

STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ ȘI TRANSPLANTUL HEPATIC: CONTROVERSE, REZULTATE ȘI PROGRESE

Angela PELTEC¹, Adrian HOTINEANU²,
Vladimir HOTINEANU², Vlad BRAȘOVEANU³,
Vlada DUMBRAVA¹, Natalia TARAN¹,
Grigorii IVANCOV²,

¹Clinica Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu, ²Clinica Chirurgie Biliopancreatică, Departamentul Chirurgie, USMF N. Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova;

³Clinica de Chirurgie și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation: controversies, results and progress

Nonalcoholic fatty liver disease affects a substantial proportion of the general population worldwide. This high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease has important consequences in the donor selection process for liver transplantation, and in the post transplant period given the high recurrence rate of disease. De novo NAFLD can also occur in the allograft of patients transplanted for non-NAFLD liver disease. Predictors for NAFLD post-transplant recurrence include obesity, hyperlipidemia and diabetes as well as steroid dose after liver transplantation. A polymorphism in PNPLA3 that mediates triglyceride hydrolysis is linked to pre-transplant risk of obesity and has also been linked to post transplant NAFLD risk. This paper reviews the implications of NAFLD in both the pre- and post-liver transplantation setting.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver transplant

Резюме

Неалкогольный стеатоз печени и трансплантация печени: противоречия, результаты и перспективы

Значительная часть населения в мире страдает неалкогольным стеатозом печени. Высокая распространенность неалкогольного стеатоза печени имеет важные последствия в процессе отбора доноров для трансплантации печени. Неалкогольный стеатоз поражает пересаженную печень реципиентов, которые не страдали этой патологией до пересадки. Факторы, влияющие на развитие неалкогольного стеатоза печени после трансплантации, включают ожирение, гиперлипидемию и диабет, а также использование высоких доз стероидов после трансплантации. Генетический полиморфизм PNPLA3, влияя на гидролиз триглицеридов, связан с риском ожирения перед трансплантацией и риском неалкогольного стеатоза печени после трансплантации. В настоящем обзоре литературы рассматривается влияние неалкогольного стеатоза печени на состояние пациентов перед и после трансплантации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, трансплантация печени

Introducere

Transplantul de ficat este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Cu toate acestea, lipsa de organe rămâne o problemă gravă și rata anuală de deces este de 113,6 de pacienți de pe lista de așteptare la 1000 pacient-ani cu risc (United Network for Organ Sharing at www.unos.org). Multe centre de transplant de ficat au fost nevoite să modifice criteriile de acceptabilitate pentru donatori, pentru a crește volumul de organe donate. Modificările criteriilor de donator au fost aplicate pentru transplantul de ficat de la donator în moartea cerebrală, care au fost extinse și au inclus donatori mai în vârstă, donatorii cu ischemie prelungită, donarea după moartea cardiacă, cei cu ficat infectat cu anumite virusuri, donatori obezi și cei cu steatoză hepatică [1]. Cu toate acestea, din cauza deficitului de donatori de ficat disponibili, nu există o altă alternativă decât acceptarea donatorilor de ficat suboptimali, cum ar fi cei cu infiltrarea grăsoasă a ficatului.

Transplantul de ficat de la donator viu (LDLT) a fost efectuat prima dată la copii, în 1989, ca răspuns la lipsa de organe de la donatori pediatrici [2, 3]. Între timp, transplantul de ficat de la donator viu a fost acceptat și stabilit ca alternativă la transplantul de ficat de la donator în moarte cerebrală nu numai pentru copii mici, ci și pentru adulți [4]. Avantajele evidente ale LDLT sunt reducerea mortalității pacienților de pe lista de așteptare de transplant și oferirea unui timp de pregătire suficient, ceea ce este extrem de important în programarea transplantului [2, 3].

Atât condiția donatorilor, cât și a recipienților este o problemă esențială în LDLT. Deși siguranța donatorilor ar trebui să aibă cea mai mare prioritate [5], există controverse considerabile în raport cu extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost elucidată pe deplin întrebarea dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, pe când grefele de ficat steatotice au fost bine analizate și există încă controverse cu privire la influența asupra recipienților. Din moment ce un donator viu cu steatohepatită nonalcoolică a murit după ce a donat lobul drept, donația parțială a unui ficat excesiv steatozic poate fi considerată factor de risc pentru siguranța donatorului [6].

Donorii cu steatoză hepatică nonalcoolică

Prevalența steatozei hepatice este în creștere în populație și aceasta se reflectă asupra calității organelor pentru transplant. Incidența obezității a crescut dramatic în ultimele decenii în țările dezvoltate. De asemenea, s-a înregistrat o creștere simultană a frecvenței sindromului metabolic. Boala ficatului gras nonalcoolic este caracterizată printr-

un conținut ridicat de trigliceride intrahepatice, cu diferite grade de inflamație și fibroză.

Steatoza macroveziculară poate duce la inflamație și fibroză, astfel probabilitatea de deteriorare a grefei este mare. Implantarea alogrefei cu infiltrarea grăsoasă severă este frecvent asociată cu o incidență crescută de leziunii ischemice semnificative, ducând la disfuncție primară după transplant de ficat de la donator în moarte cerebrală. În general, grefe cu mai mult de 30% de infiltrare grăsoasă nu sunt acceptabile pentru transplant. Cu toate acestea, lipsa critică de donatori de organe, în special în țări precum Japonia, unde donatorii cadaverici aproape niciodată nu sunt disponibili, provoacă necesitatea de folosire a acestor grefe. *Soejima Y.* și colab. consideră că folosirea grefelor cu steatoza moderată este justificată pentru transplant de ficat de la donator viu, chiar dacă leziunile cauzate de ischemie de reperfuție sunt mai severe la aceste grefe [7]. Supraviețuirea grefei în cazul steatozei de la ușoară până la moderată este comparabilă cu cea de la greafă nonsteatozică.

Relația dintre steatoza macroveziculară și regenerarea ficatului după hepatectomie rămâne neclară [7, 8, 9]. Date recente indica faptul ca steatoza până la infiltrarea macroveziculară ușoară nu afectează regenerarea ficatului după hepatectomie. Complicațiile biliare sunt considerate în continuare "călcâiul lui Ahile" în transplantul de ficat. *Baccarani* și colab. [10] au raportat că o grefa steatozică cu mai mult de 25% de infiltrare macroveziculară este un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor biliare.

Ficatul steatozic se află în stare de hipoxie cronică. Printre mecanismele de formare se consideră obstrucția mecanică a fluxului sangvin sinusoidal și o multitudine de disfuncții intracelulare în diferite organite, ambele mecanisme sunt reglementate de factori chemotactici. Un asemenea ficat are o toleranță scăzută pentru stres suplimentar oxidativ, ceea ce provoacă creșterea severității leziunilor ischemice / de reperfuție. Consensul clinic actual sugerează că grefa de la donator cu steatoză severă în moarte clinică nu poate fi folosită, întrucât și grefe cu steatoză ușoară sau moderată pot fi utilizate selectiv.

Steatoza hepatică are însă un efect negativ mult mai mic privind leziunile de preservare și reperfuție în cazul LDLT decât grefa de donator în moarte clinică, în primul rând pentru că grefa din LDLT nu este supusă prezervării reci îndelungare [7].

Până în prezent nu există un consens cu privire la modul de evaluare a steatozei la potențialii donatori de ficat. Biopsia hepatică este un standard de aur, însă este o metodă invazivă, asociată cu durere, complicații potențiale și erori. Ultrasonografia este o tehnică imagistică accesibilă pentru detectarea steatozei hepatice și permite aprecierea cu precizie

a steatozei moderate sau severe, comparativ cu examenul histologic [11]. Cu toate acestea, precizia și siguranța ecografiei în detectarea steatozei variază de la un studiu la altul [11, 12, 13].

Lee și colab. au evaluat donorii potențiali și au constatat că steatoza hepatică nonalcoolică (> 5% steatoză) a fost prezentă la 51% din donorii potențiali, steatoză de 30% a fost depestată la 10,4%, iar steatohepatita a fost determinată în 2,2% cazuri [14]. Prevalența steatozei a fost mai înaltă la donori cu vârsta mai mare de 30 de ani și la cei care aveau obezitate și nivel înalt de trigliceride. În acest studiu, ultrasonografia și tomografia computerizată aveau limitări în diagnosticul steatozei hepatice (>30% steatoză), cu sensibilitate pentru ultrasonografie de 92% și valoare predictivă pozitivă (VPP) numai de 34,5%, pentru TC sensibilitate de 64% și VPP de 45%. Deși există o corelație semnificativă între IMC și gradul steatozei hepatice, la 74% din donorii supraponderali (IMC >25) s-a depistat steatoză [15]. Ultrasonografia și tomografia computerizată a ficatului la fel au manifestat o sensibilitate limitată (80%) pentru detectarea steatozei hepatice mai mari de 30%, în comparație cu biopsia hepatică [15].

Rezonanța magnetică (RMI) cu aplicarea metodei de cuantificare a steatozei arată corelații excelente cu gradarea histologică a steatozei [16, 17]. Până în prezent, biopsia hepatică este o metodă de referință pentru aprecierea steatozei și excluderea donoului. În viitorul apropiat biopsia hepatică pentru donori vii va fi substituită cu utilizarea RMI [14].

Ahn J.S. și colab. [18] sugerează că evaluarea preoperatorie neinvazivă pentru steatoza hepatică (examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor) este suficientă pentru a exclude macrosteatoza sau microsteatoza severă și macrosteatoza moderată, dar nu este suficientă pentru a exclude microsteatoza moderată sau microsteatoza totală în LDLT. Dacă IMC și nivelul trigliceridelor sunt ridicate, un număr considerabil de donatori cu examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor pot avea un grad moderat sau mai înalt de steatoză totală. La acești donatori se recomandă efectuarea preoperatoriu a biopsiei hepatice pentru evaluarea steatozei. *Sharma* și colab. efectuează biopsia hepatică preoperatoriu doar într-un subgrup de potențiali donatori ai lobului drept care au: a) IMC ridicat, b) suspjecție de steatoză la examinările imagistice, c) nivel crescut al aminotransferazelor [19].

Soejima și colab. [7] descrie posibilitatea de a folosi alogrefă cu steatoză chiar și în LDLT după aplicarea tratamentelor pentru donatori cu ficat gras pe termen scurt (de la 2 la 8 săptămâni), care constau din dietă bogată în proteine, exerciții fizice și bezafibrat [20]. *Akihiko Oshita* și colab. raportează

că, pentru a deveni donator viu, un candidat cu un ficat gras, la consultarea inițială în ambulatoriu este examinat pentru potențialul său ca donator după administrarea unei diete speciale [21], ce crește rata de acceptare a donatorului.

Steatoza hepatică nonalcoolică dezvoltată de novo după transplant hepatic

Dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* a fost raportată după transplantul de ficat la recipientii care nu aveau steatoză hepatică nonalcoolică înainte de transplantul de ficat. Incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* după transplant de ficat a variat de la 18% până la 33% [22, 23], steatohepatita nonalcoolică s-a dezvoltat în 9% din cazuri. Dumortier J. și colab. raportează că la recipientii cu un protocol de biopsie urmăriți (1,5 și 10 ani de urmărire post-transplant), incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* (definită ca steatoza > 5% , după mai mult de 6 luni după transplantul de ficat) a fost de 31%, a steatohepatitei – de numai 3,8%, fibrozei perisinusoidale – de 29% și fibrozei avansate / cirozei – de 2,25% [24]. Incidența crescută a fibrozei perisinusoidale fără steatohepatită la persoanele cu transplant poate fi explicată prin faptul că în cazul imunopresiei nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% din recipientii cu steatoză hepatică nonalcoolică *de novo* au prezentat nivel normal al enzimelor hepatice, ceea ce arată importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea cu precizie a steatozei hepatice nonalcoolice.

Factorii asociați cu dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* includ: obezitatea apărută post-transplant, diabetul post-transplant, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială [24]. Mai mult decât atât, administrarea tacrolimusului de asemenea a fost asociată cu apariția steatozei hepatice nonalcoolice recurente și acest medicament crește riscul apariției diabetului zaharat.

Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice *de novo*. Riscul înalt la pacienții cu afectarea alcoolică prealabilă a ficatului poate reflecta o predispoziție de bază către steatoza hepatică nonalcoolică, care nu a putut fi diagnosticată înainte de transplant din cauza steatohepatitei alcoolice concomitente. Day C.P. sugerează că polimorfismul genetic al PNPLA3 al donatorilor care reglează eliberarea citokinelor, inflamația și transferul microsomal al trigliceridelor poate fi important în riscul de a dezvolta steatoză hepatică nonalcoolică [25]. Factorii protectivi împotriva steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* pot include utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie [26], deși această abordare nu a fost testată prin studii.

Rezistență la insulină în perioada post-transplant

La momentul transplantului, mulți pacienți sunt supraponderali sau obezi, unii chiar cresc în greutate în perioada post-transplant. Diabetul zaharat post-transplant este o patologie comună, cauzată de creșterea rezistenței la insulină și de deficitul secreției insulinei. Utilizarea agenților imunopresori în perioada post-transplant favorizează dezvoltarea rezistenței la insulină, jucând un rol în reparație/dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice. De exemplu, steroizii cresc rezistența la insulină, iar inhibitorii calcineurinei – ciclosporina și tacrolimusul – inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta pancreatice, semănând cu insulinorezistența. Ambele grupe de preparate, steroizii și inhibitorii de calcineurină creează hipertensiune arterială și hipercolesterolemie. Mai mult decât atât, utilizarea dozelor mari de steroizi în perioada timpurie post-transplant duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză.

Actualmente nu este disponibil un tratament medical eficient pentru pacienții cu steatoză hepatică nonalcoolică. Un rol esențial în managementul acestor bolnavi îl joacă gestionarea factorilor de risc asociați. Toate eforturile ar trebui să fie direcționate pentru menținerea controlului adecvat al greutății, precum și pentru tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei.

Intervenții privind modificarea stilului de viață, cu recomandări de creștere a activității fizice și recomandări nutriționale din perioada post-transplant ar trebui să constituie o componentă esențială a managementului pacientului. Creșterea activității fizice în sine îmbunătățește sensibilitatea la insulină a maselor musculare. Cu toate acestea, nu există trialuri clinice privind tratamentul medicamentos al steatozei hepatice nonalcoolice post-transplant.

Datele preliminare sugerează că tiazolidindionele, pioglitazona și rosiglitazona sunt eficiente și în condiții de siguranță în gestionarea diabetului post-transplant. În același timp, raportul risc – beneficiu al tiazolidindionei în tratamentul steatozei hepatice nonalcoolice post-transplant trebuie să fie evaluat în studii clinice controlate. *Ghidul practic al Asociației Americane a Studiului Ficatului* (2013) recomandă numai evitarea creșterii ponderale exesive și controlul tensiunii arteriale și a diabetului zaharat [27].

Concluzii

Persistența și dezvoltarea *de novo* a factorilor de risc pentru steatoza hepatică nonalcoolică, incluzând obezitatea, intoleranța la glucoză / diabetul zaharat și dislipidemia după transplant sugerează ca rezistența la insulină poate juca un rol central în recurența/dezvoltarea bolii post-transplant. Stu-

dii suplimentare sunt necesare pentru a determina influența pe termen lung a steatozei hepatice non-alcoolice post-transplant.

Bibliografie

- Botha J.F., Thompson E., Gilroy R., et al. *Mild donor liver steatosis has no impact on hepatitis C virus fibrosis progression following liver transplantation*. In: *Liver Int.*, 2007; nr. 27, p. 758.
- Miller C.M. *Ethical dimensions of living donation: Experience with living liver donation*. In: *Transplant Rev. (Orlando)*, 2008; nr. 22, p. 206.
- Hwang S., Lee S.G., Lee Y.J., et al. *Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: How to make living donations safe*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. 920.
- Fan S.T. *Live donor liver transplantation in adults*. In: *Transplantation*, 2006; nr. 82, p. 723.
- Middleton P.F., Duffield M., Lynch S.V., et al. *Living donor liver transplantation V Adult donor outcomes: A systematic review*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. 24.
- Akabayashi A., Slingsby B.T., Fujita M. *The first donor death after living-related liver transplantation in Japan*. In: *Transplantation*, 2004; nr. 77, p. 634.
- Soejima Y., Shimada M., Suehiro T., et al. *Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2003, Jul. 27; nr. 76(2), p. 344-348.
- Cho J.Y., Suh K.S., Kwon C.H., et al. *Mild hepatic steatosis is not a major risk factor for hepatectomy and regenerative power is not impaired*. In: *Surgery*, 2006; nr. 139, p. 508.
- Nagai S., Fujimoto Y., Kamei H., et al. *Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy*. In: *Br. J. Surg.*, 2009; nr. 96, p. 437.
- Baccarani U., Isola M., Adani G.L., et al. *Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications*. In: *Clin. Transplant*, 2010; nr. 24, p. 631.
- Hernaiz R., Lazo M., Bonekamp S., et al. *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 54, p. 1082.
- Perez N.E., Siddiqui F.A., Mutchnick M.G., et al. *Ultrasound diagnosis of fatty liver in patients with chronic liver disease: a retrospective observational study*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007; nr. 41, p. 624.
- Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., et al. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 51, p. 1061.
- Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G., et al. *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive living liver biopsies in a single center*. In: *J. Hepatol.*, 2007; nr. 47, p. 239-244. [PMID: 17400323 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.007]
- Ryan C.K., Johnson L.A., Germin B.I., et al. *One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation*. In: *Liver Transpl.*, 2002; nr. 8, p. 1114.
- Hines C.D., Frydrychowicz A., Hamilton G., et al. *T(1) independent, T(2) (55) corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis*. In: *J. Magn. Reson. Imaging*, 2011; nr. 33, p. 873-881. [DOI: 10.1002/jmri.22514]
- Idilman I.S., Aniktar H., Idilman R., et al. *Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy*. In: *Radiology*, 2013; nr. 267, p. 767-775 [PMID: 23382293 DOI: 10.1148/radiol.13121360]
- Ahn J.S., Sinn D.H., Gwak G.Y., et al. *Steatosis among living liver donors without evidence of fatty liver on ultrasonography: potential implications for preoperative liver biopsy*. In: *Transplantation*, 2013, Jun 15; nr. 95(11), p. 1404-1409. doi: 10.1097/TP.0b013e31828d1588.
- Sharma A., Ashworth A., Behnke M., et al. *Donor Selection for Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Well Begun Is Half Done*. In: *Transplantation*, 2013; nr. 95, p. 501-506.
- Nakamuta M., Morizono S., Soejima Y., et al. *Short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2005; nr. 80, p. 608.
- Oshita A., Tashiro H., Amano H., et al. *Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation*. In: *Transplantation*, 2012, May 27; nr. 93(10), p. 1024-1030. doi: 10.1097/TP.0b013e31824c9e25.
- Testino G., Sumberaz A., Leone S., Borro P. *Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review*. In: *Minerva Med.*, 2013; nr. 104, p. 225-232 [PMID: 23514999]
- Sprinzi M.F., Weinmann A., Lohse N., et al. *Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation*. In: *Transpl. Int.*, 2013; nr. 26, p. 67-74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x]
- Dumortier J., Giostra E., Belbouab S., et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil"*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; nr. 105, p. 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717]
- Day C.P. *Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease*. In: *Liver Int.*, 2006; nr. 26, p. 1021-1028 [PMID: 17032401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01323.x]
- Nobili V., Manco M., Devito R., et al. *Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 48, p. 119-128 [PMID: 18537181 DOI: 10.1002/hep.22336]
- Lucey M., Terrault N., Ojo L., et al. *Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*. In: *Liver Transpl.*, 2013; nr. 19, p. 3-26. doi: 10.1002/lt.23566.

Angela Peltec, dr. med., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. Testemițanu 29
tel.: 022403529; mob. 079435493
e-mail:apeltec@yahoo.com