

Liver inflammation relates to decreased canalicular bile transporter expression in pediatric onset intestinal failure

Annika Mutanen¹, Jouko Lohi², Päivi Heikkilä², Hannu Jalanko³, Mikko P. Pakarinen¹

Ann Surg 2017, julkaistu verkossa 23.2.2017.

Tulehdusmuutokset liittyvät vähentyneeseen sapenkuljettajaproteiinien ilmentymiseen maksassa vaikeaa suolen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla

Lasten vaikean suolen vajaatoiminnan yhteydessä maksavaurio on merkittävin liitännäistau-teja ja kuolleisuutta aiheuttava tekijä. Maksavaurion syntyyn on liitetty useita etiologisia tekijöitä, kuten suonensisäinen ravitsemus ja sen koostumus, toistuvat sepsikset, keskisuus, muutokset suoliston mikrobifloorassa sekä laaja-alainen ohutsuolen resektio, mutta maksavaurion patofysiologiset mekanismit tunnetaan puutteellisesti.

Tässä tutkimuksessa osoitettiin ensimmäistä kertaa, että vaikeaa suolen vajaatoimintaa sairastavilla suonensisäinen ravitsemus altistaa maksakudoksen tulehdusmuutoksille, johon samanaikaisesti liittyy maksasolujen sapen- ja sterolikuljettajaproteiinien ilmentymisen vähentyminen.

Tutkimuksessa selvitettiin maksavaurion patofysiologiaa tutkimalla maksasolujen sappihappo-, fosfolipidi- ja sterolikuljettajaproteiinien (ABCB11, ABCB4 ja ABCG5/8) sekä niitä säätelevien tumareseptoreiden (FXR, LXR) ja tulehdusta lisäävien sytokiinien (IL-6, TNF) ilmentymistä maksan kudostenäytteissä.

Eläinmalleissa on aikaisemmin osoitettu, että suonensisäiseen ravitsemukseen ja suolivaurioon liittyvä maksasolujen sapenkuljettajaproteiinien poikkeava ilmentyminen johtaa maksavaurioon. Aiheesta ei ole aikaisempia kliinisiä tutkimuksia. Tämän tutkimuksen aineisto koostui lapsena suolen vajaatoimintaan sairastuneesta 49 potilaasta. Tutkittavat olivat keskimäärin neljävuotiaita (kvartiiliväli 1,2–11

vuotta), ja heistä 18 sai tutkimushetkellä edelleen suonensisäistä ravitsemusta. Keskimäärin suonensisäinen ravitsemus kesti 19 kk.

Tutkimuksessa havaittiin, että suonensisäistä ravitsemusta saavilla maksan histologiset tulehdusmuutokset (44 % vs 3 %) olivat selvästi yleisempiä verrattuna suonensisäisestä ravitsemuksesta vieroittuneisiin. Tulehdusmuutoksiin liittyi kolestaasin ja fibroosin lisääntymistä. Maksan tulehdusmuutoksia ennustivat suonensisäinen ravitsemus, siitä johtuva seerumin suurentunut kasviterolipitoisuus sekä pieni seerumin sitrulliinipitoisuus merkinä suolen laajasta resektiosta ja enterosyyttimassan vähentymisestä. Maksan tulehdusmuutoksiin liittyivät lisääntynyt IL-6:n ja TNF:n RNA:n ilmentyminen, vähentynyt FXR:n RNA:n ilmentyminen sekä vähentynyt ABCB4:n ja ABCB11:n RNA:n ja proteiinin ilmentyminen. Lisäksi sterolikuljettajaproteiinien RNA:n ilmentyminen ei lisääntynyt potilailla, joilla oli maksan tulehdusmuutoksia.

Löydökset osoittavat tulehduksesta johtuvan maksasolujen fosfolipidi-, sappihappo- ja sterolikuljettajaproteiinien poikkeavan ilmentymisen liittyvän maksavaurion syntyyn suolen vaikean vajaatoiminnan yhteydessä. Jatkotutkimuksissa on keskeistä selvittää tarkemmin maksatulehdusta aiheuttavat tekijät. ■

¹HYS Lastenkliniikka, lastenkirurgian yksikkö; ²HUSLAB, patologian osasto; ³HYS Lastenkliniikka, lastentaudit, munuais- ja elinsiirto-osasto