

Jaterní fibróza - diagnostické možnosti a její monitorování

J. Ehrmann

ÚVOD

Přední světový odborník na jaterní fibrózu S. L. Friedman (Mount Sinai School of Medicine, New York) publikoval revoluční článek o jaterní fibróze pod názvem „Liver fibrosis-from bench to bedside“ (J. Hepatol. 2003; Suppl. 1; 38-53). Kdy a jak se ale přenesla problematika jaterní fibrózy z oblasti teoretického výzkumu k lůžku nemocného, tedy do klinické praxe? Například ještě v roce 1965 uvádí prof. P. Lukl ve své učebnici Vnitřní lékařství, ze které studovaly generace našich lékařů, že „názvů chronická hepatitida a jaterní cirhóza se často užívá pro označení téže nemoci. Mají sice zmnožené vazivo (fibrózu) a zánětlivou reakci ale u cirhózy je navíc výrazná uzlovitá přestavba parenchymu. Chronická hepatitida s větším či menším zmnožením vaziva, tedy s fibrózou, nemá specifické příznaky a často probíhá asymptomaticky“. Dnes je jaterní fibróza, dříve v podstatě jen histologický nález, středem zájmu hepatologů. Můžeme se ptát, jak se to stalo, jde jen o vzrušující příběh „nového objevu“ nebo jde o objev starý ale přebalený a upravený? Ve světle nových poznatků je jaterní fibróza **reverzibilním stavem**. To je tím klíčovým „novým objevem“. V praxi již byl opakovaně prokázán ústup fibrózy, zejména v klinických studiích léčby chronické virové hepatitidy C. Jaterní fibróza je většinou bezpříznaková, ale intenzivní léčbou stavů, které k ní vedou, zabráníme nejen dalšímu jejímu nárůstu, ale můžeme dosáhnout i její regrese. Potlačíme tak přechod do cirhózy, tj. klinické jednotky, jejíž komplikace zhoršují kvalitu života a zkracují přežívání nemocných. V hepatologii jsou tím nastoleny nové úkoly. Jde za prvé o další zkoumání patogeneze jaterní fibrózy a hledání možností jejího léčebného ovlivnění a za druhé o vývoj nových metod průkazu fibrózy a jejího monitorování. Posledně jmenované problematiky se týká předložené sdělení.

PATOGENEZE JATERNÍ FIBRÓZY

Jaterní fibrózu dnes definujeme jako strukturální změnu jaterní tkáně s nadměrným ukládáním vazivových hmot - matrix, kdy došlo k poruše regulace její syntézy a degradace ve prospěch tvorby. Pojivová

tkáň jater se skládá ze dvou základních složek. Jsou to speciální buňky a mezibuněčná hmota. Její tvorba a depozice - **fibrogeneze** a odbourávání - **fibrólýza** jsou za fyziologického stavu vyrovnané. Porucha této homeostázy však vede k patologické fibrogenezi. Jejím důsledkem je fibróza. Ta je charakterizovaná nejen několikanásobným zmnožením mezibuněčné hmoty kolagenního i nekolagenního původu, ale také její redistribucí a disproporcí jednotlivých komponent. Obecně vzato, je fibrogeneze nezbytným hojivým procesem, zejména u chronických onemocnění, vznikajících při persistující aktivaci „spících“ jaterních myofibroblastů viry, toxiny, cholestázou, autoimunitními ději, hypoxií a dalšími faktory. Iničiální fáze kaskády fibrogeneze je lokalizovaná do subendoteliálního Disseho prostoru, a zjistilo se, že hlavními buňkami zodpovědnými za fibrogenezi, ale částečně i za fibrólýzu, jsou hvězdicové buňky (Fat storing cells - FSC, lipocyty, portální fibroblasty, Ito buňky). Jejich proliferace a transformace na již zmíněné myofibroblasty je stimulovaná, ale i inhibovaná složitým mechanismem peptidických a nepeptidických mediátorů. K nim patří zejména transformující růstový faktor β (TGFB β), růstový faktor pojiva (CTGF), endotelin, destičkový růstový faktor (PDGF), INF γ , IL-2,4,5,6,13, reaktivní kyslíkové radikály (ROS), oxid dusnatý (NO), leptin a další látky uvolňující se v důsledku zánětlivé infiltrace, metabolismu alkoholu, steatózy a jiných stavů. Zdrojem těchto mediátorů jsou Kupfferovy buňky, hepatocyty, trombocyty, monocyty, sinusoidální endoteliální buňky a další buněčné elementy.

Zhuštění vaziva lze zpočátku sledovat v subendoteliálním Disseho prostoru. Tato lokalizace je neprospěšná, poněvadž vede ke zhoršení zásobování hepatocytů kyslíkem a výživnými látkami. Jejich porušená funkce zintenzivňuje fibrózu. Při další progresi fibrózy klesá množství, ale i velikost pórů v endotelové vrstvě sinusoidů, které postupně nabývají vzhledu pravých kapilár, mluvíme o kapilarizaci sinusoidů. Důsledkem je zúžení jejich lumen a vznik portální hypertenze. Porušená výměna látek mezi plazmou a hepatocyty ještě více zhoršuje jejich funkci a je jednou z příčin jaterní insuficience. Další nadměrná tvorba vaziva vede k desorganizaci lalůčkové a vaskulární architektiky jater a k malouzlové, smíšené či velkouzlové jaterní přestavbě - k cirhóze.

Po skončení hojivého procesu, zejména v důsledku léčby nebo jiné eliminace persistujícího patologického agens, dochází nejen k zastavení fibrogeneze, ale i k odstraňování nadměrné extracelulární hmoty, tedy k fibrólýze. Dochází k degradaci mezibuněčné hmoty. Ta může být patologická nebo restaurativní.

Degradace matrix je zprostředkována především metaloproteinázami (MMP). Jde o intersticiální koleganázy (MMP-1,8,13), gelatinázy (MMP – 2,9), stromelyzíny (MMP – 3,7,10,11), membránové metaloproteinázy (MMP-14,15,16,17,24,25) a metaloe-lastázy (MMP-12). Proti degradaci působí tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMP 1-3).

Tato krátká teoretická část je zmíněná k lepšímu porozumění biologických principů detekce a monitorování jaterní fibrózy.

METODY PRŮKAZU JATERNÍ FIBRÓZY A HODNOCENÍ JEJÍ POKROČILOSTI

Histologické vyšetření

Jaterní biopsie je stále zlatým standardem diagnosticky jaterní fibrózy. V posledních desetiletích prošla její klasifikace řadou doporučení: klasifikace Knodellova (Hepatology 1981; 1; 431-435), klasifikace Scheuerova (J. Hepatol. 1991;13; 372-374), klasifikace Desmetova (J. Hepatol. 1996; 25; Suppl.1), klasifikace Ishakova (J. Hepatol. 1995; 22; 696-999) až dnes METAVIR scóre (Lancet 1997; 349; 825- 832). Podle té poslední dělíme fibrózu do pěti stupňů. F0 (fibróza není přítomná), F1 (portální a periportální fibróza), F2 (portální a periportální fibróza s několika septy), F3 (septální a přemostující fibróza) a F4 (cirhóza). První perkutánní jaterní biopsie byla provedena v roce 1923. Standardní metodou se však stala až o 50 let později užitím Menghinioho jehly, kdy odběr jaterní tkáně je proveden na sacím principu. Jsou ale další metody na principu vykrajování jaterní tkáně – Tru-cut/Vim Silvermanova jehla event. její modifikace např. rychlá biopsie. V každém případě jde však o metody invazivní, při kterých se musí odebrat váleček jaterní tkáně nejméně 15 mm dlouhý, aby bylo zachyceno 5 a více portálních polí. Metoda sebou nese vedlejší komplikace, a to i v případě, že jí provádí zkušený lékař. Signifikantní komplikace, které definujeme tak, že nemocný buď musel být hospitalizován nebo se v jejich důsledku hospitalizace prodloužila, se pohybují podle různých studií od 1-5% . Nejzávažnější je pochopitelně úmrtí, které se udává od 1/ 1 000 do 1/10 000. Mezi závažné komplikace patří krvácení, zejména skryté, zánětlivé komplikace, pneumothorax, poškození jiných orgánů (žlučník, ledvina). Mezi méně závažné patří prolongovaná bolest nebo vagová reakce. Další nepříznivou okolností, která zhoršuje postavení jaterní biopsie v monitorování fibrózy je skutečnost, že odebraný vzorek reprezentuje pouze 1/50tisícinu jater, a navíc přesto že je fibróza difúzním procesem, zmožnění vaziva není ve všech částech jater stejné a liší se v rozmezí 10 až 30 % . Rovněž interpretace

histologického nálezu se může lišit. Jestliže k diagnostice difúzních jaterních poškození stačí vzorek o délce 15 mm, v případě stážování fibrózy je optimální vzorek o délce 40 mm. V případě menších vzorků mohou být významné individuální rozdíly v nálezech. Z výše řečeného lze uzavřít, že jaterní biopsie je indikovaná k diagnostice fibrózy, méně vhodná je však pro její monitorování. Nicméně pro diagnostiku intermediárních stadií fibrózy nemá spolehlivou alternativu.

Serologické markery fibrózy

První práce týkající se serologických markerů fibrózy (obecně mluvíme o biologických markerech, poněvadž mohou být stanoveny i v moči) u chronických jaterních chorob byly publikovány začátkem 90. let minulého století. Akcelerace jejich využití se však datuje o 10 let později, zejména v souvislosti s monitorováním léčby virové hepatitidy C. Na toto téma byly publikovány již stovky prací, avšak s lišícími se výsledky. Obecně by serologické markery jaterní fibrózy měly splňovat následující kritéria: měly by být specifické pro játra, měly by být neovlivnitelné poruchou jaterních, ledvinných a retikuloendoteliálních funkcí, měly by měřit aktivitu ukládání extracelulární hmoty a aktivitu její degradace, měly by být senzitivní pro jednotlivá stadia fibrózy (F0-F1-F4), měly by být prediktivní pro rozvoj jaterního selhání, měly by být jednoduché v provedení a finančně nenákladné. Dělíme je do dvou základních skupin.

Serologické markery jaterní fibrózy II. třídy, nebo také nepřímé markery fibrózy

U těchto testů jde vždy o kombinaci několika laboratorních ukazatelů. Byla již vyvinuta řada komerčních systémů kterými lze, při dosažení příslušných laboratorních hodnot, určit stupeň jaterní fibrózy, tedy stadia F0-F4. Nicméně, z velkých publikovaných studií vyplývá, že sensitivita testů se pohybuje mezi 41 – 90,5 %, specifická mezi 41 – 91 %, pozitivní prediktivní hodnota je 74 – 88 % a negativní prediktivní hodnota 76 – 98 % (Gastroenterology 2008; 134; 1670-1681). V praxi se nejčastěji užívají následující testy:

Poměr AST/ALT

Dlouhodobá hodnota >1 svědčí již pro cirhózu, zatím co přechodné zvýšení nad 0.8 (normální hodnotu) může být způsobeno např. alkoholovým jaterním poškozením. Stadia F0-F3 tato metoda nezachytí.

APRI test (AST to Platelet Ration Index)

Výpočet stanovíme: AST/ horní hranice normálu x 100 / počtem trombocytů. V důsledku zhoršující se fibrózy dochází k zvýšení portálního tlaku, k redukci

trombopoetinu a k zvýšené sekvestraci trombocytů ve slezině. Senzitivita a specifická tohoto testu pro signifikantní fibrózu u chronické hepatitidy C je kolem 80 resp. 50 %.

PGA Index

Jde o kombinaci protrombinového indexu, γ -glutamyl transferázy a apolipoproteinu A1. Největší zkušenosti jsou u alkoholem podmíněné fibrózy, zejména ale až cirhózy se senzitivitou mezi 66 - 72 %.

Fibro test (FibroSure- název užívaný v USA)

Do příslušného vzorce se zanesou následující biochemické hodnoty: alfa2 makroglobulin, alfa2 globulin, γ globulin, apolipoprotein A1, γ glutamyl transferáza a bilirubin. Senzitivita a specifická pro F0-F1 a na druhé straně F3-F4 byla 75 resp. 85 %. Poynard a spol. (BMC Gastroenterol.2007; 7; 40) považují Fibro test za vhodnou náhradu biopsie u chronické HCV nebo HBV hepatitidy nebo u NAFLD event. AFLD. Při kombinaci Fibro testu s měřením jaterní tuhosti transientní elastografií se specifická a senzitivita ještě zvyšují.

Acti test

Jde o modifikace Fibro testu přidáním hodnoty ALT.

Forns Index

Do výpočtu je mimo počet krevních destiček a sérové hodnoty cholesterolu a γ glutamyl transferázy inkorporován též věk nemocného.

Fibro Index

Kalkulace se stanoví na základě hodnoty trombocytů a sérové hladiny γ glutamyl transferázy.

Hepascore

Do výpočtu se vkládají sérové hodnoty bilirubinu, γ glutamyl transferázy, hyaluronové kyseliny, alfa2 makroglobulinu a dále věk a pohlaví nemocného. Ani výsledky tohoto testu se v zásadě neliší od ostatních včetně následujících

FIB-4

ve kterém se kombinují počet destiček, ALT, AST a věk nemocného a

NAFLD Fibrosis Score

které se stanoví na základě laboratorních hodnot glykémie, albuminu, AST/ALT, počtu krevních destiček, věku nemocného a jeho BMI.

Obecně o nepřímých serologických metodách detekce fibrózy lze říci, že jejich citlivost k průkazu F3-4, tedy těžké fibrózy až cirhózy na straně jedné nebo k průkazu F0, tedy nepřítomnosti fibrózy se blíží i překračuje 80 %. Nicméně k průkazu lehké nebo středně těžké fibrózy (fibrózy signifikantní) je jejich senzitivita a specifická pod hranicí klinické použitelnosti či monitorování např. při lékových studiích.

Serologické markery jaterní fibrózy I. třídy nebo také přímé markery jaterní fibrózy

V těchto testech jde většinou o stanovení hodnoty jen jednoho laboratorního parametru detekovaného v séru nebo moči, který přímo odráží metabolické změny probíhající ve vazivové hmotě. Žádný ale z dosud užívaných markerů nespĺňuje obecné požadavky na biologické stanovení jaterní fibrózy. Největším jejich nedostatkem je jejich tkáňová nespecifická. Další nevýhodou je jejich možné ovlivnění poruchou jaterní, ledvinné či jiné orgánové funkce. Nejvíce zkušenosti je při hodnocení jaterní fibrózy u chronických virových hepatitid, alkoholového jaterního poškození. Nicméně i o nich platí to stejné jako o markerech II. třídy.

V klinické praxi se nejčastěji stanoví sérová hodnota hyaluronové kyseliny (HA), jejíž citlivost se v detekci F3- 4 u NAFLD udává 86-100% a specifická kolem 80 %. Navíc je HA používána i v markerech fibrózy II. třídy (Hepascore). Dalším markerem je *N-terminální propeptid prokolagenu III (PIIINP)*. Pokles původně vysokých hodnot provází zlepšení alkoholového jaterního poškození po abstinenci, na druhé straně nárůst je dobrým znakem poškození jater po methotrexatu. Nekolagenní glykoprotein *laminin*, syntetizovaný v Ito buňkách, se ukazuje být dobrým prediktorem portální hypertenze. Novým markerem fibrózy je *YKL-40 (Chondrex)*. *Matrix metaloproteinázy (MMP)* a *tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMP)* jsou znaky fibrózy. Jejich predikce cirhózy se pohybuje kolem 56-75%. Ukazateli nastupující fibrózy jsou také cytokiny, například *TGF β* nebo *CTGF*.

Kombinované markery jaterní fibrózy I. a II. třídy

Nejvíce zkušenosti je se dvěma: SHASAT Index, vypočítaný z hodnot HA, AST a albuminu a FibroSpect zahrnující HA, TIMP-1 a α 2-makroglobulin. Ale i o nich platí, co bylo již řečeno o markerech I. a II. třídy. V souladu s tím jsou i zkušenosti autora s neinvazivní detekcí fibrózy u nemocných s chronickou hepatitidou C (Čas.Lék.čes. 2007;146;542-542).

Zobrazovací metody detekce a monitorování jaterní fibrózy

K průkazu difúzních jaterních poškození, k nimž jaterní fibróza patří, lze užít následující metody: ultrasonografie (US), výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) a elastografie. Senzitivita a specifická US pro diagnostiku jaterní cirhózy se pohybuje mezi 55-73 % resp. 65-75 %. Specifická CT a MR je o něco větší, nicméně nedostatkem všech zmíněných metod je jejich nízká citlivost pro detekci F1-F3 stadia fibrózy.

Velké naděje byly a stále jsou vkládány do elastografie. Jde o novou metodu založenou na principu měření elastického odporu tkání. Nejrozšířenější je transientní elastografie speciálně softwarově vybaveným ultrazvukovým přístrojem, jehož sonda přiložená do oblasti mezižeburní vysílá mechanické vlny procházející játry. Dle rychlosti snímaných obrazů je hodnocena tuhost jaterní tkáně. Tato metoda je označena jako FibroScan. Méně užívaný způsob určování elasticity jaterní tkáně je za pomoci MR, kdy opět stupeň vibrace odráží tuhost jater, a tedy stupeň fibrózy. Nicméně, i tato neinvazivní metoda detekce jaterní fibrózy má relativně vysokou citlivost pro stádium F0 event. F1 na straně jedné a F4, tj. již cirhózy na straně druhé. Pro posuzování interme-

diárních stupňů F2-3, tak důležitých zejména pro monitorování léčebného účinku, nebo predikce progresu choroby, je málo citlivá.

ZÁVĚR

Výstižně je vyjádřen v závěru multicentrické prospektivní francouzské studie, že v diagnostice jaterní cirhózy se můžeme spolehnout na neinvazivní vyšetřovací metody, tedy serologické markery (obecně biomarkery) nebo elastografii či jejich kombinaci. Nicméně jaterní biopsie zůstává stále nejjistější v průřezu intermediárních stadií fibrózy (J. Hepatol. 2010; 53; 1013-1021).

LITERATURA U AUTORA