dobrom alternativom DDLT-u [Wan i sur., 2014].

Unatoč napretku u zbrinjavanju zatajenja jetre, transplantacija je još uvijek jedina definitivna metoda liječenja kako za akutno tako i za kronično zatajenje. Akutno zatajenje jetre uzrok je 5-6% transplantacija u SAD-u. Najčešći uzroci akutnoga zatajenja su predoziranje acetaminofenom (paracetamol) i drugim lijekovima, virusni hepatitis i autoimuni hepatitis. Kronično zatajenje jetre i ciroza vodeće su indikacije za transplantaciju jetre. Uzroci kroničnoga zatajenja i ciroze navedeni su u prethodnome odlomku. Transplantacija je također indicirana kod hepatocelularnoga karcinoma unutar Milanskih kriterija (jedna lezija manja od 5 cm u promjeru ili tri i manje lezija ako najveća nije veća od 3 cm u promjeru) [Mazzaferro i sur., 1996].

Transplantaciju je bitno obaviti u pravilnom vremenskom okviru. To podrazumijeva da pacijent mora biti u dovoljno naprednome stadiju zatajenja jetre da zahtijeva transplantaciju ali isto tako i da nije u toliko lošem stanju da ne može preživjeti zahvat. Jednogodišnji mortalitet transplantacije jetre je 10%, na temelju toga se zaključuje da pacijent koji ima predviđeno preživljenje bolje od 90% u godini dana ne bi trebao biti podvrgnut transplantacijskome zahvatu [Merion i sur., 2005]. MELD ima temeljnu ulogu u odluci koji pacijenti će biti podvrgnuti zahvatu. Uvođenjem MELD-a 2002.g. primijećeno je značajno smanjenje liste čekanja organa i smrti za vrijeme čekanja organa [Brown & Lake, 2005].

Napretkom odabira pacijenata, kirurških tehnika i zbrinjavanja pacijenata u ranom post-transplantacijskom periodu glavna pažnja se prebacuje na dugoročne probleme

transplantacije: posljedice imunosupresije, kronično odbacivanje organa i relaps primarne bolesti. Najčešće posljedice dugotrajne imunosupresije su: hipertenzija, novonastala šećerna bolest, dislipidemija, povećan rizik od infekcija i novotvorina. Hipertenzija, dijabetes i dislipidemija značajno pridonose mortalitetu i morbiditetu nakon transplantacije. Transplantirani pacijenti imaju dvostruko veći rizik za razvoj novotvorina od opće populacije. Novotvorine su uzrok oko 11% smrti nakon transplantacije [Jain i sur., 2000]. Problem kroničnoga odbacivanja i relapsa primarne bolesti biti će detaljnije obrađen u posebnom poglavlju.

5. TRANSPLANTACIJSKA PATOLOGIJA JETRE

5.1. PREZERVACIJSKA OŠTEĆENJA

Prezervacijska oštećenja se odnose na disfunkciju alotransplantata koja ne nastaje zbog: tehničke greške prilikom operativnoga zahvata, vaskularna oštećenja, arterijske ili venske tromboze, imunološke reakcije, nuspojave na lijekove, izloženost nekom toksinu ili infekciju [Demetris i sur., 2004]. Čimbenici koji pridonose nastanku ovakvoga oblika oštećenja su: donorova ili primateljeva hipotenzija, produljena vremena tople i/ili hladne ishemije, metaboličke abnormalnosti i reperfuzijsko oštećenje. Topla ishemija je stanje u kojem se organ nalazi kad se čuva na tjelesnoj temperaturi, ali ima nedostatnu perfuziju. Topla ishemija primarno oštećuje hepatocite. Smatra se da ukoliko ne traje dulje od 2 sata nije klinički značajna [Kootstra i sur., 2002]. Hladna ishemija je stanje, u kojem se organ nalazi nakon hlađenja ispiranjem hladnom perfuzijskom otopinom i čuva na 4°C. Hladna ishemija primarno oštećuje sinusoidne endotelne stanice [Bilzer & Gerbes, 2000]. Ovaj oblik ishemije bilo bi poželjno ograničiti na manje od 15 sati, iako se i dulja vremena hladne ishemije mogu tolerirati. Kod produljenoga vremena hladne ishemije zabilježena ja veća incidencija disfunkcije organa i post-transplantacijskih komplikacija [Porte i sur., 1998].

Glavni mehanizam nastanka oštećenja je ishemija koja ponajviše utječe na sinusoidalni mikrovaskularni integritet time interferirajući sa normalnim jetrenim krvotokom nakon revaskularizacije. Revaskularizacija i reperfuzija utječu na aktivaciju Kupferovih stanica koje pokreću cijeli niz upalnih reakcija koje dodatno oštećuju tkivo. Stanice žučnih vodova također su podložne oštećenjima prezervacijskim i reperfuzijskim oštećenjima. Loša proizvodnja žuči i porast laktata nakon revaskularizacije su najpouzdaniji znakovi značajne prezervacijskoga oštećenja [Starzl & Demetris, 1990]. Porast alanin transaminaze (ALT, engl. alanine transaminase) i aspartat transaminaze (AST, engl. aspartate transaminase) iznad 2500 IU/mL prvih par dana nakon transplantacije također je znak značajnoga oštećenja jetre. Ukoliko alotransplantat preživi inicijalno oštećenje tijekom slijedećih nekoliko dana dolazi do normalizacije transaminaza.

Mikroskopske promijene postaju vidljive svjetlosnim mikroskopom nekoliko sati nakon potpune revaskularizacije. Pokazatelji težeg oštećenja su zonalna ili konfluentna nekroza osobito periportalna ili premošćujuća praćena obilnim nakupljanjem neutrofila. Subkapsularni parenhim je osobito podložan ovakvom obliku oštećenja, pa površinski uzet uzorak može

pokazivati veće znakove oštećenja nego dubinski uzorak. Blaža oštećenja uključuju mikrovezikularnu steatozu i vakuolizaciju hepatocita. Takva oštećenja su u potpunosti reverzibilna. Teža oštećenja praćena su već navedenim periportalnim i premošćujućim nekrozama, a može se javiti i hepatokanalikularna i kolangiolarna kolestaza. Ukoliko ne dođe do striktura na žučovodima i oštećenja nisu dovoljno izražena, može doći do postupnoga potpunoga oporavka alotransplantata [Kakizoe i sur., 1990].

Histopatološki u diferencijalnu dijagnozu dolaze u obzir: sepsa, humoralno odbacivanje, bilijarna opstrukcija i kolestatski hepatitis. Sepsa i humoralno odbacivanje daju sličnu mikroskopsku sliku kao i prezervacijsko oštećenje: oštećenje sinusoidalnih endotelnih stanica sa mikrovaskularnim promijenama i nekrozom. U ovom slučaju bitno je poznavati klinički profil primatelja i donora, vremena tople i hladne ishemije i rezultate hemokulture. U većini slučajeva ipak se radi o prezervacijskome oštećenju. Razlika između prezervacijskoga oštećenja i žučne opstrukcije/kolangitisa leži u različitoj lokaciji zahvaćanja samih žučnih vodova. Kod prezervacijskoga oštećenja upalom su zahvaćene kolangirole (Heringovi kanalići) dok kod opstrukcije ili kolangitisa upala zahvaća žučne vodove unutar portalnih prostora. Za razlikovanje kolestatskoga hepatitisa i prezervacijskog oštećenja bitna je poznavati anamnezu pacijenta i vrijeme proteklo od transplantacije. Kolestatski hepatitis zabilježen je samo kod pacijenata inficiranih HBV-om i HCV-om, i u principu se ne pojavljuje 2-3 tjedna nakon transplantacije. Humoralno odbacivanje praćeno je blagom do srednje intenzivnom upalom portalnih prostora praćeno limfocitnom i eozinofilnom infiltracijom te zahvaćanjem žučnih vodova. Također može biti prisutna mononuklearna infiltracija portalne i centralne vene [Demetris i sur., 2004].

5.2. VASKULARNE KOMPLIKACIJE

Krvne žile su najčešća lokacija tehničkih grešaka pri izvođenju operativnoga zahvata transplantacije. Problemi nastaju najčešće na područjima anastomoza. Uglavnom se radi o suženjima na području anastomoze, odizanjima intime, razdorima intime i/ili medije i stvaranju tortuoziteta krvnih žila [Lerut i sur., 1988].

Vaskularnim komplikacijama najčešće je zahvaćena hepatalna arterija i njeni ogranci. Komplikacije vezane uz hepatalnu arteriju javljaju se u prva 2 mjeseca nakon transplantacije, ali mogu se i pojavljivati i 1-3 godine nakon transplantacije [Backman i sur., 1993].

Ishemijom su primarno zahvaćeni ekstra i intrahepatični žučni vodovi i vezivo portalnih prostora, strukture koje većinsku opskrbu krvi dobivaju iz hepatične arterije. Krajnja posljedica su strikture bilijarnoga stabla, stvaranje apscesa i začepljenje žučnih vodova. Sve ove komplikacije obuhvaćene su pod pojmom ishemijskoga kolangitisa [Ludwig i sur., 1992]. Klinička slika je uglavnom vezana uz bilijarnu opstrukciju koja nastaje uslijed nedostatne krvne opskrbe žučovoda. Biopsija nije pouzdana metoda za postavljanje dijagnoze tromboze hepatične arterije [Demetris & Kakizoe, 1990]. Problem je što strukture koje su najviše zahvaćene ishemijom (hilus i veliki žučni vodovi) nisu rutinski obuhvaćene biopsijom. Uzorak tkiva može imati potpuno normalni izgled. Mikroskopska slika je vrlo nespecifična, a može pokazivati koagulacijsku nekrozu, centrolobularno baloniranje hepatocita, kolangiolarnu proliferaciju i akutni kolangiolit. Diferencijalna je dijagnoza zbog nespecifičnosti nalaza iznimno široka, a uključuje: opstrukcije žučnoga sustava, kolangitis, akutno i kronično odbacivanje te akutni i kronični virusni hepatitis. Veza između arterijske tromboze i komplikacija žučnoga sustava je snažna, pa se prilikom pronalaska takvih komplikacija traga za poremećajima protoka arterijskoga sustava [Ludwig i sur., 1992].

Komplikacije portalne vene poput tromboze, striktura, i općenito slaboga protoka rijetki su u ranom razdoblju nakon transplantacije [Lerut i sur., 1988]. Potpuna tromboza dovodi do masivne nekroze alografta praćeno znakovima portalne hipertenzije (periferni edemi i ascites). Djelomična tromboza može povećati rizik za infekcije i dovesti do pojave recidivirajuće vrućice i bakterijskoga rasapa po jetri što dovodi do nastanka multiplih manjih apscesa. Mikroskopski, ovisno o težini ishemije, vidi se masivna koagulacijska nekroza kod potpunog prekida toka krvi kroz portalnu venu. Parcijalni prekid krvotoka može dovesti do zonalne nekroze (zona 1 i zona 2), atrofije hepatocita, steatoze i čvorastih hiperplastičnih tvorbi. Ove mikroskopske promijene pobuđuju sumnju na smetnje krvotoka na razini portalne vene pa je potrebno napraviti ultrazvučni pregled ili angiografiju za potvrdu dijagnoze [Demetris i sur., 2004].

Hepatična vena rijetko je uzrok komplikacija na alotransplantatu. Ako i nastanu komplikacije, vezane su uglavnom uz poteškoće za vrijeme operativnoga zahvata. Značajna stenoza uzrokuje kliničku sliku zatajenja jetre praćenu ascitesom i perifernim edemima [Andrews, 2004]. Blaže stenozе uzrokuju uglavnom histopatološke promijene. Najčešći mikroskopski nalaz je kongestija (vidljivi eritrociti u lumenu) i krvarenje oko centralnih vena i u sinusoidama. Može se pojaviti i nekroza hepatocita. Ukoliko je dovoljno značajna opstrukcija ili dovoljno dugo traje javlja se perivenularna fibroza. Sličnu mikroskopsku sliku mogu dati i

imunوسno posredovana stanja, primjerice: odbacivanje, toksično djelovanje lijekova, virusni i autoimuni hepatitis. Imunosno posredovana stanja praćena su mononuklearnim upalnim infiltratom za razliku od opstrukcije hepatalne vene. Dodatno može pomoći i nalaz portalne upalne aktivnosti koji upućuje na imunوسno posredovana stanja.

5.3. KOMPLIKACIJE ŽUČNIH VODOVA

Dva glavna mehanizma nastanka komplikacija žučnih vodova su ishemijska oštećenja i jatrogena oštećenja nastala prilikom stvaranja anastomoze žučnih vodova bilo izravno bilo spajanjem koledokusa i jejunuma. Oba mehanizma dovode do oštećenja mukoze i lumena žučnih vodova te mogu uzrokovati dehiscencije, nekrozu vodova, apscese, strikture i opstrukcije te nastanak bilijarno-vaskularnih fistula [Lerut i sur., 1987]. Bitno je naglasiti da su komplikacije žučnih vodova češće vezane uz transplantacije jetre sa živućeg donora.

Klinička slika blažih oštećenja žučnih vodova je nespecifićna. Može se zabilježiti tek blagi porast gama-glutamyl transferaze (GGT, engl. gamma-glutamyl transferase) i alkalna fosfataze (ALP, engl. alkaline phosphatase). Tek kod težih oštećenja javlja se karakteristićna klinička slika sa vrućicom, žuticom i bolovima u desnom gornjem kvadrantu abdomena. Na dijagnozu se može posumnjati na temelju nalaza biopsije, ali potvrda dijagnoze oštećenja žučnih vodova u pravilu se provodi slikovnim metodama (kolangiografija - endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, magnetska rezonantna kolangiopankreatografija, perkutana transhepatalna kolangiografija) [Sanchez-Urdazapal i sur., 1993].

Mikroskopski nalaz oštećenja žučnih vodova na alotransplantatu isti je kao i mikroskopski nalaz takvog oštećenja na netransplantiranoj jetri [Demetris i sur., 2004]. Nalaz se sastoji od portalne upale praćene infiltracijom neutrofila, edemom oko žučnih vodova te intramuralnim i intraepitelnim nakupljanjem neutrofila u žučnim vodovima. Kronićna oštećenja obilježena su kronićnom upalom portalnih prostora, znakovima starenja žučnih epitelnih stanica te blagim gubitkom žučnih vodova [Lunz i sur., 2001]. Zanimljiv je i nalaz eritrocita u lumenu žučnih kanala ili žući u krvnim žilama. Takav nalaz govori u prilog postojanju bilijarno-vaskularne fistule te je potrebna hitna kirurška intervencija.

Za histopatološku diferencijalnu dijagnozu oštećenja žučnih vodova ključan je podatak vrijeme proteklo od transplantacije. U prvih nekoliko tjedana bitno je razlućiti žučnu etiologiju oštećenja od akutnoga odbacivanja i prezervacijskog oštećenja. Za njihovo

razlikovanje bitan je sastav portalnoga upalnoga infiltrata koji je kod žučne etiologije predominantno sastavljen od neutrofila, dok je kod reakcije odbacivanja predominantno sastavljen od limfocita, plazma stanica i eozinofila [Nagraal i sur., 1998]. Također epitelne stanice žučnih vodova u akutnome odbacivanju mogu pokazivati povećanje omjera jezgra/citoplazma. Za razlikovanje prezervacijske ozljede od žučne etiologije oštećenja ključna je zahvaćenost kolangiola odnosno Heringovih kanalića u prezervacijskome oštećenju. Nakon 6 mjeseci u diferencijalnu dijagnozu dolaze u obzir kronično odbacivanje, virusno odbacivanje i rekurentni autoimuni hepatitis. Kod kroničnoga odbacivanja obično postoji i upalni infiltrat oko centralne vene. Virusni hepatitis praćen je kolangiolitismom i upalnim infiltratom u samim režnjicima, dok se kod žučne opstrukcije radi o kolangitisu. Za razlikovanje također mogu poslužiti i specifični virusni serološki pokazatelji kao i karakteristična elevacija jetrenih enzima [Demetris i sur., 2004].

5.4. ODBACIVANJE ALOTRANSPLANTATA

Odbacivanje se općenito definira kao imunološka reakcija na strano tkivo koja potencijalno može dovesti do disfunkcije i zatajenja alotransplantata. Odbacivanje jetre dijeli se na humoralno, akutno (stanično) i kronično odbacivanje [Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994]. Humoralno odbacivanje javlja se u prvim tjednima nakon transplantacije i posredovano je protutijelima. Akutno odbacivanje može se javiti u bilo kojem razdoblju, ali najčešće je tijekom prvog mjeseca nakon transplantacije. Ono je posredovano staničnim imunološkim mehanizmima. Kronično odbacivanje zapravo je posljedica čestih, dugotrajnih i intenzivnih akutnih epizoda odbacivanja. Kod kroničnoga odbacivanja radi se o kombinaciji protutijelima posredovanog odbacivanja i aktivacije staničnoga imunološkog sustava. Čimbenici rizika povezani sa povećanom incidencijom reakcije odbacivanja su: mlađi, zdraviji primatelji, ženski spol primatelja, pacijenti sa bolestima jetre posredovanim imunološkim sustavom (PBC, PSK, autoimuni hepatitis) [Neuberger, 1999].

5.4.1. Humoralno odbacivanje

Jetra je manje osjetljiva na humoralno odbacivanje nego ostali solidni organi koji se mogu transplantirati [Demetris i sur., 1992]. Ukoliko dođe do humoralnoga odbacivanja radi se najčešće o AB0-nekompatibilnoj transplantaciji. U takvim slučajevima postoji 60% rizik od odbacivanja transplantata ukoliko se ne napravi adekvatna priprema (splenektomija, citoreduktivna terapija, i/ili plazmafereza) [Fischel i sur., 1989]. Humoralno oštećenje ponajviše zahvaća vaskulaturu transplantata. Dolazi do odlaganja kompleksa protutijela i antigena, aktivacije komplementa i aktivacije kaskade zgrušavanja krvi i fibrinoliza sa posljedičnom mikrovaskularnom trombozom, vazospazmom i koagulopatijom koje sinergistički djeluju u ishemičnom oštećenju alotransplantata. Najopasnija su protutijela na glavni sustav tkivne podudarnosti (MHC-1, engl. major histocompatibility complex) i na isoaglutinine. Smanjena osjetljivost jetre na humoralno odbacivanje objašnjava se djelovanjem Kupfferovih stanica i samog alotransplantata. Kupfferove stanice imaju sposobnost fagocitirati imune komplekse i time spriječiti upalnu reakciju. Alotransplantat luči topljive MHC-1 antigene koji se vežu na MHC-1 protutijela i neutraliziraju ih [Demetris i sur., 1992].

Prvi znakovi odbacivanja pojavljuju se nekoliko sati nakon transplantacije ili za vrijeme samoga zahvata. Post-transplantacijski porast transaminaza može ukazivati na humoralno odbacivanje. Angiografija se rutinski obavlja da bi se isključila tromboza hepatalne arterije.

Na mikroskopsku sliku utječe vrsta protutijela koja djeluje na alotransplantat. Također na sliku utječe i vrijeme proteklo od transplantacije i težina oštećenja. Kod AB0 nekompatibilnih organa u početku se javlja nakupljanje eritrocita i neutrofila u sinusoidama te fokalno trombi u centralnim i portalnim venama. Napredovanjem odbacivanja dolazi do konfluentne hepatocitne nekroze. Dodatno dolazi do odlaganja fibrina u portalne vene i hipertrofije endotelnih stanica, a na arterijama, koje su slabije zahvaćene, može se javiti nekrotizirajući arteritis [Gugenheim i sur., 1990] [Demetris i sur., 1988]. Histološka slika AB0 kompatibilne transplantacije pokazuje slabija oštećenja i veću varijabilnost histološkog nalaza nego AB0 nekompatibilna transplantacija. Vidljive su fokalne nekroze hepatocita, centrilobularno baloniranje hepatocita, kolangiolarna proliferacija i kolestaza. Ovaj nalaz nalikuje ponajviše na prezervacijsko oštećenje [Demetris i sur., 1992]. Imunohistokemijskim bojanjem moguće je dokazati imunoglobuline M i G, i dijelove komplementa u arterijama i sinusoidama. Takvi imuni depoziti nisu patognomonični za humoralno odbacivanje. [Demetris i sur., 1988].

Diferencijalno dijagnostički AB0 nekompatibilno odbacivanje može biti teško mikroskopski razlikovati od ishemijskoga oštećenja zbog hipotenzije, sepse i vaskularne tromboze. Treba se osloniti na pre-operativne podatke (primjerice postoji li AB0 nesrodstvo između donora i primatelja) i na imunoflorescenciju. Kao što je već navedeno u tekstu AB0 srodno humoralno odbacivanje mikroskopski daje sliku sličnu prezervacijskome oštećenju. U takvim slučajevima podatci o ishemijskim vremenima i titar protutijela pomažu u otkrivanju etiologije zatajenja alotransplantata [Manez i sur., 1995].

5.4.2. Akutno odbacivanje

Akutno odbacivanje definirano je kao upala alotransplantata, izazvana genetičkom razlikom između donora i primatelja, primarno zahvaćajući interlobularne žučne vodove i vaskularni endotel, ponajviše portalne i hepatalne vene, a rijetko hepatalne arterije i njenih ogranaka [Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994]. Prvi korak u akutnom odbacivanju je prepoznavanje alotransplantata kao stranog tkiva od strane primateljevog imunskog sustava i posljedični razvoj upalne reakcije. U principu do takve reakcije dolazi u svakoj transplantaciji međutim samo neki pacijenti razvijaju kliničku sliku akutnog odbacivanja zbog postojanja protokola imunosupresije.

Akutno odbacivanje najčešće se javlja 5-30 dana nakon transplantacije. Klinički može biti inaparentna, osobito u blažem obliku. U težem obliku mogu se javiti znakovi zatajenja jetre i opći simptomi. Laboratorijski nalaz obilježen je porastom transaminaza, bilirubina, GGT-a i ALP-a. Na dijagnozu akutnoga odbacivanja posumnja se na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a za potvrdu služi biopsija jetre koja je zlatni standard za postavljanje dijagnoze akutnoga odbacivanja [Demetris i sur., 2004].

Akutno odbacivanje mikroskopski je obilježeno: 1) Predominantno mononuklearnim, ali miješanim upalnim infiltratom koji sadrži i blastične ili aktivirane limfocite, neutrofile i eozinofile, 2) Subendotelnom upalom portalne i/ili terminalnih hepatalnih venula, i 3) upalom i oštećenjem žučnih vodova [Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document, 1997]. Za postavljanje dijagnoze potrebno je da uzorak sadrži minimalno dva navedena obilježja. U prilog akutnome odbacivanju ide i oštećenje više

od 50% žučnih vodova ili centralnih vena, kao i pronalazak endotelialitisa (mononuklearnog upalnog infiltrata ispod endotelnih stanica portalnih i centralnih vena). Teško oštećenje obilježeno je perivenularnom upalom, centrilobularnom nekrozom, arteritisom i premošćućuom upalom. Upala žučnih kanala prezentira se kao limfocitna infiltracija u bazalnu membranu epitelnih stanica praćenu promijenama poput vakuolizacije, povećanja omjera jezgra/citoplazma, povećanog broja mitozna, apoptotičnih tjelešaca i eozinofilije citoplazme. U 30% slučajeva akutno odbacivanje praćeno je centralnim venulitisom. Taj pojam podrazumijeva pojavu infiltrata, sličnog infiltratu u portalnim traćcima, u sinusoidama i vezivnom tkivu oko centralnih vena [Demetris i sur., 2004]. Ponekad se akutno odbacivanje prezentira kao predominantna ili isključivo perivenularna upala. Ovakav oblik odbacivanja prikazuje se kao perivenularna nekroza hepatocita, krvarenje i nakupljanje pigmentiranih makrofaga [Tsamandas i sur., 1997].

Stupnjevanje akutnoga odbacivanje jetre temelji se na Banff shemi. Ona dijeli odbacivanje na: neutvrđeno, blago, srednje i teško odbacivanje. Neutvrđeno je obilježeno portalnim upalnim infiltratom koji ne ispunjava minimalni kriterij za postavljanje dijagnoze. Kod blagog odbacivanja nalazi se portalni upalni infiltrat u manjem broju portalnih prostora i ograničen je na portalni prostor. Srednje intenzivno odbacivanje ima upalni infiltrat u većini portalnih prostora, a teško odbacivanje još dodatno preljevanje upalnog infiltrata periportalno, i perivenularnu upalu koja se širi u jetreni parenhim i dovodi do perivenularne nekroze hepatocita. Za kvantificiranje odbacivanja služi indeks aktivnosti odbacivanja (RAI, engl. rejection activity index). RAI mjeri tri komponente akutnog odbacivanja: portalnu upalu, oštećenje žučnih vodova i subendotelnu upalu. Svaka komponenta boduje se od 0-3. Ukupna RAI ocjena za neutvrđeno iznosi 1-2, za blago 3-4, za srednje 5-6, a za teško iznad 6. Povećani RAI povezan je sa većim intenzitetom akutnog odbacivanja i većim rizikom za nastup zatajenja alotransplantata. RAI ispod 6 rijetko dovodi do težih oštećenja i ima dobar odgovor na povećanu dozu imunosupresiva [Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document, 1997][Demetris i sur., 2002].

Diferencijalna dijagnoza akutnog odbacivanja ovisi o vremenu proteklom od transplantacije. U prvih nekoliko mjeseci treba razlikovati prezervacijsko oštećenje od akutnog odbacivanja. Zahvaćenost žučnih vodova u portalnim prostorima i upalni infiltrat koji sadrži blastične limfocite i eozinofile govori u prilog akutnog odbacivanja. Mononuklearni infiltrat portalne i centralne vene pruža dodatne dokaze za dijagnozu akutnog odbacivanja [Demetris i sur., 2004]. 3-10 tjedana nakon transplantacije akutno odbacivanje može biti teško za razlikovati

od rekurentne ili de-novo infekcije HBV-om ili HBC-om. U akutnom odbacivanju zahvaćena je većina žučnih vodova i centralnih vena, dok je kod virusnog hepatitisa njihova zahvaćenost puno rjeđa. Lobularne promjene češće su u hepatitisu, kao i rubna nekroza koja obuhvaća veliki broj portalnih tračaka. 6 mjeseci nakon transplantacije teško je razlikovati akutno odbacivanje od kroničnih bilijarnih striktura i post-transplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja. Mikroskopska slika akutnog odbacivanja i kroničnih bilijarnih opstrukcija skoro je identična. Zato treba uzeti u obzir činjenicu da je pojava akutnog odbacivanja 6 mjeseci nakon transplantacije neuobičajena u pacijenata pod adekvatnom imunosupresivnom terapijom. Nakon provjere razine imunosupresiva u krvi potrebno je učiniti kolangiogram na kojem se provjeri postoji li opstrukcija u bilijarnom stablu ili je potrebno povećati doze imunosupresiva [Demetris i sur., 2004].

5.4.3. Kronično odbacivanje

Kronično odbacivanje definirano je kao imunološko oštećenje jetre koje nastaje zbog dugotrajne ili teške epizode akutnog odbacivanja, a rezultira potencijalno ireverzibilnim oštećenjem žučnih vodova, arterija i vena [Demetris i sur., 2000]. Prevalencija kroničnog odbacivanja sve je manja i ono je uzrok oko 2% slučajeva zatajenja alotransplantata [Hubscher, 2009]. Glavni čimbenici rizika su broj i težina epizoda akutnoga odbacivanja. Klinički se kronično odbacivanje prezentira kao povišenje GGT-a i ALP-a. S vremenom dolazi i do porasta ALT-a i bilirubina te do pogoršanja kliničke slike pacijenta. Naposljetku dolazi do disfunkcije sintetske funkcije jetre i zatajenja organa.

Kroničnim odbacivanjem su najčešće zahvaćeni portalni tračci, perivenularne regije i arterije. Kronično odbacivanje dijeli se na kasno i rano. Rano kronično odbacivanje podrazumijeva postojanje mogućnosti oporavka alotransplantata. Kasno kronično odbacivanje ima malu šansu za oporavak i retransplantacija bi trebala biti razmotrena. Tri najčešće zahvaćene komponente kroničnog odbacivanja također se razvrstavaju u rane i kasne promijene [Demetris i sur., 2000]. U portalnim tračcima u ranoj fazi dolazi do blagog limfocitnog kolangitisa i staničnih promijena epitelnih bilijarnih stanica (eozinofilna transformacija citoplazme, formiranje sincicija, povećanje jezgre, hiperkromazija nalik displaziji). U kasnoj fazi javlja se gubitak žučnih vodova. Rana faza kroničnog odbacivanja u perivenularnoj regiji obilježena je subendotelnom i perivenularnom mononuklearnom infiltracijom, praćenu blagom perivenularnom fibrozom, nakupljanjem pigmentnih makrofaga i gubitkom

hepatocita. Kasna faza praćena je teškom premošćujućom perivenularnom fibrozom sa centro-centralnim spojevima, i povremeno obliteracijom centralnih venula [Demetris i sur., 2000]. Arterijske lezije su vezane uz velike arterije pa se promijene rijetko vide na biopsiji tkiva [Neil & Hubscher, 2010]. Isprva dolazi do upale intime i žarišnog odlaganja pjenušastih makrofaga bez opstrukcije lumena. Napretkom upale i nakupljanja subintimalnih makrofaga dolazi do suženja lumena i proliferacija subintimalnih miofibroblasta [Demetris i sur., 2000].

Konaćna dijagnoza kroniĉnog odbacivanja postavlja se na temelju kliniĉkih, radioloških, laboratorijskih i mikroskopskih podataka. Minimalni kriterij za patohistološko postavljanje dijagnoze je: 1) navedene promjene epitelnih stanica većine žuĉnih vodova sa ili bez gubitka žuĉnih vodova, ili 2) obliterativna arteriopatija sa nakupljanjem pjenušavih makrofaga, ili 3) gubitak žuĉnih vodova iz više od 50% portalnih traćaka [Demetris i sur., 2000].

Zbog ćinjenice da se patognomonićne promijene na arterijama nalaze rijetko u biopsijskom uzorku, za određivanje dijagnoze najviše se koriste promijene na epitelnim stanicama žuĉnih vodova, oštećenje i gubitak žuĉnih vodova, i perivenularna fibroza. Oštećenja žuĉnih vodova u kroniĉnom odbacivanju podsjećaju na oštećenja koja nastaju u rekurentnom PSK-u. Perivenularna fibroza i promijene žuĉnih stanica mogu nastati i zbog opstrukcija žuĉnih vodova ili zbog arterijske tromboze. U tim slućajevima potrebno je ućiniti kolangiografiju i/ili arteriografiju [Demetris i sur., 2004]. Izolirana perivenularna fibroza moće biti znak okluzije hepatalne vene [MacSween i sur., 2002].

5.5. VIRUSNE INFEKCIJE

HBV i HBC jedni su od vodećih uzroka transplantacije jetre u svijetu. Reinfekcija alotransplantata kod pacijenata sa aktivnom viralnom replikacijom prije transplantacije ućestala je. Također pojava novih slućajeva infekcije navedenim virusima nije rijetka [Cavallari i sur., 1997]. Naćin na koji se bolest ispoljava i njen tijek uglavnom su slićni kod transplantiranih i netransplantiranih pacijenata, iako moguće je da dođe do pojave pojaćane virusne replikacije i agresivnije kliniĉke slike nakon transplantacije. Znatno povećana virusna replikacija moće dovesti do atipićne kliniĉke i histopatološke slike [Demetris i sur., 2004].

5.5.1. Hepatitis B virus

HBV infekcija uglavnom se pojavljuje kod pacijenata čija je primarna bolest bila uzokovana virusom. Postoji i mogućnost prijenosa HBV-a sa izloženog donora na primatelja koji nije bio u kontaktu sa HBV-om [Dodson i sur., 1997]. Gotovo kod svih pacijenata sa visokim titrom ranog antigena (HBeAg, engl. hepatitis B early virus antigen) ili pozitivnom HBV-DNA (znakovima aktivne replikacije virusa prije transplantacije) dolazi do reinfekcije alotransplantata. Rekurentna bolest je rjeđa kod pacijenata koji su imali fulminantni hepatitis uzrokovan HBV-om, ili su stvorili protutijela na rani antigen i negativni su na HBeAg i HBV-DNA. Takvi pacijenti razvijaju reinfekciju u 75-90% slučajeva [Demetris i sur., 1986]. Glavni patofiziološki mehanizam oštećenja jetre kod HBV infekcije je imunološki. Isti mehanizam je u podlozi većine oštećenja koja nastaju u alotransplantatima inficiranim HBV-om [Marinos i sur., 2000]. Direktni citopatološki učinak virusa može nastati u rijetkim slučajevima prekomjerne imunosupresije pacijenta, kada masivna replikacija virusa dovodi do izravnog oštećenja hepatocita [O'Grady i sur., 1992]. Klinička slika rekurentnog HBV hepatitisa pojavljuje se 6-8 tjedana nakon transplantacije. Najčešće se radi o blagoj elevaciji jetrenih enzima. U težim slučajevima može se javiti mučnina, povraćanje, žutica i znakovi zatajenja jetre. Klinička slika HBV hepatitisa ne razlikuje se kod transplantiranih pacijenata i opće populacije [O'Grady i sur., 1992]. Za potvrdu dijagnoze koristi se biopsija jetre.

Patohistološki je slika slična kod transplantiranih i netransplantiranih pacijenata, iako anti-virusna terapija može utjecati na mikroskopsku sliku [Demetris i sur., 1986]. Anti-virusna terapija smanjuje replikaciju virusa i ograničava oštećenja jetrenog parenhima. Ukoliko terapija nije adekvatna ili se radi o rezistentnoj infekciji alotransplantat prolazi kroz klasičnu sliku od akutnog prema kroničnom hepatitisu. U takvim slučajevima nastup ciroze može biti brz [Demetris i sur., 1986]. Akutna faza započinje 4-6 tjedana nakon transplantacije, što korelira sa pojavom HBcAg u citoplazmi hepatocita. Nakon toga slijedi pojava HBsAg na hepatocitima, upalne lobularne aktivnosti, hipertrofije Kupfferovih stanica i portalne upale različitog stupnja. Iako su pacijenti imunosuprimirani, u malom broju mogu se pojaviti i premošćujuće te submasivne nekroze jetre [Demetris i sur., 1986]. Najčešći ishod kod pacijenata sa aktivnom virusnom replikacijom je progresija u kronični hepatitis. Kronični hepatitis karakteriziran je mononuklearnim portalnom upalom sa relativnom poštedom žučnih vodova i portalnih vena. Također je praćen rubnom upalnom aktivnošću i nekrozom te kolangiolarnom proliferacijom. U samom režnjiću nalaze se hepatociti sa citoplazmom poput mliječnog stakla (ground-glass cytoplasm engl.), promijena arhitekture režnjića, hipertrofija

Kupfferovih stanica i nekrotično-upalna aktivnost [Demetris i sur., 2004]. Postoji poseban oblik oštećenja vezanog uz HBV infekciju i transplantaciju jetre koji se javlja zbog MHC nesrostva, pretjerane imunosupresije i/ili mutiranih oblika virusa. Obilježeno je baloniranjem hepatocita, promijenom arhitekture režnjića, kolestazom kombiniranom sa kolangiolarnom proliferacijom i malom ili nikakvom upalom u portalnim prostorima i režnjićima. Ovakva oštećenja progrediraju često do portalne i periportalne fibroze i zatajenja alotransplantata bez značajnije upalne komponente. Visoki stupanj virusne replikacije i izražaja antigena ukazuje na postojanje izravnog citopatološkog učinka virusa [Philips i sur., 1992].

Akutni hepatitis B je teško razlikovati od akutnih hepatitisa uzrokovanih drugim virusima. Traga se za virusnim antigenima u krvi i tkivima ili protutijelima na virusne antigene. Drugo stanje koje je teško razlikovati je akutno ili kronično odbacivanje. Infekcija alotransplantata HBV-om ne mora nužno značiti i razvoj hepatitisa, isto tako ne isključuje dijagnozu akutnog odbacivanja [Demetris i sur., 2004].

5.5.2. Hepatitis C virus

Ciroza uzrokovana kroničnim hepatitisom C jedna je od najčešćih indikacija za transplantaciju jetre u svijetu [Bernard i sur., 2000]. Reinfekcija alotransplantata HCV-om nakon transplantacije događa se gotovo uvijek i smatra se da do nje dolazi nekoliko sati nakon transplantacije [Feray i sur., 1992]. U slučajevima reinfekcije pacijenti prolaze kroz iste stadije bolesti kao i opća populacija zaražena HCV-om, a kako bolest sporo napreduje transplantacija može značajno produljiti preživljenje [Randhawa & Demetris, 1995]. Pažljivo testiranje transfuzijskih pripravaka smanjilo je incidenciju de novo infekcije. Incidencija HCV-a kreće se između 1-3% u regijama niskog rizika, do 25-30% u regijama visokog rizika.

Patogeneza HCV infekcije u alotransplantatu je slična patogenezi HCV infekcije u općoj populaciji osim u tome da se zapaža veća virusna replikacija u alotransplantatima zbog imunosupresije koja služi sprječavanju odbacivanja [Gane i sur., 1996]. Posljedično određeni postotak primatelja doživi agresivni oblik bolesti [Bernard i sur., 2000]. Čimbenici koji negativno utječu na HCV infekciju alotransplantata su: visoki stupanj viremije prije transplantacije, infekcija agresivnijim genotipovima virusa (genotip 1), oštećen stanični imunosni sustav i visoki stupanj imunosupresije [Charlton i sur., 1998]. Povećana imunosupresija može uzrokovati agresivni oblik bolesti nazvan fibrozirajući kolestatski

hepatitis [Demetris i sur., 2004]. Neka istraživanja su pokazala da ne postoji veza između genotipa i kliničkog tijeka bolesti [Arnold i sur., 1992] međutim druga pokazuju da je češći agresivniji tijek bolesti i raniji početak u infekciji HCV-om tip 1 [Belli i sur., 1996]. Histopatološki se pojedini genotipovi virusa ne razlikuju.

Klinička slika HCV hepatitisa kod transplantiranih pacijenata gotovo je identična onoj u općoj populaciji. Početna faza je asimptomatska. Umor, mučnina i žutica su rijetki. Hepatitis se primarno manifestira kao perzistentno povišenje ALT-a i AST-a, 4-8 puta više od normalne razine. Jetreni enzimi mogu još rasti kad se pojave i prvi histološki znakovi bolesti (3-6 tjedana nakon transplantacije). Teški oblik rekurentnog hepatitisa C manifestira se kao fibrozirajući kolestatski hepatitis. On je obilježen slabošću, žuticom i povećanim markerima kolestaze: bilirubin, ALP i GGT. Bolest se razvija u periodu od nekoliko tjedana do mjeseci sa napredovanjem do zatajenja jetre [Demetris i sur., 2004]. Pet godina nakon transplantacije 5-20% pacijenata ima cirozu uzrokovanu rekurentnim hepatitisom C [Berenguer, 2002].

Histopatološka slika rekurentnog HCV-a kod transplantiranih pacijenata je slična slici HCV-a kod netransplantiranih pacijenata. Virus najvjerojatnije inficira alotransplantat nekoliko minuta nakon transplantacije, a prvi histopatološki znakovi vidljivi su 3-6 tjedana nakon transplantacije. U nekim agresivnijim oblicima bolesti histopatološki znakovi javljaju se 10-14 dana nakon transplantacije. Nakon infekcije, razvoj bolesti najčešće prati tipične kliničke i patohistološke faze [Demetris & Kakizoe, 1990][Randhawa & Demetris, 1995]. Akutna faza obilježena je lobularnim hepatitisom praćenim poremećajem lobularne arhitekture, hipertrofijom Kupfferovih stanica, acidofilnom nekrozom hepatocita, blagom limfocitozom sinusoida i mononuklearnom infiltracijom portalnih prostora. Portalna upala je najčešće blaga. Makrovezikularna steatoza nalazi se često u periportalnim i središnjim zonama hepatocita. Postoji i blaga limfocitna infiltracija epitela žučnih vodova. U fazi prijelaza iz akutne u kroničnu upalu lobularne promjene se postupno smiruju, a portalna se upala pojačava. Pojavljuje se i rubna nekroza. Kronična faza počinje između 4 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Glavna obilježja su portalna upala i periportalni hepatitis s varijabilnom rubnom nekrozom. Mogu se vidjeti i upalno promijenjeni žučni vodovi, ali upala nikad nije toliko izražena da dovede do nestanka žučnih vodova. Ponekad se nađe i centralni venulitis [Demetris i sur., 2004]. Poseban patohistološki oblik HCV-a je fibrozirajući kolestatski hepatitis. Obilježen je značajnim baloniranjem i degeneracijom centralno smještenih hepatocita, kolestazom, acidofilnom hepatocitnom nekrozom, hipertrofijom Kupfferovih

stanica, širenjem portalnih tračaka zbog duktularne proliferacije, fibrozom i miješanim ili čak predominantnim neutrofilnim portalnim infiltratom [Ferrell i sur., 1992].

U diferencijalnu dijagnozu ulaze akutno i kronično odbacivanje, drugi virusni hepatitis (HBV, citomegalovirus, Epstein-Barr virus), rekurentni autoimuni hepatitis, rekurentni PSK, rekurentna PBC i opstrukcija žučnih vodova [Pappo i sur., 1995]. Definitivna dijagnoza je pozitivna reakcija lančane polimeraze na HCV u tkivu jetre. Najveći problem u diferencijalnoj dijagnozi predstavlja razlikovanje akutnog odbacivanja i kroničnog hepatitisa uzrokovanog HCV-om. Kod akutnog odbacivanja kao i kod HCV infekcije može doći do portalne upale i oštećenja žučnih vodova. Ponekad mogu biti prisutni i akutno odbacivanje i HCV infekcija, pa je posebno teško odrediti koji je vodeći uzrok jetrenog oštećenja i u kojem smjeru treba terapiju usmjeriti. Za dokaz akutnog odbacivanja gleda se: učestalost i jačina oštećenja žučnih vodova i žučnih epitelnih stanica i učestalost i jačina upale centralne vene. Ukoliko je jedno od ova dva obilježja prisutno u većini žučnih vodova ili centralnih vena dijagnoza akutnog odbacivanja je vjerojatna [Demetris i sur., 2004]. Za dokaz HCV infekcije traži se: točkasta lobularna nekroza hepatocita, rubna aktivnost i nekroza i duktularna reakcija [Saxena i sur., 2002]. Također je bitan podatak vrijeme proteklo od transplantacije. Akutno odbacivanje se pojavljuje 5-30 dana nakon transplantacije. HCV rekurentna infekcija započinje 3-8 tjedana nakon transplantacije. Razlikovanje HCV-a od HBV-a, autoimunog hepatitisa, lijekovima inducirano hepatitis, PBC-e i opstrukcije žučnih vodova temelji se na potpunoj kliničkoj, biokemijskoj, serološkoj i histopatološkoj obradi [Demetris i sur., 2004]. U HBV infekciji koristan je pronalazak virusnih antigena, kod autoimunog hepatitisa korisniji je laboratorijski nalaz protutijela nego sama biopsija.

5.6. RECIDIVIRAJUĆE BOLESTI

Recidivirajuće bolesti jetre dijele se na: 1) infektivne bolesti (HBV, HBC), 2) imunosne bolesti (autoimuni hepatitis, PBC, PSK), 3) tumori (hepatocelularni karcinom, kolangiokarcinomi), 4) toksične bolesti (alkohol, predoziranje, nuspojave lijekova, NASH) [Demetris i sur., 2004].

Reinfekcija alotransplantata virusnim bolestima je česta [Starzl & Demetris, 1990]. Ukoliko pacijent prije transplantacije ima aktivnu virusnu replikaciju, reinfekcija je neizbježna. U načelu je post-transplantacijska bolest teža zbog imunosupresije pacijenta.

Bolesti koje nastaju kao poremećaj imunskog sustava - PBC, PSK i autoimuni hepatitis često se pojavljuju nakon transplantacije. Učestalost njihove pojavnosti znatno je niža nego učestalost reinfekcije virusnim bolestima. Recidiv bolesti imunog podrijetla često ima blažu kliničku sliku nego bolest prije transplantacije. Pet godina nakon transplantacije postotci ponovnog javljanja bolesti su za: 1) autoimuni hepatitis 25-42%, 2) PBC 20-90% i 3) PSK oko 30% [Faust, 2001].

Transplantacija jetre za primarne tumore jetre indicirana je na temelju stadija bolesti [Iwatsuki i sur., 1985]. Rani stadiji hepatocelularnog karcinoma, bez vaskularne invazije, izlječivi su transplantacijom jetre. Čimbenici koji smanjuju rizik recidiva bolesti su: tumor manji od 5 cm ili tri tumora manja od 3 cm, stadij niži od T2, histološki dobro diferenciran tumor i nedostatak vaskularne infiltracije i metastaza u limfnim čvorovima [Iwatsuki & Starzl, 1993]. Adenokarcinomi žučnih vodova i kolangiokarcinomi imaju lošu prognozu nakon transplantacije, jer su najčešće otkriveni tek nakon što već postoji širenje tumora u okolne strukture.

Toksične bolesti u principu ne recidviraju u alotransplantat. Izuzetci su alkoholna bolest jetre i NASH. Ne postoji točan podatak o recidviranju alkoholizma nakon transplantacije. U radovima se navode postotci od 15-50% u 5 godina [Osorio i sur., 1994]. Većina pacijenata koji razviju cirozu zbog NASH-a zadržavaju iste čimbenike rizika koji su doveli do izvorne bolesti. Još uz to, dodatan čimbenik rizika su i imunosupresivni lijekovi. Većina kroničnih alkoholičara ipak ne razvija recidiv bolesti, pa recidvirajuća bolest nema toliko veliki učinak na dugogodišnje preživljenje tih pacijenata [Bellamy i sur., 2001].

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Slavku Gašparovu na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i Marini na pomoći i podršci u izradi diplomskog rada.

7. LITERATURA

- Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles. (1994). *Am J Gastroenterol*, 177-181.
- Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document. (1997). *Hepatology*, 658-663.
- Andrews, J. (2004). Vascular Complications Following Liver Transplantation. *Semin Intervent Radiol*, 221-233.
- Arcidi, J., Moore, G., & Hutchins, G. (1981). Hepatic morphology in cardiac dysfunction: a clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol*, 159-166.
- Arnold, J., Kraus, T., & Otto, G. (1992). Recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2646-2647.
- Backman, L., Gibbs, J., & Levy, M. (1993). Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation*, 1078-1082.
- Bacon, B., O'Grady, J., Bisceglie, A., & Lake, J. (2006). *Comprehensive Clinical Hepatology*. Elsevier Health Sciences.
- Bataller, R., & Brenner, D. (2005). Liver fibrosis. *J Clin Invest.*, 209-218.
- Bellamy, C., DiMartini, A., & Ruppert, K. (2001). Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation*, 619-626.
- Belli, L., Silini, E., & Alberti, A. (1996). Hepatitis C virus genotypes, hepatitis, and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 200-205.
- Berenguer, M. (2002). Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*, 14-18.
- Bernard, P., Le Bail, B., & Rullier, A. (2000). Recurrence and accelerated progression of hepatitis C following liver transplantation. *Semin Liver Dis*, 533-538.
- Bilzer, M., & Gerbes, A. (2000). Preservation injury of the liver: Mechanisms and novel therapeutic strategies. *J Hepatol*, 508-515.

- Brown, R., & Lake, J. (2005). The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*, 203-204.
- Carton, J. (2012). *Oxford Handbook of Pathology*. Oxford University Press.
- Cavallari, A., De Raffe, E., & Bellusci, R. (1997). De novo hepatitis B and C viral infection after liver transplantation. *World J Surg*, 78-84.
- Charlton, M., Seaberg, E., & Wiesner, R. (1998). Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology*, 823-830.
- Demetris, A., & Kakizoe, S. (1990). Pathology of liver transplantation. U W. JW, *Hepatic Transplantation* (str. 61-111). Philadelphia: WB Saunders.
- Demetris, A., Adams, D., & Bellamy, C. (2000). Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: Working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An international panel. *Hepatology*, 792-799.
- Demetris, A., Crawford, J., Nalesnik, M., Randhawa, P., Wu, T., & Minervini, M. (2004). Liver Transplantation Pathology. U R. Odze, J. Goldblum, & J. Crawford, *Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas* (str. 909-966). Philadelphia: WB Saunders Company.
- Demetris, A., Jaffe, R., & Sheahan, D. (1986). Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol*, 161-172.
- Demetris, A., Jaffe, R., & Tzakis, A. (1988). Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am Jour Pathol*, 498-502.
- Demetris, A., Murase, N., & Nakamura, K. (1992). Immunopathology of antibodies as effectors of orthotopic liver allograft rejection. *Semin Liver Dis*, 51-59.
- Demetris, A., Ruppert, K., & Dvorchik, I. (2002). Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation*, 1290-1292.
- Dodson, S., Issa, S., & Araya, V. (1997). Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*, 1582-1584.
- Faust, T. (2001). Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl*, 99-108.

- Feray, C., Samuel, D., & Thiers, V. (1992). Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest*, 1361-1365.
- Ferrell, L. (2000). Liver Pathology: Cirrhosis, Hepatitis, and Primary Liver Tumors. Update and Diagnostic Problems. *Mod Pathol*, 679–704.
- Ferrell, L., Wright, T., & Roberts, J. (1992). Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology*, 865-876.
- Fischel, R., Ascher, N., & Payne, W. (1989). Pediatric liver transplantation across ABO blood group barriers. *Transplant Proc*, 2221-2222.
- Gane, E., Portmann, B., & Naoumov, N. (1996). Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*, 815-820.
- Gašparov, S., Dominis, M., & Damjanov, I. (2011). Bolesti jetre i bilijarnoga sustava. U I. Damjanov, S. Jukić, & M. Nola, *Patologija* (str. 565-619). Zagreb: Medicinska Naklada.
- Gerber, M., & Thung, S. (1987). The diagnostic value of immunohistochemical demonstration of hepatitis viral antigens in the liver. *Hum Pathol*, 771-774.
- Gugenheim, J., Samuel, D., & Reynes, M. (1990). Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet*, 519-523.
- Guyton, A., & Hall, J. (2006). *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
- Heidelbaugh, J., & Bruderly, M. (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.*, 756-762.
- Hubscher, S. (2009). Transplantation pathology. *Semin Liver Dis*, 74-90.
- Infante-Rivard, C., Esnaola, S., & Villeneuve, J. (1987). Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, 660-664.
- Iwatsuki, S., & Starzl, T. (1993). Role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol*, 337-340.
- Iwatsuki, S., Gordon, R., & Shaw, B. (1985). Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg*, 401-407.
- Jain, A., Reyes, J., & Kashyap, R. (2000). Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*, 490-500.

- Kakizoe, S., & Yanaga, K. S. (1990). Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology*, 932-941.
- Kanwal, F., Farid, M., Martin, P., Chen, G., Gralnek, I., Dulai, G., i dr. (2006). Treatment Alternatives for Hepatitis B Cirrhosis: A Cost-Effectiveness Analysis Treatment Alternatives for Hepatitis B Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2076-2089.
- Kapoor, V. (2013). *Liver Anatomy*. Medscape.
- Klintmalm, G., & Busuttil, R. (1996). *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: WB Saunders.
- Kocman, B., Jemendžić, D., Jadrijević, S., & Filipec-Kanižaj, T. (2011). Kirurški aspekti transplantacije jetre. *Medix*, 172-175.
- Kootstra, G., Kievit, J., & Nederstigt, A. (2002). Organ donors: Heartbeating and non-heartbeating. *World J Surg*, 181-184.
- Kuntz, E., & Kuntz, H. (2008). *Hepatology*. Springer.
- Lerut, J., Gordon, R., & Iwatsuki, S. (1987). Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 47-51.
- Lerut, J., Gordon, R., & Tzakis, A. (1988). The hepatic artery in orthotopic liver transplantation. *Helv Chir Acta*, 367-378.
- Ludwig, J., Batts, K., & MacCarty, R. (1992). Ischemic cholangitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc*, 519-526.
- Lunz, J., Contrucci, S., & Ruppert, K. (2001). Replicative senescence of biliary epithelial cells precedes bile duct loss in chronic liver allograft rejection: Increased expression of p21 (WAF1/Cip1) as a disease marker and the influence of immunosuppressive drugs. *Am J Pathol*, 1379-1390.
- MacSween, R., Burt, A., & Portmann, B. (2002). *Pathology of the liver*. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Manez, R., Kelly, R., & Kobayashi, M. (1995). Immunoglobulin G lymphocytotoxic antibodies in clinical liver transplantation: Studies toward further defining their significance. *Hepatology*, 1345-1352.

- Marinos, G., Rossol, S., & Carucci, P. (2000). Immunopathogenesis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Transplantation*, 559-568.
- Mazzaferro, V., Regalia, E., & Doci, R. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 693-699.
- Merion, R., Schaubel, D., & Dykstra, D. (2005). The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*, 307-313.
- Nagral, A., Ben-Ari, Z., & Dhillon, A. (1998). Eosinophils in acute cellular rejection in liver allografts. *Liver Transpl Surg*, 355-362.
- Neuberger, J. (1999). Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg*, 30-36.
- O'Grady, J., Smith, H., & Davies, S. (1992). Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*, 104-111.
- Osorio, R., Ascher, N., & Avery, M. (1994). Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 105-110.
- Pappo, O., Ramos, H., & Starzl, T. (1995). Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol*, 192-206.
- Phillips, M., Cameron, R., & Flowers, M. (1992). Post-transplant recurrent hepatitis B viral liver disease. Viral-burden, steatoviral and fibroviral hepatitis B. *Am J Pathol*, 1295-1308.
- Pinzani, M. (1999). Liver fibrosis. *Springer Semin Immunopathol.*, 475-490.
- Porte, R., Ploeg, R., & Hansen, B. (1998). Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: Late effects of cold ischemia and primary dysfunction. *European Multicentre Study Group*, 164-167.
- Pugh, R., Murray-Lyon, I., Dawson, J., Pietroni, M., & Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 646-649.
- Randhawa, P., & Demetris, A. (1995). Hepatitis C virus infection in liver allografts. *Pathol Annu*, 203-226.

- Sanchez-Urdazapal, L., Gores, G., & Ward, E. (1993). Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*, 605-609.
- Saxena, R., Crawford, J., & Navarro, V. (2002). Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol*, 897-903.
- Schaffner, H., & Popper, H. (1963). Capillarization of the sinusoids. *Gastroenterology*, 339-342.
- Schuppan, D., & Afdhal, N. (2008). Liver Cirrhosis. *Lancet*, 838-851.
- Starzl, T. (1996). History of liver and other splanchnic organ transplantation. U R. Busuttil, & G. Klintmalm, *Transplantation of the Liver* (str. 3-22). Philadelphia: WB Saunders.
- Starzl, T., & Demetris, A. (1990). Liver transplantation: A 31-year perspective. *Curr Probl Surg*, 55-116.
- Tsamandas, A., Jain, A., & Felekouras, E. (1997). Central venulitis in the allograft liver: A clinicopathologic study. *Transplantation*, 252-257.
- Wan, P., Yu, X., & Xia, Q. (2014). Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.*, 425-436.
- Wang, K. (2014). Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell death and disease*.
- Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., i dr. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 91-96.
- Wolf, D. (1990). Evaluation of the Size, Shape, and Consistency of the Liver. U H. Walker, W. Hall, & J. Hurst, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths.
- Wolf, D. (2014). *Cirrhosis*. Medscape.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 7.8.1990. u Sarajevu. Pohađao sam Osnovnu školu Matije Gupca i V. gimnaziju u Zagrebu. Nakon položene mature, 2009. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bio sam demonstrator ak.god. 2013./2014. i 2014./2015. na internističkoj propedeutici.