MEDICAL SCIENCE
REVIEW
Medical Journal for Continuous Education

Hepatologia

pod redakcją
prof. dr. hab. med. Jerzego Polańskiego

WYDANIE 1
2001

© Medical Science International Sp. z o.o.

Medical Science Review – Hepatologia

Współautorzy:

Leszek Piotr Arciuch
Krzysztof A. Bardadin
Anna Boroń-Kaczmarska
Janusz Cianciara
Stanisław Czekalski
Magdalena Durlik
Michał Elwertowski
Zbigniew Gonciarz
Andrzej Gładysz
Waldemar Halota
Małgorzata Inglot
Irena Jankowska
Piotr Kaliciński
Marek Krawczyk
Andrzej Książek
Małgorzata Łyszkowska
Piotr Małkowski
Tomasz Markowski
Włodzimierz Mazur
Bogdan Michałowicz
Izabella Morańska
Urszula Oldakowska-Jedynak
Jacek Pawlak
Joanna Pawłowska
Małgorzata Pawłowska
Zbigniew S. Pawłowski
Leszek Pączek
Jerzy Polański
Ewa Pronicka
Danuta Rowińska
Jolanta Rujner
Bolesław Rutkowski
Olgierd Smoleński
Jerzy Socha
Piotr Socha
Władysław Sułowicz
Mikołaj Teisseyre
Anna Tylki-Szymańska
Andrzej Więcek
Tadeusz Wróblewski
Piotr Zaborowski
Krzysztof Zwierz

Medical Science Review
Hepatologia – wydanie 1, 2001

ISSN 1428-426X

© Medical Science International Sp. z o.o., 2001

Redakcja: prof. dr hab. med. Jerzy Polański

Skład i łamanie: Łukasz Słowik, Tomasz Kuc, TeKa
Druk: Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna, Ząbki tel. 781 51 02

Szanowni Czytelnicy,

Hepatologia jest dziedziną, na postęp której składa się praca wielu specjalności zarówno z zakresu nauk podstawowych, klinicznych jak i przemysłu. Stąd zdecydowana większość towarzystw hepatologicznych, badań nad wątrobą czy wątrobowo-trzustkowo-żółciowych skupia w sobie specjalistów z wielu dziedzin. Pozwala to z jednej strony na integrację środowiska, a z drugiej na przekazywanie wiedzy i współpracę dla dobra chorego. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom lekarzy zajmujących się hepatologią, Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego postanowił przygotować opracowanie aktualnego stanu wiedzy w niektórych aspektach hepatologii i w ten sposób zapoczątkować być może cykliczne opracowania na temat aktualnego stanu hepatologii. W związku z tym, że nie jest to podręcznik, nie było naszym zamiarem pokrycie wszystkich zagadnień. W aktualnym opracowaniu poruszone są zagadnienia z zakresu chorób zakaźnych, pasożytniczych, wrodzonych chorób wątroby, toksykologii, gastroenterologii, chirurgii i transplantologii. Mam nadzieję, że znajdą w nich Państwo wiele interesujących wiadomości przydatnych w codziennej praktyce lekarskiej.

Prof. Jerzy A. Polański
Redaktor wydania

Badania w chorobach wątroby – wybrane zagadnienia

Anna Boroń-Kaczmarska, Izabella Morańska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Przy podejrzeniu choroby wątroby, postępowanie diagnostyczne, podobnie jak i w każdej innej sytuacji klinicznej, zależy od obrazu klinicznego stwierdzanego przez lekarza podczas pierwszego kontaktu z chorym. Obserwacje praktyczne wskazują jednak, że stosunkowo łatwe ustalenie ostatecznego rozpoznania dotyczy niewielu pacjentów hepatologicznych; znacznie częściej lekarz zobowiązany jest do podjęcia szeregu działań diagnostycznych celem ustalenia finalnej diagnozy, przy czym, taka sytuacja dotyczy także chorych z już wcześniej rozpoznaną chorobą wątroby.

Generalnie, choroba wątroby podejrzewana jest kiedy:

- jeden lub więcej z rutynowych biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby jest(są) nieprawidłowy(e), nawet przy braku klinicznych objawów schorzenia,
- zarówno dolegliwości subiektywne, jak i wynik badania fizykalnego wskazują na chorobę wątroby,
- nieprawidłowe wartości biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby dotyczą chorego z grupy ryzyka (np. nadużywanie alkoholu, przetoczenia krwi w wywiadzie, kamica pęcherzykowa),
- dolegliwości zgłaszane przez chorego oraz badanie fizykalne wyraźnie sugerują chorobę wątroby (żółtaczka, bilirubinuria, pajączki naczyniowe, hepato- i/lub splenomegalia),
- wyniki badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn wskazują na chorobę wątroby (np. zmiana ogniskowa stwierdzona badaniem ultrasonograficznym wykonywanym z powodu podejrzenia kamicy pęcherzykowej),
- inne poważne schorzenie przebiegające z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby,
- chory pozostaje w ścisłym kontakcie rodzinnym z osobami cierpiącymi z powodu choroby wątroby, np. przewlekłego zakażenia wirusem *hepatitis B*, genetycznie uwarunkowanej choroby wątroby [1].

W Tabeli 1 (nast. strona) zebrano cechy kliniczne charakterystyczne dla chorób wątroby.

Badanie tzw. „parametrów wątrobowych" w praktyce klinicznej stanowi nieodzowną fazę wstępnej diagnostyki; w oparciu o uzyskane wyniki przeprowadzonych analiz rozwijane są etapy dalszej, specjalistycznej opieki lekarskiej nad chorym z chorobą wątroby.

Wśród tych badań wyróżnia się:

- niespecyficzne, powszechnie oceniane parametry wątrobowe; pod tym kryptonimem kryje się paleta tzw. biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby,
- specyficzne, ukierunkowane na określenie przyczyny choroby,
- ilościowe, umożliwiające ocenę rezerwy czynnościowej wątroby,
- specjalne, przeprowadzane u chorych ze znaną, zazwyczaj przewlekłą chorobą wątroby [2].

W praktyce klinicznej do najczęściej wykonywanych badań należą oznaczenia biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby, a to głównie ze względu na możliwość odpowiedzi na pytanie, czy istnieje uzasadnione podejrzenie choroby wątroby. Jak już zaznaczono, potwierdzenie wstępnego rozpoznania nie tylko wymaga dalszych badań diagnostycznych koniecznych do ustalenia pełnej diagnozy, ale także konieczne jest do monitorowania przebiegu choroby.

Poszczególne badania biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby obejmują różne narządowo-specyficzne aspekty takie jak:

- integralność hepatocelularną,
- zdolność syntetyzującą wątroby,
- możliwości metaboliczne wątroby,
- ocenę procesu syntezy kolagenu w wątrobie [2,3].

Tabela 2 (nast. strona) przedstawia przydatne w diagnostyce hepatologicznej badania biochemiczne.

Stwierdzone nieprawidłowości w zakresie badań wskazujących na ewentualną chorobę wątroby u pacjenta bez dolegliwości subiektywnych należy bardzo ostrożnie interpretować, mogą one bowiem być wynikiem błędu laboratoryjnego lub też wskazywać na asymptomatyczną fazę potencjalnie śmiertelnej choroby wątroby. Dlatego też koniecznym jest przypomnienie podstawowych zasad obowiązujących w praktyce lekarskiej, które należałoby wdrożyć wobec stwierdzenia nieoczekiwanych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby [4].

Niewątpliwie najistotniejszymi we wstępnej ocenie hepatologicznej chorego, zwłaszcza nie zgłaszającego dolegliwości są ocena aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) [2,5–10].

Należy jednak pamiętać, że wzrost aktywności obydwu enzymów w surowicy krwi może być spowodowany uszkodzeniem wątroby lub tkanki mięśniowej. Uwzględniając powyższe, w różnicowaniu pomocnymi są wyraźne dolegliwości subiektywne podawane przez pacjenta oraz stwierdzane dodatkowo podwyższenie aktywności

Tabela 1. Cechy kliniczne chorób wątroby [3,14].

1. Silnie wyrażone cechy kliniczne choroby wątroby
- żółtaczka, ciemny mocz
- pajączki naczyniowe, rumień dłoniowy
- macalna wątroba i/lub śledziona
- mała wątroba stwierdzana opukiwaniem
- macalny pęcherzyk żółciowy
- krążenie oboczne widoczne na powierzchni powłok brzusznych
- szmer lub tarcie wysłuchiwane nad wątrobą,
- schistosomatoza w wywiadzie
- nadużywanie alkoholu
- pierścień Kayser-Fleischer'a
- świąd skóry, widoczne przeczosy po zadrapaniach
- ginekomastia
- wodobrzusze
- metaboliczne drżenie mięśniowe – „flapping tremor"
- szmer żylny
- ekspozycja na czynniki hepatotoksyczne
- grudkowe zapalenie skóry obwodowych części kończyn
- dożylna narkomania

2. Pośrednie cechy kliniczne choroby wątroby
- niewyjaśnione obwodowe wymioty krwią lub smoliste stolce
- inne cechy krwawienia, wylewy podskórne
- przetoczenie(a) krwi lub produktów krwiopochodnych w wywiadzie
- wywiad rodzinny wskazujące na choroby wątroby wśród najbliższej rodziny
- dziedziczna telangiektazja
- homoseksualność
- tatuaże
- obrzęki
- rozstępy przy podejrzeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby
- niewyjaśniona utrata masy mięśniowej
- odbarwione stolce
- petechiae
- żółtaczka w wywiadzie
- choroba nowotworowa w wywiadzie
- zmniejszenie jąder

3. Dyskretne cechy kliniczne choroby wątroby
- osłabienie, męczliwość, znużenie
- zaburzenia seksualne, impotencja
- brak apetytu, zaburzenia smaku lub węchu
- dyskomfort w nadbrzuszu
- heteroseksualny promiskuityzm
- leki stosowane z powodu zaburzeń psychiatrycznych
- rumień, wysypki
- pobyt lub podróż do innych krajów
- powiększenie ślinianek
- żółtaki
- cholecystektomia lub inne przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej
- zespół CREST z cechami pierwotnej marskości żółciowej wątroby
- utrata wagi ciała lub nadmierne tycie
- skurcze mięśniowe
- oliguria lub oddawanie moczu w nocy
- pigmentacja
- przykurcz Dupuytren'a
- liszaj płaski
- bielactwo
- białe paznokcie
- niebieski rąbek u podstawy paznokcia

Tabela 2. Diagnostyczne wykładniki uszkodzenia wątroby [2,3].

1. Integralność hepatocelularna
- aminotransferaza alaninowa (ALT)
- aminotransferaza asparaginianowa (AST)
- dehydrogenaza mleczanowa (LDH5)
- ferrytyna

2. Integralność układu żółciowego
- fosfataza alkaliczna (AP)
- gammaglutamylotranspeptydasa (GGT)

3. Zdolność syntetyzująca wątroby
- albuminy
- czas protrombinowy
- wskaźnik protrombinowy
- proteinogram

4. Metabolizm anionowy
- bilirubina (całkowita, wolna i związana)
- kwasy żółciowe

5. Proces syntezy kolagenu
- peptydy prokolagenu

Uwaga: Do rutynowych, biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby należą badania określające trzy zasadnicze funkcje wątroby, tj.:
– integralność komórkową (ALT, AST)
– zdolność syntezy białek w wątrobie (albuminy, czas protrombinowy)
– czynność ekskrecyjną wątroby (bilirubina, GGT i fosfataza alkaliczna)

kinazy fosfokreatynowej lub aldolazy przemawiające za uszkodzeniem mięśni [2,8].

Aminotransferaza alaninowa jest enzymem, którego aktywność narasta nawet przy niewielkim uszkodzeniu komórki wątrobowej; jest to zatem bardziej czułe badanie. Aminotransferaza asparaginianowa jest natomiast bardziej specyficzna dla uszkodzenia hepatocelularnego ale aktywność tego enzymu narasta wolniej, jest to zatem parametr mniej czuły. Stosunek AST do ALT jest nadal wykorzystywany w praktyce klinicznej w ocenie stopnia uszkodzenia komórek wątrobowych [1,9].

Każdy bezobjawowy chory z izolowanym podwyższeniem aktywności ALT wymaga kilkumiesięcznej obserwacji ambulatoryjnej i kontrolnych oznaczeń tego enzymu. W diagnostyce hepatologicznej bowiem istotnym kryterium jest czas, jedynie utrzymująca się przez okres 4–6 miesięcy podwyższona aktywność ALT powinna skłaniać lekarza do poszerzenia diagnostyki celem ustalenia przyczyny stwierdzanych nieprawidłowości [2,5,8].

W wieloletnich badaniach wykazano bowiem, że w jednorazowym badaniu krwi, nieprawidłowa wartość ALT stwierdzana jest tylko u 10% bezobjawowych chorych z późniejszym rozpoznaniem przewlekłej choroby wątroby. Podobnie, u 33% dawców krwi stwierdzono jednorazowe podwyższenie aktywności ALT [8].

Przewlekła hipertransaminazemia obserwowana jest stosunkowo często wśród chorych kierowanych do dalszej specjalistycznej diagnostyki hepatologicznej. Chorzy ci na ogół objęci są czasochłonnymi i kosztownymi badaniami, w trakcie których wyklucza się znane i moż-

liwe przyczyny przypuszczanej przewlekłej choroby wątroby jak zakażenia wirusami hepatotropowymi typu B lub C, alkoholową chorobę wątroby, genetyczne lub metaboliczne zaburzenia; niejednokrotnie przyczyna stwierdzanych nieprawidłowości pozostaje nieznana.

Niewysoki wzrost aktywności ALT może być spowodowany przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lub B, nadużywaniem alkoholu, otyłością lub stłuszczeniem wątroby o innej przyczynie, może też przemawiać za polekowym uszkodzeniem wątroby i innymi schorzeniami [2,6,11].

Jedynie u chorych podejrzanych o zachorowanie na ostre wirusowe zapalenie wątroby i u których stwierdza się wzrost aktywności ALT przekraczający co najmniej 10-krotnie normę laboratoryjną należy kontynuować postępowanie diagnostyczne bez 4–6 miesięcznego okresu obserwacji ambulatoryjnej.

Do badań umożliwiających potwierdzenie najczęstszych zakaźnych przyczyn choroby wątroby należą oznaczenia poszczególnych immunoserologicznych wykładników zakażenia wirusem typu A, B, C.

Zakażenie wirusem typu A (HAV) rozpoznawane jest poprzez wykazanie w surowicy krwi obecności przeciwciał anty-HAV-M.

Każdy chory ze stwierdzoną HBs-antygenemią wymaga przeprowadzenia dalszych badań, tj. ewentualnego wykazania obecności HBeAg lub przeciwciał anty-HBeAg oraz przeciwciał przeciwko części rdzeniowej wirusa, tj. anty-HBcAg-M w surowicy krwi. Układ markerów zakażenia wirusem typu B wykazany w surowicy krwi chorego pozwala na określenie fazy zakażenia. Przy zakażeniu przewlekłym, zwłaszcza wobec rozważania celowości leczenia przeciwwirusowego koniecznym jest ocena wiremii poprzez ilościowe badania HBV-DNA. Badanie to stanowi także istotny element oceny skuteczności terapii przeciwwirusowej.

Dla wstępnej oceny przypuszczanego zakażenia wirusem typu C (HCV) koniecznym jest przeprowadzenie oznaczenia specyficznych przeciwciał anty-HCV w surowicy krwi. Dodatni wynik badania anty-HCV wymaga oceny ewentualnej wiremii poprzez jakościowe lub ilościowe badania HCV-RNA. Również i tutaj badanie wiremii stanowi istotny element oceny skuteczności leczenia ograniczającego replikację wirusa C [2,5].

Ilościowe badania umożliwiające ocenę rezerwy czynnościowej wątroby dostarczają informacji co do czynnościowej i metabolicznej wydolności tego narządu oraz oceny procesu wymiany produktów pomiędzy krwią a komórkami wątrobowymi. Do wykorzystywanych praktycznie technik należą test galaktozowy, sorbitolowy i test z wykorzystaniem zieleni indocjaninowej Szereg innych, stosowanych metod opiera się na ocenie aktywności cytochromu P450, a to głównie ze względu na fakt, że ta skomplikowana struktura enzymatyczna zlokalizowana jest głównie w komórkach wątroby. W badaniach tych wykorzystywane są jako substraty antypiryna, kofeina, lidokaina oraz aminopirina. Należy jednak pamiętać, że na wynik ostateczny wpływa szereg czynników oddziaływujących na cytochrom P450 i to niezależnie od choroby wątroby. Należą do nich stosowana dieta, palenie papierosów, terapia farmakologiczna zalecana z różnych przyczyn chorobowych [12].

Tabela 3. Badania przeprowadzane u chorego z podejrzeniem przewlekłej choroby wątroby [2,3,14].

1. **Wywiad chorobowy uzupełniony o dane epidemiologiczne**
2. **Badanie ogólnolekarskie chorego**
3. **Rutynowe badania**
   - ALT i AST
   - GGT i AP
   - bilirubina
   - albuminy
   - czas protrombinowy
4. **Badania wskazujące na przyczynę choroby**
   - badania serologiczne
     - anty HAV-M
     - HBsAg
     - anty-HCV
     - anty-HEV
   - poszukiwanie autoprzeciwciał
     - ANA, SMA, AMA, LKM, p-ANCA
   - inne
     - alfa 1-antytrypsyna
     - ferrytyna
     - miedź w dobowym moczu, ceruloplazmina
   - biopsja diagnostyczna wątroby

Inne specjalistyczne badania, to przede wszystkim techniki obrazowe, nie będące tematem tego opracowania.

W Tabeli 3 zebrano badania, które należy przeprowadzić wobec podejrzenia przewlekłej choroby wątroby.

Przeprowadzenie powyższych badań umożliwia postawienie ostatecznego rozpoznania.

W Tabeli 4 zebrano choroby wątroby, których rozpoznanie jest możliwe w oparciu o badania uwzględnione w Tabeli 3.

Istotnym problemem klinicznym jest także kontakt z pacjentem, który wprawdzie nie zgłasza żadnych dolegliwości subiektywnych, to jednak w powtarzanych badaniach stwierdza się u niego izolowane podwyższenie bilirubiny, lub fosfatazy alkalicznej, względnie gammaglutamylotransferazy, bądź obniżenie stężenia albumin. Stwierdzenie którejś z wymienionych biochemicznych nieprawidłowości wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej bowiem przyczyny tego mogą być także pochodzenia pozawątrobowego.

Na uwagę zasługują praktyczne spostrzeżenia, w których potwierdzono wieloletnie, izolowane utrzymywanie się podwyższonej aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (GGT) przy niewielkich zmianach histopatologicznych w biopunktacie wątroby. Nieprawidłowość ta dotyczyła przede wszystkim mężczyzn w średnim wieku, nie pijących alkoholu, każdy z badanych zgłaszał subiektywne dolegliwości bólowe brzucha nasilające się po spożyciu pokarmu; choroba nie wykazywała tendencji do progresji. i zdaniem autorów przemawiała za

Tabela 4. Choroby wątroby rozpoznawane w oparciu o badania wymienione powyżej [2,3,14].

Czynniki toksyczne

- alkoholowa choroba wątroby
- polekowe uszkodzenie wątroby

Zakażenia wirusowe

- wirusowe zapalenie wątroby typu A
- wirusowe zapalenie wątroby typu B
- wirusowe zapalenie wątroby typu C
- wirusowe zapalenie wątroby typu D
- wirusowe zapalenie wątroby typu E

Choroby o podłożu autoimmunologicznym

- autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Choroby związane z zaburzeniem metabolizmu

- hemochromatoza
- choroba Wilson'a
- niedobór alfa -1- antytrypsyny
- glikogenoza typu IV
- galaktozemia
- A-betalipoproteinemia
- porfiria
- mukowiscydoza

Choroby układu żółciowego

- pierwotna marskość żółciowa wątroby
- pierwotne sklerotyzujące zapalenie dróg żółciowych

Zakrzepice żył trzewnych

- zespół Budd - Chiari
- veno–oclusive-disease (VODV)

czynnościowym zaburzeniem funkcji wątroby podobnym do występującego w zespole Gilberta-Meulengrachta [13].

W Tabeli 5 zebrano przyczyny chorobowe nieprawidłowości w zakresie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gammaglutamylotransferazy lub albumin.

Niewątpliwie jednak najważniejszym we współczesnej hepatologii klinicznej jest fakt, że dla ustalenia ostatecznego rozpoznania choroby wykorzystuje się szereg technik wśród których niektóre są stosunkowo kosztowne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), inne zaś inwazyjne i obciążone ryzykiem poważnych powikłań (biopsja wątroby, angiografia, przezskórna czy endoskopowa cholangiografia). Zarówno wdrożenie szerokiej diagnostyki przypuszczanej choroby wątroby jak i interpretacja uzyskanych wyników badań wymagają dużego doświadczenia klinicznego. Omówione biochemiczne, immunologiczne czy serologiczne badania zapewniają właściwe rozpoznanie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia tylko u części chorych. Z tego też powodu hepatologia kliniczna w wielu krajach świata należy do wydzielonej dyscypliny medycyny, w której właściwą pomoc choremu zabezpieczają odpowiednio wykształceni lekarze [14–18].

Tabela 5. Przyczyny pozawątrobowe nieprawidłowości w zakresie biochemicznych wykładników uszkodzenia miąższu wątroby [2,3].

Osoba klinicznie zdrowa

- nadużywanie alkoholu
- leki

Chory z pozawątrobowym schorzeniem

- choroby układu krążenia
  - wstrząs kardiogenny
  - niewydolność prawokomorowa
  - zarostowe zapalenie osierdzia

Nadwaga

Choroby endokrynologiczne

- cukrzyca
- nadczynność tarczycy
- niedoczynność tarczycy

Choroby zakaźne

- o etiologii bakteryjnej
  - posocznica
  - gruźlica
  - bruceloza
  - choroba kociego pazura
  - listerioza
- o etiologii grzybiczej
  - histoplazmoza
  - kandydioza
  - kokcidiomukoza
  - blastomykoza
- wirusowej
  - grypa wywołana przez wirusa grypy B
  - choroba cytomegalowirusowa
  - zakażenie wirusem Epstein-Barr
  - zakażenie wirusami Herpes
- Riketsjoza (gorączka Q)
- Kiła
- Infestacje pasożytnicze
  - amebioza
  - inne robaki (bąblowiec, Fasciola, Clonorchis, Schistosoma, itp.)
  - lamblioza
- Choroby nowotworowe
  - pierwotne nowotwory wątroby
  - przerzutowe nowotwory wątroby
  - limfoma (Hodgkin, nie-Hodgkin)
  - rak jelita grubego
  - rak płuca
  - rak piersi
- Kolagenozy
  - reumatoidalne zapalenie stawów
  - toczeń trzewny układowy
  - choroba Wegenera
- Sarkoidoza

Piśmiennictwo:

1. McIntyre N: Diagnostic approach to liver disease. W: Oxford textbook of clinical hepatology, ed. Bircher J, Benhamou J. P, MciNtyre N, Rizetto M, Rodes J, Oxford Unversity Press, 1999; 593-607
2. Blum HE: Erhohte „Leberwerte" unbekannter Ursache Schweiz. Rundschau Med, 1994; 83: 1-3
3. Theal RM, Scott K: Evaluating asymptomatic patients with abnormal function test results. Am Fam Phys, 1996; 53: 2111-2119
4. Simpson KJ, Finlayson ND: Clinical evaluation of liver disease. Bailliere Clin Gastroenterol, 1995; 9: 639-659
5. Blum HE, Farthmann EH: Der Patient mit Hepatopathie. Der Chirurg, 1997; 68: 763-769
6. Hay JE, Czaja AJ, Ludwig J et al: The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. Hepatology, 1989; 9: 193-97
7. Hultcrantz R, Gabrielsson N: Patients with persistent elevation of aminotranseferases: investigation with ultrasonography, radionucleide imaging and liver biopsy. J Int Med, 1993; 233: 7-12
8. King PD: Abnormal liver enzyme levels. Postgr Med, 1991; 89: 137-141
9. Reedy DW, Loo AT, Levine RA: AST/ALT ratio>1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci, 1998; 43: 2156-59
10. son Torgerson JS, Lindroos AK, Sjostrom CD et al: Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? Ob Res, 1997; 5; 105-113
11. Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al: Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology, 1999; 654-657
12. Keiding S, Lautenberg BH: Hepatic removal of circulating substances: importance for quantitative measurements of liver function. W: Oxford textbook of clinical hepatology, ed. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetton M, Rodes J, Oxford University Press, 1999; 523-532
13. Fischer R, Rambach W. : Gamma-GT-Erhohung, Minimalabweichung der Leber - histologie, Abdominalbeschwerden - eine funktionelle Lebererkrankung? Praxis und Klinik, 1995; 25: 86-92
14. Brambs HJ: Raunfoderung in der Leber-rationale Stufendiagnostik. Schw Rund Med, 1996; 85: 1518-1523
15. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL et al: Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for Non-A, Non-B, and Non-C hepatitis. Am J Gastroeneterol, 1994; 89: 1836-1839
16. Menges M, Keller EL, Heine M: Kryptogene chronische Hepatitis - ein schwierig zu interpretieredes Krankheitsbild. Leber Magen Darm, 1997; 27: 303-307
17. Van Ness MM, Diehl AM: Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Int Med, 1989; 111: 473-478
18. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J et al: Benign liver tumors: Differential diagnosis and indications for surgery. World J Surg, 1997; 21: 983-991

Badania obrazowe w chorobach wątroby

Michał Elwertowski

Wstęp

Rozpoznawanie schorzeń wątroby jest od wielu lat jednym z głównych problemów obrazowej diagnostyki gastroenterologicznej. Dotyczy to nie tylko rozpoznawania tzw. zmian ogniskowych, gdzie szybki rozwój ultrasonografii, tomografii komputerowej, a w ostatnim czasie badania rezonansu magnetycznego pozwoliły na znaczący postęp w określeniu zarówno rodzaju patologii, jak i rozległości zmian chorobowych. W praktyce klinicznej znalazła zastosowanie także interpretacja obrazów u chorych z uogólnionymi, rozlanymi uszkodzeniami miąższu wątroby.

Podstawową jednostką morfologiczną wątroby jest zrazik wątrobowy. W centrum zrazika znajduje się żyła środkowa, która zbiera krew z otaczającego miąższu wątroby – naczyń zatokowych (sinusoidów). Obwód zrazika wytyczony jest przez przestrzenie bramno-żółciowe zawierające gałązki międzyzrazikowe żyły wrotnej, rozgałęzienia tętnicy wątrobowej oraz przewody żółciowe. Są one położone wśród niewielkiej ilości luźnej tkanki łącznej, zawierającej nieliczne włókna kolagenowe. Za jednostkę czynnościową wątroby przyjmuje się wg Rappaporta gronko, tj. zespół komórek wątrobowych tworzących nieregularny obszar wokół przestrzeni bramno-żółciowej zaopatrywany przez rozgałęzienia żyły wrotnej i tętnicy wątrobowej. W pobliżu tej przestrzeni mieści się strefa odnowy komórek wątrobowych, stopień odżywienia komórek wątrobowych i ich aktywność biologiczna zmniejszają się w kierunku obwodu gronka.

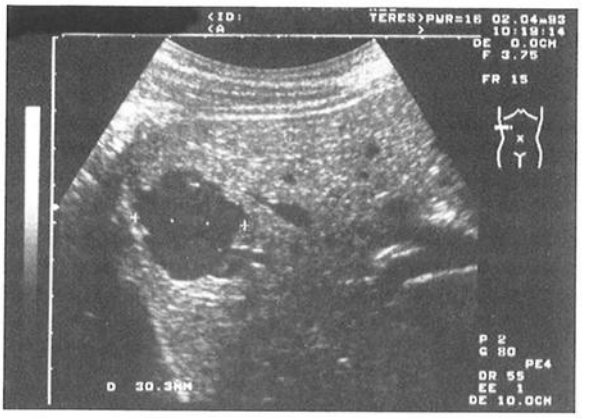
Do wątroby dopływa ok. 1500 ml krwi/min. Ocenia się, że ok. 900–1100 ml dostarczane jest przez żyłę wrotną, a 400–600 ml przez tętnicę wątrobową. Żyła wrotna doprowadza do wątroby krew pod niskim ciśnieniem (8–10 mm Hg), zawierającą dużą ilość tlenu (wysycenie tlenem ok. 80%). Dzięki temu 50–60% tlenu dostarczane jest do wątroby przez żyłę wrotną. Krew tętnicza płynie do wątroby pod znacznie wyższym ciśnieniem wynoszącym ok. 90 mmHg. W warunkach prawidłowych tętnica wątrobowa zaopatruje głównie wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, a w mniejszym stopniu hepatocyty.

Żyła wrotna rozgałęzia się stopniowo w miąższu wątroby. Jej gałęzie o średnicy większej niż 400 mikrometrów nie odżywiają bezpośrednio tkanki wątrobowej – są to gałęzie przewodzące, w przestrzeniach bramno-żółciowych przebiegają odchodzące od nich brzeżne, a następnie osiowe rozgałęziające się drzewkowato żyły rozprowadzające. Z tych naczyń biorą początek drobne żyły doprowadzające, przebijające blaszkę graniczną i rozgałęziające się w naczynia zatokowe, do których dopływa również krew z tętnicy wątrobowej. Naczynia zatokowe łączą się ze sobą za pomocą naczyń poprzecznych i uchodzą bezpośrednio do żył środkowych, które z kolei łączą się ze sobą tworząc żyły podzrazikowe i większe pnie żylne. Ponieważ ujście naczynia zatokowego do żyły środkowej jest węższe niż jego światło krew wpływająca do żyły musi pokonać pewien opór. Jest on większy, jeżeli żyły wątrobowe lub podzrazikowe są zwężone. Znajomość tych dość skomplikowanych elementów przepływu wątrobowego krwi ma podstawowe znaczenie dla zrozumienie patofizjologii krążenia u chorych z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.

W prawidłowej wątrobie krew nie przepływa równomiernie przez wszystkie naczynia zatokowe – w spoczynku ponad połowa z nich pozostaje zamknięta, tym niemniej naczynia zatokowe zawierają ok. 15–20 ml krwi na 100 g tkanki. Dopływ krwi do wątroby zależy w dużym stopniu od przepływów w naczyniach jamy brzusznej. W obrębie samej wątroby w jego regulacji poza zwieraczami tętniczymi biorą udział (w niewielkim stopniu) zwieracze żylne oraz komórki gwiaździste, których obrzmienie upośledza przepływ przez naczynia zatokowe. Przepływy w żyle wrotnej i tętnicy wątrobowej są ze sobą powiązane – zmniejszenie przepływu wrotnego zwiększa przepływ w tętnicy wątrobowej, zamknięcie światła żyły wrotnej zwiększa przepływ tętniczy o 50–85%. Również wykonywane doświadczalnie u zwierząt zamknięcie światła tętnicy wątrobowej powodowało podwyższenie przepływu wrotnego.

Prawidłowa wątroba waży u osoby dorosłej ok. 1350 g, wypełnia prawe nadbrzusze pod łukiem żebrowym, w jej obrębie odróżnia się dwa główne płaty – prawy i lewy, przy czym granica podziału przebiega ok. 1,5 cm w prawo do więzadła obłego. Dla chirurga podstawowe znaczenie ma określenie umiejscowienia widocznych zmian patologicznych, najczęściej stosowany jest podziała anatomiczny zaproponowany przez Couinaud: zarówno płat prawy, jak i lewy dzielą się za cztery części, wyznaczające granice ewentualnych resekcji zmian ogniskowych. Prawa i lewa część wątroby są rozdzielone przez główną szczelinę wrotną prowadząca od żyły wątrobowej środkowej do żyły głównej dolnej. Płaszczyzna ta rozdziela obszary miąższu unaczynione przez prawą i lewą gałąź żyły wrotnej. Ku dołowi płaszczyzna podziału dochodzi do loży pęcherzyka żółciowego.

Badania obrazowe – ultrasonografia połączona z badaniem Dopplerowskim przepływów, dynamiczne badanie tomografii komputerowej po dożylnym podaniu kontrastu, tomograficzna portografia po dotętniczym podaniu kontrastu oraz badanie wątroby metodą rezonansu magnetycznego pozwalają na przedoperacyjną ocenę zarówno struktur anatomicznych wątroby, jak i zmian patologicznych.



Rycina 1. USG. Torbiel wątroby. Widoczne wzmocnienie sygnału z tkanek poniżej zbiornika płynu

Techniki obrazowania wątroby

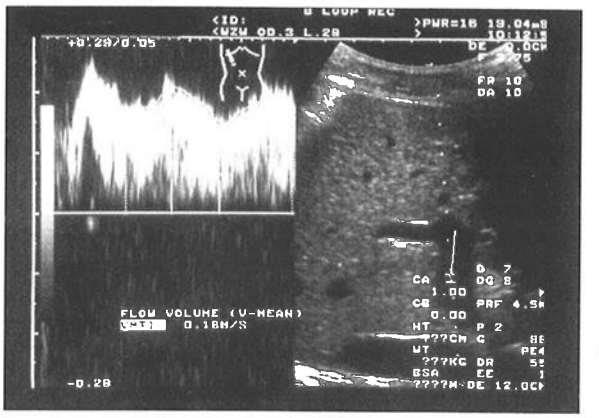
Badanie ultrasonograficzne

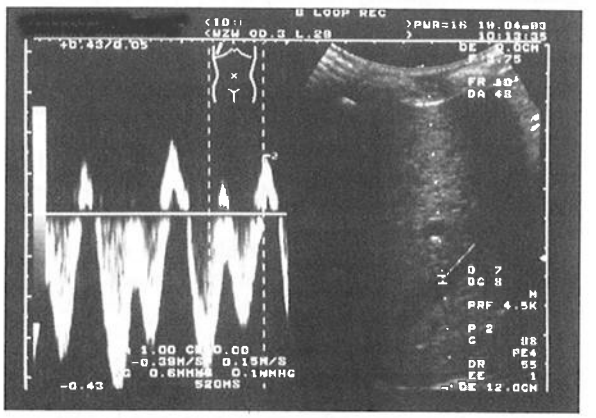
Jest to najczęściej stosowana metoda obrazowania wątroby. Badanie wykonuje się u pacjentów w pozycji leżącej na wznak, lub z uniesionym prawym bokiem przy obrazowaniu z dojścia podżebrowego oraz międzyżebrowego. Dla lepszej oceny badanych struktur korzystne jest uzyskiwanie obrazów u pacjentów zatrzymujących oddychanie na szczycie wdechu. Częstotliwość obrazowania sond wynosi najczęściej 3,5–5,0/6,0 MHz, coraz częściej stosowane są sondy szerokopasmowe ze zmieniającą się częstotliwością. Dzięki możliwości zróżnicowanego ustawiania sondy obrazowanie obejmuje całość tkanek wątrobowych, gorsze wyniki uzyskuje się przy zmianach ogniskowych położonych brzeżnie w górno-bocznej części płata prawego (Rycina 1).

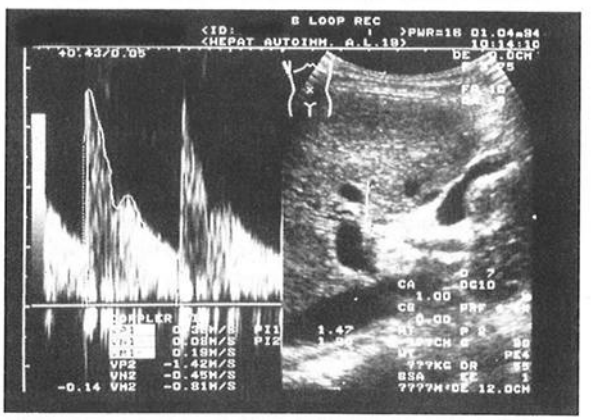
Dla lokalizacji zmian badający posługuje się strukturami naczyniowymi wątroby oraz więzadłami – obłym i sierpowatym, które dzieli boczną i przyśrodkową część segmentu 4 oraz więzadłem, żylnym oddzielającym od pozostałego miąższu płat ogoniasty.

Możliwość oceny przepływów w naczyniach wątrobowych przy pomocy barwnego obrazowania strumienia krwi oraz analizy spektralnej sygnału pozwala na badanie unaczynienia guzów łagodnych i złośliwych oraz charakteru przepływu w ich obrębie w naczyniach tętniczych i żylnych.

Pomiary prędkości i spektrum są wykonywane we wszystkich łożyskach naczyniowych – żyle wrotnej, żyłach wątrobowych i tętnicy wątrobowej. Żyłę wrotną należy badać uzyskując obrazy głównego pnia naczynia z dojścia międzyżebrowego – co pozwala na wykonywanie pomiarów przy niewielkim kącie pomiędzy osią wiązki fal USG, a osią strumienia krwi w naczyniu poniżej 45 st. – eliminując większość błędów związanych z pomiarami. Tętnica wątrobowa przebiegająca w sąsiedztwie żyły wrotnej może być uwidoczniona w badaniu Dopplerowskim przy kodowaniu kolorowym sygnału. Żyły wątrobowe przy ocenie prawidłowości spektrum przepływu krwi w czasie cyklu serca należy badać w czasie niezakłóconego oddychania. Ocenie podlegają prędkość przepływu w żyle wrotnej, prędkość oraz opory ob-

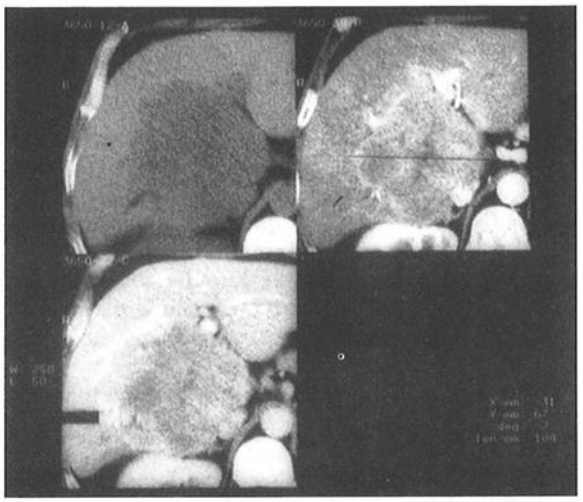






Rycina 2. USG. Badanie Dopplerowskie wątroby. a) pomiar prędkości przepływu w żyle wrotnej, b) spektrum przepływu w żyle wątrobowej, c) pomiar prędkości przepływu i współczynnika pulsacyjności w tętnicy wątrobowej

wodowe przepływu w tętnicy wątrobowej, a także prędkości i zmiany kierunku przepływu w żyłach wątrobowych. Prawidłowa średnia prędkość maksymalna przepływu w żyle wrotnej powinna wynosić powyżej 15 cm/sek. W żyłach wątrobowych spektrum przepływu powinno być dwu/trójfazowe z odwracaniem kierunku przepływu w czasie skurczu prawej komory. Tętnica wątrobowa właściwa przebiegająca równolegle do żyły wrotnej wymaga dokładności, ze względu na niewielką zwykle średnicę. Badanie obejmuje ocenę prędkości przepływu (norma do 50–60 cm/sek) oraz wskaźnika pulsacyjności – PI (norma 1,0–1,55) (Rycina 2).



Rycina 3. KT. Guz wątroby. a) badanie wyjściowe, b) faza tętnicza, c) faza wrotna

Ma to szczególne znaczenie chorych z miąższowymi uszkodzeniami miąższu wątroby, szczególnie w przypadkach marskości (i nadciśnienia wrotnego) oraz u pacjentów po przeszczepach wątroby.

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa jest drugą obok USG główną metodą obrazowania miąższu wątroby, posiadającą największe znaczenie w rozpoznawaniu zmian ogniskowych.

Ocena miąższu wątroby w tomografii komputerowej jest możliwa od wczesnych lat siedemdziesiątych. W tym okresie konwencjonalna metoda polegała na rejestracji obrazów w płaszczyźnie poprzecznej przedzielanych okresami przerw, w czasie których wykonywany był przesuw stołu (oraz rozpoczynała się obróbka komputerowa obrazu). Kolejne generacje aparatów doprowadziły do skrócenia czasu pomiędzy rejestracją poszczególnych obrazów z 4 minut do kilku sekund.

Tomografia komputerowa pozwala na odróżnienie struktur wątrobowych różniących się gęstością o ok. 0,5% – ok. 100-krotnie więcej od klasycznej radiologii. Postępem stało się wprowadzenie w 1983 roku dynamicznego przeglądowego badania w tomograficznego, co pozwoliło na obrazowanie całości wątroby w czasie ok. 4 min, kolejnym stopniem stało się wprowadzenie dynamicznego badania tomograficznego po szybkim dożylnym podaniu bolusa kontrastu (tj. wstrzyknięciu jegodużej porcji w możliwie krótkim czasie). Pozwala to na polepszenie zarówno wykrywalności zmian jak i ich odgraniczenie od niezmienionego miąższu wątroby. Istnieją trzy fazy wzmocnienia kontrastowego – [1] faza tętnicza lub bolusowa bezpośrednio po podaniu – 25–45 sek., [2] faza wrotna lub niewyrównania 60–75 sek. oraz [3] faza wyrównania po 90 sek. od podania kontrastu. Ponieważ tętnica wątrobowa dostarcza ok. 30% krwi dochodzącej do wątroby jej udział we wzmocnieniu miąższu jest stosunkowo niewielki, w przeciwieństwie do bogato unaczynionych guzów wątroby, dla których jest ona jedynym naczyniem odżywczym. Guzy ubogo unaczynione są najlepiej widoczne w fazie wrotnej. Faza wyrównania ma znaczenie przy diagnostyce torbieli oraz naczyniaków, w których ze względu na bardzo wolne przepływy efekt wzmocnienia kontrastowego może występować dopiero po kilku/kilkunastu minutach. Na obrazowanie zmian istotny wpływ ma ilość użytego kontrastu oraz szybkość jego podawania. Również zmniejszenie grubości warstwy poddawanej analizie poprawia rozdzielczość obrazu i wykrywalność drobnych zmian (Rycina 3).

Technika badania

Badanie bez użycia kontrastu

Stosowane (często w połączeniu z badaniem po dożylnym podaniu kontrastu) w rozlanych uszkodzeniach miąższu – marskość, hemochromatoza oraz przy podejrzeniu bogato unaczynionych guzów, kiedy zmiany w klasycznej KT mogły zanikać we wzmocnionym kontrastowo miąższu (nie ma tego problemu przy sekwencyjnych badaniach fazy tętniczej i wrotnej w SKT). Obecnie uważa się że we wszystkich badaniach KT przy podejrzeniu zmian ogniskowych należy wykonywać tylko badania po kontraście, które znacznie podwyższają wykrywalność zmian.

Metoda ta ma znaczenie przy rozpoznawaniu hemochromatozy (po kontraście wątroba prawidłowa), natomiast w obrazach przed kontrastem występuje bardzo wysoki współczynnik pochłaniania powyżej 70–80HU (norma do 60 HU) (HU – jednostki Hounsfielda). Inne powody hiperatenuacji – tj. podwyższenia współczynnika pochłaniania to choroby spichrzeniowe glikogenu, chemioterapia, amoidaron, leczenie złotem, zatrucie arsenem.

U chorych z marskością wątroby badanie jest potrzebne do oceny włóknienia w okolicy wnęki – niewidocznego po kontraście.

Badanie jednofazowe po podaniu kontrastu

Różnice HU pomiędzy większością zmian ogniskowych wątroby i jej miąższem są stosunkowo niewielkie – stąd badanie po dożylnym podaniu kontrastu jest niemal zawsze wskazane. W warunkach fizjologicznych 60–70% krwi dopływa do wątroby przez żyłę wrotną, stąd większość zmian będzie najlepiej widoczna w czasie maksymalnego wzmocnienia sygnału miąższowego – wrotnego. Obrazowanie rozpoczyna się ok. 60 sek. po początku podawania bolusa kontrastu, rejestracja obrazów wątroby trwa zwykle 20 sek. – podczas jednego wdechu.

Badanie dwufazowe po podaniu kontrastu

Ponieważ większość guzów wątroby jest unaczyniona głównie przez tętnicę wątrobową logiczna jest ocena również tej fazy. W ciągu 20–30 sek. po rozpoczęciu podawania kontrastu występuje wzmocnienie sygnału w obrębie guza, przy relatywnie niezmienionym miąższu wątroby, po 30–50 sek. napływ krwi wrotnej powoduje, że zmiany wykazują zbliżony stopień pochłaniania pro-

mieniowania RTG stosunku do miąższu, dalej w fazie wrotnej mogą być słabiej widoczne.

Odnosi się to głównie do bardzo bogato unaczynionych zmian – HCC, FNH, gruczolaki, przerzuty raka nerek, sutka, guzów neuro-endokrynnych (rakowiak, mięsak, rak tarczycy, czerniak, hormonalne guzy trzustki)

W HCC dodatkowe guzki widoczne są w fazie tętniczej u 33% pacjentów, u 11% zmiany widoczne są wyłącznie podczas fazy tętniczej.

Angiograficzna KT

W ostatnich latach zyskuje na znaczeniu badanie tomograficzne wątroby po dotętniczym podaniu kontrastu – ma to podstawowe znacznie w diagnostyce bogato unaczynionych pierwotnych guzów wątroby – raka z komórek wątrobowych, przerostu guzkowatego oraz gruczolaków wątroby, a także przerzutów nowotworowych potencjalnie bogato unaczynionych – raka nerki, tarczycy, raka wychodzącego ze struktur endokrynnych, czerniaka, mięsaka i raka sutka. Obrazy fazy tętniczej mogą być uzupełniane przez obrazy fazy wrotnej – dodatkowo poprawiając techniki jest tomograficzna portografia po dotętniczym podaniu kontrastu do tętnicy krezkowej górnej lub śledzionowej – metoda ta pozwala na uzyskanie wzmocnienia prawidłowego, unaczynionego przez żyłę wrotną miąższu wątroby, dzięki czemu ujawniają się niewidoczne dotychczas ogniska hipoperfuzji (nowotworowe).

Techniki wykonywania badania są następujące:

- tomograficzna angiografia wątrobowa – cewnik umieszcza się w tętnicy wątrobowej wspólnej (najczęściej metodą Seldingera z nakłucia tętnicy udowej) i podaje ok. 70 ml rozpuszczonego 15–30% jodowego środka kontrastowego 2 ml/sek rozpoczynając skanowanie 3–5 sek. po początku podawania kontrastu. Obecnie metoda ta stosowana jest rzadziej (często łącznie z tomograficzną portografią dla wyjaśnienia charakteru ubytków).
- tomograficzna portografia wątrobowa – znacznego stopnia wzmocnienie kontrastowe miąższu po podaniu kontrastu do tętnicy krezkowej górnej lub tętnicy śledzionowej (w której wzmocnienie jest silniejsze i bardziej homogenne). Podaje się ok. 150 ml kontrastu jodowego 3–5 ml/sek. i wykonuje skany z 30 sek. opóźnieniem, przyobrazowaniu w kierunku dogłowowym (dla uniknięcia pomyłek przy niedostatecznym wypełnieniu żył wątrobowych). Pseudozmiany – ogniskowe stłuszczenie miąższu, anomalie unaczynienia wątroby znikają zwykle przy powtórnych opóźnionych skanach. Jest to najczulsza metoda wykrywania zmian ogniskowych w wątrobie – czułość jej wynosi ok. 81–91%, jest wyższa przy wykrywaniu przerzutów – do 90%, niż zmian pierwotnych (72%). Szczególne znaczenie ma metoda w wykrywaniu małych ognisk – poniżej 5 mm (90%/75% w porównaniu z klasycznym badaniem po kontraście).

KT przy użyciu Lipiodolu

Lipiodol – jest to jodowany estr kwasu tłuszczowego oleju makowego zawierający 37–38% wagowych jodu.

Technika – podanie niewielkiej ilości Lipiodolu 5–20 ml do tętnicy wątrobowej właściwej powyżej odejścia tętnicy wątrobowo-dwunastniczej i pęcherzykowej. Retencja związku w patologicznych tkankach wątrobowych jest możliwa na skutek zmniejszonej przepuszczalności ścian patologicznych naczyń wewnątrz guza oraz zatrzymywaniu cząsteczek wewnątrz naczyń. KT wykonywana jest po około 7–28 dniach. Jod z pozostałego miąższu odpływa powoli przez naczynia limfatyczne oraz dzięki działaniu komórek Kupfera, jest natomiast zatrzymywany w patologicznych rozgałęzieniach naczyniowych wewnątrz tkanek nowotworowych, lepsze wyniki uzyskuje się przy guzkach powyżej 1 cm.

Kolejnym kamieniem milowym w rozwoju tomografii komputerowej stało się wprowadzenie spiralnej tomografii pozwalającej na nieprzerwane pobieranie danych podczas obrazowania dużych struktur anatomicznych. Metoda ta pozwala na uzyskanie obrazów całości miąższu wątroby podczas pojedynczego wstrzymania oddychania. Ze względu na ciągłą rejestrację całości objętości wątroby możliwa jest rekonstrukcja cienkich 1mm warstw, co znacznie poprawia wykrywalność zmian ogniskowych, również lepsze wyniki osiągane są po podaniu bolusa kontrastu. Wprowadzenie spiralnej tomografii znacznie poprawiło skuteczność rozpoznawczą badania dzięki wprowadzeniu protokołów wielofazowych badań po podaniu kontrastu.

Spiralna tomografia komputerowa polega na ciągłym ruchu obrotowym lampy z jednoczesnym przesuwem stołu. Grubość warstwy, z której zbierane są dane wynosi zwykle 7–8 mm. Badanie wykonuje się podczas pojedynczego zatrzymania oddychania (zwykle ok. 30 sek), optymalne warunki badania występują wtedy, gdy przesuw stołu/sek jest równy grubości warstwy (jeżeli stół przesuwa się szybciej to faktyczna warstwa, z której uzyskiwana jest informacja jest grubsza i jej brzeżne części nieostre). Można temu zapobiegać wykonując rekonstrukcję obrazu cieńszych warstw co kompensuje przesuw. W porównaniu z klasyczną KT możliwe jest wykonywanie rekonstrukcji obrazów nawet co 1 mm, przy bardzo cienkich warstwach – co pozwala na uniknięcie problemów „objętości" próbki. Drugą zaletą jest obrazowanie całości struktury wątroby (bez przerw możliwych w KKT przy ruchach oddechowych). Wreszcie krótki czas badania umożliwia sekwencyjną ocenę wątroby po IV podaniu kontrastu, wybiórczo w fazie tętniczej, wrotnej itp. Istnieje zależność pomiędzy objętością podanego kontrastu, szybkością podawania, a maksymalnym wzmocnieniem sygnału z miąższu wątroby. Najczęściej kontrast jonowy podaje się w ilości ok. 2 ml/sek w ilości 100–150 ml (można podawać do 3 ml/sek – jeżeli prędkość podawania kontrastu jest wyższa to wskazane jest użycie środków niejonowych). Istnieją programy wyznaczające ROI (pola zainteresowania) w miąższu lub dużych naczyniach, które pozwalają na rozpoczęcie badania np. fazy tętniczej po uzyskaniu wzmocnienia kontrastowego sygnału aorty brzusznej powyżej pnia trzewnego 80 HU. Faza wrotna wzmocnienia kontrastowego rozpoczyna się 60–70 sek po początku iniekcji. Maksymalne wzmocnienie uzyskuje się nieco wcześniej przy środkach jonowych, niż niejonowych.

Ogólna zasada wykonywania badania to poprzeczne rekonstrukcje obrazów wątroby przy sygnałach z przewagą T_1 u wszystkich pacjentów oraz różnorodne sekwencje sygnałów w obrazach z przewagą T_2 dla dokładniejszego wykrycia i określenia charakteru widocznych zmian ogniskowych wątroby. Jeżeli istnieją dalsze wątpliwości co do etiologii widocznych zmian ogniskowych i miąższowych wykonuje się badanie po wzmocnieniu kontrastowym dla lepszego określenia charakterystyki uwidocznionych tkanek.

Do badania obok standardowych cewek używa się cewek fazowych poprawiających jakość obrazu (stosunek sygnał/szum).

Prawidłowa wątroba ma w obrazach z przewagą T_1 podobną, bądź nieco wyższą intensywność sygnału w porównaniu do tkanki mięśniowej. Wiąże się to z dużą ilością protein oraz retikulum endoplazmatycznego wewnątrz hepatocytów, co obniża ilość wolnej wody i skraca czas T_1. Większość często spotykanych zmian ogniskowych – torbiele, naczyniaki i przerzuty nowotworowe mają dłuższe czasy T_1 ze względu na większą ilość wolnych protonów wodnych, a przez to sygnał otrzymywany z nich ma niższą intensywność niż otaczający miąższ wątroby. W systemach wysokopolowych zmiana ogniskowa której gęstość jest równa lub wyższa niż otaczające hepatocyty odpowiadać może HCC, FNH, gruczolakowi, guzkowi regeneracyjnemu bądź pseudoguzom typu ogniskowe stłuszczenie wątroby. Tej specyficzności sygnału nie posiadają systemy o niskiej mocy pola oraz starsze aparaty ze słabszym zróżnicowaniem gradientów T_1 i T_2.

Wiele ośrodków używa w dalszym ciągu klasycznych obrazów z przewagą T_1 sekwencji spin-echo. Ponieważ obrazy zależą od ruchomości „celu" podlegają wpływom ruchów oddechowych sygnał rejestrowany jest jedynie w odpowiednio wybranej fazie cyklu oddechowego. Sygnał saturacyjny powyżej i poniżej badanej warstwy zmniejsza artefakty związane z pulsacyjnym przepływem krwi, następnie całość otrzymanych sygnałów jest uśredniana – dla obniżenia poziomu szumów.

Jeżeli pacjent może wstrzymać na dłuższą chwilę oddech specjalne sekwencje sygnałów w obrazach z przewagą T_1 (GRE) pozwalają na uzyskanie lepszej jakości obrazów w krótszym czasie (krótkie TE < 5 ms, TR (czas repetycji) wystarczające dla obrazowania całości wątroby w wieloprzekrojowej akwizycji >100 ms oraz wysoki kąt przyłożenia (*flip angle*) wynoszący 80–90°. Obrazy GRE nie wykorzystują pulsów 180° powtórnego ogniskowania. Stąd protony zawarte w wodzie i tłuszczu mają precesję w i poza fazą w zależności od TE (czas echa). Pozwala to na odróżnienie wewnątrzkomórkowych wtrętów tłuszczowych – obrazowanie przesunięć chemicznych np. w gruczolakach nadnerczy oraz zmianach ogniskowych wątroby – ogniskowym stłuszczeniu, ogniskowym braku stłuszczenia, oraz stłuszczenia wewnątrz zmian nowotworowych. Stwierdzenie lipidów wewnątrz guza wątroby przemawia najczęściej za HCC.

Przy b. krótkim czasie repetycji TR < 10 msek unika się artefaktów związanych z ruchem, można uwidocznić wysoki sygnał z naczyń – co pozwala na ich odróżnienie od niewielkich zmian ogniskowych.

Obrazy z przewagą T_2

Są otrzymywane przy dłuższych czasach TE (czas do echa) i TR (czas repetycji) niż obrazy T_1. Prawidłowa wątroba ma krótsze T_2 niż większość nowotworów - widoczna jest jako obszar o niskim – średnim sygnale. Śledziona mając dłuższe T_2 widoczna jest jako narząd o wyższym sygnale niż wątroba, podobnym do zmian ogniskowych w wątrobie – może służyć za orientacyjny punkt odniesienia przy ocenie intensywności sygnału ze zmian nowotworowych. U chorych po wielokrotnych transfuzjach występuje zjawisko zmniejszenia sygnału z miąższu wątroby i śledziony – ze względu na magnetyczne właściwości nadmiaru żelaza wychwytywanego przez oba narządy – w tych przypadkach sygnał ze śledziony może być niższy niż z przerzutów w miąższu wątroby.

W latach osiemdziesiątych obrazy T_2 zależne uzyskiwano przy pomocy podobnych technik jak T_1 (z redukcją ruchów oddechowych). Od około 10 lat rozwinęły się sposoby szybszego uzyskiwania obrazów T_2 – szybka akwizycja ze wzmocnieniem relaksacji określane jako fast spin-echo FSE lub turbo spin-echo. Dają one wyraźniejszy sygnał od tkanki tłuszczowej, zmniejszają efekt oddziaływania żelaza i innych metali (gorszy efekt po żelazowych kontrastach paramagnetycznych). Dalszy postęp obrazowania przyniosło wprowadzenie gradientów. Gradienty – wybór przekroju, kodowanie częstotliwości, kodowanie fazy, odogniskowanie (refocusing) sygnału mogą podlegać wzmocnieniu, które z kolei obniża czas do echa TE, dla obrazów T_1 oraz skraca T_2 - zmniejszając artefakty. Wzmocnienie gradientów pozwala na obrazowanie całej wątroby techniką FSE w czasie jednego/dwóch wdechów.

Obrazy z wyraźną przewagą T_2 – przy przedłużonym TE >160 ms pozwalają na odróżnienie torbieli łagodnych i naczyniaków od zmian nowotworowych. W przypadku istniejących wątpliwości podanie kontrastu pozwana na odróżnienie bogato unaczynionych przerzutów i przerzutów z rozległą martwicą od zmian łagodnych. Istnieją trzy sytuacje kliniczne kiedy badanie przy użyciu obrazów z wyraźną przewagą T_2 jest szczególnie pożądane – wrodzona hemochromatoza – dzięki zdolności obrazów do wykrywania superparamagnetycznego efektu wewnątrzwątrobowej ferrytyny i hemosyderyny. Obrazy pozwalają na określenie ilości żelaza. Po dożylnym podaniu cząsteczek tlenku żelaza obrazy z wyraźną przewagą T_2 pozwalają zarówno na wykrycie zwiększonego gromadzenia znacznika wewnątrz pierwotnych nowotworów wątroby, jak i poprzez supresję sygnału z miąższu wątroby umożliwić optymalne uwidocznienie przerzutów do wątroby (metoda może nie wykrywać drobnych zmian ogniskowych) (Rycina 4).

Wzmocnienie kontrastowe obrazów T_1

Sekwencje GRE przy wstrzymaniu oddychania są używane do badań po kontraście. Krótki TE czas do echa pozwala na rejestrację dużej ilości przekrojów,

Rycina 4. MR. Guz wątroby środkowa część płata prawego + torbiel w przedniej części miąższu. a) obraz T_1 zależny, b) obraz T_2 zależny

zmniejsza udział komponenty T_2 i poprawia stosunek sygnał/szum. Po podaniu kontrastu sekwencje są szczególnie przydatne przy uwidacznianiu bogato unaczynionych przerzutów i raka z komórek wątrobowych.

Badanie powinno składać się z obrazowania przed kontrastem, fazy tętniczej, wrotnej oraz fazy wyrównania. Obrazy wstępne służą do lokalizacji zmian w wątrobie oraz do porównania z fazami późniejszymi – czy zmiana wykazuje wzmocnienie. Faza tętnicza (kapilarna) jest najwłaściwsza do oceny wzmocnienia przerzutów i guzów pierwotnych wątroby. Faza wrotna pokazuje najlepiej różnice pomiędzy słabo unaczynionymi przerzutami i wzmocnionym kontrastem miąższem wątroby. Obrazy opóźnione mogą być wykorzystane do obrazowania guzów z dużą przestrzenią międzykomórkową – naczyniaki z wolnym przepływem w dużych przestrzeniach naczyniowych, cholangiocarcinoma, przestrzenie nasilonego włóknienia.

Współczesne badania wykazały, że badania dynamiczne po podaniu gadolinium nie powodują zwiększonej wykrywalności przerzutów do wątroby, pozwalają natomiast na dokładniejszą diagnostykę różnicową uwidocznionych zmian ogniskowych. Wyższa jest natomiast wykrywalność i różnicowanie niewielkich ognisk HCC – guzki regeneracyjne i dysplastyczne są unaczynione przez naczynia wrotne, podczas gdy HCC jest zaopatrywany przez rozgałęzienia t. wątrobowej – wzmocnienie guzka w fazie tętniczej przemawia za nowotworem. Istnieje szereg coraz szerzej wykorzystywanych metod optymalizujących czasy rejestracji sygnałów i sposoby podawania kontrastu.

Zmniejszenie sygnału od tkanki tłuszczowej

Dotyczy obrazów z przewagą T_1 i T_2. Dzięki niemu w obrazach T_1 zmniejszają się artefakty od przemieszczającej się w czasie oddychania tkanki podskórnej oraz tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej. Poprawia się rozdzielczość obrazu poprzez uwypuklenie niewielkich różnic intensywności echa od tkanek miękkich. W zmianach ogniskowych wątroby polesza się stosunek sygnał/szum oraz kontrast/szum. Technika ta nie jest stosowana przy obrazach T_1 ze wstrzymaniem oddychania – ponieważ powoduje wzrost minimalnego czasu TE i zmniejsza ilość możliwych do uzyskania przekrojów dla danego TR.

Obrazy z przewagą T_2 słabo odzwierciedlają anatomię pozawątrobową z powodu braku kontrastu pomiędzy tkanką tłuszczową i narządami jamy brzusznej.

Angiografia rezonansu magnetycznego

Powszechnie używane sekwencje angiograficzne rezonansu magnetycznego ukazują przepływ krwi jako sygnał o wysokiej intensywności. Dla obrazowania wątroby stosuje się najczęściej dwuwymiarowe sekwencje czasu przejścia (*time of flight*) TOF. Wzmocnione kontrastem obrazy GRE pozwalają na uwidocznienie i diagnostykę większości schorzeń naczyń wątroby – żylaków w nadciśnieniu wrotnym, zakrzepicę żyły wrotnej, nieprawidłowe odejście prawej tętnicy wątrobowej, rozdzielczość obrazu może być niezadowalająca (szczególnie w systemach niskopolowych).

Kontrasty żółciowe

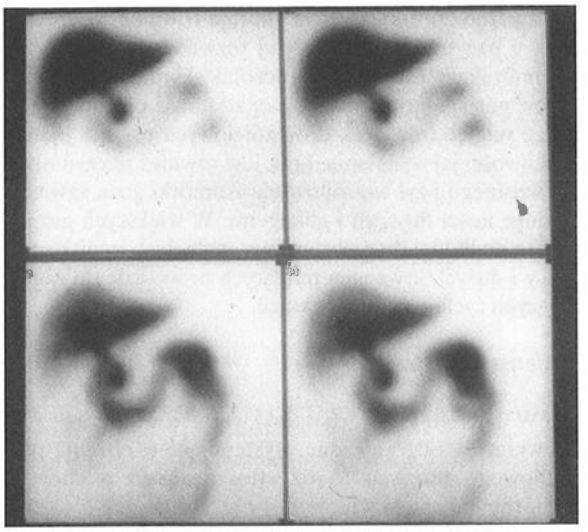
Trwają prace nad środkami kontrastowymi, które są wychwytywane w hepatocytach, gromadzone, a następnie wydzielane do dróg żółciowych.

W fazie gromadzenia wątrobowego możliwe jest uwidocznienie patologicznych komórek nie wychwytujących znacznika (np. meta) – w obrazach T_1 widoczne jest po kontraście wzmocnienie sygnału z wątroby bez wzmocnienia przerzutów. Środkiem takim jest mangafodipir trójsodowy wykorzystujący drogę witaminy B_6 do dostania się do hepatocytów.

Scyntygrafia wątroby

Scyntygrafia wątroby przebyła długą drogę od klasycznego, statycznego obrazowania wątroby i śledziony u chorych z podejrzeniem przerzutów nowotworowych do wątroby, do znaczników specyficznych dla somatostatyny specyficznych dla gastrinoma.

Polem rozwoju są nowe techniki – pozytronowa tomografia emisyjna PET (wymagająca zainstalowania



Rycina 5. Scyntygrafia dynamiczna wątroby. Widoczne jest przechodzenie znacznika z miąższu wątroby do dróg żółciowych i przewodu pokarmowego.

obok cyklotronu) oraz tomografia komputerowa pojedynczego fotonu SPECT.

Klasyczna scyntygrafia wątroby i śledziony nie ma zastosowania we współczesnej diagnostyce poza wybranymi sytuacjami klinicznymi – np. różnicowanie FNH i HCC, ogniskowego stłuszczenia wątroby i guza, dużych guzków regeneracyjnych i HCC u chorych z marskością wątroby.

Badanie wątroby metodą SPECT przy zastosowaniu znakowanych *in vivo* Tc99m krwinek czerwonych ma znaczenie przy rozpoznawaniu naczyniaków wątroby. Dynamiczne badanie z użyciem wysokorozdzielczych kolimatorów pozwala na różnicowanie zmian wielkości poniżej 1 cm.

Nowe techniki

Użycie znakowanego indem111 oktreotydu (analog somatostatyny wiążący się z receptorami somatostatynowymi) pozwala na wykrycie zarówno ogniska pierwotnego jak i ew. przerzutów w ok. 80–90% przypadków (zmiany trudne do rozpoznania w KT i MR). Dla określenia dokładnej lokalizacji zmian można wykonywać połączenie odpowiednich warstw obrazów SPECT i KT. Środek ten w mniejszym stopniu jest wychwytywany w innych hormonalnie czynnych guzach – carcinoid 70%, insulinona 40%, glukagonoma 30% pozytywnych wyników. W przypadkach raka rdzeniastego tarczycy można poszukiwać ew. przerzutów do miąższu wątroby stosując znakowaną J131 MIBG, In-111 oktreotyd, Tl-201 (lub jego analogu Tc-99m sestamibi), Tc-99m DMSA (kwas dwumerkaptosykcynylowy), ze względu na niższy koszt oraz szybkie obrazowanie (w tym samym dniu) stosuje się głównie dwa ostatnie znaczniki. Technika badania polega na wstrzyknięciu Tl-201, po 5 min scan całego ciała + SPECT podejrzanych okolic, następnie podanie Tc-99m DMSA i po 2 godz. ta sama procedura. Połączenie obu metod pozwala na wykrycie ponad 95% ognisk zmian chorobowych.

Innym nowym interesującym znacznikiem jest znakowany antygen karcinoembrionalny (CEA) pozwalający na wykrycie 30–50% przerzutów do wątroby oraz 55–65% zmian pozawątrobowych – wykrywalność zmian w wątrobie jest niższa ze względu na wychwyt znacznika w całości jego miąższu co maskuje ogniska meta. Duży koszt znacznika ogranicza jego zastosowanie.

Znakowany F-18 FDG jest gromadzony w tkance nowotworowej HCC oraz raku jelita grubego i pozwala na wykrycie 70–100% ognisk zarówno wątrobowych jak i pozawątrobowych. Nowe badania wykazują, że czułość i dokładność tej metody wynosi około 90% (Rycina 5).

Na wyniki badań istotny wpływ ma również stosowana aparatura.

Diagnostyka zmian ogniskowych

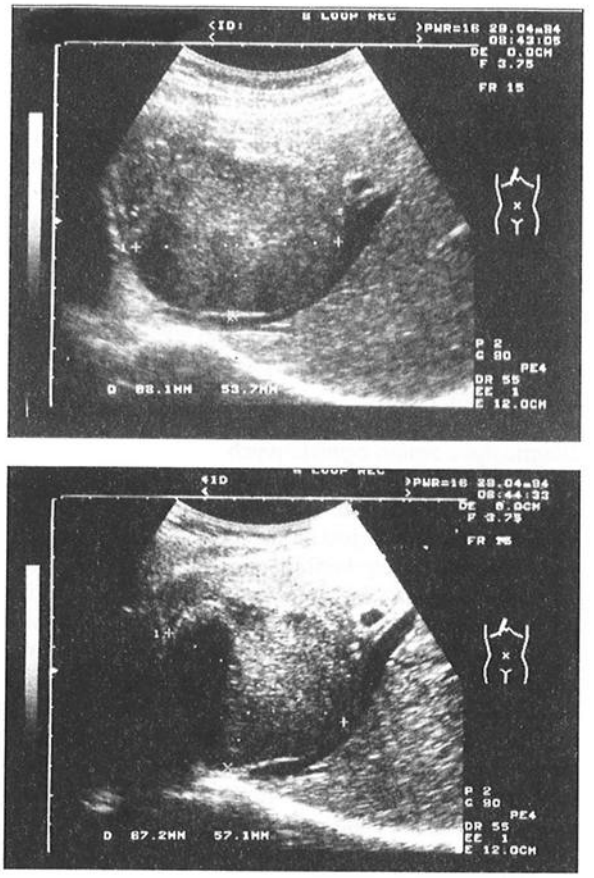
Ocena ogniskowych zmian wątrobowych i ich diagnostyka różnicowa jest podstawowym zagadnieniem stojącym przed metodami diagnostyki obrazowej. Podstawowe znaczenie ma wykrycie zmian, określenie ich wielkości i położenia, stosunku do struktur naczyniowych i otaczających tkanek, wreszcie próba określenia, czy mamy do czynienia ze zmianą łagodną, czy nowotworem złośliwym, i jakie są szanse na leczenie radykalne bądź paliatywne. Stosowne obecnie metody diagnostyczne dysponują szerokim wachlarzem objawów radiologicznych pozwalających na próby stawiania przybliżonego rozpoznania. Należą do nich:

1. Ocena granic i regularności zarysu zmian (USG, KT, MR)
2. Struktura wewnętrzna obrazu guza – włóknienia, komponenta tłuszczowa, porównanie z otaczającymi tkankami wątrobowymi (USG, KT, MR)
3. Wykrywanie wewnętrznych krwawień i obszarów martwicy (USG, KT, MR)
4. Wykrywanie zwłóknień (MR)
5. Wykrywanie zwapnień (USG, KT)
6. Ocena struktur naczyniowych (USG, KT, MR, angiografia, scyntygrafia)
7. Ocena aktywności hepatocytów i komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego (scyntygrafia).

Ogniskowe zmiany łagodne

Klasyfikacja ogniskowych zmian łagodnych wątroby jest oparta na podziale tkankowym – tj. wg. komórek, z których się rozwinęły. Rozróżniamy następujące grupy zmian:

1. Guzy łagodne pochodzące z tkanki wątrobowej – gruczolak wątroby, ogniskowy przerost guzkowaty, regeneracyjny przerost guzkowaty, guzki makroregeneracyjne
2. Guzy łagodne wychodzące z komórek żółciowych – torbiele wątroby proste, torbielowatość wątroby, cystadenoma pochodzenia żółciowego, gruczolak pochodzenia żółciowego
3. Guzy łagodne wychodzące z tkanki mezenchymalnej – naczyniak wątroby, hemangioendotelioma, hamartoma, lipoma, angiomyolipoma, leiomyoma i fibroma.



Rycina 6. USG. Gruczolak wątroby. a) guz modelujący naczynia spływu żylnego, b) wyraźne zwapnienie w górnej części zmiany

Zmiany pochodzące z tkanki wątrobowej

Gruczolak wątroby

Jest rzadko występującą zmianą ogniskową (niemal nieznaną przed wprowadzeniem doustnych leków antykoncepcyjnych), związaną z przyjmowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych (3 przypadki na 100 tys. kobiet) oraz androgenów (leczenie impotencji, anemii aplastycznej, zmiana płci z substytucją hormonalną). Grupą szczególnego ryzyka są kobiety po 30 roku życia przyjmujące te środki przez więcej niż 5 lat. U kobiet, które zaprzestały przyjmowania leków może dojść do spontanicznego cofania się zmian. Nawrót gruczolaków jest obserwowany u 25% pacjentek operowanych, które kontynuowały przyjmowanie leków. Istnieje możliwość rozwoju raka z komórek wątrobowych wewnątrz gruczolaka.

Zmiana jest wyraźnie odgraniczona od otaczającego miąższu wątroby, często otorebkowana, z wyraźnymi naczyniami widocznymi głównie w okolicy podtorebkowej. Guz jest zazwyczaj (ponad 80% przypadków) pojedynczy (częstość występowania zmian mnogich jest większa niż w przypadkach ogniskowego przerostu guzkowatego). Liczne gruczolaki spotykane są u chorych z chorobami spichrzeniowymi wątroby – niemal wszyscy chorzy z nieprawidłowo gromadzonym w wątrobie glikogenem typ I przed 20 rokiem życia chorują również na gruczolaki, u pacjentów tych częściej rozwija się również rak z komórek wątrobowych. Gruczolak składa się z hepatocytów posiadających najczęściej zdolność produkcji żółci, ze względu na brak dróg żółciowych nie ma jednak możliwości jej wydalania, brak jest również naczyń układu wrotnego i żył wątrobowych. Komórki guza zawierają duże ilości tłuszczu i glikogenu. W większych guzach często dochodzi do powstawania rozległych ognisk martwicy i dużych krwawień mogących prowadzić do zagrażających życiu pacjenta pęknięć.

Badania obrazowe

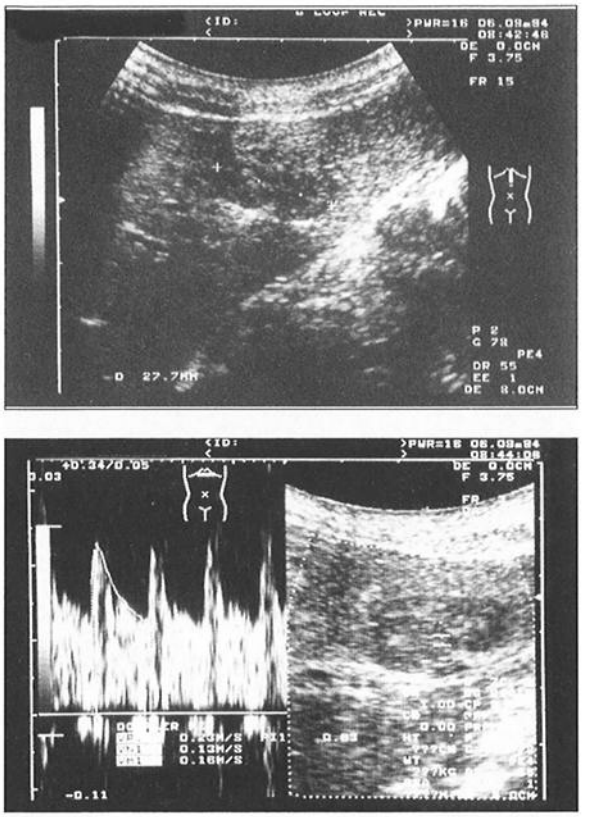
W badaniu USG gruczolaki wątroby widoczne są jako wyraźnie odgraniczone, występujące w obrębie prawidłowego miąższu (bądź stłuszczonego u chorych z chorobami spichrzeniowymi) obszary tkanek o różnej, w mniejszych zmianach częściej niskiej echogeniczności z widocznymi niekiedy we wnętrzu większych zmian obszarami bezechowymi świadczącymi o krwawieniu do wnętrza lub martwicy rozpływnej. We wnętrzu krwiaka mogą występować makrozwapnienia. Torebka guza jest mniej lub bardziej wyraźnie zaznaczona, w jej sąsiedztwie może być widoczny rąbek uciśniętego miąższu wątroby o obniżonej echogeniczności. W badaniu Dopplerowskim we wnętrzu gruczolaka widoczne są zwykle liczne naczynia o dość chaotycznym przebiegu, w analizie spektralnej opory przepływu wewnątrz naczyń są niższe niż w tętnicy wątrobowej (Rycina 6).

W tomografii komputerowej ze względu na dużą komponentę tłuszczową w komórkach gruczolaka zmiany wykazują obniżenie gęstości w porównaniu z otaczającymi tkankami w badaniu bez użycia kontrastu, krwawienia wewnątrz guza są obszarami o podwyższonej gęstości. W badaniu po dożylnym podaniu kontrastu widoczny jest efekt wzmocnienia obwodowej części guza – gdzie patologiczne naczynia są najliczniejsze, efekt ten zanika 30/45 sek po podaniu bolusa kontrastu – w późniejszych fazach badania współczynnik osłabienia promieniowania wewnątrz gruczolaka jest zbliżony do otaczającego miąższu wątroby.

Badanie rezonansu magnetycznego może wykazywać duże różnice w obrazie zmian – najczęściej gruczolak jest zmianą o niejednorodnej, wysokiej intensywności sygnału zarówno w obrazach z przewagą T_1, jak i T_2. W obrazach T_1 zależnych wzmocnienie sygnału jest związane z obecnością tkanki tłuszczowej oraz obszarów krwawień. W badaniu gradientowym można uwidocznić wczesne wzmocnienie tętnicze po podaniu kontrastu.

Scyntygrafia statyczna wątroby najczęściej uwidacznia gruczolaki jako zimne ogniska braku wychwytu koloidu siarkowego (wychwyt jest widoczny w około 20% przypadków). W scyntygrafii dynamicznej widoczny jest niekiedy wychwyt znacznika wewnątrz guza, brak jest jednak spadku aktywności w fazie wydalania.

Reasumując badania obrazowe mają znaczenie w określeniu wielkości i lokalizacji masy wątrobowej u osoby z danymi klinicznymi wskazującymi na gruczolaka wątroby – młoda kobieta przyjmująca środki antykoncepcyjne, u której stwierdzono obecność guza w wątrobie z objawami krwawienia do wnętrza – gwałtowny



Rycina 7. USG. Przerost guzkowaty. a) normoechogeniczny guz płat lewy, b) niskooporowe spektrum przepływu wewnątrz guza.

wzrost objętości zmiany. Pojedyncze badania – USG, KT, MR nie pozwalają na jednoznaczną diagnostykę różnicową ze zmianami organicznymi – głównie HCC, tym niemniej ich łączne stosowanie pozwala na wskazanie najbardziej prawidłowego rozpoznania.

Ogniskowy przerost guzkowaty (FNH)

Stanowi ok. 8% pierwotnych guzów wątroby (najczęstsza zmiana po naczyniakach) występując w 80–90% przypadków u kobiet pomiędzy 20 i 40 rokiem życia. Uważa się, że powstaje na bazie wrodzonych nieprawidłowości naczyniowych. Częstsze występowanie jest związane z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych (ale inaczej niż w HA) – ponieważ środki te stymulują jedynie wzrost guza, a nie wpływają na jego częstsze występowanie.

Większość zmian jest pojedyncza, ich średnica wynosi poniżej 5cm. Ze względu na fakt, że w FNH wzrost guza jest proporcjonalny do jego unaczynienia rzadko dochodzi do krwawień i zmian marwiczych.

Jakkolwiek guzki są wyraźnie odgraniczone nie posiadają prawdziwej torebki. W większości przypadków występuje włóknista blizna centralna z wyraźnymi naczyniami, które najczęściej rozchodzą się promieniście do obwodu poprzez włókniste przegrody zapewniając wystarczające unaczynienie masy guza. .

Histologicznie guz charakteryzuje się występowaniem skupisk hepatocytów i komórek Kupfera, przedzielonymi przegrodami włóknistymi. Niekiedy może istnieć niewielka ilość nieprawidłowych dróg żółciowych. Ponieważ zwapnienia występują w FNH niezwykle rzadko, ich stwierdzenie w badaniach obrazowych przemawia za innym rozpoznaniem.

Badania obrazowe

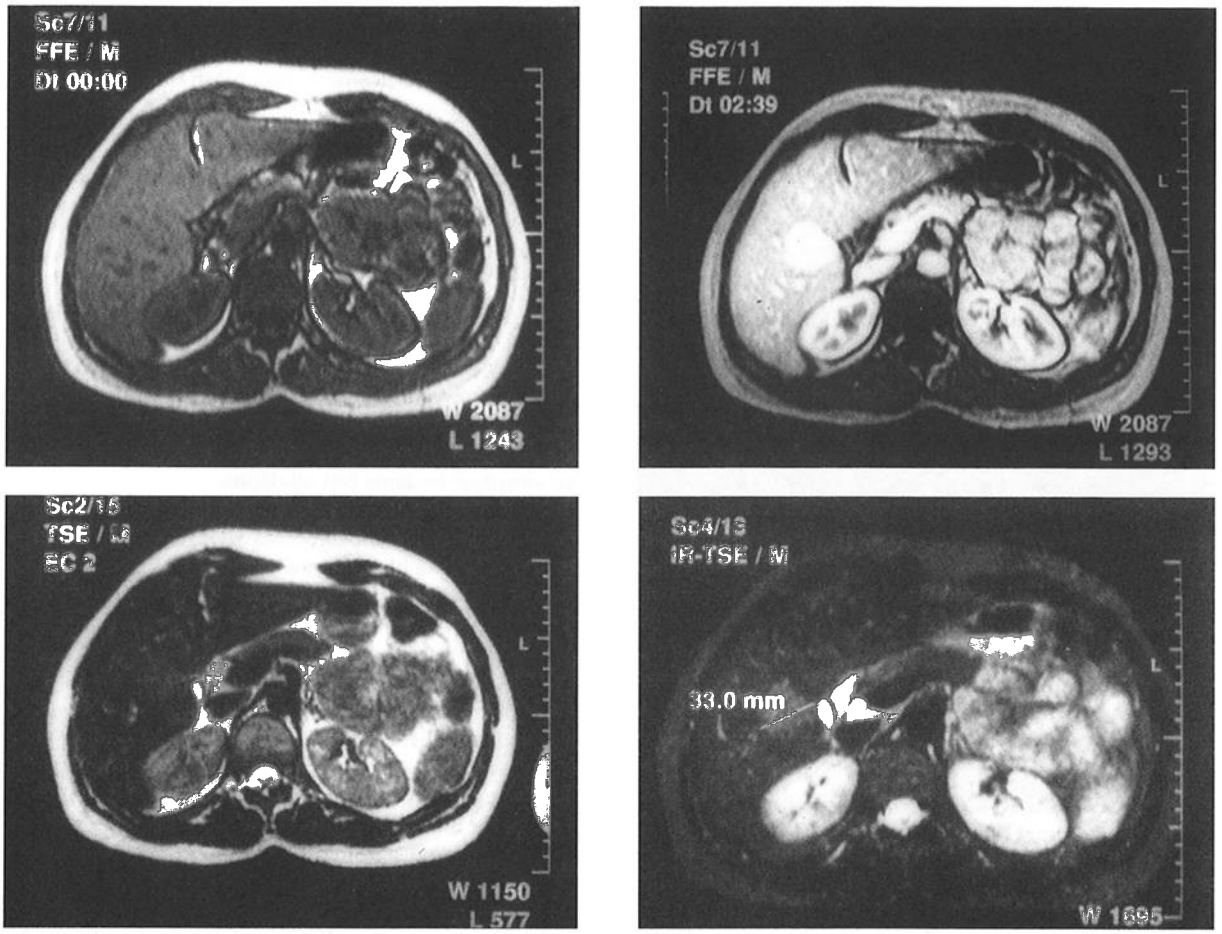
Diagnostyka obrazowa skupiona jest na wykazaniu aktywnych komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego oraz blizny włóknistej. Pierwszy czynnik jest osiagany przy pomocy klasycznej scyntygrafii znakowanym Tc99m koloidem siarkowym oraz nowymi technikami MR z zastosowaniem superparamagnetycznych związków żelazowych. Około 80% zmian wykazuje wychwyt koloidu siarkowego. Niestety, ponieważ komórki Kupfera mogą być obecne zarówno w HCC jak i w HA, przez co swoistość badania jest obniżona.

Badanie USG pozwala na uwidocznienie izoechogenicznej lub hiperechogenicznej wyraźnie odgraniczonej masy, centralna blizna jest widoczna w ok 20% przypadków, wykrycie w jej obrębie wyraźnych naczyń w badaniu Dopplerowskim wskazuje na FNH. Analiza spektrum przepływu wykazuje obniżenie oporów przepływu wewnątrz naczyń guza – niskie PI i RI (Rycina 7).

Optymalne badanie w KT obejmuje trójfazową ocenę w badaniu SKT z oceną przedkontrastową, fazą tętniczą oraz fazą wyrównania wrotnego. W fazie tętniczej 20–30 sek. po rozpoczęciu podawania kontrastu) dzięki bogatemu unaczynieniu tętniczemu zmiana jest najczęściej hipergęsta, natomiast w fazie wrotnej około 70/90 sek. po podaniu kontrastu zmiana najczęściej ma gęstość zbliżoną do otaczającego miąższu poza wyraźnie hipergęstą blizną centralną. Wyraźniej zaznaczona blizna widoczna jest również w fazie wyrównania (Rycina 8).

Rezonans magnetyczny pozwala na rozpoznanie FNH po kontrastach paramagnetycznych, klasyczny obraz bez kontrastu nie pozwala na różnicowanie pomiędzy FNH, FA, rakiem. Typowy obraz to zmiana izo- lub hipointensywna w obrazach z przewagą T_1, z wyraźniej zaznaczoną hipointensywną blizną łącznotkankową. W obrazach T_2 zależnych zmiany są izointensywne lub nieco hiperintensywne, z blizną jako obszarem o wyższej intensywności sygnału. po podaniu kontrastu paramagnetycznego sekwencja zmian obrazów jest podobna do obserwowanej w KT (Rycina 9).

Rycina 8. KT. Przerost guzkowaty faza tętnicza.



Rycina 9. MR. Przerost guzkowaty. a) obraz T_1 zależny, b) obraz T_1 zależny po kontraście, c) obraz T_2 zależny, d) obraz T_2 zależny sekwencja STIR, saturacja tłuszczu

Postawienie prawidłowego rozpoznania ogniskowego przerostu guzkowatego wątroby ma olbrzymie znaczenie, ponieważ zmiana nie jest wskazaniem do wykonywania zabiegu operacyjnego. Diagnostyka różnicowa z HCC może być trudna przy braku wyraźniejszej blizny (decydujące znaczenie ma występowanie HCC u pacjentów z długotrwała infekcją wirusem zapalenia wątroby B lub C), przy wykluczeniu HCC kontrolne badania obrazowe potwierdzają rozpoznanie.

Regeneracyjny przerost guzkowaty

Jest to rzadka jednostka chorobowa o nieznanej etiologii współistniejąca częściej z przewlekłymi chorobami układowymi np. reumatoidalnym zapaleniu stawów, szpiczakiem mnogim, może występować jako zmiana polekowa. Nadciśnienie wrotne występuje w około 50% przypadków.

Charakteryzuje się rozsianym zajęciem całości miąższu wątroby przez guzki zbudowane z hiperplastycznych hepatocytów (jednostki nie należy mylić z guzkami regeneracyjnymi występującymi w marskości pozapalnej wątroby), pomiędzy guzkami nie stwierdza się nasilonego włóknienia. W odróżnieniu od gruczolaków wątroby w wątrobie występują bardzo liczne zmiany (obraz badania histopatologicznego w obu jednostkach chorobowych może być identyczny).

Badania obrazowe

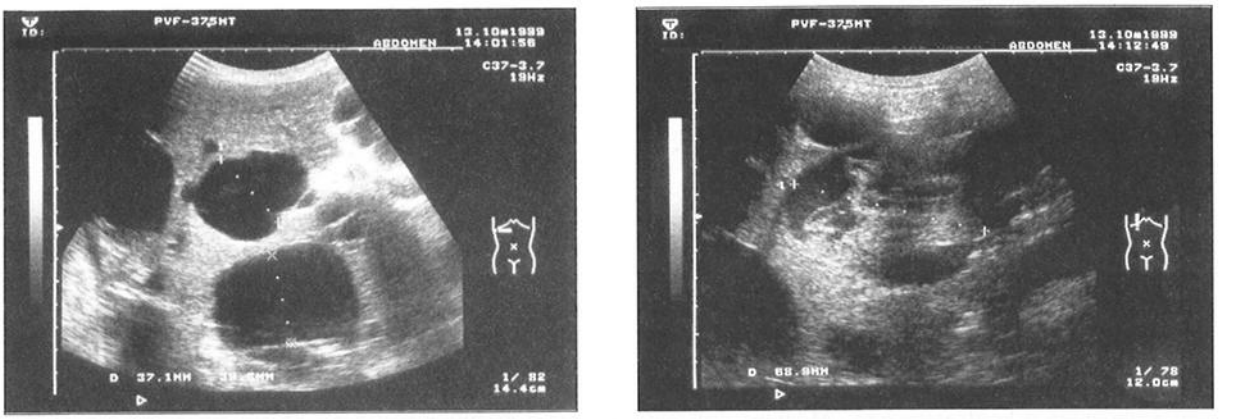
W badaniu USG w całości miąższu wątroby widoczne są liczne guzki o echogeniczności zbliżonej do otaczających tkanek. Niewielkie krwawienia wewnątrz guzków mogą być widoczne jako obszary hipo- lub hiperechogeniczne przy włóknieniu krwiaka. Występują zmiany związane z nadciśnieniem wrotnym – naczynia krążenia obocznego w obrębie nadbrzusza i śródbrzusza, splenomegalia, spadek prędkości przepływu w żyle wrotnej, zaburzenia spektrum przepływu w żyłach wątrobowych, zmiany przepływu w tętnicy wątrobowej.

W tomografii komputerowej widoczne są guzki o obniżonej w stosunku do otaczającego miąższu wątroby gęstości, które nie ulegają istotniejszemu wzmocnieniu kontrastowemu. Badanie MR nie daje specyficznego obrazu zmian.

Guzy łagodne wychodzące z komórek żółciowych

Torbiele wątroby

Wrodzone torbiele wątroby mogą występować jako pojedyncze (w 95% przypadków), lub mnogie torbiele proste, lub są związane ze współistniejącą torbielowatością nerek. Tworzą się z torbielowatych poszerzeń prze-



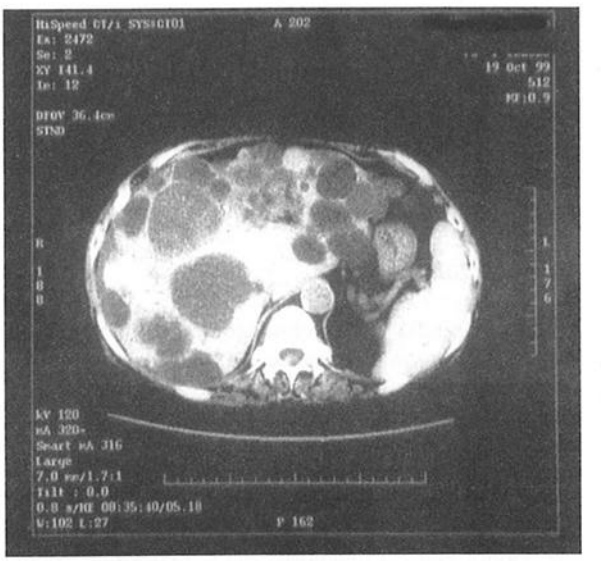
Rycina 10. USG. Torbiele wątroby. a) torbiele proste, b) krwawienie do wnętrza torbieli

wodów żółciowych. Zmiany występują częściej u kobiet, objawy pojawiają się dopiero po osiągnięciu przez torbiel 8/10 cm średnicy. Ze względu na zdolności regeneracyjne tkanki wątrobowej nawet przy licznych, dużych torbielach czynność wątroby pozostaje niezmieniona (ponieważ ilość tkanki wątrobowej nie ulega zmianie). Torbiele wątroby występują u znacznej części chorych z autosomalną dominującą torbielowatością nerek (typu dorosłego) – wg danych literatury 13–74%, w torbielowatości nerek recesywnej (typu dziecięcego) torbiele wątroby nie występują z większą częstotliwością niż w całości populacji. Ściana wewnętrzna torbieli wątroby posiada wyściółkę nabłonka (produkującą płyn), stąd nakłuwanie torbieli nie daje zwykle pozytywnego afektu terapeutycznego.

Badania obrazowe

Ze względu na dokładność badania ultrasonografia jest metodą z wyboru w rozpoznawaniu torbieli wątroby. Typowa niepowikłana torbiel jest widoczna jako bezechowa przestrzeń o gładkich, lub nieznacznie nierównych zarysach, słabo zaznaczoną cienką ścianą, wzmocnieniem akustycznym z tkanek leżących poniżej. Wzmocnienie to jest związane z brakiem osłabienia wiązki akustycznej przechodzącej przez przestrzeń płynną i związaną z tym większą jej energią i silniejszym odbiciem w tkankach poniżej torbieli (w porównaniu z tą częścią wiązki USG, która przechodziła przez struktury lite). We wnętrzu torbieli mogą występować cienkie przegrody. Niekiedy może dochodzić do krwawienia do światła torbieli – w jej wnętrzu są widoczne drobne, rozproszone echa, które mogą układać się w najniżej położonej części torbieli tworząc poziom gęstszego płynu (Rycina 10).

W tomografii komputerowej torbiele proste charakteryzują się niskim współczynnikiem osłabienia promieniowania RTG – 0–10 jednostek Hounsfielda, ściana torbieli jest niewidoczna (co pomaga w różnicowaniu z guzami torbielowatymi), rzadko w jej obrębie mogą występować drobne zwapnienia. U chorych z torbielowatością nerek w wątrobie występują liczne, różnej wielkości torbiele, w których częściej niż w pojedynczych zmianach dochodzi do krwawień, można też uwidocznić drobne zwapnienia w ścianach zmian (Rycina 11).



Rycina 11. KT. Torbielowatość wątroby

W badaniu rezonansu magnetycznego widoczny jest typowy obraz zbiornika płynu – zmiana hipointensywna w obrazach T_1 zależnych i hiperintensywna w obrazach T_2. Torbiele krwotoczne są zmianami hiperintenstywnymi w obrazach T_1 i T_2.

Gruczolakotorbielak żółciowy

Jest to rzadki nowotwór wychodzący z nabłonka żółciowego, stanowiący mniej niż 5% torbieli żółciowych, zmiany łagodne często przechodzą w złośliwe, część patologów uważa gruczolakotorbielak za stan przedrakowy. Wprowadzony ostatnio podział dzieli gruczolakotorbielaki na zmiany posiadające podścielisko tkanki jajnikowej (dobrze rokujące) oraz zmiany bez tkanki jajnikowej – źle rokujące. Guzy wykazujące obecność tkanki jajnikowej występują wyłącznie u kobiet. W obrazie makroskopowym gruczolakotorbielaki żółciowe są dużymi, torbielowatymi guzami z włóknistą torebką, wyraźnymi przegrodami wewnętrznymi oraz guzkami w ich obrębie.

Badania obrazowe

W badaniu USG gruczolakotorbielak widoczny jest jako wyraźnie odgraniczona od otaczającego miąższu wątroby zmiana torbielowata z licznymi różnej grubości przegrodami we wnętrzu, możliwe jest uwidocznienie fragmentów tkanek litych. W przypadku krwawień do wnętrza guza w jego obrębie mogą występować wyraźniejsze odbicia fal USG. W badaniu Dopplerowskim zmiana jest zwykle słabo unaczyniona z widocznymi w przegrodach drobnymi naczyniami z niewielkim przepływem w ich obrębie.

W tomografii komputerowej widoczna jest zmiana płynna z przestrzeniami litymi we wnętrzu, które podlegają wzmocnieniu kontrastowemu. Możliwe jest uwidocznienie drobnych zwapnień zarówno w ścianach zewnętrznych guza, jak i w przegrodach.

Badanie rezonansu magnetycznego jest typowe dla zbiornika płynu (jak w torbieli prostej), w obrazach z przewagą T_2 można uwidocznić przegrody we wnętrzu guza.

Należy pamiętać, że żadne z badań obrazowych nie pozwala na odróżnienie gruczolakotorbielaka łagodnego od zmiany złośliwej (w obu przypadkach wskazana jest możliwie szybka resekcja guza).

Gruczolak żółciowy

Jest to rzadki guz wychodzący z dróg żółciowych (częstość występowania poniżej 0,1%). Może być umiejscowiony w wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych. W badaniu USG występuje jako mniej lub wyraźniej zaznaczona zmiana lita o niskiej echogeniczności wpuklająca się do światła dróg żółciowych, powodująca w przypadku większych guzków ich poszerzenie, zaznaczone również u chorych, u których guz wydziela śluz. Dobrą metodą diagnostyczną w przypadku podejrzenia zmiany jest cholangiografia.

Guzy wychodzące z tkanki mezenchymalnej

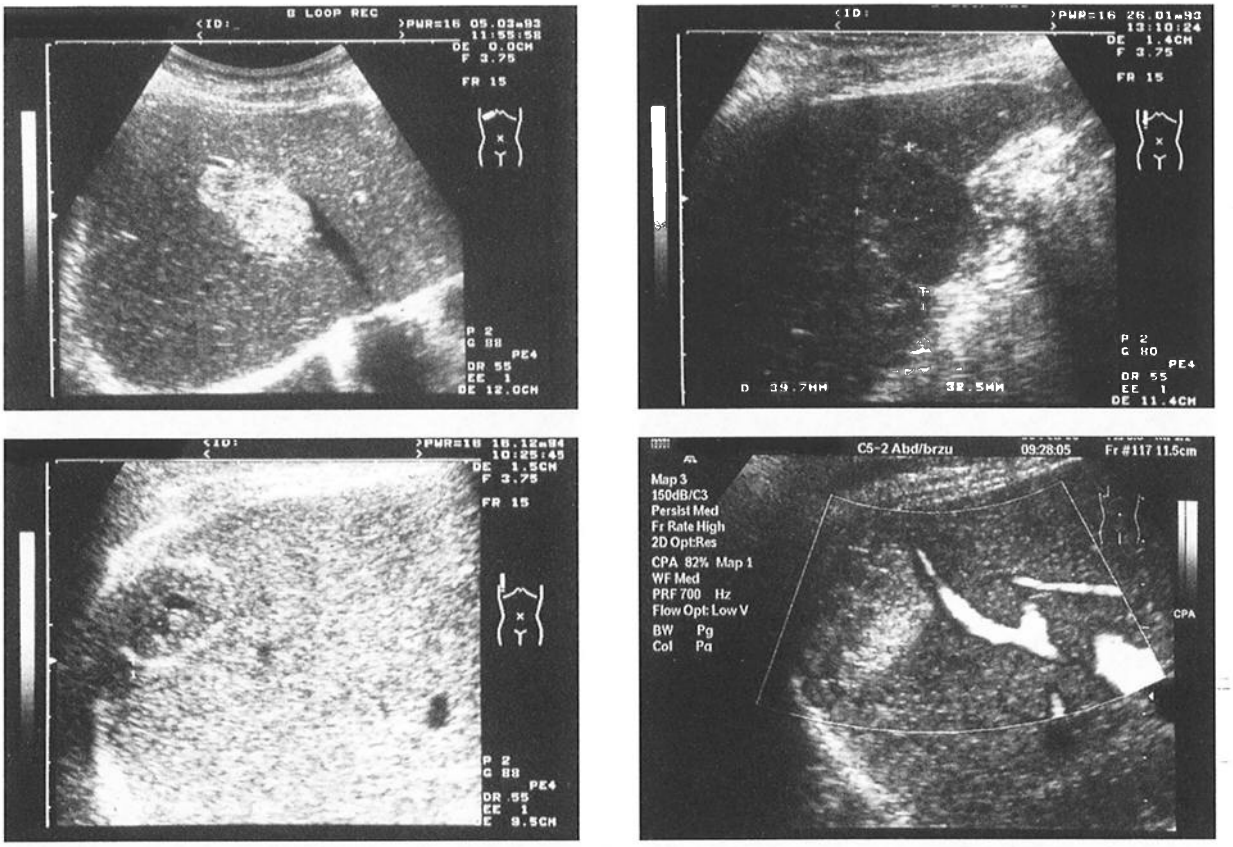
Naczyniak wątroby

Naczyniaki wątroby są najczęściej spotykanymi ogniskowymi zmianami wątroby występującymi u około 4–7% populacji (wg badań autopsyjnych 0,4–20,0%), pięciokrotnie częściej u kobiet, przy czym zmiany objawowe stanowią mniej niż 10% guzów, stąd wykrywane są one najczęściej przypadkowo. W badaniu mikroskopowym widoczne są wypełnione krwią przestrzenie wysłane pojedynczą warstwą nabłonka, przedzielone warstwami tkanki łącznej. W obrębie jam może dochodzić do zakrzepicy z wtórnym włóknieniem. Mogą też występować niewielkie zwapnienia. Zmiany nie dają zwykle objawów klinicznych, a ich znaczenie jest związane przede wszystkim z koniecznością odróżnienia od przerzutów nowotworowych u chorych ze znanym ogniskiem pierwotnym procesu rozrostowego. Naczyniaki występują zwykle w obwodowych częściach miąższu wątroby (w pobliżu torebki), w przypadkach położenia centralnego widoczne są zwykle w okolicy żył wątrobowych, jednym z częstszych miejsc ich występowania jest okolica spływu żylnego. W około 30% przypadków zmiany są mnogie, chociaż niewielkie rozmiary nie pozwalają często na uwidocznienie wszystkich ognisk w podstawowych badaniach obrazowych.

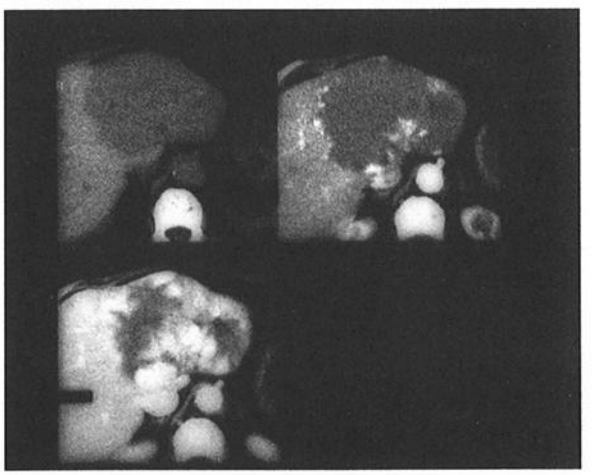
Badania obrazowe

W badaniu USG naczyniaki są najczęściej widoczne jako obszary odbić fal USG o podwyższonej w stosunku do otaczającego miąższu wątroby echogeniczności, które przechodzą bez strefy pośredniej (wyraźnie zaznaczone granice) w prawidłowe tkanki. Echogeniczność wewnętrzna zmian jest wysoka na skutek powstawania silnego sygnału odbicia przy wiązce fal przechodzących przez drobne przestrzenie płynne z licznymi przegrodami łącznotkankowymi w ich obrębie. Naczyniaki o średnicy powyżej 4 cm mogą wykazywać niejednorodną echogeniczność, na skutek obecności w ich obrębie zmian wstecznych – zakrzepicy, włóknienia oraz większych przestrzeni płynnych. Może to powodować trudności w ich odróżnieniu od nowotworów złośliwych. Płynna treść wewnątrz naczyniaków powoduje, że przy zmianach o średnicy powyżej 2–2,5 cm można obserwować wzmocnienie akustyczne z tkanek leżących poniżej zmian (jak przy torbielach wątroby). Innym dość typowym, chociaż rzadziej występującym obrazem jest zmiana normo lub hipoechogeniczna otoczona wąskim rąbkiem tkanek o podwyższonej echoeniczności. Obraz ten występuje rzadko w mniej niż 5% zmian. Jeszcze rzadziej występujące naczyniaki z naczyń limfatycznych wykazują zwykle obniżoną w stosunku do miąższu wątroby echogeniczność. W większych naczyniakach, położonych w okolicy dużych pni naczyniowych można obserwować przechodzenie przez wnętrze zmiany niezmienionych naczyń wątrobowych. W tych przypadkach brak ucisku i modelowania pozwala na odróżnienie zmian łagodnych od nowotworów złośliwych. Ze względu na bardzo wolny przepływ krwi w obrębie naczyniaków w badaniu Dopplerowskim nie udaje się najczęściej zarejestrować sygnału z ich wnętrza. Nowe techniki obrazowania – Doppler mocy sygnału pozwalają na uwidocznienie naczynia odżywczego doprowadzającego krew do naczyniaka (Rycina 12).

W tomografii komputerowej przed podaniem kontrastu w obrębie niezmienionego miąższu wątroby widoczna jest zmiana o obniżonej gęstości. Zwapnienia występują w mniej niż 10% przypadków. We wczesnej fazie naczyniowej można uwidocznić naczynie odżywiające, w późnej fazie wypełnienia obserwuje się efekt wypełnienia kontrastem guza, co powoduje znaczący wzrost osłabienia promieniowania. Efekt ten może dotyczyć całości naczyniaka w przypadku niewielkich zmian, bądź występuje głównie w części obwodowej przesuwając się w czasie do centrum. Ze względu na niezwykle wolny przepływ krwi w naczyniaku efekt wypełnienia występuje po kilku/kilkunastu minutach od podania kontrastu. W dużych naczyniakach z bliznami włóknistymi część objętości guza może nie podlegać wzmocnieniu pokontrastowemu. W spiralnej tomografii komputerowej we wczesnej fazie po podaniu kontrastu można uwidocznić obłe obszary wyraźnego wzmocnienia kontrastowego o współczynniku osłabienia zbliżonym do aorty – pozwala to na



Rycina 12. USG. Naczyniaki wątroby. a) zmiana hiperechogeniczna, b) zmiana normoechogeniczna, c) zmiana z wyraźnie zaznaczoną hiperechogeniczną obwódką d) brak przepływu w naczyniaku w badaniu Dopplerowskim



Rycina 13. KT naczyniak wątroby przed/po kontraście, widoczne jest wypełnianie naczyniaka zakontrastowaną krwią.

diagnostykę różnicową z przerzutami w których wzmocnienie pokontrastowe nie osiąga wartości porównywalnych z aortą (Rycina 13).

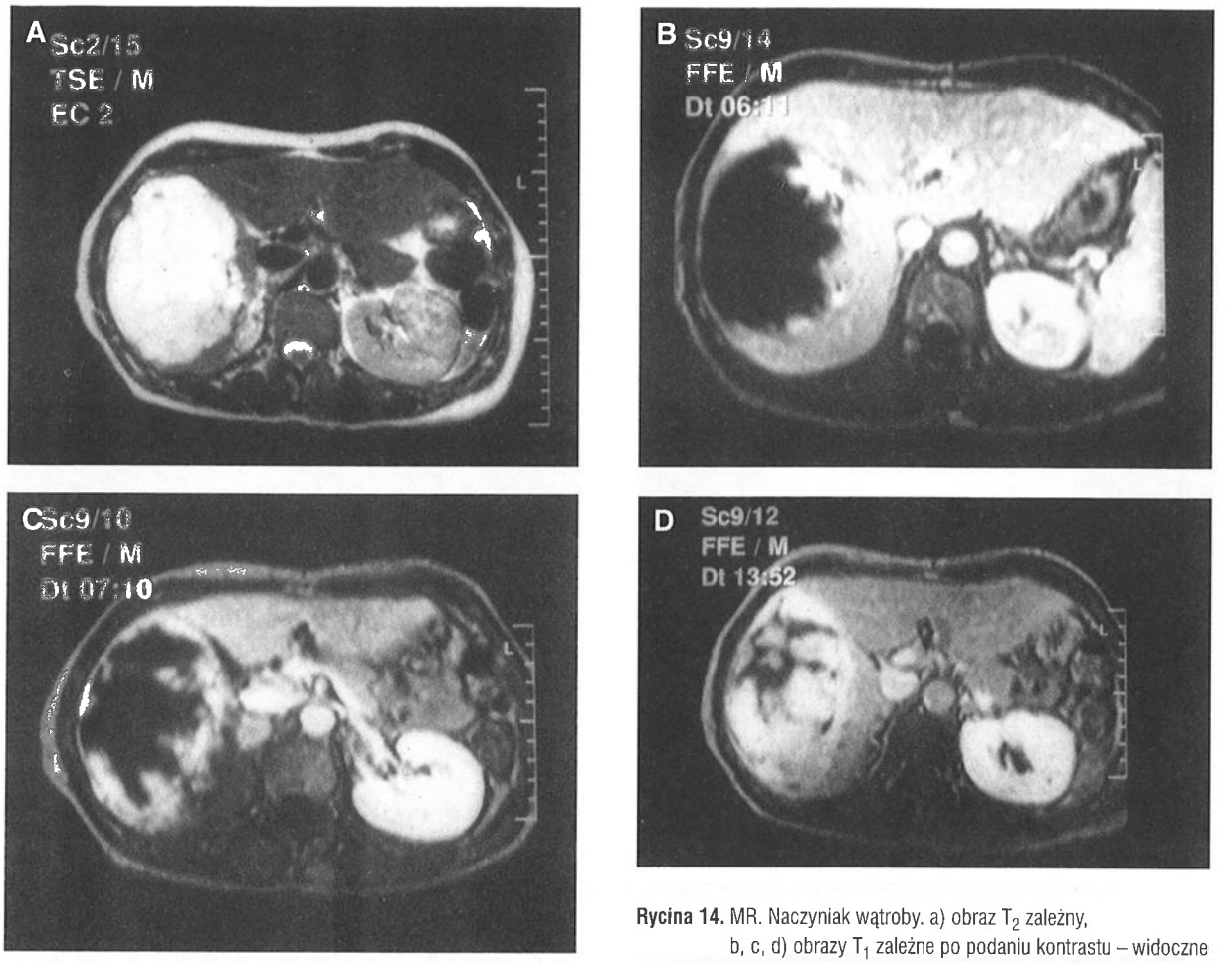
W badaniu rezonansu magnetycznego ze względu na przewagę komponenty płynnej naczyniaki w obrazach z przewagą T_2 są zmianami o dużej intenstywności sygnału, w wyraźnym wydłużeniem czasu relaksacji około 140 ms, podczas gdy czas ten dla guzów nowotworowych wynosił około 76 ms. Przedłużanie TE – obrazy z wyraźną przewagą T_2 (TE=160 ms) powoduje wzrost intensywności sygnału z naczyniaków, podczas gdy sygnał z przerzutów nowotworowych będzie zmniejszał się w porównaniu z badaniem wyjściowym. Po dożylnym podaniu gadolinium w obrazach z przewagą T_1 wewnątrz zmian o niskiej intensywności sygnału pojawiają się guzkowate przestrzenie wzmocnienia kontrastowego stopniowo wypełniające objętość guza (jak w KT) (Rycina 14).

Ważnym badaniem pozwalającym na rozpoznanie naczyniaków jest scyntygrafia przy użyciu znakowanych *in vivo* Tc99m krwinek czerwonych, dobre efekty osiągane są przy wielkości zmian powyżej 15–20 mm, które nie są położone w sąsiedztwie dużych pni naczyniowych. We wczesnej fazie po podaniu izotopu naczyniak jest widoczny jako zimne ognisko braku gromadzenia znacznika, po kilku minutach, kiedy zawierająca znakowane krwinki krew zaczyna wypełniać naczyniak widoczne jest narastające od obwodu ognisko podwyższonego gromadzenia izotopu (Rycina 15).

Na obecnym poziomie wiedzy przyjmuje się, że typowa dynamika obrazów w badaniu tomograficznym po podaniu kontrastu rozstrzyga o rozpoznaniu naczyniaka wątroby.

Hemangioentotelioma

W odróżnieniu od często występujących u dorosłych naczyniaków, w których wyraźniejszy przepływ można



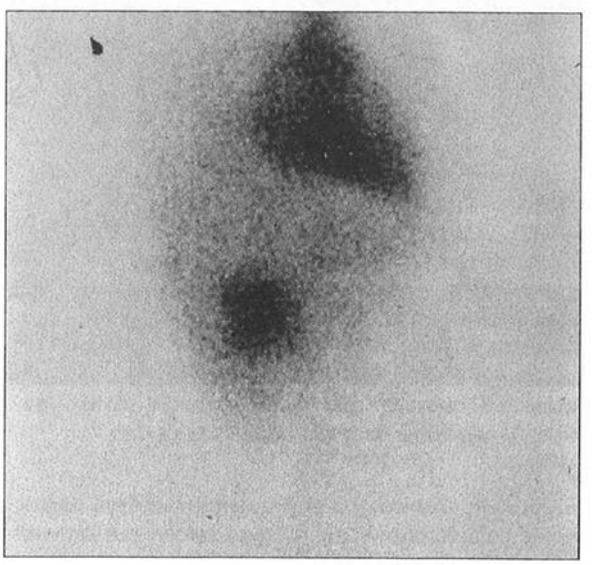
Rycina 14. MR. Naczyniak wątroby. a) obraz T_2 zależny, b, c, d) obrazy T_1 zależne po podaniu kontrastu – widoczne jest stopniowe wypełnianie naczyniaka przez kontrast.

stwierdzić jedynie w sporadycznych przypadkach u niemowląt występują naczyniakopodobne zmiany z licznymi przetokami tętniczo/żylnymi we wnętrzu – hemangioendotelioma. Jest to najczęściej występujący guz wątroby wykrywany w pierwszym roku życia, większość zmian ujawnia się w pierwszych 6 miesiącach, nieco częściej u dziewczynek. Głównymi objawami są hepatomegalia oraz narastająca niewydolność krążenia spowodowana dużymi przetokami tętniczo-żylnymi, w większości przypadków ze zmianą wątrobową współistnieją naczyniaki skórne (ok. 80%). Zmiany mogą być mnogie.

Obrazowanie

W badaniu USG widoczne są wyraźnie odgraniczone od otaczającego miąższu wątroby zmiany o niejednorodnej (niskiej) echogeniczności, z licznymi naczyniami we wnętrzu w badaniu Dopplerowskim, z widocznymi w badaniu przy użyciu barwnego Dopplera przetokami z charakterystycznymi zaburzeniami spektrum w badaniu spektralnym. Dodatkowo w badaniu USG widoczne jest wyraźne poszerzenie pnia trzewnego i tętnicy wątrobowej z podwyższeniem przepływu w ich obrębie oraz wyraźnie poszerzone odprowadzające krew z guza żyły wątrobowe.

Angiografia pozwala na uwidocznienie bogato unaczynionego guza z szybkim napływem krwi do serca po-



Rycina 15. Scyntygrafia wątroby znakowanymi *in vivo* krwinkami czerwonymi – badanie SPEKT, ognisko „gorące" po podaniu izotopu w fazie wyrównania kontrastowego.

przez patologiczne połączenia naczyniowe, z poszerzeniem proksymalnego odcinka aorty, pnia trzewnego, żył

wątrobowych oraz serca.

W tomografii komputerowej widoczne są zmiany o niskim współczynniku pochłaniania promieniowania, zawierające drobne zwapnienia, po podaniu kontrastu widoczne jest wzmocnienie w części obwodowej.

Ze względu na komponentę martwicy, przetoki oraz możliwość krwawień wewnątrz guza obrazy rezonansu magnetycznego nie są zwykle wystarczająco specyficzne aby na ich podstawie można było postawić rozpoznanie.

Angiomyolipoma

Jest to rzadki guz łagodny wątroby histologicznie nie do odróżnienia od angiomyolipoma nerek (ale ponad 10-krotnie rzadziej występujący) składający się z ogniskowego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, komórek mięśni gładkich oraz drobnych naczyń. Zmiana ma wysoką echogeniczność w badaniu USG, niski współczynnik osłabienia promieniowania (ze względu na komponentę tłuszczową) w KT, daje sygnał o wysokiej intensywności w obrazach z przewagą T_1 w badaniu MR.

Hamartoma

Jest to rzadko występujący guz spotykany u dzieci, nieco częściej u chłopców, wykrywany zwykle w pierwszych dwóch latach życia, o charakterystyce odpowiadającej bardziej wadzie rozwojowej niż zmianie guzowatej. Widoczny jest jako wielotorbielowata masa z licznymi przegrodami z widocznymi we wnętrzu komórkami mezenchymalnymi, hepatocytami, przewodami żółciowymi, odczynem zapalnym oraz komórkami układu krwiotwórczego. W większości przypadków (75%) zmiana jest zlokalizowana w prawym płacie wątroby. Od hepatoblastoma różni się prawidłowym poziomem alfa-fetoproteiny.

Badania obrazowe

Obraz zmiany we wszystkich badaniach zależy od tego czy makroskopowo dominuje komponenta płynna – torbiele, czy też lita. Najczęściej widoczna jest wielotorbielowata zmiana z licznymi przegrodami tkankowymi we wnętrzu, z komponentą litą, która podlega wzmocnieniu po podaniu kontrastu w KT.

Inne nienowotworowe ogniskowe zmiany wątrobowe

Ropnie wątroby

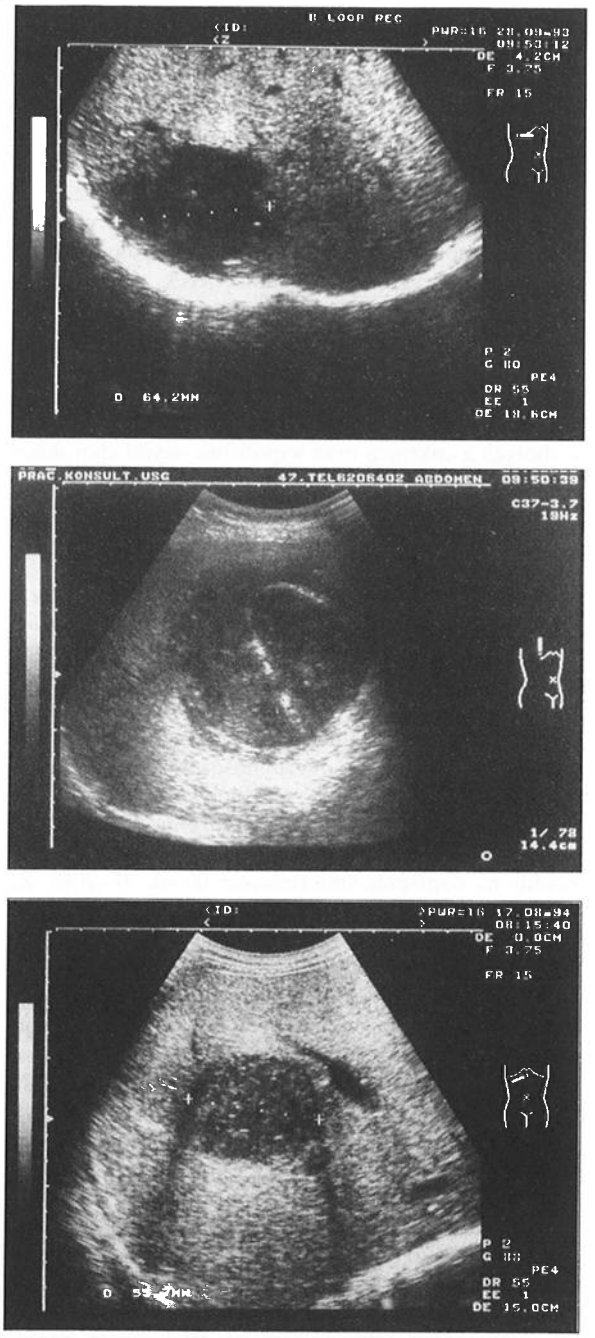
Ropnie wątroby powstają najczęściej jako powikłania stanów zapalnych umiejscowionych w obrębie jamy brzusznej, w których bakterie przenoszone są do wątroby naczyniami krwionośnymi. Czynnikami etiologicznymi są – zabiegi operacyjne, stany zapalne jelita grubego (również zapalenia uchyłków jelita oraz infekcje w obrębie zmian nowotworowych), zapalenie wyrostka robaczkowego, ostre zapalenie trzustki itp, kiedy to materiał zakaźny przenoszony jest do wątroby poprzez żyłę wrotną (20% zmian). Inną przyczyną ropni są wstępujące infekcje dróg żółciowych, częstsze po zabiegach operacyjnych dróg żółciowych, ich protezowaniu i sfinkterotomii stanowiące przyczynę około 40% ropni oraz przechodzenie na miąższ wątroby stanów zapalnych rozpoczynających się w obrębie pęcherzyka żółciowego (około 5% zmian). W 15% przypadków drogą dojścia zakażenia do wątroby jest tętnica wątrobowa – ta droga jest czynnikiem sprawczym w zakażonych torbielach i guzach. Ta sama droga wprowadzenia infekcji odgrywa rolę przy ropniach powstających jako powikłanie zapalenia wsierdzia, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenia zpiku kostnego oraz zespołów zaburzeń odporności – w przypadkach tych występują zwykle liczne drobne ropnie w obu płatach wątroby. Często (w około 20% przypadków) nie udaje się ustalić źródła infekcji – ropnie takie określane jako kryptogenne występują częściej u chorych z cukrzycą oraz współistniejącymi chorobami miąższu wątroby. Ropnie występują częściej u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu (i AIDS), w tych przypadkach zmiany są częściej pochodzenia gruźliczego.

Ropnie wątroby są najczęściej spowodowane przez *Escherichia coli, Klebsiella, Enterococcus* i *Staphylococcus,* czynnikiem etiologicznym mogą być również beztlenowce – głównie *Clostridia* i *Bacteroides.* Zmiany powodują zwykle bolesną hepatomegalię, nudności, wymioty, podwyższenie temperatury, leukocytozę. Przed wprowadzeniem antybiotyków śmiertelność chorych z ropniami wątroby przekraczała 80%, antybiotykoterapia + leczenie chirurgiczne pozwoliły na obniżenie śmiertelności do ok. 40%, obecnie nowoczesne metody leczenia pozwoliły na obniżenie śmiertelności do ok. 10–20%. Ze względu na złe rokowanie nieleczonych przypadków szybkie postawienie rozpoznania ma podstawowe znaczenie kliniczne.

Ropnie bakteryjne widoczne są w postaci pojedynczych, rzadziej mnogich, niekiedy dużych, przekraczających 10 cm ognisk płynnych z odczynem zapalnym w sąsiadujących tkankach oraz mniej lub bardziej wyraźną torebką.

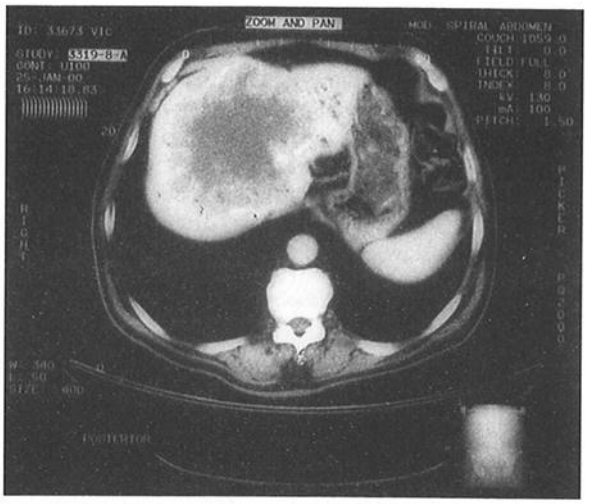
Obrazowanie

W badaniu USG świeżo powstałe ropnie wątroby widoczne są jako obszary o mniej lub bardziej obniżonej echogeniczności (aż do bezechowych zbiorników płynu) otoczone rąbkiem zmienionego zapalnie miąższu wątroby, o obniżonej echogeniczności. W ścianach ropnia w tej fazie można uwidocznić poszerzone naczynia z wyraźnym przepływem w ich obrębie, przy niskich wartościach współczynników pulsacyjności i oporności. Zarówno echogeniczność zawartości ropni, jak i ich strefa graniczna mogą ulegać z upływem czasu dość istotnym zmianom. Granice dłużej trwających ropni są coraz wyraźniej zaznaczone, ich echogeniczność może wzrastać – zbiornik płynu otoczony jest różnej grubości hiperechogeniczną otoczką, zmniejsza się natomiast echogeniczność zawartości ropnia – upodabniając zmianę do torbieli. W tkankach leżących poniżej występuje zjawisko wzmocnienia akustycznego – jak przy torbieli. Niekiedy echogeniczność zawartości ropnia ulega podwyższeniu upodabniając zmianę do guza litego. Przy obecności gazu wewnątrz ropnia w jego rzucie widoczny jest wyraźny



Rycina 16. USG. Ropień wątroby. a) świeżo powstały ropień, b) długotrwała zmiana z wyraźniejszą torebką, c) ropień z echogeniczną treścią

obszar rozpraszający i odbijający fale USG z echem „ogona komety" typowym dla powietrza. W projekcjach bocznych – przy jednoczesnym uwidacznianiu od boku górnej i dolnej części ropnia możliwe jest uwidocznienie „czapki" gazu ponad zbiornikiem płynu o płaskiej powierzchni. W przypadkach obecności we wnętrzu ropnia drobnych pęcherzyków gazu w jego wnętrzu widoczne są drobne obszary wysoko echogenicznych odbić fal USG. Rozpoznanie ropni bakteryjnych nie przedstawia zwykle problemu diagnostycznego – przy pewnym doświadczeniu USG pozwala na wykrycie powyżej 90%



Rycina 17. KT. Ropień wątroby.

zmian, trudności mogą pojawiać się we wczesnej fazie tworzenia ropnia z dominującą komponentą zapalną, bez wyraźnego zbiornika płynu. Większe kłopoty diagnostyczne występują przy niewielkich niekiedy mnogich ropniach żółciopochodnych. Zmiany mają tendencję do układania się wzdłuż wewnątrzwątrobowych rozgałęzień dróg żółciowych. Drobne mikroropnie przy przeniesieniu infekcji przez tętnicę wątrobową mogą nie być uwidocznione w badaniu USG – lepsze wyniki daje wykonanie tomografii komputerowej (Rycina 16).

W tomografii komputerowej wykrywalność ropni bakteryjnych wątroby jest podobna do badania USG, lepsze wyniki osiąga się przy badaniach wielofazowych po dożylnym podaniu kontrastu. Większość ropni widocznych jest jako duże przestrzenie o niskim współczynniku osłabienia promieniowania (płyn) otoczone podlegającym wzmocnieniu ścianami. Przegrody wewnątrz ropni, gaz wewnątrz jamy ropnia, zmiany wielogniskowe są dobrze widoczne. We wczesnej fazie ropnia można obserwować odczyn zapalny wokół jamy ropnia – rąbek tkanek o niższym współczynniku osłabienia promieniowania. Tomografia komputerowa jest metodą z wyboru w ocenie mikroropni – w badaniu pokontrastowym widoczne są charakterystyczne obrączkowe wzmocnienia wokół płynnej jamy ropnia (Rycina 17).

Badanie rezonansu magnetycznego nie daje specyficznych obrazów – ropnie wątroby widoczne są jak każdy inny zbiornik płynu. Po dożylnym podaniu kontrastu w obrazach T_1 zależnych będzie widoczne obrączkowate wzmocnienie obwodowe (jak w KT).

W przypadku podejrzenia ropnia wątroby badania obrazowe należy rozpoczynać od wykonania USG – przy wykryciu zmiany można wykonać drenaż pod kontrolą USG, tomografię komputerową należy wykonywać przy podejrzeniu mnogich zmian (ew. dla potwierdzenia rozpoznania).

Ropnie amebowe

Czynnikiem wywołującym jest *Entamoeba histiolytica.* Choroba zaczyna się od spożycia zakażonego pokarmu lub wody. W obrębie jelita cienkiego pod wpływem

zasadowej treści soków pokarmowych torebki trofozoitów ulegają rozpuszczeniu, a same trofozoity zagnieżdżają się w ścianie jelita grubego głównie w jego prawej części, powodując owrzodzenia. U około 25% pacjentów dochodzi do przenoszenia infekcji żyłą wrotną do miąższu wątroby. Zmiany w wątrobie mogą być bezobjawowe, w innych przypadkach występują objawy typowe dla ropnia wątroby. Przy masywniejszym zakażeniu dochodzi do rozległej martwicy tkanki wątrobowej, z niewielkim odczynem włóknistym oraz krwawieniami do wnętrza ropnia (co powoduje charakterystyczne ceglaste zabarwienie aspirowanej treści).

Obrazowanie

W badaniu USG obraz może być identyczny jak przy ropniach bakteryjnych, słabo zaznaczony jest odczyn zapalny w sąsiedztwie jamy ropnia, w jego wnętrzu mogą być widoczne wyraźniejsze obszary odbić tkankowych – podlegające martwicy fragmenty miąższu, treść ropnia jest zwykle delikatnie echogeniczna – ze względu na obecność krwi, wysokie ciśnienie wewnątrz zbiornika płynu powoduje, że zarysy zmian są bardziej regularne, owalne. Niekiedy świeże krwawienie powoduje wysoką echogeniczność odbić wewnątrz ropnia upodabniając go do zmiany litej (w kontrolnych badaniach wykonywanych co 2–3 dni można obserwować wyraźną dynamikę obrazów – zanik ech – pozwalającą na postawienie prawidłowego rozpoznania). Dłużej trwające ropnie mają wyraźniej zaznaczoną ścianę.

W tomografii komputerowej ropnie amebowe widoczne są podobnie jak ropnie bakteryjne jako obszary o niskim współczynniku oosłabienia promieniowania otoczone rąbkiem tkanek podlegającym wzmocnieniu pokontrastowemu. We wczesnej fazie ropnia, bądź przy krwawieniu do wnętrza jego zawartość może mieć wyższy współczynnik osłabienia promieniowania typowy dla zmiany litej.

Specyficzność obrazów badania rezonansu magnetycznego jest niska, w obrazach z przewagą T_2 widoczny jest obrzęk tkanek w sąsiedztwie ropnia.

Ze względu na skuteczność leczenia zachowawczego drenaż zewnętrzny jest zalecany jedynie w przypadkach dużych, brzeżnie położonych zmian – grożących perforacją (dotyczy to przede wszystkim ropni położonych w górnej części wątroby grożących penetracją do śródpiersia).

Torbiele bąblowcowe

Wątroba jest naczęstszym miejscem występowania torbieli pasożytniczych związanych z zakażeniem *Echinococcus granulosus.* W miejscach endemicznego występowania pasożyta (Północna Afryka, kraje arabskie) stwierdzenie w wątrobie zbiornika płynu świadczy w pierwszym rzędzie o infekcji pasożytem. Jaja pasożyta wydalane są z kałem psów. Bydło, owce, kozy, ludzie są żywicielami pośrednimi. Do wylęgu jaj dochodzi w górnym odcinku przewodu pokarmowego, pasożyt przenika do krwi i z jej strumieniem dostaje się do narządów, w których dochodzi do jego zagnieżdżenia (wątroba, płuca, kości, mózg, śledziona, otrzewna). Larwy ulegają otorbieniu, rosną powoli około 1 cm rocznie. Wewnętrzna warstwa rozrodcza może ulegać podziałowi, tworząc torbiele potomne. Warstwa zewnętrzna otoczona jest zwykle naciekiem zapalnym. W obrębie ścian torbieli występują mniejsze, lub większe zwapnienia. Niekiedy torbiele pasożytnicze nie rozwijają się, w miejscu zagnieżdżenia pasożyta w wątrobie widoczne są wyraźne zwapnienia. Wystąpienie u chorego z torbielami pasożytniczymi żółtaczki świadczy najczęściej o połączeniu torbieli z drogami żółciowymi (oraz rozwoju zmian w obrębie przewodów żółciowych).

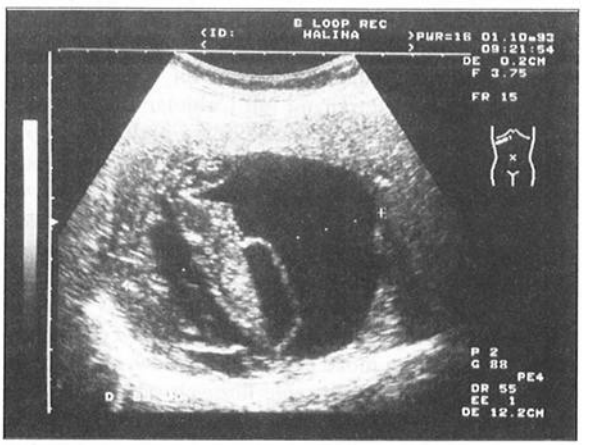
Obrazowanie

Obrazy USG torbieli bąblowcowych mogą być bardzo różnorodne. Najczęściej spotykane postacie to zbiorniki płynu o wyraźnych, hiperechogenicznych, nierównej grubości ścianach, z wyraźnymi, różnej grubości przegrodami wewnętrznymi lub torbielami we wnętrzu dużej torbieli – co może dawać obraz podobny do plastra miodu. Charakterystyczną cechą występującą jedynie w przypadkach torbieli bąblowcowej są (obserwowane częściej u pacjentów leczonych zachowawczo) odwarstwienia błony rozrodczej pasożyta wpuklające się do światła torbieli. W obrębie ścian torbieli mogą być widoczne pogrubienia, obserwowane również w przegrodach. W najniżej położonej części torbieli echogeniczność treści płynnej może być miernie podwyższona z powodu obecności w jej obrębie licznych skoleksów. Inny typowy obraz to pojedyncza torbiel z gładką, cienką ścianą o wysokiej echogeniczności. Liczne drobne torbiele torbiele potomne, duża ilość skoleksów we wnętrzu torbieli oraz wtórna infekcja bakteryjna mogą powodować podwyższenie echogeniczności zawartości torbieli, upodabniając je w skrajnych przypadkach do zmian litych. W przypadkach wystąpienia w wątrobie kilku ognisk pasożytniczych mogą istnieć pomiędzy nimi duże różnice echogeniczności. Zmiany, szczególnie większe mogą modelować struktury naczyniowe wątroby i drogi żółciowe (Rycina 18).

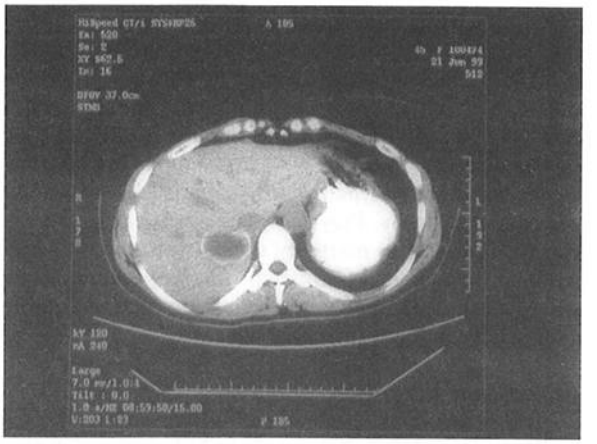
Tomografia komputerowa jest cenną metodą pozwalającą na rozpoznanie, ocenę rozległości procesu oraz monitorowanie leczenia i ewentualnych powikłań zakażenia torbielą pasożytniczą. W obrazie wyjściowym torbiel bąblowcowa widoczna jest jako wyraźnie odgraniczona przestrzeń płynna o gładkich zarysach, wyraźnie zaznaczonych ścianach z przegrodami i torbielami potomnymi we wnętrzu. W ścianach torbieli mogą być widoczne zwapnienia. Po podaniu kontrastu przekrwiona, zewnętrzna część ściany torbieli wykazuje niewielkie wzmocnienie. W badaniach kontrolnych możliwa jest ocena zachowania torbieli pod wpływem leczenia zachowawczego oraz po drenażu i ablacji przezskórnej (Rycina 19).

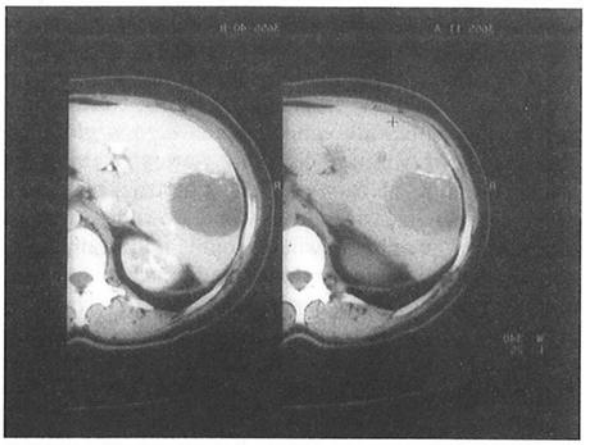
Wybór metody leczenia jest zależny od typu torbieli określonego na podstawie badań USG i KT:

- Typ I – prosta torbiel, niemal bezechowa z piaskiem bąblowcowym (częściej występująca u dzieci) najłatwiejsza do drenażu przeskórnego.
- Typ II – torbiel z odklejającą się warstwą rozrodczą – jest wskazaniem do szybkiej interwencji ze względ-



Rycina 18. USG. Torbiel bąblowcowa wątroby. a) zmiana z wyraźnymi przegrodami, b) torbiele potomne + odwarstwienia ścian wewnątrz torbieli





Rycina 19. KT. Torbiele bąblowcowe wątroby. a) zwapnienia w ścianach torbieli, b) zwapnienia w ścianach + torbiele potomne ze zwapnieniami.

du na skłonność do bezobjawowych pęknięć i blokowania dróg żółciowych.

- Typ III – torbiel z wyraźnymi przegrodami i torbielami potomnymi bez fragmentów litych we wnętrzu.
- Typ IV – torbiel o niejednorodnej strukturze z wyraźnymi elementami tkankowymi we wnętrzu – bardziej celowe leczenie chirurgiczne.
- Typ V – zwapniała torbiel – zwykle nieaktywna – wystarczą kontrolne badania obrazowe monitorujące wielkość zmiany.

Pacjenci z torbielami typu I – III powinni być leczeni przy pomocy drenażu przezskórnego.

Bąblowiec pęcherzykowy

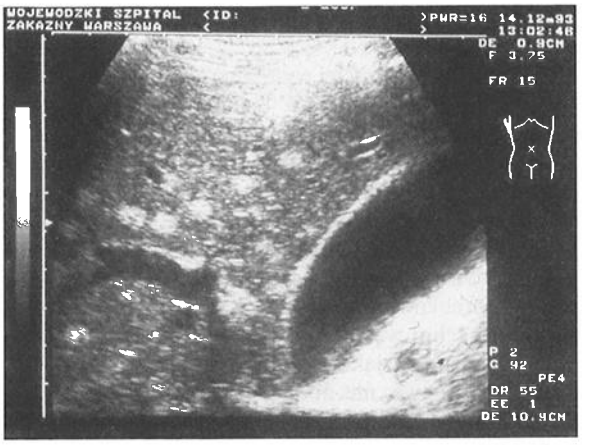
Jest to rzadko występująca choroba spowodowana infekcją *Echinococcus multilocularis.* Ten typ bąblowca rośnie poprzez powstanące w części obwodowej pęcherzyki, z tkankach otaczających widoczny jest odczyn włóknisto-zapalny. Występuje jako naciekająca głównie prawy płat wątroby – 70% oraz okolicę wnęki – 66% zmiana bez wyraźniej zaznaczonych granic, powodująca zwężenia dróg żółciowych, naczyń wrotnych i żył wątrobowych, trudna w początkowych stadiach do odróżnienia od guza nowotworowego. W miarę upływu czasu martwica wewnątrz zmiany powoduje pojawienie się centralnie położonego zbiornika płynu.

Obrazowanie

W badaniu USG występują zróżnicowane obrazy – heterogenna słabo odgraniczona masa z echogenicznymi guzkami we wnętrzu, elementy torbielowate wewnątrz masy o niejednorodnej echogeniczności bądź obraz tzw. mapy geograficznej – przestrzenie o wyższej echogeniczności, torbiele + drobne zwapnienia występujące w obrębie dużego obszaru miąższu wątroby. Zmianom towarzyszy zwykle poszerzenie dróg żółciowych.

W tomografii komputerowej widoczny jest heterogenny obszar tkanek o niskim współczynniku pochłaniania promieniowania, który nie podlega wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Można uwidocznić przestrzenie martwicy rozpływnej oraz obraz mapy – mieszaninę mas tkankowych, torbieli i przestrzeni martwicy. Mikro i makrozwapnienia są widoczne w ponad 50% przypadków.

Inne zmiany widoczne w badaniach obrazowych to poszerzenie przewodu żółciowego wspólnego, objawy nadciśnienia wrotnego, zakrzepica żyły wrotnej z jej wtórną jamistością, zajęcie żył wątrobowych i żyły głównej dolnej z ich zakrzepicą sięgającą do prawego przedsionka, splenomegalia ze zwapnieniami w jej obrębie, powiększenie węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej, zmiany płucne.



Rycina 20. USG. Gruźlica wątroby (AIDS).

Kandidiaza wątrobowa

Zmiany chorobowe rozwijają się u chorych z zaburzeniami systemu odpornościowego przy leczeniu immunosupresyjnym, chemioterapii oraz AIDS.

Obrazowanie

W badaniu USG widoczne są niewielkie zwykle ogniska o obniżonej echogeniczności, z wyraźnie zaznaczonym hiperechogenicznym niewielkim centrum odpowiadającym rosnącej grzybni (w przypadkach zmian nowotworowych – ogniskom chłoniaka w miąższu wątroby hiperechogeniczne zmiany zajmują większość ogniska).

W tomografii komputerowej widoczna jest zmiana o niskim współczynniku osłabienia promieniowania, nie ulegającym wzmocnieniu kontrasotowemu. Ze względu na fakt, że grzybnia widoczna jest w niewielu przypadkach obrazy są mało specyficzne.

Gruźlica wątroby

U chorych szczególnie przy zaburzeniach odporności możliwy jest krwiopochodny, prosówkowy rozsiew gruźlicy do miąższu wątroby.

Obrazowanie

W badaniu USG widoczne jest relatywne podwyższenie echogeniczności wątroby z widocznymi w całości jej miąższu licznymi, drobnymi przestrzeniami o wyższej echogeniczności. W przypadku tworzenia się mikroropni dochodzi u tych chorych do tworzenia się licznych drobnych przestrzeni bezechowych z echogenicznymi ścianami. Możliwe jest też powstawania większych ropni gruźliczopochodnych o zróżnicowanej, niekiedy dość wysokiej echogeniczności (Rycina 20).

W tomografii komputerowej widoczne są zmiany ogniskowe o niskim współczynniku osłabienia promieniowania, nie podlegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu.

Liczne drobne zwapnienia obserwowane niekiedy w miąższu wątroby i śledziony są związane najczęściej z przebytą infekcją gruźliczną przy zachowanej odporności organizmu.

Pnemocystoza

Zajęcie wątroby przez infekcję *Pneumocystis carinii* występuje często u chorych z AIDS, będąc jedną z istotnych przyczyn zgonów chorych (głównie powikłania płucne). W obrazie USG widoczne są w całości wątroby drobne punktowate obszary o wyraźnie podwyższonej echogeniczności związanymi z drobnymi zwapnieniami w ogniskach infekcji (podobne zmiany mogą występować w śledzionie).

Urazy wątroby

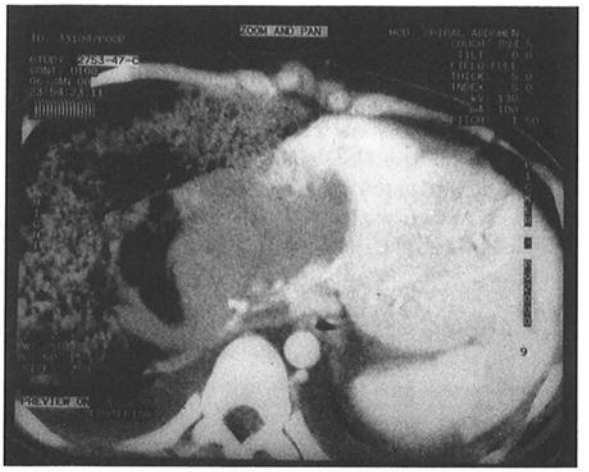
Do powstawania krwiaków wątroby dochodzi zwykle w następstwie tępego urazu nadbrzusza. Inne przyczyny to krwawienia w obrębie guzów nowotworowych, gruczolaków i naczyniaków oraz zmiany powstałe w wyniku zabiegów terapeutycznych i diagnostycznych. Metody rozpoznawania zmian u chorych z urazami wielonarządowymi zależą od stopnia zamożności społeczeństw poszczególnych krajów – w Europie Zachodniej oraz USA metodą z wyboru jest wykonywanie powszechnie dostępnej tomografii komputerowej, w naszym kraju poza większymi ośrodkami dostępną metodą obrazową jest ultrasonografia. Wykonywanie badania USG powinno obejmować jamy opłucnej i miednicę małą, tomografia komputerowa pozwala na całościową ocenę struktur klatki piersiowej, jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej, łącznie ze strukturami kostnymi oraz mięśniowymi grzbietu i miednicy małej dzięki czemu kompleksowość badania pozwala na wyjaśnienie większości wątpliwości klinicznych.

Badanie wątroby i śledziony jest jednym z pierwszych elementów oceny pacjentów z urazami wielonarządowymi. Urazy wątroby występują u około 20% z nich, w 80% dotyczą prawego płata wątroby, często łącznie ze złamaniami żeber, co utrudnia wykonanie badania USG.

Obrazowanie

W badaniu USG można wyróżnić kilka rodzajów krwiaków:

1. Zmiany przebiegające z pęknięciem miąższu i torebki wątroby oraz krwiakiem wewnątrzotrzewnowym – obok fragmentacji miąższu widoczny jest w badaniu USG niemal bezechowy płyn w jamie brzusznej, wyraźniejszy w sąsiedztwie wątroby, kieszeni Morissona oraz rowku okołowstępniczym – pacjenci wymagają natychmiastowego zabiegu operacyjnego.
2. Krwiaki podtorebkowe – często nie udaje się ustalić miejsca krwawienia i uwidocznić niewielkiego pęknięcia tkanki wątrobowej. Pomiędzy miąższem wątroby, a torebką Glissona widoczne jest pasmo odbić fal USG o wysokiej echogeniczności w pierwszych godzinach po urazie, w miarę upływu czasu dochodzi do tworzenia skrzepu oraz hemolizy części krwinek, co powoduje szybkie obniżanie echogeniczności krwiaka – staje się on zmianą hipoechogeniczną, w której stopniowo zanikają odbicia fal USG. Hemoliza w obrębie skrzepliny może w kontrolnych badaniach prowadzić do niewielkiego wzrostu grubości



Rycina 21. KT. Uraz wątroby. Serweta w rzucie usuniętego płata prawego, krwiak w przyśrodkowej części płata lewego

krwiaka. W jamie otrzewnej nie stwierdza się obecności wolnego płynu.

3. Krwiaki położone wewnątrz miąższu wątroby. Ich echogeniczność zmienia się identycznie jak w przypadkach krwiaków podtorebkowych. W miarę zaniku odbić fal USG z wnętrza krwiaka wyraźniej uwidaczniają się nierównomierności zarysów jego ścian. Wokół jamy krwiaka można obserwować podwyższenie echogeniczności miąższu wątroby związane z obecnością wynaczynionej krwi pomiędzy strukturami komórkowymi. Jako zejście krwiaka pozostaje w wątrobie torbiel pourazowa o nierównych zarysach, bądź krwiak ulega całkowitej resorbcji bez pozostawienia wyraźniejszych śladów lub z niewielką blizną łącznotkankową i zwapnieniami.

Stwierdzenie w obrębie krwiaka wyraźniejszych obszarów odbić fal USG może świadczyć o powtórnym krwawieniu do jego wnętrza. Jest to wskazanie do wykonania tomografii komputerowej lub arteriografii z obliteracją krwawiącego naczynia.

Tomografia komputerowa jest badaniem z wyboru w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby. Dzięki metodom obrazowym u 20–40% chorych z urazami wątroby możliwe jest leczenie zachowawcze. Badanie można wykonywać przy współistniejących urazach żeber (Rycina 21).

Na bazie klasyfikacji urazów wątroby przez Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Urazowej (J Trauma 1995; 38: 323-324) opracowany został podział urazów w obrazach tomografii komputerowej na stopnie pozwalające na określenie dalszego postępowania z pacjentem:

I – Odwarstwienie torebki, płytkie pęknięcie < 1 cm, krwiak podtorebkowy o grubości < 1 cm, ślad krwi w okolicy żyły wrotnej i jej głównych gałęzi;

II – Pęknięcie (lub zmiany mnogie) o głębokości do 3 cm, krwiak centralny lub podtorebkowy do 3 cm grubości;

III – Pęknięcia o głębokości > 3 cm, krwiak o średnicy > 3 cm;

IV – Rozległy krwiak o średnicy > 10 cm, zniszczenie tkanki płata (maceracja) lub duże uszkodzenie naczyń;

V – Zmiany jak w stopniu IV, ale dotyczące obu płatów.

Krwiaki są najczęściej występującym objawem wskazującym na uraz wątroby. W badaniu pokontrastowym wykonywanym bezpośrednio po urazie widoczne są jako obszary o podwyższonej gęstości – skrzepy, otoczone przez treść o niższym współczynniku osłabienia promieniowania – nieskrzepnięta krew lub żółć.

Zmiany śródmiąższowe widoczne są jako obszary miąższu wątroby o obniżonej gęstości. Większość krwiaków podtorebkowych umiejscawia się na przednio-bocznej powierzchni wątroby. W badaniu przedkontrastowym widoczne są jako zmiany o wyższej gęstości niż tkanki wątrobowe, nie podlegają jednak wzmocnieniu kontrastowemu. Przy leczeniu zachowawczym zanikają po 6–8 tyg.

Pęknięcia wątroby widoczne są jako linijne, niekiedy rozgałęzione obszary o niskiej gęstości, nie podlegające wzmocnieniu kontrastowemu. Położenie anatomiczne pęknięcia oraz jego stosunek do struktur naczyniowych i dróg żółciowych ma szczególne znaczenie dla chirurga, ponieważ głębokie pęknięcia przebiegają zwykle z uszkodzeniem dróg żółciowych. Gojenie się tych pęknięć może trwać długo – kilka miesięcy (lub więcej).

Uszkodzenia naczyń – powodują brak dopływu krwi do zaopatrywanych części miąższu z brakiem ich wzmocnienia kontrastowego. Na szczęście pęknięcia głównych pni żył wątrobowych w okolicy spływu i zawątrobowego odcinka żyły głównej dolnej należą do rzadkich urazów, ponieważ śmiertelność w tych przypadkach sięga 80%. Urazy tętnicy wątrobowej i jej rozgałęzień może prowadzić do powstawania pseudotętniaków. Zmiany te są najlepiej widoczne na szczycie wzmocnienia kontrastowego w badaniu spiralną tomografią.

Czynne krwawienie jest widoczne w KT jako wypływ kontrastu do jamy krwiaka. Współczynnik pochłaniania promieniowania krwiaka 40–70 HU jest znacząco niższy od wpływającej do jego wnętrza zakontrastowanej krwi – współczynnik 85–350 HU (średnio 132 HU). Ma to podstawowe znaczenie dla dalszego postępowania z pacjentem.

Niekiedy podczas urazu dochodzi do wytworzenia połączeń pomiędzy gałęziami tętnicy wątrobowej i drogami żółciowymi czego wynikiem jest hemobilia. Wykonanie arteriografii pozwala na uwidocznienie miejsca urazu oraz embolizację naczynia – metoda ta jest znacznie bezpieczniejsza dla chorego w porównaniu z leczeniem chirurgicznym.

Pierwotne i wtórne nowotwory złośliwe

Pierwotne nowotwory złośliwe

Rak z komórek wątrobowych

Jest to najczęściej występujący pierwotny nowotwór wątroby, związany w około 80% z przewlekłym zapaleniem wątroby B i C oraz marskością pozapalną. Inne czynniki wpływające na zwiększoną zachorowalność to: marskość poalkoholowa, pierwotna hemochromatoza, zanieczyszczenie środowiska karcinogenami, leki (Tamoxifen). W diagnostyce większych guzów istotną rolę

odgrywa badanie poziomu alfa-fetoproteiny (norma 20 ng/ml), który jest znacząco podwyższony (powyżej 400 ng/ml) w 50–70% zmian o średnicy powyżej 4 cm. Czułość badania jest znacznie niższa u osób rasy białej i przy niewielkich nowotworach o średnicy poniżej 2 cm, gdzie wynosi ok. 40%.

Obrazy makroskopowe, pozwalające również na prognozowanie rokowania dzielą HCC na trzy grupy:

1. **Postać naciekająca** – za słabo zaznaczonymi granicami pomiędzy guzem i miąższem wątroby, nie występuje torebka guza, często spotykane są nacieki nowotworowe w świetle naczyń (głównie żyle wrotnej). Guzy te są słabo zróżnicowane, charakteryzują się dużą agresywnością (średnia przeżycia około 4 mies.)
2. **Postać otorebkowana** – występująca w około 1/3 przypadków, ognisko nowotworowe najczęściej pojedyncze posiada, niekiedy wyraźniej zaznaczoną torebkę odgraniczającą je od otaczających tkanek, wzrost guza ma charakter ekspansywny, jest wolniejszy niż w postaci naciekającej, zmiana jest wysoko zróżnicowana, rośnie uciskając i przemieszczając struktury wątrobowe. Mogą również występować mnogie ogniska guza, bądź liczne guzki otoczone są wspólną torebką. Ten typ zmian wykazuje dłuższe przeżycie chorych – średnio ok. 17 mies.
3. **Postać pierwotnie rozsiana** – w obrębie zmienionego przez przebudowę marską miąższu wątroby występują liczne, drobne ogniska nowotworowe.

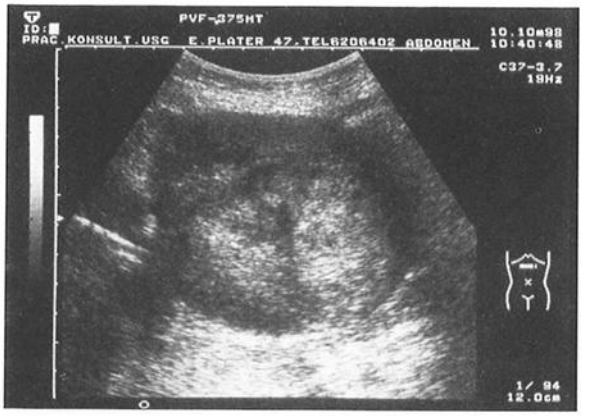
Badania obrazowe

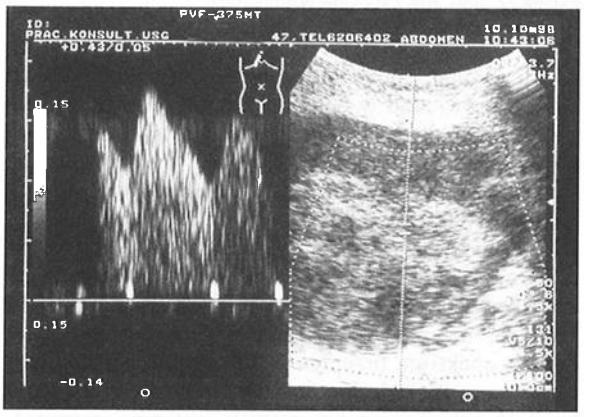
W badaniu USG pierwszym zwracającym uwagę czynnikiem jest zmieniona echogeniczność miąższu wątroby związana z jej uszkodzeniem, przy czym zmiany są najwyraźniejsze w marskości makroguzkowej spowodowanej wirusowym zapaleniem wątroby B i C. Echogeniczność uwidocznionych ognisk może być różna, niewielkie guzki do 2 cm są najczęściej hipoechogeniczne, w miarę wzrostu nowotworu echogeniczność części zmian wzrasta (na skutek wzrostu komponenty tłuszczowej wewnątrz guza, zaburzeń ukrwienia, zmian wstecznych i włóknienia) (Rycina 22). Nasilone zmiany wsteczne mogą powodować nierówną echogeniczność ognisk. Zmiany (szczególnie otorebkowane) na skutek rozprężającego wzrostu często otoczone są typową dla nacieków nowotworowych otoczką uciśniętych hepatocytów i naczyń wokół guza dających razem z torebką włóknistą rąbek tkanek o obniżonej echogeniczności. Cechą charakterystyczną raka z komórek wątrobowych jest występowanie nacieków w strukturach naczyniowych (głównie żyle wrotnej). W badaniu USG wewnątrz poszerzonego pnia żyły wrotnej i/lub jej rozgałęzień widoczne są odbicia fal o echogeniczności zbliżonej do tkanek wątrobowych (Rycina 23). Średnica zajętych naczyń jest zwykle zwiększona. Ze względu na niską niekiedy echogeniczność mas tkankowych (i skrzeplin) wskazane jest wykonywanie badania przy użyciu barwnego Dopplera mocy sygnału. Zmiany występują częściej przy postaci naciekającej i rozsianej raka. Badanie USG jest w stanie uwidocznić około 70% nacieków naczyniowych przewyższając skutecznością diagnostyczną tomografię komputerową i angiografię.

Rycina 22. USG. Rak z komórek wątrobowych.

Hepatoma należy do grupy bogato unaczynionych nowotworów, stąd w badaniu Dopplerowskim można w większości przypadków zarejestrować spektrum przepływu w patologicznych naczyniach w jego wnętrzu. Zmiany charakterystyczne dla HCC obejmują ocenę nieprawidłowych naczyń końcowych rozchodzących się wewnątrz masy guza, uwidacznianie przetok tętniczo-żylnych oraz ich naczyń doprowadzających i odprowadzających. Naczynia końcowe charakteryzują się dużym zróżnicowaniem prędkości, jednak najistotniejsze zmiany dotyczą spektrum przepływu. Ze względu na nieprawidłowe naczynia końcowe oraz występowanie w ich obrębie drobnych zmian zakrzepowych występuje zmniejszenie prędkości przepływu w ich obrębie w fazie rozkurczowej – oraz podwyższenie wartości współczynników pulsacyjności i oporności naczyniowej PI i RI, w krańcowych przypadkach dochodzi do zaniku przepływu w czasie rozkurczu – obraz charakterystyczny dla zmian organicznych. W skrajnych przypadkach dochodzi do odwracania kierunku przepływu krwi w czasie rozkurczu – ten typ zapisu spektrum przepływu niemal jednoznacznie wskazuje na rozpoznanie HCC (będąc obecnym w około 1/3 przypadków). We wszystkich przypadkach wartości uzyskane z pomiarów przepływów wewnątrz guza należy porównać ze spektrum przepływu w tętnicy wątrobowej oceniając jako nieprawidłowe wyniki PI i RI różniące się znamiennie (powyżej 15% wartości) od pomiarów w naczyniu systemowym. W obrębie samego guza należy dokonywać pomiarów w licznych naczyniach – podtorebkowych, przebiegających w jego obwodowych częściach, oraz wnikających do wnętrza. Wyraźne różnice spektrum przepływu w różnych naczyniach również przemawiają za hepatoma. Druga grupa zmian badania Dopplerowskiego wskazująca na HCC to wykazanie w obrębie guza przetok tętniczo-żylnych. Wewnątrz zmiany nowotworowej widoczne są naczynia z wyraźnym podwyższeniem prędkości przepływu (prędkości powyżej 100 cm/sek wskazują na raka z komórek wątrobowych) z widocznym w miejscu patologicznych anastomoz naczyniowych typowym turbulentnym obrazem spektrum. Wartości PI i RI w naczyniach doprowadzających do przetok są wyraźnie niższe niż w innych naczyniach guza (Rycina 24).

Badanie USG ze względu na obrazowanie w wyraźnie zmienionym miąższu wątroby nie wykrywa dużej ilości niewielkich zmian, w grupie 200 chorych, u których

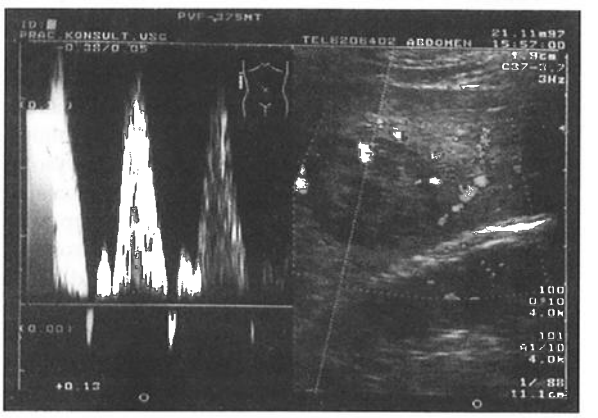




Rycina 23. USG. Rak z komórek wątrobowych. a) guz w lewym płacie wątroby, b) nieprawidłowe niskooporowe spektrum przepływu wewnątrz guza, c) masy tkankowe w lewej gałęzi żyły wrotnej

badano usuniętą przy transplantacji marską wątrobę USG wykryło jedynie 45% niewielkich zmian nowotworowych. Z drugiej strony wysoka specyficzność wyników USG sięgająca ok. 98% wskazuje na dużą przydatność badania w rozpoznawaniu HCC.

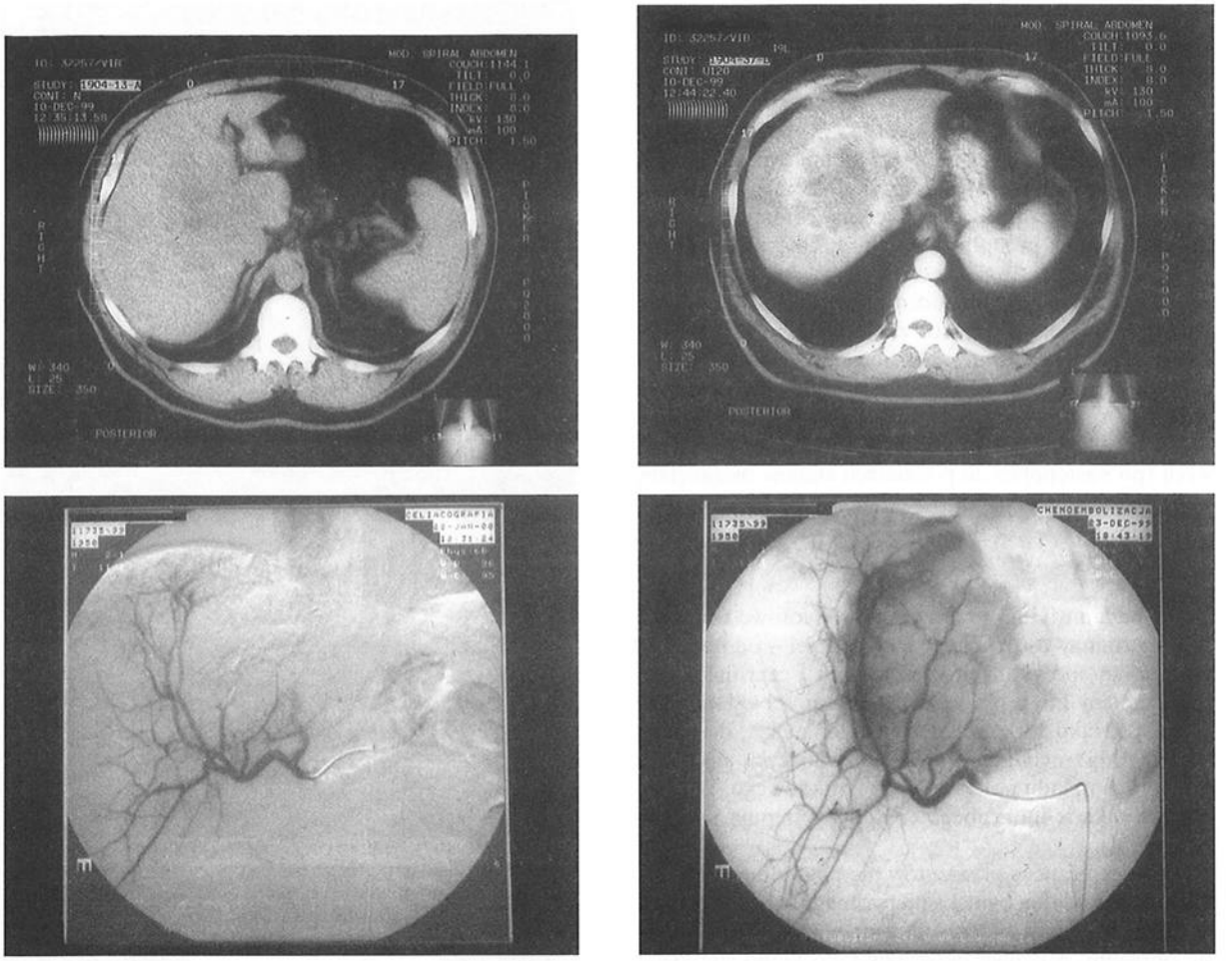
Tomografia komputerowa jest podstawową metodą oceny nowotworów wątroby. Czułość badania po dożylnym podaniu kontrastu w odniesieniu do HCC wynosi ok. 68%, zmniejsza się przy diagnostyce niewielkich guzków poniżej 3 cm. Widoczne jest wzmocnienie pokontrastowe spowodowane obecnością naczyń w rąbku uciśniętych tkanek otaczających guz.



Rycina 24. USG. Rak z komórek wątrobowych. a) guz w lewym płacie wątroby b) nieprawidłowe wysokooporowe spektrum przepływu wewnątrz guza

Zastosowanie spiralnej tomografii komputerowej ze wzmocnieniem kontrastowym obrazów pozwoliło na uwidocznienie we wczesnej fazie tętniczej zwiększonego napływu do unaczynionych przez tętnicę wątrobową zmian nowotworowych, które w późniejszych fazach – wrotnej i wyrównania nie wykazywały większych różnic współczynnika pochłaniania promieniowania. Spiralna tomografia po podaniu kontrastu pozwala na uzyskanie wzmocnienia kontrastowego w obrębie nacieków nowotworowych wewnątrz naczyń wrotnych, pozwalając na odróżnienie ich od zakrzepicy naczyń związanej z marskością (Ryciny 25 i 26).

Przy obrazowaniu przy użyciu rezonansu magnetycznego większość HCC podobnie jak innych guzów litych wątroby wykazuje niską intensywność sygnału w obrazach z przewagą T_1 i wysoką w obrazach T_2 zależnych. Cechą dość charakterystyczną dla hepatoma są widoczne w obrazach z przewagą T_2 przegrody wewnątrz zmiany uwidaczniające ich wieloguzkową strukturę. Niekiedy guzy wysoko zróżnicowane mają intensywność sygnału zbliżoną do otaczającego je zmienionego marsko miąższu wątroby w obrazach T_2 zależnych, co upodabnia je do guzków dysplastycznych. W około 1/3 przypadków HCC wykazuje wysoką intensywność sygnału w obrazach T_1 zależnych (upodabniając zmiany do ognisk krwawień, przerzutów melanoma ew. zmian z dużą ilością tkanki tłuszczowej (angiomyolipoma). W badaniu dynamicznym po podaniu kontrastu wyraźnie występuje zjawisko wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej.

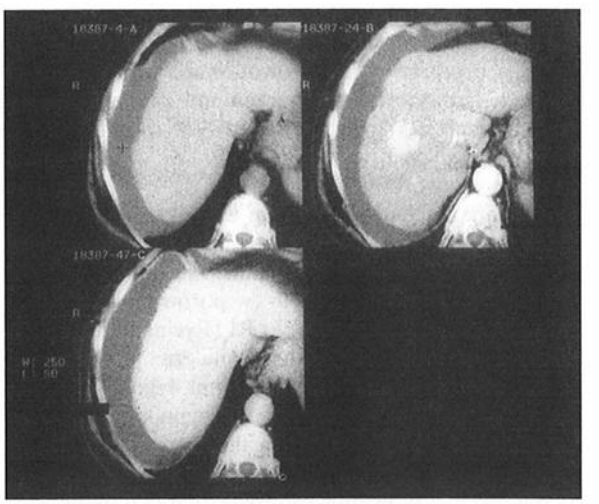


Rycina 25. KT + angiografia. Rak z komórek wątrobowych. a) KT obraz przed kontrastem, b) KT faza tętnicza, c) angiografia, d) angiografia po embolizacji

Fibrolamellarny rak z komórek wątrobowych

Jest to rzadki guz charakteryzujący się powolnym wzrostem, występujący u młodych pacjentów w obrębie niezmienionego miąższu wątroby. Zmiana jest najczęściej pojedyncza, może osiągać duże rozmiary, w większości przypadków w części centralnej widoczna jest rozchodząca się promieniście blizna łącznotkankowa (podobnie jak w FNH), w jej obrębie często występują zwapnienia.

W badaniu USG widoczna jest wyraźnie odgraniczona zmiana lita o wysokiej, jednorodnej echogeniczności, często z wyraźnymi zwapnieniami oraz licznymi naczyniami we wnętrzu. W tomografii komputerowej widoczna jest zmiana o niskiej gęstości, z wyraźniejszym obniżeniem współczynnika osłabienia promieniowania w części centralnej w rzucie blizny, ulegająca niejednorodnemu wzmocnieniu pokontrastowemu. W badaniu rezonansu magnetycznego zmiana jest izointensywna lub nieco hipointensywna w obrazach z przewagą T_1 oraz izointensywna lub nieznacznie hiperintensywna w obrazach z przewaga T_2. Blizna łącznotkankowa ma niską intenstywność sygnału, co pozwala na odróżnienie zmian od FNH, gdzie w obrazach z przewagą T_2 intensywność sygnału z blizny jest wysoka.



Rycina 26. KT. Marskość wątroby + hepatoma – faza wstępna, tętnicza i wrotna.

Wtórne nowotwory złośliwe

Wątroba może być miejscem przerzutów niemal wszystkich przerzutów nowotworowych (poza nowotwo-

rami ośrodkowego układu nerwowego). Zmiany mogą występować nawet we wczesnej fazie rozwoju ogniska pierwotnego, głównie w guzach złośliwych w obrębie struktur jamy brzusznej, kiedy to materiał nowotworowy dociera do wątroby drogą wrotną. W innych przypadkach – rak sutka, rak płuc (szczególnie rak drobnokomórkowy) konglomeraty komórek docierają do wątroby poprzez tętnicę wątrobową. Naczynia chłonne ze względu na kierunek przepływu w ich obrębie nie są częstą drogą tworzenia się przerzutów w wątrobie. Naczynia odżywiające zmiany pochodzą najczęściej z tętnicy wątrobowej. Szybkość wzrostu zmian zależy od ilości docierającej do guza krwi z substancjami odżywczymi oraz od rodzaju nowotworu i częstości podziałów komórek w jego obrębie – aby przerzut osiągnął wielkość 1mm potrzebnych jest około 20 cykli podziałów komórkowych (po następnych 20 podziałach zmiana osiągnęłaby wagę 1 kg.).

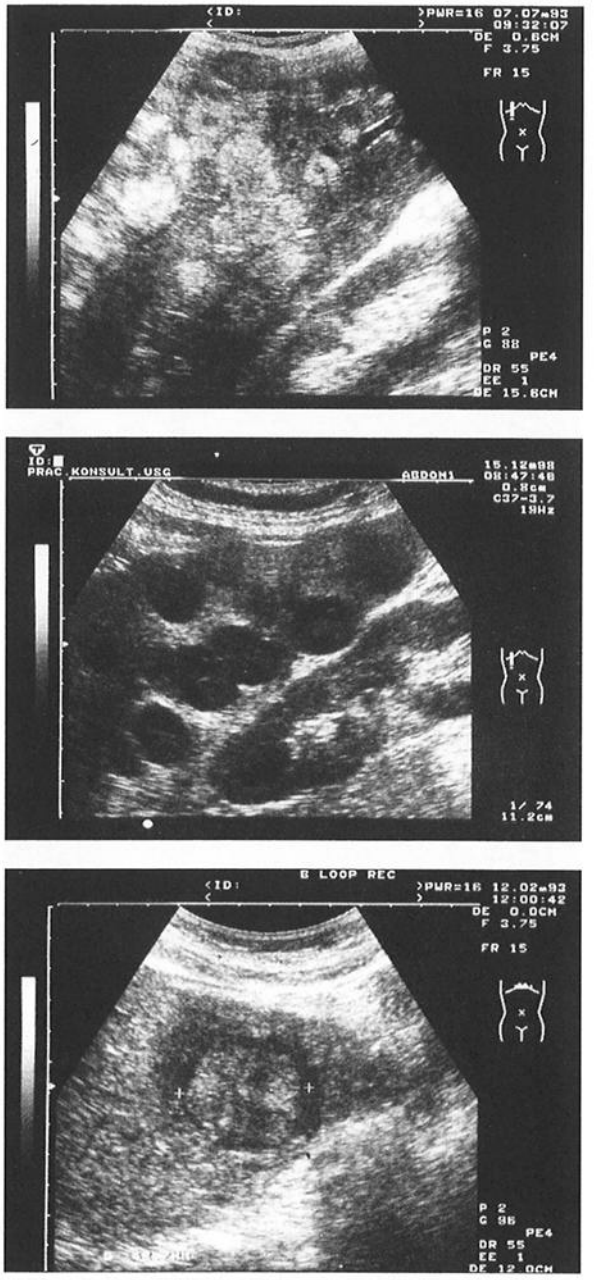
Badania obrazowe

W badaniu USG przerzuty nowotworowe widoczne są jako zmiany o różnej echogeniczności – od bezechowych mian spotykanych w śluzakach i czerniaku, poprzez zmiany lite o niskiej echogeniczności występujące częściej w raku sutka, płuc oraz chłoniakach, do zmian normo i hiperechogenicznych pojawiających się w nowotworach układu pokarmowego i moczowego. W przerzutach raka jelita grubego częściej występują wyraźne zwapnienia.

Echogeniczność przerzutów nie pozwala na określenie umiejscowienia ogniska pierwotnego, niekiedy w wątrobie występują jednocześnie zmiany znacznie różniące się obrazem. Możliwe przyczyny szerokiego spektrum echogeniczności przerzutów to zwiększona zawartość wody w obrzękniętych, niedokrwionych komórkach nowotworowych, włóknienie w obrębie podścieliska guza, stłuszczenie jego komórek, a także drobne strefy martwicy niedokrwionych tkanek. Hipoechogeniczna strefa otaczająca przerzuty jest spowodowana obrzękiem uciśniętych hepatocytów, zaburzeniami przepływu krwi w naczyniach zatokowych i końcowych rozgałęzieniach dróg żółciowych oraz neoangiogenezą w sąsiedztwie tkanek nowotworowych (Rycina 27).

W badaniu Dopplerowskim w większości przypadków wewnątrz przerzutów można wykazać obecność nieprawidłowych naczyń o znamiennie obniżonym, lub co istotniejsze podwyższonym (w porównaniu z tętnicą wątrobową) współczynniku PI i RI (Rycina 28).

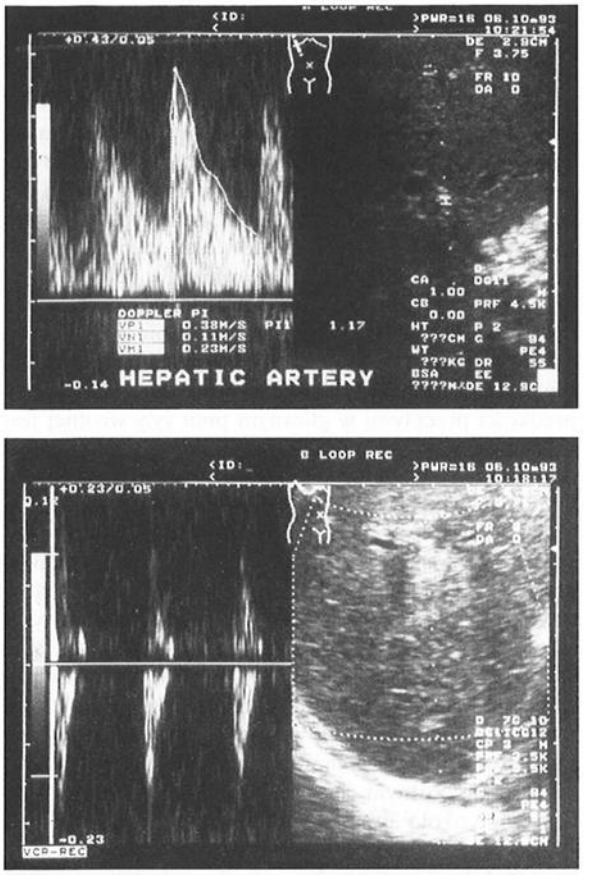
We wszystkich przypadkach konieczna jest dokładna diagnostyka różnicowa z ogniskowymi, łagodnymi zmianami litymi (przede wszystkim naczyniaki). Oceniając wydolność badania USG w diagnostyce przerzutów nowotworowych należy stwierdzić, że badanie to pozwala na postawienie prawidłowego rozpoznania u około 85% badanych, przy czym wszystkie publikowane doniesienia wskazują na wyższą specyficzność (85–94%) niż czułość (60–85%) metody. Rozsiew procesu nowotworowego jest zwykle wieloogniskowy, poszczególne ogniska rozwijają się w różnych warunkach hemodynamicznych ukrwienia, co powoduje, że w badaniu część z nich może być niewidoczna. Badanie USG może nie uwidocznić



Rycina 27. USG. Przerzuty nowotworowe. a) hiperechogeniczne, b) hipoechogeniczne, c) niskoechogeniczna otoczka wokół guza

przerzutów o gęstości współczynniku atenuacji tkankowej zbliżonych do otaczającego miąższu wątroby, stąd przy planowanej resekcji części wątroby wskazane jest wykonywanie innych badań obrazowych.

W tomografii komputerowej wykrywalność zmian wynosi 50–67%, dożylne podanie kontrastu oraz trójfazowy protokół badania poprawia wyniki, dalszym postępem jest użycie spiralnej KT. Szczególne znaczenie ma wykonywanie przeztętniczej portografii z podaniem kontrastu do tętnicy śledzionowej lub krezkowej górnej, kiedy w miąższu wątroby wyraźniej zaznaczają się obszary braku wzmocnienia kontrastowego. Bogato unaczynione przerzuty związane z rakiem nerki, rakowiakiem,



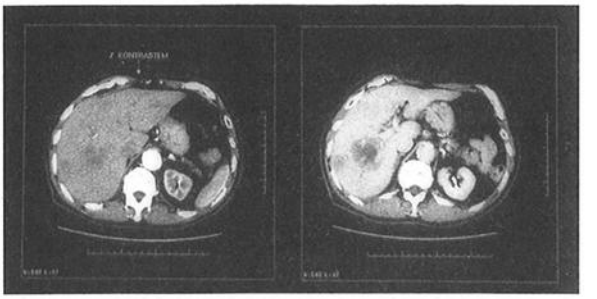
Rycina 28. USG. Badanie Dopplerowskie przerzutu raka żołądka. a) przepływ w tętnicy wątrobowej, b) patologiczny przepływ w naczyniu wewnątrz przerzutu

rakiem tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy i innymi nowotworami z komórek czynnych hormonalnie mogą być widoczne w tętniczej fazie badania (Rycina 29).

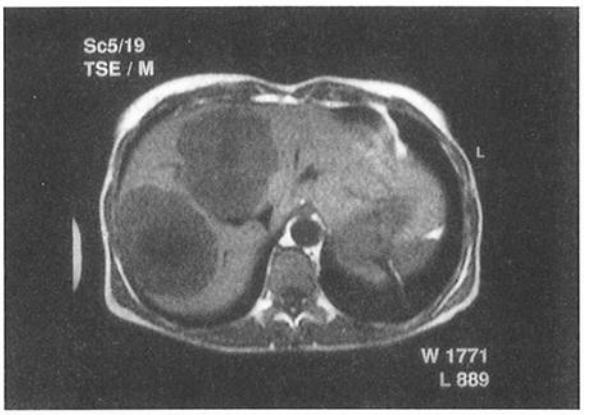
W badaniu rezonansu magnetycznego większość przerzutów (jak i innych zmian ogniskowych) będzie wykazywała niską intensywność sygnału w obrazach z przewagą T_1 oraz wysoką w obrazach z przewagą T_2. Na przerzuty nowotworowe wskazuje niejednorodność sygnału, nieregularne, nieostre granice zewnętrzne, gładkie lub nieregularne obszary sygnału o wyższej intensywności otoczone przez warstwę o niższym sygnale, lub odwrotnie zmiana o niskim sygnale otoczona przez warstwę o wysokiej intensywności. Niektóre z nowotworów dają specyficzną tylko im właściwą sekwencję sygnałów. Efekty badania dodatkowo poprawiają kontrasty paramagnetyczne (gadolinium). Przyjmuje się, że w badaniu rezonansu magnetycznego można wykryć ponad 95% przerzutów o średnicy powyżej 1 cm (Rycina 30).

Choroby naczyniowe wątroby

Wątroba posiada podwójny system naczyń doprowadzających krew – żyłę wrotną – przez którą dopływa ok. 75% krwi pod niskim ciśnieniem oraz tętnicę wątrobową, odpływ krwi odbywa się przez pojedynczy system żył wątrobowych.



Rycina 29. KT. Przerzut nowotworowy ubogounaczyniony. a) faza tętnicza, b) faza wrotna



Rycina 30. MR. Przerzuty nowotworowe. a) obraz T_1 zależny, b) obraz T_2 zależny, c) obraz T_1 zależny po kontraście

W warunkach fizjologicznych istnieją liczne połączenia pomiędzy układem wrotnym i krążeniem żylnym, zaczynają jednak odgrywać znaczenie hemodynamiczne dopiero w przypadku patologicznego wzrostu ciśnienia w żyle wrotnej.

Nadciśnienie wrotne

W warunkach prawidłowych żyła wrotna doprowadza do wątroby ok. 1100 ml krwi/minutę, z tego 80% pochodzi z żyły krezkowej górnej i dolnej. Miąższ wątroby nie jest równomiernie ukrwiony – w warunkach spoczynkowych tylko ok. 20% sinusoidów jest perfundowanych, po posiłku dochodzi do kilkukrotnego wzrostu perfuzji miąższu wątroby co świadczy o dużej wydolności mechanizmów kompensujących zwiększony napływ krwi.

Nadciśnienie wrotne powstaje w wyniku podwyższenia oporów przepływu, zwiększenia przepływu (przy współistniejącym uszkodzeniu miąższu wątroby) bądź z obu przyczyn jednocześnie. Choroby miąższu wątroby powodujące utrudnienie odpływu z końcowych rozgałęzień żyły wrotnej jest najczęstszą przyczyną nadciśnienia. Istotna rolę odgrywa gradient ciśnień pomiędzy żyłą wrotną i żyłą główną dolną – jeżeli przekracza on 12 mmHg zaczynają występować objawy chorobowe – pojawia się kliniczne istotne nadciśnienie wrotne. Jest ono głównym powodem tworzenia się dróg krążenia obocznego, które powstają głównie na bazie rekanalizacji, poszerzenia oraz patologicznego powiększenia istniejących fizjologicznie połączeń z krążeniem systemowym.

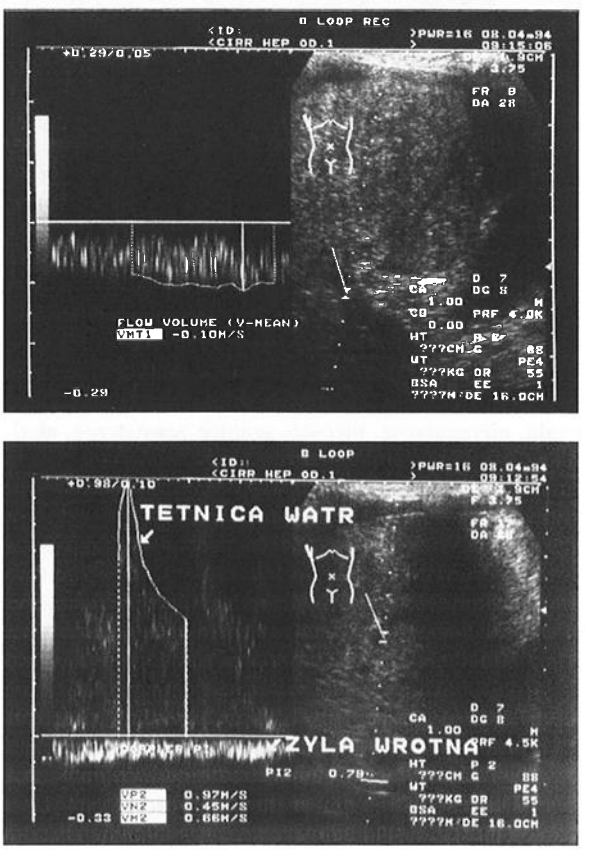
Nadciśnienie wrotne dzieli się na trzy grupy wg. miejsca umiejscowienia przeszkody w przepływie:

1. Nadciśnienie przedwątrobowe
   - zamknięcie przepływu w żyle wrotnej
     – naciek nowotworowy
     – zakrzepica żyły wrotnej (czerwienica, odwodnienie, zaburzenia krzepnięcia)
   - ucisk z zewnątrz (guz, pakiety węzłów chłonnych, torbiele)
   - przetoki tętniczo-żylne
   - zakrzepica żyły krezkowej górnej i śledzionowej
   - uraz naczynia
2. Nadciśnienie wewnątrzwątrobowe
   - marskość wątroby
   - pierwotna marskość żółciowa
   - zaciskające zapalenie dróg żółciowych
   - atrezja dróg żółciowych
   - przewlekła malaria
   - schistosomiaza
   - sarkoidoza i inne czynniki uszkadzające miąższ wątroby
3. Nadciśnienie pozawątrobowe
   - zespół Budd-Chiari
   - choroba wenookluzywna wątroby

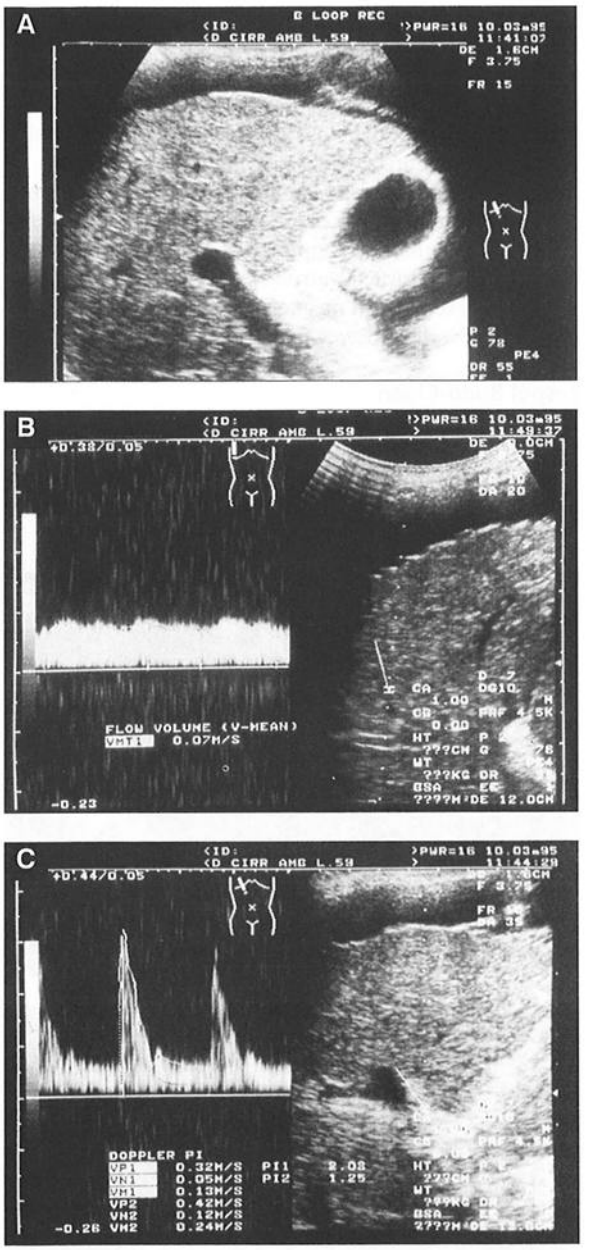
Badania obrazowe

Badania obrazowe pozwalają na uwidocznienie większości zmian związanych z nadciśnieniem wrotnym – zmiany stanu miąższu wątroby, średnica naczyń, splenomegalia, ascites, obecność naczyń krążenia obocznego.

W badaniu USG widoczne są zmiany wielkości wątroby, nierównomierna echogeniczność miąższu, poszerzenie żyły wrotnej. Bardzo cenną metodą jest Dopplerowska ocena przepływów w naczyniach wątrobowych (dokładniej omówiona w następnym podrozdziale). Zmniejszenie prędkości przepływu krwi w żyle wrotnej jest widoczne u ponad połowy chorych z marskością pozapalną wątroby. Należy pamiętać, że u części chorych dochodzi do rekanalizacji splotów okołopępkowych widocznych w wątrobie w obrębie więzadła obłego, część krwi z lewej gałęzi żyły wrotnej przedostaje się tą drogą do naczyń krążenia obocznego w obrębie śródbrzusza i powłok jamy brzusznej – zespół Cruveilhier-Baumgartena. W tych przypadkach wykonywanie pomiarów prędkości przepływu w głównym pniu żyły wrotnej jest bezcelowe (pomiary należy wykonywać w prawej gałęzi żyły wrotnej). Badanie Dopplerowskie pozwala na wykrycie przypadków odwrócenia kierunku przepływu w żyle wrotnej (występującego u ok. 4% chorych z marskością pozapalną), co ma podstawowe znaczenie przy planowanym leczeniu odbarczającym (Rycina 31). Możliwe są również pomiary kierunku i prędkości przepływu w poszczególnych rozgałęzieniach wątrobowych żyły wrotnej. Również zachowanie przepływów w tętnicy wątrobowej właściwej może dostarczać interesujących informacji – kompensacyjny wzrost przepływu jest widoczny u około 50% chorych z klinicznie zaznaczonym nadciśnieniem wrotnym (marskość wątroby stadium B wg Childa), u około 30% pacjentów nie stwierdza się kom-



Rycina 31. USG. Badanie Dopplerowskie wątroby. a) odwrócenie kierunku przepływu w żyle wrotnej, b) kompensacyjny wzrost przepływu w tętnicy wątrobowej



Rycina 32. USG. Marskość wątroby. a) zmiany miąższowe, ascites, b) zwolnienie przepływu w prawej gałęzi żyły wrotnej, c) zmniejszenie przepływu + wzrost oporów przepływu w tętnicy wątrobowej właściwej, d) rekanalizacja żyły pępkowej, e) naczynia krążenia obocznego w obrębie nadbrzusza

pensacyjnego wzrostu przepływu tętniczego, wreszcie w ok. 20% przypadków spadkowi przepływu wrotnego towarzyszy spadek przepływu przez tętnicę wątrobową. Tłumaczy to poważne komplikacje występujące u części chorych po leczeniu odbarczającym (Rycina 32).

Zarówno badania obrazowe, jak i barwny Doppler pozwalają na uwidocznienie naczyń krążenia obocznego w obrębie nadbrzusza i śródbrzusza, naczyń krążenia obocznego w przestrzeni zaotrzewnowej (żyły Retziusa) i innych połączeń wrotno-systemowych. Stwierdzenie obecności wolnego płynu w jamie otrzewnej i pomiary wielkości śledziony należą do podstawowych elementów badania USG jamy brzusznej.

Osobnym zagadnieniem jest rozpoznawanie zakrzepicy żyły wrotnej. We wczesnej fazie żyła wrotna ulega poszerzeniu, wypełniona jest hipoechogenicznym materiałem – skrzepliną, w przypadkach skrzepliny przyściennej barwny Doppler pozwala na uwidocznienie ubytków koloru w świetle naczynia. W miarę upływu czasu echogeniczność skrzepliny wzrasta (na skutek jej włóknienia), średnica naczynia stopniowo maleje, aż do zupełnego zaniku. W części przypadków we wnęce wątroby rozwijają się wyraźne naczynia krążenia obocznego o wyglądzie przypominającym niekiedy kiść winogron – jamistość żyły wrotnej.

Obraz długotrwałej zakrzepicy żyły wrotnej jest szczególnie często spotykany u dzieci z nadciśnieniem wrotnym, u których po urodzeniu wykonywano cewnikowanie żył w celu transfuzji wymiennej.

W atrezji dróg żółciowych w badaniu USG brak jest uwidocznienia zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (a przy zmianach obejmujących drogi wewnątrzwątrobowe i pęcherzyka żółciowego). U niemowląt występuje hepatomegalia, częsta jest polisplenia. Dobre wyniki daje scyntygrafia dynamiczna wątroby wykazująca brak pasażu izotopu do przewodu pokarmowego, nowe prace wykazują dużą przydatność badania MR.

Badania naczyniowe kiedyś szeroko wykorzystywane nie mają obecnie większego zastosowania klinicznego poza wybranymi przypadkami.

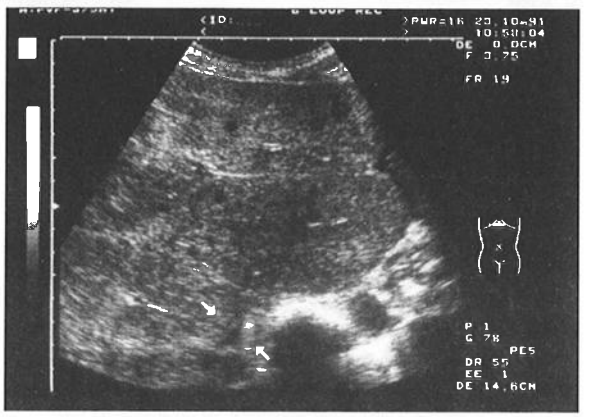
Rycina 33. KT. Zakrzepica żyły wrotnej. W fazie wrotnej po podaniu kontrastu brak wzmocnienia w rzucie żyły wrotnej.

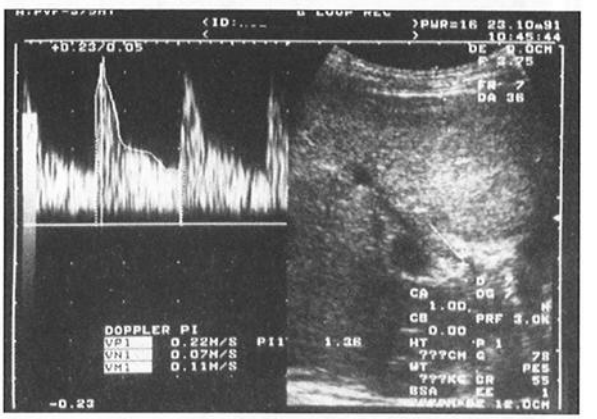
Tomografia komputerowa pozwala podobnie jak USG na dokładne określenie większości zmian związanych z nadciśnieniem wrotnym. Ze względu na dokładną lokalizację anatomiczną uwidocznionych zmian patologicznych oraz możliwość wykrywania współistniejących zmian jest przez większość klinicystów uważana za najdokładniejszą metodę badania przy podejrzeniu nadciśnienia wrotnego. W ocenie autora powinna być uzupełniana badaniem Dopplerowskim przepływów we wszystkich strukturach wątrobowych (Rycina 33).

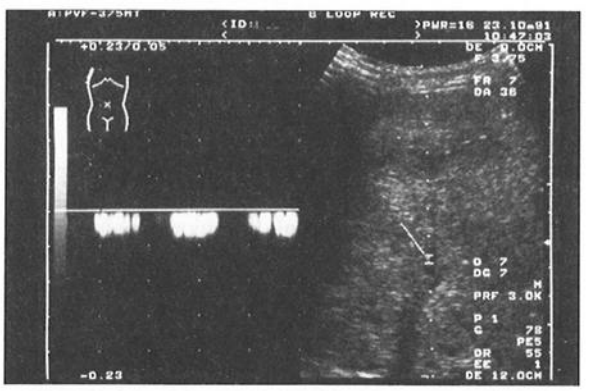
Badanie rezonansu magnetycznego nie odgrywa istotniejszej roli w diagnostyce nadciśnienia wrotnego.

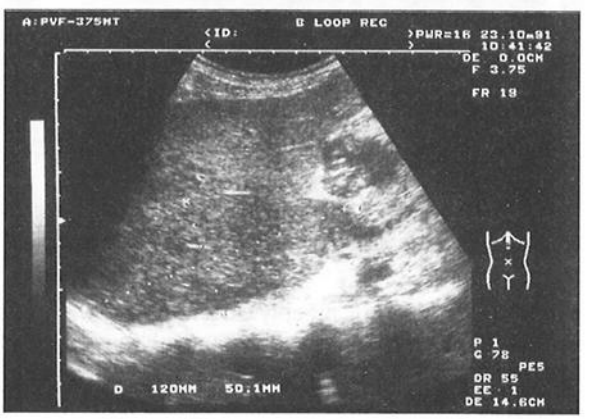
Zespół Budd-Chiari

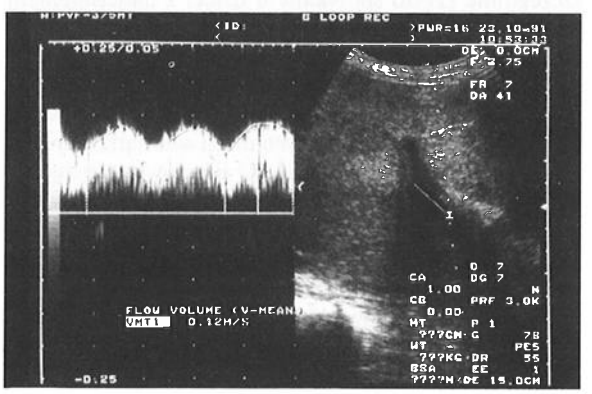
Jest to rzadki zespół zmian klinicznych związanych z częściowym lub całkowitym zamknięciem odpływu z żył wątrobowych lub wątrobowej części żyły głównej











Rycina 34. USG. Zespół Budd-Chiari. a) zablokowanie odpływu z żył wątrobowych, b) śladowy przepływ + skrzeplina w żyle wątrobowej prawej, c) zwolnienie przepływu w żyle wrotnej, d) wyraźne zmniejszenie przepływu w tętnicy wątrobowej, e) powiększenie do 12 cm płata ogoniastego.

dolnej, powodujący utrudnienie odpływu krwi z wątroby. Do częściej występujących przyczyn wywołujących należą: czerwienica prawdziwa, zespoły mieloproliferacyjne, anemia sierpowata, ciąża i okres okołoporodowy, doustne środki antykoncepcyjne, estrogeny, ostre nadużywanie alkoholu, urazy, guzy okolicy spływu żylnego, wrodzone przegrody w żyłach wątrobowych i żyle głównej dolnej w okolicy spływu żylnego i inne. Objawami są bolesna hepatomegalia, ascites, postępująca niewydolność wątroby, rozwijające się nadciśnienie wrotne z jego konsekwencjami – splenomegalią, krwawieniami z żylaków przełyku, może występować żółtaczka.

Badania obrazowe

W badaniu USG widoczna jest powiększona wątroba o miernie podwyższonej echogeniczności z „zatarciem" struktury odbić tkankowych oraz brakiem uchwytnego przepływu w żyłach wątrobowych w badaniu Dopplerowskim. Znacznemu powiększeniu ulega płat ogoniasty (z którego drobne naczynia odprowadzają krew bezpośrednio do żyły głównej dolnej poza spływem żylnym) (Rycina 34).

Zespołowi często towarzyszy zakrzepica żyły wrotnej lub odwrócenie kierunku przepływu w jej obrębie – oba zjawiska są łatwo rozpoznawalne przez USG.

Tomografia komputerowa pozwala na uzyskanie obrazów patognomonicznych dla zakrzepicy żył wątrobowych – po dożylnym podaniu kontrastu w fazie tętniczej i wrotnej występuje wzmocnienie dotyczące centralnych części miąższu wątroby – w częściach obwodowych ze względu na brak odpływu krwi również jej napływ jest znacznie upośledzony. W fazie wyrównania obserwuje się zanik różnic wysycenia kontrastem miąższu wątroby. Badanie naczyniowe pozwala na uwidocznienie zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych. Podobne zmiany obserwowane są w badaniu MR z użyciem kontrastów paramagnetycznych (Rycina 35).

Tętniaki i przetoki tętniczo-żylne

Tętniaki tętnicy wątrobowej stanowią ok. 20% tętniaków narządów trzewnych, występując dwukrotnie częściej u mężczyzn. Około 65% zmian występuje w tętnicy wątrobowej wspólnej i właściwej, 30% w prawej gałęzi tętnicy wątrobowej, a tylko 4% w lewej.

Pseudotętniaki są najczęściej pochodzenia pourazowego, bądź jatrogennego.

Ponieważ bardzo często dochodzi do pęknięć tętniaków z poważnymi konsekwencjami klinicznymi badania diagnostyczne odgrywają dużą rolę w ich ocenie.

Badania obrazowe

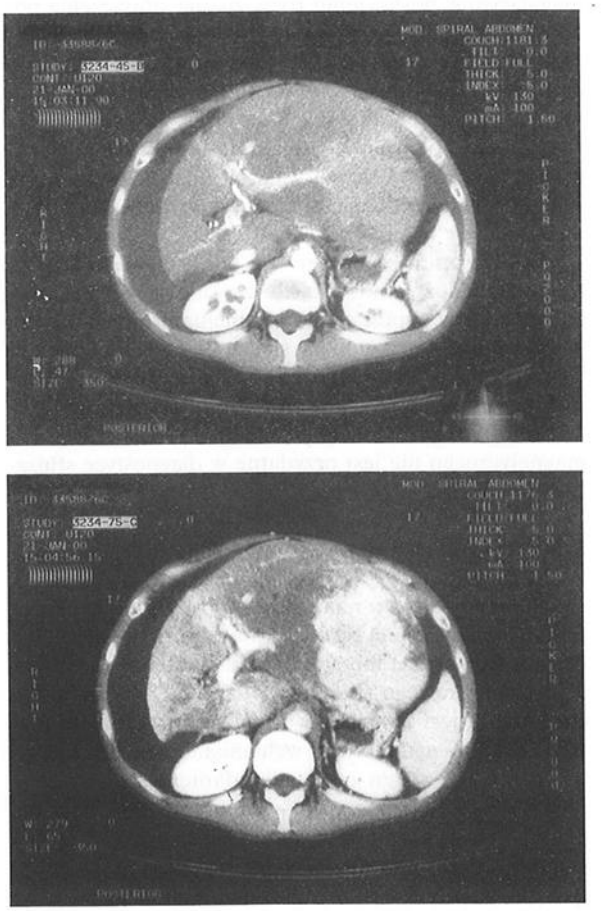
W badaniu USG widoczne są w rzucie głównych pni tętnicy wątrobowej typowe poszerzenia naczyń z charakterystycznym spektrum przepływu w ich obrębie. Badanie pozwala na ocenę wymiarów tętniaka, obecności skrzeplin w jego wnętrzu, nie pozwala jednak, szczególnie przy wewnątrzwątrobowym umiejscowieniu dokładnie określić w której gałęzi tętnicy znajduje się zmiana. Badaniem z wyboru jest wykonanie arteriografii, która poza zaletą dokładnej lokalizacji tętniaka/pseudotętniaka może być użyta jako metoda lecznicza. Tomografia komputerowa po dożylnym podaniu kontrastu również precyzyjnie diagnozuje wielkość i umiejscowienie tętniaków.

Przetoki tętniczo-wrotne i tętniczo-żylne

W większości przypadków są to zmiany jatrogenne związane z zabiegami za miąższu wątroby, przy czym częściej występują połączenia tętniczo-wrotne. Częstość występowania przetok po biopsji gruboigłowej wątroby wynosi ok. 5% natomiast po drenażu przezskórnym dróg żółciowych może sięgać 26%.

Obrazowanie

W badaniu Dopplerowskim widoczny jest wyraźnie turbulentny przepływ w obrębie przetoki. Pomiary ilościowe przepływu w naczyniu odprowadzającym, jakkolwiek obciążone dużym błędem technicznym (± 20%), dają przybliżony obraz ilości krwi przedostającej się przez przetokę. W rzadkich przypadkach większych przetok mogą występować objawy nadciśnienia wrotnego. Przy dużych przetokach można obserwować zjawisko odwracania kierunku przepływu w tętnicy krezkowej górnej. Niewielkie i średniej wielkości przetoki mogą



Rycina 35. KT. Zespół Budd-Chiari. a) faza tętnicza, b) faza wrotna/miąższowa, widoczne jest nierównomierne ukrwienie miąższu wątroby

być leczone zachowawczo embolizacją w czasie arteriografii, większe zmiany (dające objawy kardiologiczne) wymagają najczęściej interwencji chirurgicznej.

Schorzenia miąższowe wątroby

Stłuszczenie wątroby

Jest związane z nadmiernym gromadzeniem trójglicerydów w hepatocytach, spowodowanym wieloma czynnikami od nadmiernej podaży pokarmów, poprzez cukrzycę i uszkodzenie alkoholowe wątroby, mukowiscydozę, do uszkodzeń polekowych.

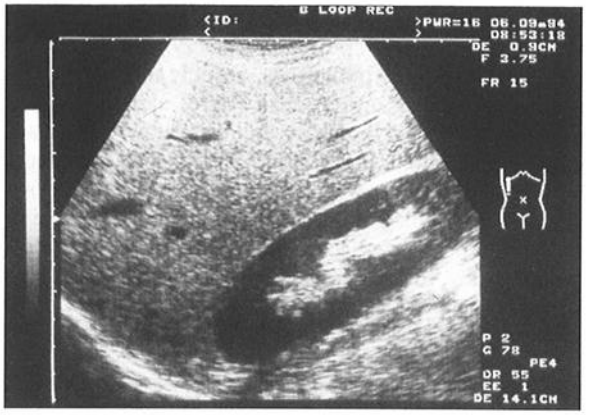
Obrazowanie

W badaniu USG przy miernie zaawansowanych zmianach wątroba nie jest wyraźniej powiększona, jej echogeniczność wzrasta, przy zachowanej prawidłowej średnicy naczyń żylnych. W badaniu Dopplerowskim nie stwierdza się zaburzeń przepływu w naczyniach wątrobowych. W zaawansowanym stłuszczeniu miąższu wątroby widoczna jest wyraźna hepatomegalia, niekiedy z elementami włóknienia, powodująca gorsze uwidocznienie najniżej położonych części miąższu. W badaniu Dopplerowskim widoczne są zaburzenia spektrum przepływu w żyłach wątrobowych. Istotnym zjawiskiem pomagającym w postawieniu rozpoznania stłuszczenia pokarmowego jest występowanie w okolicy wnęki wątroby, bądź loży pęcherzyka żółciowego ognisk braku stłuszczenia miąższu – związane jest to z brakiem unaczynienia wrotnego tych okolic – brak dopływu krwi bogatej w składniki pokarmowe powoduje brak występowania w hepatocytach większych wakuoli tłuszczowych, a tym samym mniejsze odbicia fal USG od tych struktur (Rycina 36).

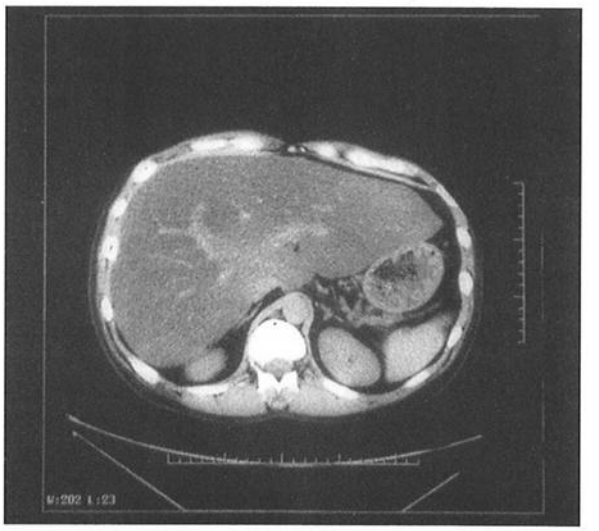
W tomografii komputerowej bez wzmocnienia kontrastowego można mówić o stłuszczeniu wątroby w przypadkach kiedy współczynnik osłabienia promieniowania w wątrobie jest niższy niż w śledzionie, jeżeli różnica ta wynosi powyżej 25 HU można rozpoznawać stłuszczenie wątroby z bardzo wysokim prawdopodobieństwem prawidłowego rozpoznania (Rycina 37). Badanie rezonansu magnetycznego nie jest przydatne w diagnostyce stłuszczenia wątroby.

Odkładanie żelaza w wątrobie

Nadmiar żelaza w miąższu wątroby może być spowodowany odkładaniem się jego związków w hepatocytach (hemochromatoza) lub w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego (hemosyderoza). Pierwotna hemochromatoza jest związana w wrodzonym defektem metabolicznym – nadmiernym wchłanianiem żelaza z przewodu pokarmowego oraz odkładaniem się ferrytyny i hemosyderyny w narządach – sercu, wątrobie, trzustce, przewodzie pokarmowym, narządach wydzielania wewnętrznego. Wtórna hemochromatoza występuje u chorych z marskością wątroby, nasiloną hemolizą oraz jako powikłanie zespoleń wrotno-czczych. Natomiast hemosyderoza jest zwykle związana z leczeniem licznymi przetoczeniami krwi, objawy kliniczne są łagodniejsze



Rycina 36. USG. Stłuszczenie miąższu wątroby – wyraźne podwyższenie echogeniczności miąższu.

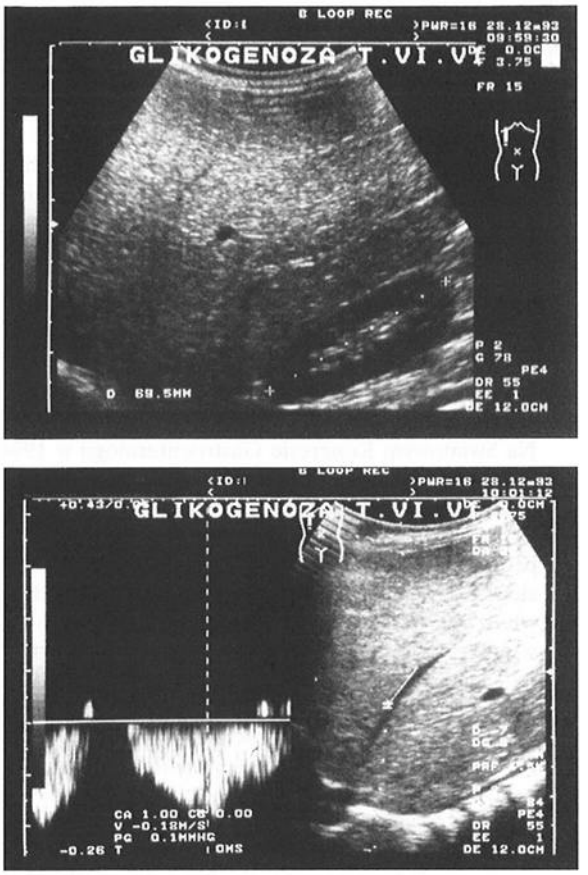


Rycina 37. KT. Stłuszczenie miąższu wątroby. W badaniu bezkontrastowym współczynnik osłabienia promieniowania w wątrobie wyraźnie niższy niż w naczyniach wątrobowych i śledzionie

niż w przypadkach hemochromatozy, zmiany są również obecne w śledzionie.

Obrazowanie

W badaniu USG w niepowikłanych przypadkach nie obserwuje się zwykle odchyleń od normy. W tomografii komputerowej bez kontrastu widoczny jest wzrost współczynnika pochłaniania promieniowania, z wyraźniejszym zaznaczeniem niewzmocnionych naczyń. Wzrost współczynnika promieniowania 70–80 HU przemawia za nadmiarem gromadzenia żelaza w wątrobie (podobny obraz występuje również przy nadmiernym gromadzeniu glikogenu i miedzi). Badanie rezonansu magnetycznego jest wysoce specyficzne ze względu na paramagnetyczny efekt działania żelaza co powoduje wyraźne skrócenie czasu relaksacji T_2 – co powoduje wyraźne zmniejszenie sygnału w obrazach T_2 zależnych. Ponieważ hemosyderoza jest ograniczona do miąższu wątroby, natomiast pierwotna hemochromatoza dotyczy



Rycina 38. USG. Choroba spichrzeniowa wątroby. a) wątroba powiększona o podwyższonej echogeniczności, b) zaburzenia spektrum przepływu żylnego

licznych narządów rozległość zmian pozwala na różnicowanie dwóch jednostek chorobowych.

Choroba Wilsona

Jest to dziedziczna autosomalna wada recesywna polegająca na utrudnieniu wydalania miedzi z wątroby do dróg żółciowych – jej nadmiar gromadzi się w miąższu wątroby i OUN. Zmiany prowadzą do zapalenia wątroby przechodzącego w jej marskość. W niezaawansowanych zmianach klinicznych badania diagnostyczne nie dają obrazów (wątroby) pozwalających na postawienie rozpoznania.

Spichrzenie glikogenu

Szereg zaburzeń genetycznych powoduje nadmierne gromadzenie glikogenu w hepatocytach, prowadzące do rozwoju marskości. W badaniach obrazowych dominują obrazy zbliżone do stłuszczenia wątroby (Rycina 38).

Choroba Van Gierke (typ Ia nadmiernego gromadzenia glikogenu) – najczęściej występująca jest wywołana brakiem glukozo-6-fosfatazy. Wątroba powiększa się we wczesnym okresie życia. W zależności od stopnia nasilenia zmian marskich w obrazach dominuje stłuszczenie lub włóknienie. U około 40% chorych występują gruczolaki wątroby mające tendencję do przechodzenia w zmiany złośliwe. Często występuje HCC.

Choroba Gauchera jest spowodowana brakiem enzymu glukocerebrozydazy, co powoduje między innymi odkładanie się w makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby, również prowadząc do marskości wątroby.

Amyloidoza jest związana z odkładaniem w różnych tkankach materiałów białkowych. Może dochodzić do gromadzenia protein w komórkach miąższu wątroby. Prowadzi to do jej powiększenia. W badaniu USG echogeniczność wątroby jest nierównomiernie podwyższona z powodu niejednorodnego gromadzenia amyloidów w poszczególnych zrazikach i segmentach. W KT współczynnik atenuacji tkankowej wątroby i śledziony jest obniżony. Po podaniu kontrastu wzmocnienie jest również nierównomierne z obrazem sugerującym obecność mas guzowatych. Nie ma jednak modelowania struktur naczyniowych (podobnie jak w stłuszczeniu). Natomiast w badaniu rezonansu magnetycznego wątroby nie stwierdza się obecności zmian sygnału.

Wirusowe zapalenie wątroby

Przy obecnym stanie wiedzy nie stwierdza się istotnych różnic w obrazie morfologicznym wątroby obserwowanym w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby wywołanym przez różne wirusy. Dochodzi do ogniskowego zatarcia beleczkowej struktury wątroby, komórki wątrobowe o chaotycznym układzie wykazują zwyrodnienie balonowate i kwasochłonne, jądra wielu komórek obrzmiewają, w niektórych stwierdza się występowanie wodniczek. W środkowej części zraziков występują obszary martwicy rozpływnej i skrzepowej, zwracają uwagę nacieki z limfocytów i makrofagów, głównie w przestrzeniach bramno-żółciowych, a także wokół żył środkowych w miejscach obumarłych hepatocytów. Stwierdza się wyraźne powiększenie i rozplem komórek gwiaździstych. W zrębie włóknistym widoczne są jedynie niewielkie zmiany grubości i układu włókien siateczki. W postaci klasycznej uszkodzenie nie obejmuje równomiernie wszystkich hepatocytów – jedne z nich ulegają martwicy, inne są niemal zupełnie niezmienione, w jeszcze innych występuje zwyrodnienie balonowate o różnym stopniu nasilenia zmian. Taki obraz występuje w początkowych stadiach zapalenia. W miarę upływu czasu opisywane zmiany ustępują – najszybciej regenerują się komórki miąższu, potem do normy wracają komórki gwiaździste, najdłużej utrzymują się nacieki zapalne w przestrzeniach bramno-żółciowych. Powrót do normy następuje po 6–12 tygodniach. Inne postacie ostrego WZW jak zapalenie nadostre z rozległą martwicą (*hepatitis fulminans*), zapalenie bez całkowitego ustąpienia zmian i zapalenie podostre z martwicą submasywną różnią się od postaci klasycznej stopniem nasilenia zmian (i rokowaniem).

Dawna klasyfikacja histopatolgiczna przewlekłych zapaleń wątroby obejmowała podział zmian zapalnych na przewlekłe przetrwałe – *hepatitis chronica persistens*, które charakteryzuje się obecnością w przestrzeniach bramnych nacieków zapalnych, nie przekraczających blaszki granicznej zrazika oraz przewlekłe aktywne – *hepatitis chronica activa* charakteryzujące się obecnością w przestrzeniach bramnych nacieków zapalnych wnika-

jących w głąb zrazika, przekraczających blaszkę graniczną, z tzw. martwicą kęsową (martwica hepatocytów na granicy zrazika i przestrzeni bramnej lub mostka włóknistego. Wkrótce jednak zwrócono uwagę na znaczenie zmian wewnątrzzrazikowych, szczególnie na martwicą mostową jako ważny czynnik zmian przewlekle zapalnych w kierunku przebudowy marskiej. Obecnie stosowany jest system punktacji zmian wg Knodella oparty na czterech podstawowych komponentach:

1. martwica okołobramna z martwicą kęsową lub bez niej (0–10 pkt)
2. zmiany degeneracyjne hepatocytów i martwica ogniskowa wewnątrzzrazikowa (0–4 pkt.)
3. nacieki zapalne w przestrzeniach bramnych (0–4 pkt)
4. włóknienie (0–4 pkt)

Obraz morfologiczny przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem B i C jest podobny, częstsze epizody martwicy wewnątrzzrazikowej w infekcji HCV szybciej doprowadzają do przebudowy marskiej niż dzieje się to w przypadku infekcji HBV. W 1/3 chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C nie stwierdza się podwyższenia poziomu transaminaz.

Marskość wątroby stanowi nieodwracalne stadium przewlekłego zapalenia wątroby. Według klasycznej definicji Laennec'a z 1826 roku charakteryzuje się ona występowaniem włóknienia oraz guzków regeneracyjnych zastępujących prawidłowy miąższ wątroby. Rozwój marskości jest związany z uszkodzeniem wątroby przez różnorodne czynniki – alkohol, zmiany zapalne, cholestazy, choroby metaboliczne, leki, pasożyty i inne.

W Polsce większość przypadków marskości jest pochodzenia pozapalnego (w USA 75% przypadków to marskość poalkoholowa). U około 10% pacjentów z ostrym WZW typu B choroba postępuje do fazy przewlekłej, w której u 1/3 chorych dochodzi do rozwoju marskości pozapalnej, najczęściej w ciągu 2–5 lat od początku infekcji. W przypadkach WZW typu C przewlekłe zapalenie występuje u większości chorych (65–85%), w 20–50% prowadząc do marskości po około 20 latach.

Obrazy morfologiczne pozwalają na podział marskości na dwie grupy – **mikroguzkową,** w której guzki regeneracyjne o zbliżonej średnicy, nie przekraczającej 3 mm występują u chorych z przewlekłym alkoholizmem, cholestazami, hemochromatozą i zaburzeniami odpływu z żył wątrobowych, oraz **makroguzkową,** która jest związana przede wszystkim z przewlekłymi stanami zapalnymi wątroby, występuje ponadto w chorobie Wilsona, niedoborze alfa-1-antytrypsyny oraz jako zejście marskości mikroguzkowej.

Obrazy patologiczne pozwalają na podział marskosci na wrotną, pomartwiczą (pozapalną), żółciową i sercową.

Marskość wrotna – poalkoholowa, mikroguzkowa, żywieniowa. Wątroba jest zwykle powiększona waży 1500–2000 g, jej powierzchnia jest pokryta drobnymi guzkami do 5 mm. Często ze zmianami marskimi współistnieje stłuszczenie wątroby.

Marskość pomartwicza – pozapalna marskość guboguzkowa charakteryzuje się wątrobą o zmniejszonej objętości, z wyraźnymi zmianami bliznowatymi. szerokie pasma tkanki łącznej dzielą miąższ na różnej wielkości guzki regeneracyjne, których wielkość waha się od kilku mm do kilku cm. Wewnątrz blizn widoczne są nieprawidłowe rozgałęzienia naczyń wrotnych (za charakterystyczne uważane jest stwierdzenie wewnątrz blizny trzech lub więcej triad wrotnych).

Marskość żółciowa przypomina marskość wrotną, przy czym guzki są drobniejsze, o podobnej średnicy, natomiast w badaniu mikroskopowym blizny łącznotkankowe są grubsze, podobne do marskości pomartwiczej.

Marskość sercowa rozwija się przy przewlekłej niewydolności prawokomorowej serca w przebiegu zaciskającego zapalenia osierdzia lub niewydolności zastawki trójdzielnej. Obraz drobnych guzków przypomina marskość wrotną.

Na Światowym Kongresie Gastroenterologii w 1994 ustalono obowiązujący obecnie podział i terminologię nazewnictwa zmian ogniskowych.

1. Guzki regeneracyjne są tworzone przez ograniczoną proliferację komórek wątrobowych i ich podścieliska. Odczyn regeneracyjny zachodzi w wyniku odpowiedzi na podwyższony poziom czynnika wzrostu, w następstwie obniżonej masy prawidłowo funkcjonującego miąższu wątroby. Guzek marski to guzek regeneracyjny otoczony przez przegrody tkanki włóknistej. Guzki marskie można podzielić na jedno i wielozrazikowe w zależności od ilości zawartych w nich rozgałęzień naczyń wrotnych.
2. Ognisko dysplastyczne odnosi się do nagromadzenia hepatocytów o średnicy mniejszej niż 1 mm, z cechami dysplazji komórkowej, ale bez cech złośliwości. Zmiany często występują u chorych z marskością po zapaleniu wątroby wywołanym wirusami *hepatitis* B i C.
3. Guzek dysplastyczny ma średnicę większą niż 1 mm i wykazuje cechy dysplazji komórkowej. Synonimami są guzek hiperplastyczny, guzek makroregeneracyjny, hiperplazja gruczołowa, pseudoguz wątroby.

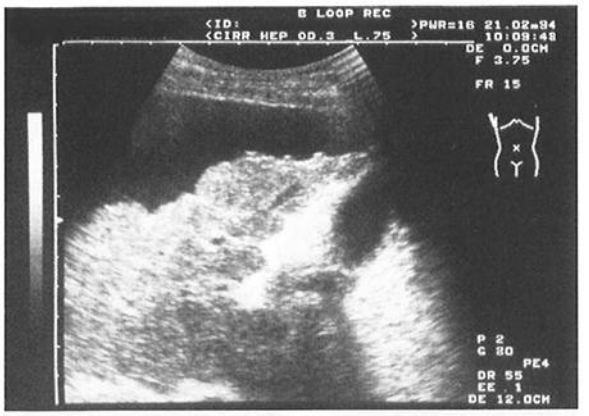
Rak wątroby może rozwijać się zarówno na podłożu guzków dysplastycznych, jak i niezależnie od nich.

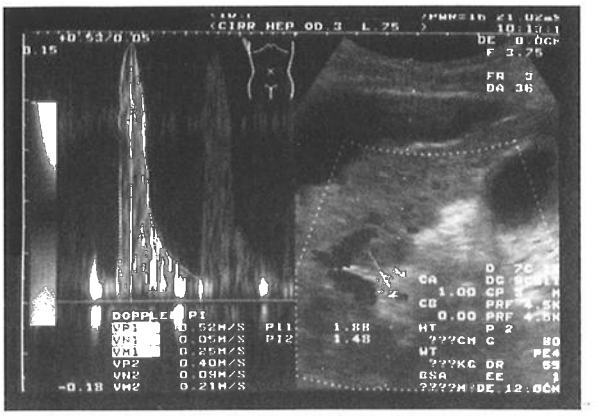
Obrazowanie

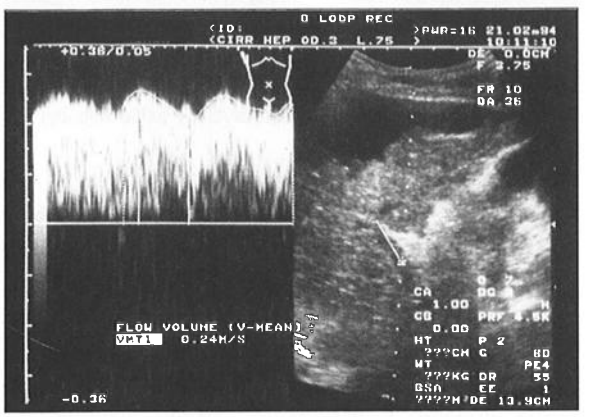
Ocenie podlega morfologiczna manifestacja stanu chorobowego, ocena naczyń wewnątrz i zewnątrzwątrobowych, ocena skutków nadciśnienia wrotnego oraz poszukiwanie raka wątroby.

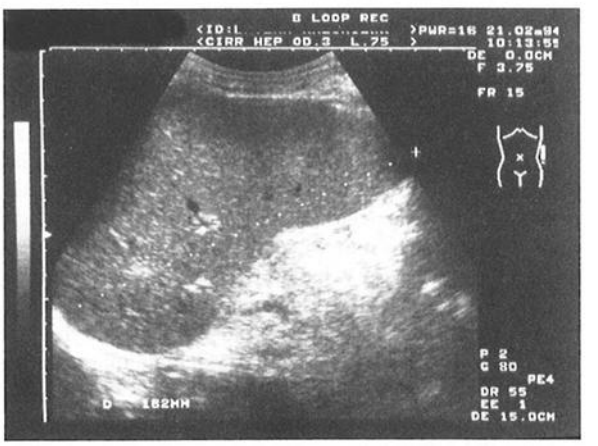
Badanie USG

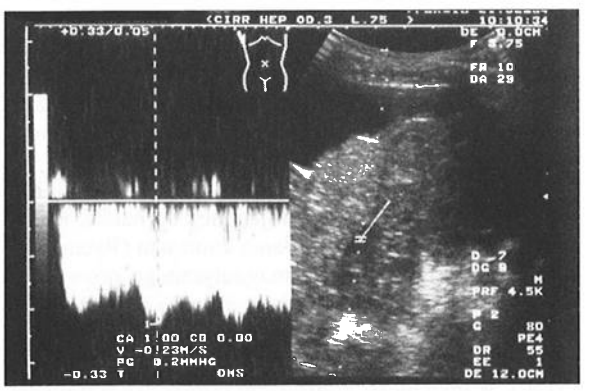
W ostym wirusowym zapaleniu wątroby widoczna jest hepatomegalia. Po początkowej fazie obniżenia echogeniczności wątroby, kiedy to wyraźniej zaznaczają się ściany rozgałęzień naczyniowych jej echogeniczność równomiernie wzrasta, przy wyraźniejszym obrzęku zmniejsza się średnica żył wątrobowych. We wnęce wątroby w ponad 2/3 przypadów widoczne są drobne odczynowe węzły chłonne. Cechą charakterystyczną jest wyraźne przekraczające często 10 mm pogrubienie ścian pęcherzyka żółciowego przy jednoczesnym zmniejszeniu objętości jego światła. Powiększeniu może ulegać śledziona. W badaniu Dopplerowskim przepływy w żyle











Rycina 39. USG. Marskość pozapalna wątroby. a) nierówna powierzchnia wątroby – guzki regeneracyjne, b) prawidłowy przepływ w żyle wrotnej, c) żyły wątrobowe wąskie z zaburzeniami spektrum przepływu, d) podwyższenie oporów przepływu w tętnicy wątrobowej, e) splenomegalia

wrotnej pozostają prawidłowe, w około połowie przypadków widoczne są zaburzenia spektrum przepływu w żyłach wątrobowych spowodowane nierównym napływem krwi do większych pni naczyniowych z różnych obszarów miąższu. Przepływ w tętnicy wątrobowej jest najczęściej podwyższony. Zmiany ustępują w czasie zdrowienia w ciągu kilku tygodni od początku choroby. Obrazowanie chorych z przewlekłymi zapaleniami wątroby daje szerokie spektrum obrazów w zależności od stopnia nasilenia zmian. U części pacjentów nie obserwuje się odchyleń od normy. Mniej nasilone zmiany miąższowe powodują niewielki, dość równomierny wzrost echogeniczności wątroby, w jej wnęce widoczne są w około połowie przypadków niewielkie węzły chłonne, śledziona może nie być powiększona. W badaniu Dopplerowskim w ponad połowie przypadków nie stwierdza się odchyleń od normy. Na szczególną uwagę zasługują chorzy, u których obok zmian miąższowych – nierównej echogeniczności wątroby, przerostu podścieliska, zmian wielkości wątroby i śledziony widoczne są: zmniejszenie prędkości przepływu w żyle wrotnej oraz zaburzenia spektrum przepływu w żyle wrotnej. Łączne występowanie tych objawów przemawia za aktywnymi postaciami zapalenia z nasilonym włóknieniem (i szybko rozwijającą się przebudową marską). Marskość pozapalna wątroby charakteryzuje się zróżnicowaną wielkością wątroby, nierówną jej echogenicznością z przerostem podścieliska (widoczną u ok. 80% badanych), przy obecności wolnego płynu w jamie otrzewnej na powierzchni wątroby obserwuje się nierównomierności – guzki regeneracyjne. W marskości poalkoholowej i żółciowej echogeniczność miąższu jest wyraźniej podwyższona, bardziej równomierna, wątroba jest najczęściej powiększona. Przepływ w żyle wrotnej zmniejsza się u około połowy badanych, spek-

trum przepływu żylnego wykazuje zaburzenia u 3/4 badanych. Zaburzenia przepływu tętniczego zostały omówione powyżej w części rozdziału poświęconemu nadciśnieniu wrotnemu (Rycina 39).

Tomografia komputerowa

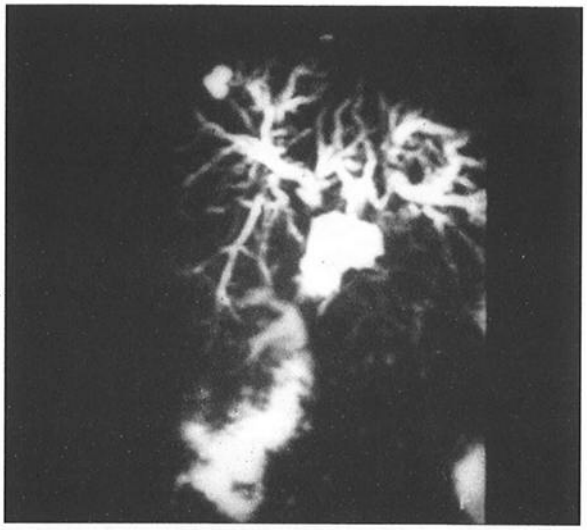
We wczesnych stadiach marskości wątroby obraz może nie wykazywać odchyleń od normy. W zaawansowanych stadiach choroby guzowata powierzchnia miąższu i jej heterogenność stają się wyraźniejsze. Na skutek zaniku prawego płata wątroby – segmenty 5–8 oraz przyśrodkowego segmentu płata lewego – segmenty 4a i 4b, oraz przerostu płata ogoniastego następuje zmiana stosunków anatomicznych. Stosunek szerokości płata ogoniastego do płata prawego powyżej 0,65 jest w 96% przypadków charakterystyczny dla marskości, w prawidłowej wątrobie wartość ta nie przekracza 0,37. Wzmocnienie kontrastowe w zaawansowanej marskości jest nierównomierne. Ze względu na akumulację żelaza w guzkach regeneracyjnych są one widoczne niekiedy jako obszary o wyższym współczynniku osłabienia promieniowania. W nadostrym zapaleniu wątroby ze względu na współistniejącą martwicę miąższu, włóknienie oraz odczyn regeneracyjny w badaniu przedkontrastowym widoczny jest położony zwykle w centralnej części wątroby martwiczy obszar o niskiej atenuacji z ogniskowymi obszarami o wyższym współczynniku pochłaniania promieniowania odpowiadającym regeneracji i włóknieniu. Zmiany mogą zanikać po wzmocnieniu kontrastowym. Tomografia komputerowa nie pozwala na różnicowanie niewielkich guzków dysplastycznych, zmian regeneracyjnych i niewielkich HCC. Zmiany dysplastyczne należy podejrzewać przy stwierdzeniu guzka ze zmianami satelitarnymi w sąsiedztwie. Współczesne badania wykazały, że unaczynienie od gałęzi żyły wrotnej dominuje w 96% zmian, podczas gdy 94% HCC jest unaczynionych głównie przez tętnicę wątrobową.

Rezonans magnetyczny

Prawidłowa wątroba ma w obrazach z przewagą T_1 intensywność sygnału podobna, lub nieco wyższą niż tkanka mięśniowa.

Jeżeli pacjent może wstrzymać na dłuższą chwilę oddech specjalne sekwencje sygnałów w obrazach z przewagą T_1 – (GRE) pozwalają na uzyskanie lepszej jakości obrazów w krótszym czasie (krótkie TE < 5 ms, TR (czas repetycji) wystarczające dla obrazowania całości wątroby w wieloprzekrojowej akwizycji > 100 ms oraz wysoki kąt przyłożenia (*flip angle*) wynoszący 80–90°). Pozwala to na odróżnienie wewnątrzkomórkowych wtrętów tłuszczowych i obrazowanie przesunięć chemicznych w zmianach ogniskowych wątroby – ogniskowym stłuszczeniu, ogniskowym braku stłuszczenia oraz stłuszczeniu wewnątrz guzów nowotworowych. W rozlanych schorzeniach wątroby możliwe jest na tej podstawie określanie stopnia stłuszczenia miąższu wątroby.

Obrazy z przewagą T_2 są otrzymywane przy dłuższych czasach TE (czas do echa) i TR (czas repetycji) niż obrazy T_1 zależne. Prawidłowa wątroba ma krótsze T_2 niż większość nowotworów – widoczna jest jako obszar o niskim-średnim sygnale. U chorych po wielokrotnych transfuzjach występuje zjawisko zmniejszenia sygnału z miąższu wątroby i śledziony ze względu na magnetyczne właściwości nadmiaru żelaza gromadzonego przez oba narządy – co pozwala na rozpoznawanie hemosyderozy i hemochromatozy. Nowsze sposoby uzyskiwania obrazów T_2 zależnych – szybka akwizycja ze wzmocnieniem relaksacji określane jako fast spin/echo – FSE lub turbo spin/echo dają wyraźniejszy sygnał od tkanki tłuszczowej zmniejszając efekt oddziaływania żelaza i innych metali. Wzmocnienie gradientów pozwala na obrazowanie całej wątroby w czasie jednego/dwóch wdechów.



Rycina 40. MR. Obrazowanie dróg żółciowych (+ torbiel wątroby) płaszczyzna czołowa.

Istnieje szereg coraz szerzej wykorzystywanych metod optymalizujących czasy rejestracji sygnałów, ich sekwencje oraz sposoby podawania kontrastu (Rycina 40).

Angiografia rezonansu magnetycznego pozwala na obrazowanie płynącej krwi jako sygnału o wysokiej intensywności. Dla obrazowania wątroby stosuje się najczęściej dwuwymiarowe sekwencje czasu przejścia (TOF). Wzmocnione kontrastem obrazy GRE pozwalają na uwidocznienie i diagnostykę większości schorzeń naczyń wątroby – zakrzepicę żyły wrotnej, żylaków w nadciśnieniu wrotnym, anomalie naczyniowe, tętniaki, przetoki tętniczo wrotne i żylne itp. Badanie naczyń jest również szeroko stosowane u pacjentów po przeszczepach wątroby oraz operacjach odbarczających przy nadciśnieniu wrotnym.

Badania obrazowe wątroby są dynamicznie rozwijającą się dziedziną diagnostyki, umożliwiając stawianie coraz dokładniejszych rozpoznań. Łączne ich stosowanie pozwala na uniknięcie większości pułapek związanych z niejednoznacznościami obrazów. Podstawowe znaczenie ma jednak jak najściślejsza współpraca pomiędzy lekarzami zajmującymi się diagnostyką obrazową i klinicystami. Znajomość stanu pacjenta, przebytych chorób oraz aktualnych dolegliwości są najważniejszym czynnikiem umożliwiającym postawienie prawidłowego rozpoznania.

Zakażenia wirusami hepatotropowymi

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Do grupy wirusów pierwotnie hepatotropowych należy dotychczas 7 wirusów, aczkolwiek znaczenie kliniczne dwóch ostatnio odkrytych wymaga dalszych badań. Należą do nich wirusy: wirusowego zapalenia wątroby typu A (HAV – Hepatitis A Virus), wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – Hepatitis B Virus), wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV – Hepatitis C Virus), wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV – Hepatitis Delta/D Virus), wirusowego zapalenia wątroby typu E (HEV – Hepatitis E Virus), wirusowego zapalenia wątroby typu G (HGV – Hepatitis G Virus) oraz TTV (Transfusion Transmitted Virus).

W połowie 1999 roku ukazały się doniesienia o odkryciu kolejnego wirusa o właściwościach hepatotropowych przenoszonego drogą krwi. Wirus, który wstępnie został oznaczony inicjałami pacjenta (**S.E.N.**) został wykryty przez lekarzy włoskich pracujących pod kierunkiem dr M. Primi. Początkowo wykrywano go szczególnie często u chorych na AIDS. Gdy okazało się, że występuje on w surowicach pacjentów z nie-A, nie-E hepatitis (80% badanych) pojawiły się sugestie, iż może być kolejnym wirusem hepatotropowym. Wskazuje się, iż mimo dokonanego postępu w rozpoznawaniu etiologii wirusowych zapaleń wątroby, 5–10% ostrych, sporadycznych oraz 25% przewlekłych zapaleń wątroby pozostaje kryptogennymi, niezależnie od stosowanych technik diagnostycznych. Czy S.E.N.-V wypełni brakującą lukę pokaże najbliższa przyszłość.

Komórkami docelowymi dla wirusów wywołujących zapalenia wątroby są hepatocyty. Najważniejsze znaczenie w patologii ludzkiej mają wirusy HBV i HCV ze względu na występowanie w ich historii naturalnej przewlekłych następstw chorobowych z marskością wątroby oraz rakiem pierwotnym wątroby włącznie.

Szacuje się, że ponad 2 miliardy ludzi na świecie zostało zakażonych HBV. Spośród nich około 400 tysięcy jest zakażonych przewlekle.

Wskazuje się, iż liczba ludzi zakażonych HCV na świecie sięga około 150 milionów, aczkolwiek jest prawdopodobne, że jest ona zaniżona. Społeczne koszty zakażeń HCV są bardzo wysokie, gdyż tzw. przewlekłymi nosicielami HCV staje się około 60–80% zakażonych. Spośród nich wywodzą się wysokie odsetki przypadków marskości i raka pierwotnego wątroby. Problem ten narasta. W Japonii w ciągu ostatnich 20 lat współczynnik śmiertelności na choroby etiologii HCV wzrósł 3,5-krotnie.

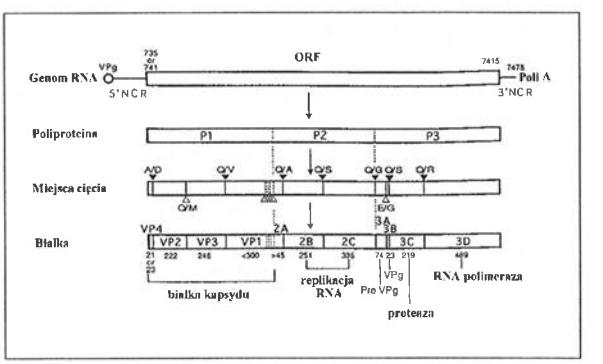
Poważne konsekwencje kliniczne zakażeń HBV i HCV czyli przewlekłe zapalenia wątroby, marskość wątroby oraz pierwotny rak wątroby stanowią znaczącą przyczynę zarówno absencji w pracy i określonych skutków ekonomicznych, jak i zgonów. Wirusy te uznano za karcynogeny klasy I. Ze względu na częstość, występowanie we wszystkich grupach wiekowych oraz konsekwencje kliniczne przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby uznano w niektórych krajach za choroby społeczne.

Wirusy HAV i HEV, aczkolwiek niekiedy śmiertelne dla człowieka mają mniejsze znaczenie, gdyż nie prowadzą do przewlekłych następstw chorobowych. Wirus HDV jest ściśle uzależniony od zakażeń HBV, stąd sukcesy w zwalczaniu tych ostatnich niemal bezpośrednio rzutują na sytuację epidemiczną zakażeń HDV. Wirusy HGV i TTV szerzące się drogą krwiopochodną wymagają dalszych badań epidemiologicznych i klinicznych.

Charakterystyka wirusów hepatotropowych

Wirus zapalenia wątroby typu A (HAV – Hepatitis A Virus)

HAV jest wirusem o średnicy 27–32 nm. Zaliczony został do rodziny Picornaviridae jako enterowirus typu 72. Tworzy on rodzaj Hepatovirus, do którego należy również małpi wirus zapalenia wątroby typu A. Cząstki HAV i jego antygeny występują tylko w cytoplazmie zakażonych komórek. Wirion ma budowę ikosahedralną, nie posiada osłonki. Zawiera jednoniciowy RNA złożony z 7478 nukleotydów. Sekwencje nukleotydowe HAV-RNA wykazują organizację charakterystyczną dla wirusów Picorna – w końcu 5' za fragmentem nietranslacyjnym (UTR) znajduje się otwarta ramka odczytu (ORF), kodująca poliproteinę (2227 aminokwasów), z której powstają białka strukturalne i niestrukturalne wirusa. Występują w niej regiony P1, P2, P3. P1 koduje białka strukturalne i kapsydu (VP4, VP3, VP2 i VP1), regiony P2 i P3 kodują białka niestrukturalne, odpowiednio 2A, 2B, 2C i 3A, 3B, 3C i 3D.

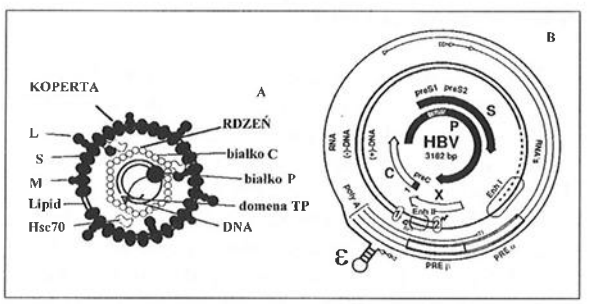


Rycina 1. Struktura genomu HAV i kodowanie białka.

W końcu 3' region UTR jest krótszy. Białka kapsydu złożone są z 4 polipeptydów: VP1, VP2, VP3 i VP4. Przeciwciała neutralizujące rozpoznają epitopy głównie VP1 i VP2. Badania sekwencji nukleotydów genomów HAV z różnych stron świata pozwoliły na wykrycie 4 genotypów oraz 20 szczepów HAV [21,34,39,44].

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV – Hepatitis B Virus)

HBV należy do Hepadnaviridae, rodzaju Orthohepadnavirus. Składa się z płaszcza i nukleokapsydu. Zawiera częściowo dwuniciowy, kulisty DNA z jedną nicią niekompletną. Wirion HBV nazywany cząstką Dane'a ma średnicę około 42 nm, kształt okrągły. Genom HBV złożony jest z 3220 par zasad o stałej długości w nici długiej (L–) i 1700–2800 zasad w nici krótkiej (S+) o zmiennej długości. W jądrze zakażonej komórki nić krótka jest nadbudowywana do długości nici długiej. Płaszcz zawiera antygen powierzchniowy HBsAg oraz receptor dla albuminy spolimeryzowanej (pAR), za pośrednictwem którego prawdopodobnie HBV ulega internalizacji do komórek wątrobowych. Białka powierzchniowe HBV zawierają epitopy dla limfocytów B, T, co przesądza o ich udziale w odpowiedzi immunologicznej. Transkrypcję kontrolują elementy DR1 i DR2 [1].



Rycina 2. Budowa wirionu i organizacja genomu HBV.

W obrębie 4 otwartych ramek odczytu (ORF) znajdują się geny kodujące białka S, C, X i P. W obrębie nukleokapsydu występują antygeny HBc i HBe, polimeraza DNA, kinaza oraz HBV-DNA. Zidentyfikowano geny kodujące poszczególne produkty wirusa. Gen pre-S koduje receptor albuminowy pAR, gen S – HBsAg, gen C – HBeAg/HBcAg, gen P – polimerazę DNA. Białko kodowane przez gen pre-S jest szczególnie immunogenne. Prawdopodobnie gen pre-S reguluje sekrecję HBsAg. Gen pre-S2 koduje miejsce wiązania się pAR z hepatocytem, stąd przeciwciała blokujące anty-pre-S2 mogą mieć znaczenie w eliminacji HBV.

HBcAg będący odpowiednikiem białka rdzeniowego jest zawsze elementem struktury wirionu; nie występuje izolowany w surowicy. Innym białkiem rdzeniowym jest polipeptyd oznaczony jako HBeAg kodowany w regionie pre-C. Jeszcze do niedawna uważano, iż wykładnikami zakaźności osoby zakażonej HBV są cząstki Dane'a, HBV-DNA lub polimeraza DNA oraz HBeAg. Obecnie wiadomo, że obecność HBeAg może nie oznaczać zakażenia (przechodzi przez łożysko), a jego brak nie przesądza o nieobecności zakażenia (mutanty). Białko kodowane w regionie X jest odpowiedzialne za aktywację transkrypcji, szczególnie często wykrywa się je u chorych na pierwotnego raka wątroby. Mutacje w regionie X zmieniają funkcje promotora rdzeniowego i elementu wzmacniającego drugiego (EnhII). Są one zlokalizowane najczęściej w drugim regionie bogatym w pary AT [19,25]. Mutanty CP (core promoter) często wykrywano w przypadkach zakażeń fenotypem e (–). Sugeruje się, że mutacja ta może mieć związek z nadostrym zapaleniem wątroby. Wymaga to dalszych badań. Występowanie tych mutacji u pacjentów z marskością wątroby lub rakiem pierwotnym wątroby pozwala sądzić, iż powstają one w konsekwencji nakładania się różnych mutacji HBV w okresie długotrwałego zakażenia. Białko X jest wielofunkcyjną proteiną regulatorową, mającą zdolność modulowania wielu funkcji immunologicznych, co prowadzi między innymi do zaburzeń proliferacji komórek oraz sieci cytokinowej. Białko to poprzez oddziaływanie z enzymami reparacyjnymi i białkiem p53 ułatwia mutacje i uwrażliwia komórkę na czynniki karcynogenne. Wskazuje się, że białko X oddziaływuje na cykl życia komórki, przyspiesza mechanizmy transformacji i apoptozy oraz procesy hepatokarcynogenezy.

Region P jest odpowiedzialny za kodowanie DNA-zależnej polimerazy o właściwościach odwrotnej transkryptazy.

HBsAg występuje w 2 formach morfologicznych: cząstki kuliste oraz podłużne o właściwościach antygenowych. Każda otoczka HBV zawiera determinantę swoistą grupowo „a" oraz po jednej z par determinant „d lub y" i „w lub r", a też inne antygeny. Pozwala to na wyróżnianie podtypów, których występowanie jest zróżnicowane geograficznie. Białka HBs są celem odpowiedzi immunologicznej zarówno komórkowej jak i humoralnej, co zdecydowało o ich wykorzystaniu w preparacie szczepionkowym (wysoka immunogenność regionu pre-S). Pojawienie się mutantów pre-S może odgrywać rolę w przetrwaniu wiremii, ale konsekwencje patogenetyczne tego zjawiska są niejasne. Rozważa się ich udział w zwiększaniu efektu cytopatogennego poprzez bezpośrednie działanie cytopatyczne lub modyfikacje odpowiedzi immunologicznej.

HBV w warunkach naturalnych występuje w 6 odmianach genotypowych oznaczonych literami od A do F. Szczepy wyselekcjonowane w krótkim czasie szczególnie pod wpływem działań jatrogennych (szczepienia p/wzw B, leczenie immunoglobulinami) jak też w przewlekłym zakażeniu HBV u osób immunoniekompetentnych noszą miano mutantów.

Dzienna replikacja HBV szacowana jest na 10^{11} krążących wirionów. Tej wysokiej replikacji towarzyszy stosunkowo niewysoka szybkość mutacji poniżej 2×10^{-4}/zasada/rok. Odpowiedź humoralna i komórkowa osoby zakażonej oraz stosowana terapia antywirusowa mają zdolność przyspieszania mutacji. Mutanty mają wpływ na biologię HBV interferując na poziomie replikacji i transkrypcji. Występują interakcje między mutantem a szczepem dzikim prowadzące do stopniowej jego przewagi. Może występować mutacja punktowa, zmiana sekwencji w regionie lub zmiana w ramce odczytu. Znaczenie mutacji w obrębie czterech głównych genów

HBV jest różne, szczególne znaczenie ma zamiana guaniny na adeninę w nukleotydzie 1896 w regionie pre-C/C, co prowadzi do powstania stop-kodonu i zahamowania ekspresji HBeAg [3, 4].

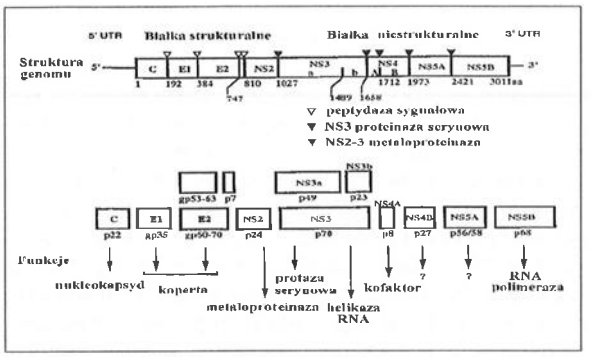
Pierwszym poznanym mutantem był opisany w 1987 roku szczep u dzieci senegalskich, nazwany HBV-2. Zakażenie tym mutantem charakteryzuje się nieobecnością HBeAg oraz anty-HBc w surowicy krwi. U znacznej części tych dzieci ze względu na szczepienie p/wzw B wykrywano obecność anty-HBs. Nie mają one zdolności hamowania replikacji tych wirusów ze względu na mutację w determinancie „a" HBsAg. Uważa się, że obecność anty-HBs może wywierać selektywną presję immunologiczną na ulegający mutacji HBV. Inny mutant opisany w 1990 roku nie wykazuje ekspresji HBsAg, co wiąże się ze zmianą aminokwasów w pozycjach 3, 53 i 210 HBsAg. W 1994 roku opisano w Singapurze mutant G 145R, występujący u dzieci zakażonych wertykalnie nie odpowiadających na szczepienie p/wzw B. Później wykazano obecność tego samego mutanta bez związku ze szczepieniami. W latach 90-tych opisano ponad 30 mutacji kodonu pre-C – tzw. mutanty e-minus, wśród których około 90% stanowi wspomniana wcześniej mutacja polegająca na zastąpieniu guaniny adeniną w pozycji 1896.

Opisano kilka mutacji w regionie pre-S/S, spośród których większość wydaje się pozostawać bez istotnego znaczenia. Interesująca jest mutacja w pozycji 145, w której guanina zamieniona jest z adeniną, powodująca powstawanie argininy zamiast glicyny w płaszczu wirusa, co czyni go niewrażliwym na działanie szczepionki.

Kilkanaście mutacji, które mogą wystąpić w genie P zawierającym 5 domen oznaczonych literami od A do E, prowadzi do niewrażliwości wirusa na surowice odpornościowe i leki takie jak lamiwudyna i famcyklowir. Zmiany w motywie YMDD domeny C mają związek z opornością wirusa na lamiwudynę (transwersja w pozycji 550 dająca w efekcie zamianę metioniny z izoleucyną lub waliną) [24]. Ta jak i podobna zmiana w pozycji 542 obniżają szybkość replikacji HBV. Nie potwierdzono doniesień o związku HBeAg(–) HBV z ciężkim przebiegiem zakażeń, gdyż wykrywa się go także u osób bez zmian patologicznych w wątrobie. Wskazuje się, że do niekorzystnych przebiegów zakażeń (zaostrzenia) prowadzą współistniejące zakażenia szczepem dzikim i mutantem.

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV – Hepatitis C Virus)

HCV został odkryty w 1989 roku. Zalicza się go do rodziny Flaviviridae, rodzaju Hepacivirus. HCV ma budowę sferyczną, średnicę cząstki około 50nm, posiada otoczkę. Materiał genetyczny tworzy jednoniciowy RNA. Genom posiada dużą ramkę odczytu (ORF), która koduje prekursorową poliproteinę zbudowaną z 3008–3037 aminokwasów. Białka strukturalne C, E1 i E2 zlokalizowane są w N-końcowej części poliproteiny, natomiast białka niestrukturalne występują w C-końcowej części. Struktura genomu HCV przypomina genomy pesti- i flaviwirusów. Jak wynika z ryciny 3 białko prekursorowe jest dzielone przez sygnalazę komórki zakażonej i wirusowe proteazy.



Rycina 3. Organizacja genomu HCV i kodowane białka.

Niekodujący region 5'UTR jest niezmienny niezależnie od typu HCV. W jego obrębie znajduje się sekwencja kodująca miejsce zapoczątkowujące niezależną od czapeczki (cap) translację na rybosomach (IRES-internal rybosome entry site).

Wiele białek komórkowych takich jak PTB (poly-pyrimidine tract-binding protein), antygen La, białko o masie 25kD czy hnRNP L (heterogenna jądrowa rybonukleoproteina) wywołują IRES – zależną translację. W regionie 3' UTR występują krótka homopolimeryczna poli (U) lub poli (A) zmienna w zależności od genotypu oraz wysoce konserwatywna 98-nukleotydowa sekwencja oznaczona jako 3'X. Wykazano łączenie się PTB z sekwencją 3'X, co wzmacnia translację IRES wskazując na jej udział w replikacji wirusów.

Białko rdzenia tworzy nukleokapsyd. Jest to sekwencja aminokwasów o wielkości 16-23kD identyczna niezależnie od szczepu HCV. C-końcowy region białka C jest hydrofobowy, uważany za przezbłonową domenę utrzymującą białko w retikulum endoplazmatycznym (ER). Białko rdzenia ma zdolność wiązania białek komórkowych i wirusowych, tworząc homodimery i multidimery, a z białkiem E1 także kompleksy heterodimeryczne. W zakażonej komórce łączy się z apolipoproteiną AII, receptorem limfotoksyny beta (LTβ-R) i receptorem dla czynnika martwicy nowotworów (TNFR).

Białko rdzeniowe oznaczone literą C (core) zostaje odcięte z pierwotnej poliproteiny przez sygnalazę komórki zakażonej. Uważa się, że są to białka nukleokapsydu, którego sekwencja jest wysoce konserwatywna, aczkolwiek wielkość jego jest zmienna 23–16 kD. Białko to wykrywa się głównie w cytoplazmie, rzadziej w jądrze. Białka rdzenia łączą się z białkami wirusowymi i komórkowymi tworząc różnorodne kompleksy. Wskazuje się, iż białko to może zaburzać komórkowy metabolizm lipidów i modulować odpowiedź immunologiczną na zakażenie a też apoptozę. W doświadczeniach na myszach transgenicznych wykazano, iż białko rdzeniowe poza stłuszczeniem hepatocytu może stymulować hepatokarcynogenezę.

Konserwatywne białko rdzeniowe ma silne właściwości immunogenne oraz karcynogenne. Inną cechą związaną z właściwościami białka rdzeniowego jest jego

zdolność do supresji replikacji HBV. Interferencję HBV i HCV potwierdzono na modelach doświadczalnych jak i w spostrzeżeniach klinicznych [31, 32]. HCV oprócz tropizmu do hepatocytów wykazuje powinowactwo do komórek jednojądrowych krwi obwodowej.

Białka koperty E1 i E2 są prawdopodobnie odpowiedzialne za procesy adhezji i wniknięcia wirusa do komórki. Wskazuje się, że zmiany w budowie koperty mogą być przyczyną nieskuteczności mechanizmów immunologicznych. W białku E2 występują 2 regiony hiperzmienne (HVR-1 i HVR-2) [18, 37]. Przeciwciała przeciwko HVR-1 utrudniają wiązanie wirusa z komórkami hodowli tkankowych, przez co mogą zapobiegać zakażeniu. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że region HVR-1 posiada epitopy odpowiedzialne za neutralizację tych przeciwciał, co w konsekwencji poddaje w wątpliwość ich znaczenie kliniczne. Z drugiej strony istnieją doniesienia o występowaniu korelacji między przedłużonym wysokim poziomem przeciwciał neutralizujących, a ustępowaniem wykładników przewlekłego zapalenia wątroby. Być może więc jest to słuszny kierunek poszukiwań terapeutycznych. Ostatnio wskazuje się, iż działanie przeciwciał neutralizujących polega na blokowaniu łączenia się białka E2 z receptorem CD 81, do którego przyłączane są również pełne cząstki wirusa. Białka E1 i E2 podejrzewane są także o udział w patogenezie zespołu Sjögrena u zakażonych HCV.

Białka NS2-NS5b są domniemanymi niestrukturalnymi białkami odpowiedzialnymi za powstawanie białek wirusowych i replikację.

Białko NS2 o masie 23kD jest białkiem transbłonowym, zbudowanym z 810–1026 aminokwasów. Białko NS3 o masie 70kD zawiera sekwencję motywów proteazy serynowej, nukleozydowej trójfosfatazy (NTP-aza) i RNA helikazy. Białko NS4A jest kofaktorem dla proteazy serynowej NS3. NS4A ma związek z hiperfosforylacją NS5A. Funkcja hydrofobowego białka NS4B jest nieznana.

W obrębie C terminalnej połowy NS5A znajduje się region wrażliwy na interferon ISDR (IFN-sensitivity-determining region). Wykazano, że NS5A współdziała z mediatorami komórkowej oporności na interferon, co może wskazywać na jego rolę upośledzającą odpowiedź na działanie interferonu.

Sekwencja NS5B jest wysoce zakonserwowana. Jest to fosfoproteina zawierająca motyw RNA-zależnej RNA polimerazy, co przesądza o jej udziale w replikacji HCV.

Genom wirusa złożony z około 9500 nukleotydów składa się w ponad 60% z sekwencji konserwatywnych oraz w około 30% z sekwencji wysoce zmiennych. Ta zmienność, dotycząca szczególnie regionów HVR-1 i HVR-2 determinuje występowanie kilku genotypów jak i podtypów czy quasispecies. Duża różnorodność genetyczna HCV, a też wysoka zdolność mutacji oceniana dla całego genomu na $1{,}44 \times 10^{-3}$, a dla regionów HVR na 10-krotnie wyższą stanowią główne utrudnienie w przygotowaniu szczepionki p/wzw C [37].

Wirus zapalenia wątroby typu D (HDV – Hepatitis Delta Virus)

HDV został wykryty w 1977 roku przez Rizetto. Jest jedynym dotychczas przedstawicielem rodzaju Deltavirus, wirusem defektywnym wymagającym do replikacji udziału czynnika pomocniczego – obecności HBV. Wirus ma średnicę około 34 nm, osłonkę uzyskuje od wirusa pomocniczego. Ze względu na podobieństwo do niektórych wiroidów i wirusów satelitarnych zajmuje szczególną pozycję w klasyfikacji.

Jednoniciowa cząsteczka RNA wirusa HDV jest najmniejszym genomem z poznanych wirusów zwierzęcych. Struktura tej cząsteczki składającej się z 1679–1683 nukleotydów jest nierozgałęziona, liniowa. Około 70% nukleotydów tworzy pary. Także unikalna jest konformacja kołowa tego genomu RNA i jego zdolność do replikacji typu RNA-RNA. Uczestniczy w niej polimeraza RNA komórek gospodarza, prawdopodobnie polimeraza II. Genomowy RNA i jego replikacyjna kopia wykazują aktywność rybozymu. Jest jeszcze trzeci rodzaj cząsteczki wirusa HDV, który występuje rzadziej. Jest on poliadenylowany i może pełnić rolę mRNA dla małego antygenu delta. Podczas replikacji niektóre cząsteczki HDV ulegają procesowi redagowania RNA (RNA editing), co prowadzi do syntezy zmodyfikowanych cząsteczek mRNA i translacji dłuższych form antygenu delta. Jest wiele podobieństw pomiędzy HDV i wiroidami roślinnymi, np. genom wiroidu jest także jednoniciowym, kołowym RNA, ale jego wielkość jest czterokrotnie mniejsza niż genomu HDV.

Informacja zawarta w HDV pozwala na syntezę jednego 195 aminokwasowego białka znanego jako mały antygen delta. Podczas replikacji genomu, następna forma, tym razem 215 aminokwasowego dużego antygenu, może powstawać w rezultacie potranskrypcyjnych modyfikacji, znanych jako redagowanie RNA. Ten proces redagowania dotyczy terminacyjnego kodonu (amber-UAG) znajdującego się w małym antygenie delta. Zasada azotowa znajdująca się w środkowym położeniu (adenina) zostaje zmieniona w guaninę a sygnał terminacyjny „amber" w trójkę kodującą tryptofan (UGG). Ostatnio został poznany region 12–60 aminokwasowy, który jest wspólny dla obu form białka antygenowego. Region ten jest odpowiedzialny za tworzenie form kompleksowych – dimerów, a nawet oktamerów. Okazuje się, że mały antygen delta jest niezbędny do replikacji genomu HDV. Białko to specyficznie wiąże się z genomem wirusa HDV. Zlokalizowano je w jądrze zainfekowanych komórek. Obecnie wiadomo, że w komórce obie formy antygenu delta mogą stabilizować cząsteczkę RNA HDV i ułatwiać jego aktywność rybozymową. Badania dotyczące małego antygenu wskazują, że ma on możliwość hamowania redagowania RNA. Z badań in vitro wiadomo, że białko to działa jako białko „opiekuńcze" w stosunku do cząsteczki wirusowego RNA (RNA–chaperone). Okazało się ponadto, że antygen delta może wiązać się z nukleoliną (nucleolin), główną fosfoproteiną jądrową, przez co może wpływać na replikację HDV [36, 38].

Wirus zapalenia wątroby typu E
(HEV – Hepatitis E Virus)

HEV jest wirusem sferycznym niekopertowym. Należy on do rodziny Caliciviridae, rodzaju Calicivirus. Wirion posiada średnicę 30–38 nm o symetrii ikosahedralnej i jednoniciowy, dodatni RNA.

Powierzchnia HEV jest podobna do innych wirusów z tej rodziny, a też do wirusów Norwalk. Wskazuje się ze względu na różnice w sekwencjach nukleotydowych i strukturze genomu, iż jest on filogenetycznie odległy od innych Caliciwirusów. Wyodrębniono kilka szczepów wirusa. Genom HEV zbudowany jest z poliadenylowanej cząsteczki RNA o długości 7500 zasad.

Wykryto w nim trzy otwarte ramki odczytu (ORF):

- ORF1 zawiera kilka zakonserwowanych motywów, domenę helikazy, gen RNA zależnej RNA polimerazy;
- ORF2 prawdopodobnie odpowiada za białka strukturalne;
- ORF3 koduje białko o właściwościach immunogennych.

Organizacja genomu od końca 5' obejmuje geny niestrukturalne, od 3' strukturalne. Opisano cztery izolaty (Birma, Chiny, Meksyk i Pakistan), wśród których początkowo wyróżniono dwie grupy genetyczne. Hiperzmienny region znajduje się w obrębie ORF1. Nie wykazano znaczenia biologicznego wykrytych odmian. Ostatnio sugeruje się obecność trzeciej grupy wirusów HEV (izolat US), każda z nich tworzy odrębną gałąź filogenetyczną. Wykazano występowanie zakażeń wirusem identycznym z HEV u amerykańskich świń, co sugeruje, iż zakażenia HEV mogą być zoonozą [41].

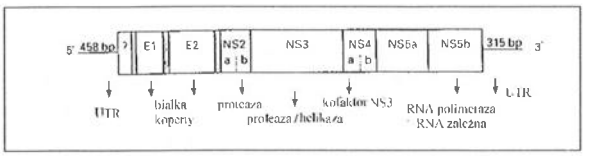
Materiał genetyczny wirusa wykrywa się w stolcu i surowicy krwi w okresie ostrej fazy. Wykorzystuje się startery dla RNA-zależnej RNA polimerazy (ORF1) i białek kapsydu (ORF2). Wiremia HEV trwa krótko, często ustępuje przed pojawieniem się objawów klinicznych. Cząstki wirusa wykazano w stolcu przy pomocy immunoelektronoskopii.

Do testów immunoenzymatycznych wykorzystuje się białka uzyskiwane w drodze rekombinacji, pochodzące z ORF2 i ORF3. Przeciwciała IgM wykrywa się w okresie 10–12 tygodni po ostrej fazie, immunoglobuliny G utrzymują się w wysokim mianie przez lata. Z badań eksperymentalnych wynika, że przeciwciała anty-ORF2 mogą mieć znaczenie ochronne. Prace nad szczepionką są w fazie eksperymentalnej. Niekiedy u szczepionych małp mimo nieobecności objawów klinicznych wykrywano materiał genetyczny w wątrobie i stolcu [40, 41].

HGV – Hepatitis G Virus

HGV jest pojedynczo-niciowym, wirusem RNA z rodziny Flaviviridae. Podobnie jak HCV genom wirusa rozpoczyna 5'nietranslacyjny region UTR, po którym występuje długa otwarta ramka odczytu (ORF) zakończona regionem 3'UTR.

Genom zawiera od 9103 do 9392 nukleotydów kodujących pojedynczą poliproteinę. Organizację genomu przedstawiono poniżej.



Rycina 4. Struktura genomu HGV

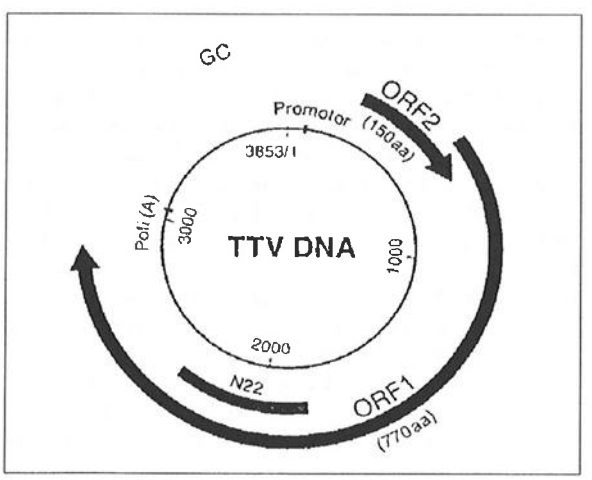
Wykazano, że różnice budowy genomu nie przekraczają 13% w końcu 5'UTR. Podobnie konserwatywne są regiony NS5. W przeciwieństwie do HCV sekwencje E1 i E2 nie są regionami o wysokiej zmienności. Delecja lub insercja w końcu 5' HGV przesuwa otwartą ramkę odczytu polipeptydu wskutek czego powstają cztery warianty wirusa. Nie wykazano korelacji między wielkością kapsydu a przebiegiem zakażenia. Wykorzystując poliklonalne przeciwciała królicze zidentyfikowano 6 białek niestrukturalnych NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a i NS5b o wielkości odpowiednio 20, 70, 28, 55 i 57kD. Analiza miejsc cięcia polipeptydu dostarcza kolejnych dowodów na podobieństwo HCV i HGV. Wykryta tu proteaza cynkowa w NS2b była pierwotnie zidentyfikowana w HCV.

Niewielka zmienność w budowie genomu HGV nie pozwala na wyróżnienie typów i podtypów. Sugeruje się istnienie grup i podgrup. Wykryto 4 grupy oraz w obrębie drugiej dwie podgrupy. Grupa I pochodzi z Zachodniej Afryki, II z Północnej Afryki, Europy i Półwyspu Indyjskiego, grupa III z Azji, a grupa IV wykrywana jest w Chinach. Jedyną metodą wykrywania wiremii HGV jest metoda RT-PCR. Jako starterów (primer) używa się regionu 5'- UTR lub NS5a, które wydają się bardziej czułe od wcześniej stosowanego NS3. Powszechnie wskazuje się, że przeciwciała anty-HGV nie występują w okresie wiremii, lecz dopiero po jej ustąpieniu. Faza stałą w teście ELISA są białka E2. Grupami wysokiego ryzyka zakażeń HGV są osoby uzależnione od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną, wśród których przeciwciała anty-E2 występują z częstością do 85%. Spotykano je u niespełna 40% hemofilików, wykrywano je również u 3–10% chorych leczonych hemodializami. Częstość występowania tych zakażeń wśród krwiodawców jest zróżnicowana geograficznie. Niskie odsetki zakażeń wykrywano w Japonii (0,6–0,9%), USA (0,8–1,7%), częściej występowały w Niemczech (około 5%), szczególnie często w Południowej i Zachodniej Afryce (od 10–14%). Dominującą, a może jedyną drogą zakażenia jest transmisja parenteralna, nierzadko związana z przetoczeniem krwi. Wśród chorych na poprzetoczeniowe zapalenie wątroby etiologii nie A–E HGV-RNA wykrywano u 19–40% badanych, podczas gdy w tzw. sporadycznych przypadkach u od 0–9%. Często zakażenia HGV współistnieją z zakażeniami HBV i HCV (do 30%). Wśród licznych publikacji dotyczących kliniki zakażeń HGV nie brakuje kontrowersji, aczkolwiek autorzy zgodnie wskazują, iż zakażeniu towarzyszy niewielka odpowiedź biochemiczna. Aktywność AlAT jest nieznacznie podwyższona, z zasady niższa niż w innych typach wzw. Ryzyko przewlekłych następstw szacuje się od 0 do 75%. Podobnie kontrowersyjne są poglądy na temat wywoływania przez HGV nadostrych wirusowych zapaleń wątroby (od 0 do 50%). Brakuje dobrze

udokumentowanych obszernych opracowań tego zagadnienia. Dotychczasowe publikacje dotyczą najczęściej badań kilku lub kilkunastoosobowych grup. Dodatkowym utrudnieniem w ocenie klinicznej rangi zakażeń HGV jest ich częste skojarzenie z innymi zakażeniami a też powszechne wiązanie przez badaczy obecności materiału genetycznego wirusa z obserwowanymi objawami choroby wątroby, co może okazać się nietrafne. Nie wydaje się aby HGV można było podejrzewać o prowokowanie hepatokarcynogenezy. Wykrywano go rzadko wśród chorych na raka pierwotnego wątroby oraz nie wykryto aby koinfekcja HGV przyspieszała historię naturalną zakażeń HBV i HCV. Interesujące są obserwacje Altera (1997) dotyczące poprzetoczeniowych zapaleń wątroby typu nie A–C. Sugerował on, iż większość z nich jest ciągle nieznanej etiologii. Nadal nie przesądzono czy HGV jest rzeczywiście wirusem hepatotropowym. Istnieją prace wskazujące, iż wątroba nie jest głównym miejscem replikacji wirusa, np. Laskus i wsp. nie znaleźli materiału genetycznego HGV w bioptatach wątroby. Niewykluczone, że wirus replikuje w mononuklearach krwi obwodowej, gdzie go wykryto [9,20].

TTV – Transfusion Transmitted Virus

TTV wykryto w grudniu 1997 roku wśród chorych na poprzetoczeniowe zapalenie wątroby o nieznanej etiologii. Jest to niekopertowy wirus, zawierający jednoniciowy DNA. Genom wirusa zbudowany z 3739 zasad jest zbliżony do Parvoviridae i Circoviridae. Te ostatnie wykryto wcześniej jako wirusy roślinne i występujące u niektórych kręgowców. Podobnie jak w przypadku HDV może być to pierwszy ludzki wirus z tej grupy. Ma budowę sferyczną o średnicy 30–50 nm.



Rycina 5. Struktura genomu TTV

Genom zbudowany jest z regionu niekodującego (1200 zasad) oraz kodującego (około 2600 zasad). W regionie kodującym występują dwie otwarte ramki odczytu: dłuższa – ORF-1 i krótsza – ORF-2. ORF-1 prawdopodobnie koduje nukleokapsyd, a ORF-2 łańcuch polipeptydowy, białka niestrukturalne niezbędne w procesie replikacji. Wykazano znaczne różnice w budowie wirionów pozwalające na wyróżnienie co najmniej 16 genotypów. Występują one niejednokrotnie wspólnie u tego samego pacjenta. Wykazano związek określonych genotypów z objawami zapalenia wątroby jak też pozawątrobową manifestacją zakażenia.

TTV, którego nazwa pochodzi od inicjałów pacjenta nazywany jest powszechnie Transfusion Transmitted Virus, co przesądza o jego związku z przetoczeniami krwi. Prawdopodobnie jest to dominująca droga zakażenia. Niektórzy wskazują na możliwość przenoszenia zakażenia również drogą fekalno-oralną. Z dotychczasowych badań nie wynika, aby droga seksualna odgrywała istotną rolę w tym względzie. Częstość tych zakażeń jest zróżnicowana geograficznie. Badacze japońscy wykrywali materiał genetyczny TTV nawet w 30% przypadków ostrych i prawie połowie przewlekłych zapaleń wątroby nieznanej etiologii. W innych krajach odsetki te nie przekraczały kilku lub kilkunastu procent. Doniesienie Charltona o wykryciu TTV wśród pacjentów z nadostrym zapaleniem wątroby wymaga dalszych obserwacji. Z badań krwiodawców wynika, że zakażenie TTV przebiega najczęściej bez żadnych objawów chorobowych i wykładników biochemicznych.

Zakażenia TTV występują często w koincydencji z zakażeniami innymi wirusami hepatotropowymi, pozostając prawdopodobnie bez wpływu na przebieg tych ostatnich. W istocie mamy do czynienia z wirusem, którego znaczenie w patologii ludzkiej, podobnie jak wirusa HGV, jest niejasne. Sekwencje nukleotydów w regionie niekodującym są konserwatywne, podczas gdy w regionie kodującym wysoce zmienne. W technice PCR wykorzystuje się starter z regionu niekodującego lub NS2.

DNA-TTV wykrywano w tkance wątrobowej od 10 do 100 razy częściej niż w surowicy, co zdaniem badaczy przesądza o jego hepatotropizmie. Wirus jest wydzielany do surowicy, a też wydalany z żółcią. Wydaje się być łącznikiem pomiędzy wirusami HAV i HEV przenoszącymi się drogą pokarmową, a HBV i HCV, które szerzą się głównie drogą parenteralną. Dwa pierwsze również nie zawierają koperty. Wykrycie TTV-DNA w mononuklearach krwi obwodowej i komórkach szpiku sugeruje możliwość pozawątrobowej replikacji wirusa [30].

Epidemiologia zakażeń wirusami hepatotropowymi

Zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi przenoszą się głównie drogą fekalno-oralną czyli pokarmową (HAV, HEV) i parenteralną (HBV, HDV, HCV). Dwa ostatnio wykryte wirusy (HGV i TTV) przenoszą się zasadniczo na drodze parenteralnej, aczkolwiek w odniesieniu do TTV opisano przypadki zakażeń drogą pokarmową, podobnie jak istnieje możliwość na przykład przeniesienia HAV drogą krwi. Krótką charakterystykę epidemiologii zakażeń HGV i TTV przedstawiono wcześniej.

Zakażenia przenoszone głównie drogą pokarmową (HAV, HEV)

Zakażenia HAV występują na całym świecie. Liczbę nowych zachorowań oceniono na początku lat 90-tych

na 1,5 miliona rocznie, ze względu jednak na liczne bezobjawowe przebiegi może być ona zaniżona. Opisano wiele epidemii wzw A. Ostatnia miała miejsce w Szanghaju w roku 1987 i dotyczyła około 300 tysięcy osób, które zachorowały w wyniku spożycia niedogotowanych, zakażonych skorupiaków. Różne regiony geograficzne są zróżnicowane pod względem endemiczności, od bardzo wysokiej – obejmującej kraje Afryki, Ameryki Południowej i Azji Południowo-Wschodniej, poprzez wysoką (Amazonia, Chiny), pośrednią (Europa południowo-zachodnia), niską (USA, Australia) do bardzo niskiej charakterystycznej dla Europy Północnej i Japonii. Regiony o wysokiej endemiczności charakteryzuje duża liczba zakażeń w wieku wczesno-dziecięcym, co prowadzi w konsekwencji do powszechnego uodpornienia populacji dorosłych. Na obszarach o pośredniej endemiczności zakażeń HAV liczba nowych zakażeń nie jest tak wysoka, często występują one w starszych grupach wiekowych, stwarzając ryzyko wystąpienia epidemii wyrównawczych. Kraje o niskiej endemiczności charakteryzują się niewielką liczbą przypadków wirusowych zapaleń wątroby (wzw) typu A, najczęściej przywleczonych z regionów endemicznych. Brak odporności populacji sprzyja w tych przypadkach masowym zachorowaniom w ognisku epidemicznym.

W północnych szerokościach geograficznych obserwuje się sezonowe zwiększenie liczby zachorowań na wzw A w miesiącach jesiennych i zimowych. Zachorowalność na wzw A koreluje z wiekiem, stanem społeczno-ekonomicznym i przede wszystkim higienicznym ludności. Przeprowadzone w Australii w latach 60-tych badania wykazały, że około 50% chorych na wzw A stanowiły dzieci poniżej 15 roku życia, kilkanaście lat później ponad 60% stanowiły osoby dorosłe. Podobne zjawisko obserwuje się w krajach europejskich, zwłaszcza Europy Zachodniej. Systematycznie maleją tam odsetki mieszkańców z przeciwciałami anty-HAV. Wyjątek stanowi Francja, gdzie pomimo wysokich standardów higienicznych i socjalno-ekonomicznych zapadalność jest nieco wyższa. Wiąże się to z nawykami żywieniowymi (spożywanie dużych ilości surowych owoców morza, szczególnie małży), a też liczną grupą osób o zachowaniach ryzykownych.

W Polsce w latach 70-tych populacja dorosłych była w 100% uodporniona, na początku lat 90-tych anty-HAV wykrywano u 80% dorosłych i około 20% dzieci. W badaniach własnych przeprowadzonych wśród 300 dzieci w wieku 2–12 lat wykryto tylko u 4% obecność przeciwciał anty-HAV. Sprzyja to epidemiom wyrównawczym, czego wyrazem było obserwowane w tutejszej klinice w roku 1997 ognisko wzw A wśród uczniów jednej z klas szkoły podstawowej. Uzasadnia to działania zmierzające do uodpornienia populacji poprzez szczepienia ochronne. W pierwszym rzędzie powinny być one przeprowadzone wśród następujących grup:

- wybierających się do regionów endemicznych turystycznie lub służbowo;
- dzieci i młodzieży oraz wychowawców, zwłaszcza w ośrodkach opieki społecznej;
- osób z kontaktu z chorym na wzw A;
- osób o zachowaniach ryzykownych (promiskuici, homoseksualiści, narkomani);
- personelu oddziałów zakaźnych i laboratoriów.

Wirusowe zapalenie wątroby etiologii HEV występuje przede wszystkim w krajach Środkowej Azji, Indonezji, Afryki i Ameryki Południowej. Zakażenia te nierzadko przebiegają pod postacią tzw. „epidemii wodnych". Powódź w Delhi w 1955 roku przyczyniła się do dużej epidemii wzw E w Indiach. Zachorowania w Europie i USA są przypadkami przywleczonymi z regionów endemicznych. W przeciwieństwie do wzw A, które dotyczy głównie dzieci i młodzieży, zakażenie HEV dotyczy szczególnie dorosłych w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Najczęściej są to zachorowania sporadyczne. Ponieważ zakażenie HEV nie pozostawia jak HAV długotrwałej odporności, możliwe są reinfekcje. Bezpośredni wpływ na częstość zakażeń mają złe warunki socjalne i co się z tym wiąże higieniczne.

Do krajów endemicznych należą Indie, Chiny, Sudan, Somalia i Meksyk. W tych krajach HEV jest źródłem około połowy „sporadycznych" zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby. Również w Europie i Południowej Ameryce występują zachorowania przywleczone z krajów endemicznych.

Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową. Jest to wirus hepatotropowy, replikujący w wątrobie. Obserwuje się zachorowania o przebiegu ostrym, niekiedy zakażenia subkliniczne, a też przypadki nadostrych zapaleń wątroby.

W przypadkach typowych choroba poprzedzona jest okresem wstępnym trwającym do 10 dni (nudności, wymioty, pobolewania w nadbrzuszu). Okres żółtaczkowy trwa od 15 do 40 dni. Wirus wydalany jest z żółcią. W tym czasie dochodzi do podwyższenia aktywności aminotransferaz, zaniku wiremii i serokonwersji. Choroba należy do samoograniczających się, nie prowadzi do przewlekłych następstw. Rokowanie w zakażeniu HEV jest dobre, wyjątek stanowią kobiety w III trymestrze ciąży. Opisano epidemie, gdzie śmiertelność w tej grupie zakażonych dochodziła do 25%. Patogeneza tych przypadków jest nieznana.

Zakażenia przenoszone głównie drogą parenteralną (HBV, HCV, HDV)

Do zakażeń tą grupą wirusów dochodzi najczęściej w wyniku przetoczenia zakażonej krwi lub produktów krwiopochodnych, naruszenia ciągłości tkanek zakażonymi narzędziami (nie tylko medycznymi), drogą płciową a też wertykalną, czyli transmisji zakażenia z matki na dziecko. Droga poprzetoczeniowa została zminimalizowana poprzez precyzyjną selekcję dawców. Ryzyko tych zakażeń mogą również stwarzać przeszczepy narządów i sztuczne zapłodnienie. Wskazuje się również na udział owadów w szerzeniu się zakażeń HBV.

Źródłem zakażenia wirusem HBV jest człowiek. Populacja jest powszechnie wrażliwa. Przechorowanie pozostawia ustępującą odporność pochorobową, przez co możliwe są powtórne zachorowania. Szacuje się, że około połowa tych zakażeń przebiega bezobjawowo.

Stałym rezerwuarem wirusa HBV są tzw. nosiciele. Jest to grupa wysokiego ryzyka przewlekłych zapaleń, marskości i pierwotnego raka wątroby oraz główne źródło nowych zakażeń.

W regionach wysokiej częstości tych zakażeń, krajach Afryki, Azji Południowo-Wschodniej oraz Ameryki Południowej nosicielstwo HBsAg dotyczy od 10% do niekiedy 30% populacji. W Europie Wschodniej i Japonii częstość nosicielstwa szacowana jest na 2–10%, w Australii, Ameryce Północnej i Europie Zachodniej poniżej 2%. Kształtuje się to w zależności od różnych czynników. Nosicielstwo występuje tym częściej, im wcześniej w rozwoju osobniczym doszło do zakażenia HBV. Zakażone wertykalnie noworodki prawie w 100% stają się nosicielami HBV przez co są grupą wysokiego ryzyka przewlekłych następstw chorobowych. Pierwotnym rakiem wątroby wśród tej grupy szczególnie zagrożona jest płeć męska. Zakażenie dziecka w pierwszym roku życia stanowi również wysokie ryzyko przewlekłych następstw (70–90% staje się nosicielami). Wysokie odsetki przewlekłych zakażeń HBV obserwuje się w krajach tropikalnych, zwłaszcza na obszarze dużych aglomeracji miejskich, wśród grup ludności o niskim statusie ekonomicznym. W krajach rozwiniętych na kształtowanie się w ostatnich latach zapadalności na wzw B mają wpływ szczepienia ochronne.

W Polsce obserwuje się od lat 80-tych prawie 4-krotny spadek zapadalności na wzw B. W porównaniu do sąsiednich krajów europejskich jest ona jednak nadal wysoka, zwłaszcza wśród małych dzieci do 2 lat oraz kobiet w wieku 20–40 lat. Korzystniejsza w porównaniu do lat ubiegłych sytuacja epidemiologiczna związana jest głównie z wprowadzeniem szczepień ochronnych przeciw wzw B [17, 22].

Częstość nosicielstwa HBsAg w populacji losowej wynosi w Polsce 1,5%.

Grupami wysokiego ryzyka są narkomani i leczeni hemodializami, u których wśród kilkunastu procent wykrywano antygen HBs. Zakażenia HBV są najczęściej spotykaną chorobą zawodową wśród pracowników ochrony zdrowia.

Ostatnio wśród dzieci sporadycznie obserwuje się nowe zakażenia HBV, pojawił się natomiast problem zakażeń skojarzonych HBV + HCV.

Zakażenia HCV są znacznie ważniejszym od HBV współczesnym, realnym zagrożeniem ludzkości. Trudności w opracowaniu szczepionki sprawiają, iż trudno będzie w najbliższych latach zmniejszyć dynamikę nowych zakażeń. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż około 3% populacji świata jest zakażonych HCV. Ze względu na bezobjawowe przebiegi (u około 90%) i nieprecyzyjną rejestrację dane te mogą okazać się zaniżone. Niektórzy szacują liczbę zakażonych HCV na świecie na około 300 mln. Najwyższe odsetki zakażeń notuje się w krajach Afryki (5–10%), Ameryki Południowej, Środkowego Wschodu oraz Europy Wschodniej (powyżej 2%).

W związku z występowaniem wielu odmian genotypowych wirusa HCV istnieje pojęcie molekularnej epidemiologii tych zakażeń [7]. W USA i Europie Zachodniej występują głównie genotypy 1a, 1b, 2a i 3a; w Europie Wschodniej dominuje 1b, w Japonii, Chinach i na Tajwanie genotyp 2, Hongkongu i Makao 6, a w Afryce Północnej 4.

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż w Polsce zakażonych jest około 1,5% populacji. Brakuje szerokich dobrze udokumentowanych badań.

Badania 14435 osób przeprowadzone w 1999 roku wykazały zakażenia HCV u około 4% badanych (w przedziale od około 1 do 7,5% w poszczególnych ośrodkach). Były to badania „na życzenie", stąd nie są miarodajne dla przeciętnej populacji. Podobny odsetek zakażonych HCV wykryto u 1000 kolejno przyjmowanych do leczenia dzieci w jednej w bydgoskich klinik, a też badanych przez nas ponad 300 chorych na cukrzycę. Z faktu, że zakażenia wykryto częściej u dzieci małych oraz że 4% zakażeń HCV u cukrzyków stoi w wyraźnej dysproporcji z odsetkiem wykrytych u nich zakażeń HBV można sformułować pogląd, iż obecnie znajdujemy się w okresie szczególnie szybkiej transmisji zakażeń HCV [8, 26, 27]. Gdyby założenie to było słuszne, to Polska byłaby opóźniona do innych krajów. W Japonii i Włoszech zakażenia HCV rozpowszechniły się w latach czterdziestych, natomiast w Stanach Zjednoczonych w latach sześćdziesiątych.

Z badań własnych wynika, iż zakażenia te szczególnie często występują u osób przyjmujących środki odurzające drogą dożylną (70%), zwłaszcza zakażonych HIV (90%).

Ryzyko transmisji HCV z matki na dziecko, które przeciętnie jest niewielkie, wzrasta w przypadku współistniejącego zakażenia HIV do około 50–60%. Ciekawe jest spostrzeżenie dotyczące selekcji genotypowej HCV podczas zakażenia wertykalnego. Pomimo współistniejącego zakażenia matki różnymi genotypami HCV, do krwi noworodka przedostaje się tylko jeden z nich.

Główną drogą zakażenia wirusami hepatotropowymi przenoszonymi drogą parenteralną są w Polsce nadal zakażenia szpitalne [8, 10]. U 55–60% zakażonych HBV udowodniono związek z zabiegami medycznymi. Wśród zakażonych HCV nawet nieco częściej w wywiadzie stwierdza się proste procedury medyczne takie jak iniekcje czy pobrania krwi. Stanowią one domniemane źródło zakażeń.

Ważną drogą zakażeń HBV są ponadto zakażenia wertykalne, drogą płciową czy zakażenia horyzontalne, które w przypadku HCV zdają się mieć marginalne znaczenie.

W krajach o wysokiej częstości zakażeń HBV w populacji proporcjonalnie często występują przypadki przeniesienia zakażenia z matki na dziecko. W indywidualnych przypadkach ryzyko to zależy od wiremii u kobiety ciężarnej, niekiedy dotyczy 100% noworodków. Jeżeli we krwi matki wykrywa się tylko HBsAg, ryzyko zakażenia obniża się do około 20%. Zakażenie HBV podobnie jak HCV nie jest przeciwwskazaniem do karmienia naturalnego.

Do zakażeń wśród dzieci dochodzić może również drogą horyzontalną w środowiskach rówieśniczych. Zakażenia takie występują często w rodzinach osób zakażonych HBV, jeśli nie podjęto wśród nich wcześniej profilaktyki swoistej.

Zakażenia HBV drogą kontaktów seksualnych dominują w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie zakażenia szpitalne tym wirusem są bardzo rzadkie. Sprzyjają im uszkodzenia błon śluzowych narządów płciowych, cho-

roby przenoszone tą drogą oraz ryzykowne zachowania seksualne. Ryzyko zakażenia drogą płciową jest około 2--krotnie wyższe dla kobiet niż dla mężczyzn. W przypadku HCV droga seksualna ma niewielkie znaczenie. Ciekawe są obserwacje niemieckie dotyczące małżonków kobiet zakażonych HCV wskutek podania im zakażonej immunoglobuliny anty-D. U żadnego z badanych mężczyzn nie wykazano zakażenia HCV w ciągu 15 lat ekspozycji. Podobnie nie wykazano transmisji zakażenia HCV tą drogą na żony zakażonych HCV hemofilików. Badacze azjatyccy wskazują jednak, że drogi tej nie należy bagatelizować, podejrzewali ją u 20% współmałżonków.

Nieskuteczne metody sterylizacji narzędzi są przyczyną szerzenia się zakażeń HBV i HCV drogą prostych procedur medycznych (drobne zabiegi, iniekcje, pobranie krwi) lub niemedycznych (przekłuwanie uszu, tatuaż, manicure). Szczególnymi grupami wysokiego ryzyka są pacjenci hemodializowani, a też narkomani. W Polsce wśród pacjentów hemodializowanych u 15% stwierdzano obecność HBsAg, u 30–60% obecność przeciwciał anty-HCV. W grupie narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną częstość występowania HBsAg wynosiła 16%, markerów przebytego zakażenia HBV 96%, przeciwciał anty-HCV 70–90%.

Grupą o zwiększonej częstości zakażeń HBV i HCV są także alkoholicy, którzy ze względu na częste urazy wymagają niejednokrotnie interwencji chirurgicznej.

Ryzyko przeniesienia zakażenia HBV czy HCV drogą krwi czy preparatów krwiopochodnych jest w chwili obecnej minimalne, ograniczone do przypadków losowych. Badania przesiewowe prowadzone w ostatnich latach wśród kandydatów na dawców krwi wskazują, iż przeciwciała anty-HCV występują u nich w około 0,5% [8].

Patogeneza zakażeń HBV i HCV

Wirusy HBV i HCV są wirusami niecytopatogennymi, często wywołującymi stan zakażenia latentnego. Po wbudowaniu się w genom zakażonej komórki wykorzystują jej szlaki metaboliczne, modyfikując jednocześnie strukturę i funkcję. Produkują zmienione białka eksponowane na jej powierzchni. Następstwa kliniczne zakażeń tymi wirusami odzwierciedlają złożone interakcje pomiędzy wirusem a układem odpornościowym gospodarza. Podobnie jak drogi zakażenia tymi wirusami tak i patomechanizm wywoływanych przez nie chorób jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny.

Istnieją dwa główne mechanizmy wrodzonej odporności przeciwwirusowej. We wczesnym stadium zakażenia dominuje niszczenie komórek zakażonych przez limfocyty NK, później dołącza się hamowanie replikacji wirusa wskutek działania interferonów alfa i beta. Interferon oprócz blokowania replikacji wirusa zwiększa ekspresję antygenów zgodności tkankowej na powierzchni zakażonych komórek, wzmaga aktywność limfocytów T oraz działanie cytotoksyczne limfocytów NK i cytotoksycznych. Głównymi czynnikami uwzględnianymi w patomechanizmie przewlekłych zakażeń HBV i HCV są zaburzenia odporności komórkowej, polimorfizm głównego układu zgodności tkankowej oraz mechanizmy „ucieczki" spod kontroli immunologicznej gospodarza, szczególnie mutacje wirusów.

W przewlekłym zapaleniu wątroby procesy replikacji wirusa, odpowiedź immunologiczna gospodarza jak też destrukcja hepatocytów regulowane są działaniem licznych mediatorów. Dominującym mechanizmem w procesie eliminacji infekcji wirusowej, szczególnie w odniesieniu do wirusów niecytopatogennych jest swoista odpowiedź cytotoksycznych limfocytów CD8, które rozpoznają endogenne, syntetyzowane wewnątrz zakażonej komórki antygeny wirusowe w kontekście antygenów zgodności tkankowej klasy I. Peptydy wirusowe muszą ulec wstępnemu przetworzeniu w komórce prezentującej antygen, gdyż limfocyty T nie rozpoznają natywnych cząstek wirusa. Sekwencja aminokwasów i struktura przetworzonych peptydów determinują interakcje kompleksów MHC i receptorów TCR limfocytów T. Pełne rozpoznanie wymaga współudziału cytokin produkowanych przez limfocyty pomocnicze CD4, limfocytów supresorowych oraz ekspresji kostymulatorów na powierzchni komórki.

Odpowiedź komórkowa w przebiegu ostrego wzw B jest żywa, poliklonalna i wielospecyficzna, gwarantująca wyzdrowienie. Jest ona mediowana głównie przez HBe czy HBc specyficzne limfocyty T cytotoksyczne (CD8), które niszczą zakażone hepatocyty w mechanizmie apoptozy. Ostatnio w badaniach na myszach transgenicznych wykazano, że limfocyty T cytotoksyczne (CD8) mogą hamować ekspresję genów HBV i jego replikację poprzez wydzielanie cytokin przeciwwirusowych, które przerywają cykl życiowy HBV.

Warunkiem skutecznej odpowiedzi jest udział swoistej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Istotną rolę odgrywają tu HBV-specyficzne limfocyty T CD4 (subpopulacji Th1), które po rozpoznaniu antygenów wirusowych w kontekście MHC klasy II i aktywacji wzmagają odpowiedź komórkową poprzez wydzielanie IL-2, IFN-gamma i TNF-alfa. U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B aktywność HBV-specyficznych limfocytów Th1 CD4 jest obniżona co prowadzi także do upośledzenia odpowiedzi ze strony limfocytów CD8. Odzwierciedla to przewagę subpopulacji Th2 CD4 i preferowanie odpowiedzi humoralnej poprzez uwalnianie IL-4, IL-5 i IL-10. Okresy zaostrzenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B związane są z przewagą Th1CD4, zwiększeniem aktywności limfocytów T cytotoksycznych CD8 i niejednokrotnie w efekcie serokonwersją w układzie HBe/anty-HBe.

Odpowiedź komórkowa w zakażeniu HCV jest nieco odmienna. Obserwowana tu wysoka częstość przewlekłych zakażeń wynika prawdopodobnie z dużej zdolności wirusa do ucieczki spod kontroli immunologicznej ustroju zakażonego oraz mniejszej wrażliwości na działanie cytokin. Mechanizmy niszczenia hepatocytów przez komórki immunologicznie kompetentne są analogiczne. Przewaga subpopulacji Th1 limfocytów CD4 warunkuje zaostrzenie procesu zapalnego i eliminację wirusa. Gdy przeważa subpopulacja limfocytów Th2 upośledzona zostaje stymulacja HCV-specyficznych limfocytów cytotoksycznych CD8. Powoduje to przewlekanie się procesu zapalnego predysponując do przewlekłych następstw chorobowych.

HCV charakteryzuje się większą niż HBV zdolnością mutacji. Dotyczy ona zwłaszcza regionów hiperzmiennych HVR-1 i HVR-2. HVR-1 zawiera główne epitopy dla przeciwciał neutralizujących i wydaje się być najbardziej zaangażowany w mechanizmy ucieczki wirusa spod kontroli immunologicznej gospodarza. Częste mutacje w regionach antygenowych mogą być odpowiedzialne za modyfikację przebiegu choroby. Zmutowane geny kodują sekwencje rozpoznawane jako zmienione ligandy peptydów. Prowadzi to do zaburzenia prezentacji antygenów wirusowych komórkom immunologicznie kompetentnym oraz wyłącza z odpowiedzi cytotoksycznej klony HCV-specyficznych limfocytów CD8 uczulonych na poznane uprzednio epitopy. Zmienione ligandy peptydów mogą stymulować wybrane pojedyncze funkcje limfocytów T nie indukując ich proliferacji, co prowadzi do tolerancji immunologicznej.

Jedną z przyczyn zaburzeń efektywnej eliminacji zakażonych hepatocytów może być niedobór endogennego interferonu i w konsekwencji słaba ekspresja MHC, uniemożliwiająca ich rozpoznanie przez swoiste limfocyty T cytotoksyczne.

W interakcjach komórek w ognisku zapalnym w wątrobie kluczową rolę odgrywają cytokiny poprzez indukcję ekspresji molekuł adhezyjnych na powierzchni hepatocytów i śródbłonka naczyniowego. Wykazano, że TNF-alfa, IL-1 i IFN-gamma zwiększają ekspresję ICAM-1 na stymulowanych hepatocytach mysich.

HCV ma większą niż HBV zdolność indukcji procesów autoimmunologicznych. Wykorzystując zjawisko „mimikry molekularnej" upodabnia swoje epitopy do wybranych sekwencji cytochromu P450IID6 indukując powstanie anty-LKM.

Interakcje wirus – układ immunologiczny gospodarza mogą być uwarunkowane genetycznie. Wykazano, że osoby z haplotypem HLA-DRB1*1302 częściej eliminowały HBV, osoby z DR3 i DR6 lepiej odpowiadały na leczenie interferonem, a osoby z obecnymi DR2 i DR7 przeciwnie, wykazywały predyspozycje do przewlekania się zakażenia.

U osób zakażonych HCV z haplotypem HLADR5 występowały częściej zmiany minimalne w obrazie morfologicznym wątroby, a osoby z obecnością DRB1*11 wykazywały wyższą częstość powikłań w postaci krioglobulinemii. U zakażonych HCV z haplotypem B51, DR2 i DQ1 częściej występowały powikłania autoimmunologiczne.

Wykazano udział perforyn/granzymów i układu Fas wspomagających cytotoksyczność limfocytów T w wywoływaniu martwicy komórek wątrobowych. Fas jest białkiem na powierzchni komórek, mediującym ich apoptozę z udziałem Fas-ligandu lub przeciwciał anty-Fas. System Fas mediujący śmierć komórki wymaga interakcji Fas-ligandu z ekspresją Fas na powierzchni komórki docelowej. Według Hayasi HCV-specyficzne limfocyty T wędrują do hepatocytów i rozpoznają antygeny wirusowe HCV poprzez TCR. Podlegają aktywacji, a pojawiająca się ekspresja Fas-ligandu wchodząc w interakcję z Fas związanym na powierzchni komórki może przekazać sygnał o jej śmierci [28, 33, 36].

Następstwa kliniczne zakażeń wirusami hepatotropowymi

Zakażenia wirusami hepatotropowymi mogą przebiegać pod następującymi postaciami:

- zakażenia bezobjawowe i skąpoobjawowe;
- ostre, nadostre i podostre zapalenia wątroby;
- przewlekłe zapalenia wątroby oraz nosicielstwo;
- marskość wątroby;
- pierwotny rak wątroby;
- zespoły pozawątrobowe.

Ostre wirusowe zapalenie wątroby (wzw) może przebiegać z żółtaczką lub w postaci bezżółtaczkowej. U dzieci ta ostatnia występuje 10–15 razy częściej. W chorobie przebiegającej z żółtaczką wyróżnia się 4 okresy: zwiastunów, przedżółtaczkowy, żółtaczkowy i okres zdrowienia. Zarówno wzw A jak i E, a też B, C i D mogą przebiegać z cholestazą.

Ostre pełnoobjawowe wzw występuje rzadko w przypadku zakażeń HCV niezależnie od wieku pacjenta oraz w przypadku dzieci zakażonych HAV i HBV. Przebieg kliniczny tych zakażeń jest podobny, niezależnie od etiologii. Podstawą rozpoznania etiologii choroby są wyniki badań serologicznych, rzadziej oznaczeń wiremii [28, 36].

Okres zwiastunów rozpoczyna się około 2–3 tygodnie przed wystąpieniem żółtaczki. W tym czasie pojawiają się objawy rzekomogrypowe i/lub dyspeptyczne, rzadziej wysypki. Pod koniec tego okresu dołączają się zwykle: gorączka, bóle w prawym podżebrzu związane z powiększeniem wątroby, niekiedy biegunka zwłaszcza u dzieci. Ściemnienie moczu i odbarwienie stolca wyprzedza pojawienie się żółtaczki. Żółtaczka, której nasilenie bywa różne – z zasady większe u dorosłych niż u dzieci – trwa przeciętnie od 4 do 6 tygodni. W postaciach cholestatycznych i nawrotowych okres ten wydłuża się.

W tym czasie występują nieprawidłowe wyniki prób biochemicznych wątroby; wzrasta stężenie bilirubiny, gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej a zwłaszcza aktywność aminotransferaz. W przypadkach o cięższym przebiegu dochodzi do obniżenia wskaźnika protrombinowego i wyraźnych zaburzeń w proteinogramie.

W wzw A i E, a też w większości przypadków wzw B (około 90%) dochodzi do spontanicznej eliminacji zakażenia, ustąpienia wykładników klinicznych i biochemicznych choroby. U chorych ciężarnych mogą one powikłać przebieg ciąży.

Nadostre wirusowe zapalenie wątroby (*hepatitis fulminans*) występuje najczęściej w przebiegu zakażenia HBV (0,1–0,5%), nadkażenia HDV, rzadziej u zakażonych HAV i HEV, chociaż opisywano liczne zgony w przebiegu zakażeń HEV u kobiet w III trymestrze ciąży. Wyjątkowo zdarzają się takie przypadki u zakażonych HCV. W Japonii opisano sporadyczne przypadki nadostrego zapalenia wątroby z domniemaną etiologią HGV.

Ta postać wzw odznacza się wysoką śmiertelnością (70–80%), związaną z nadmiernym odczynem immunologicznym. Chory umiera wśród objawów ostrej niewydolności wątroby przebiegającej z encefalopatią.

Objawami klinicznymi nadostrego zapalenia wątroby jest szybkie zmniejszanie się powiększonej wcześniej wątroby z równoczesnym narastaniem bilirubinemii, odwrócenie cyklu dobowego, pobudzenie psychoruchowe, „zapach wątrobowy", dezorientacja, a następnie śpiączka. Niekiedy występuje jawna skaza krwotoczna. Zgon występuje najczęściej w pierwszych dniach od wystąpienia encefalopatii.

Podostre zapalenie wątroby rokuje jednoznacznie niekorzystnie. Rozpoznaje się je w przypadkach wirusowego zapalenia wątroby, z zasady o dużej lub zmiennej dynamice, w których objawy encefalopatii wątrobowej i niewyrównania czynności narządu pojawiają się do 3 miesiąca choroby. W czasie kolejnego zaostrzenia występuje nieodwracalna śpiączka wątrobowa i śmierć w wyniku obrzęku mózgu i wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub zaburzeń krzepnięcia krwi. Podobnie jak w przypadku nadostrego zapalenia wątroby zgon poprzedzony jest obniżeniem aktywności aminotransferaz i wskaźnika protrombinowego.

Przewlekłe zapalenia wątroby występują w przebiegu zakażeń HBV, HCV i HDV. Podstawą rozpoznania jest utrzymywanie się wykładników zapalenia wątroby przez okres co najmniej 6 miesięcy. Niekiedy rozpoznanie to stawia się wcześniej na podstawie wyników badań morfologicznych wątroby. W ostatnich latach wyniki tych badań podaje się w systemie punktowym. W Polsce z zasady wykorzystuje się klasyfikację Knodella w modyfikacji Scheuera, oceniając oddzielnie stopień aktywności zapalnej (grading) i włóknienia (staging) [35].

Przewlekłe zapalenia wątroby prowadzą do rozwoju pozapalnej marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby. U około 10% dorosłych zakażenie HBV prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby typu B. W wieku rozwojowym przewlekłe zapalenie wątroby rozpoznaje się tym częściej im wcześniej doszło do zakażenia. Zakażenie w okresie perinatalnym prowadzi do niego prawie w 100%, w wieku niemowlęcym w 90%, u dzieci w 2–3 roku życia w około 60%, w wieku 4–6 lat w 40%, 7–10 lat w około 30% a powyżej 10 roku życia występuje z częstością identyczną jak u dorosłych.

Zakażenia HCV prowadzą do przewlekłych następstw chorobowych wielokrotnie częściej niż HBV. Szacuje się, że przewlekłe zapalenia wątroby występują wśród 60–80% zakażonych tym wirusem. Po kilku lub kilkunastu latach u około 20% tych chorych pojawia się marskość wątroby. Historię naturalną tych zakażeń zamyka pierwotny rak wątroby. Nowotworzenie pojawia się najczęściej po co najmniej 20-letnim okresie zakażenia, dotyczy częściej chorych na marskość wątroby.

Zakażenie HCV przebiega przez wiele lat bezobjawowo. Wskazuje się, iż występuje to u 50–90% pacjentów. Objawy przewlekłego zapalenia wątroby, szczególnie u dzieci są niecharakterystyczne. Ograniczają się najczęściej do okresów gorszego samopoczucia, dyskomfortu w jamie brzusznej, nietolerancji niektórych pokarmów (u dorosłych alkoholu). W konsekwencji większość zakażeń HCV rozpoznawana jest przypadkowo. Również z badań własnych wynika, że tzw. bezobjawowym zakażeniom HCV towarzyszą postępujące zmiany zapalne w wątrobie. Wykładniki biochemiczne choroby są niestałe, wzrost aktywności aminotransferaz z zasady jest niewielki, przemijający. Najczęściej dopiero po wielu latach pojawiają się objawy zaawansowanej choroby wątroby: zażółcenie powłok skórnych, znamiona naczyniowe tzw. „pajączki", rumień dłoniowy, powiększenie i zmiana konsystencji wątroby, splenomegalia. W przypadkach zaawansowanych dochodzi do zaburzeń endokrynologicznych, czego przejawem są: trądzik, hirsutyzm, rozstępy skórne i ginekomastia. Nierzadko obserwuje się w tym okresie objawy niewyrównania czynności wątroby.

Zakażenia HBV i HCV są głównymi przyczynami procesu nowotworowego w wątrobie. W 15–20% tych przypadków wykrywano antygen HBs. Niekiedy jest on nieobecny a na etiologię HBV wskazuje obecność HBV-DNA. Zakażenie HBV zwiększa ryzyko raka pierwotnego wątroby około 200-krotnie. Do takiego zejścia choroby zdają się usposabiać uwarunkowania genetyczne obejmujące:

- mutagenezę wywołaną integracją wirusowego DNA i aktywacją genów komórkowych;
- transaktywację wirusową genów komórkowych pod wpływem działania białka HBx;
- amplifikację onkogenów komórkowych;
- zmiany dotyczące genów supresji nowotworów.

Pierwotny rak wątroby (HCC – hepatocellular carcinoma) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów na świecie. Rocznie na świecie wykrywa się około 1 mln przypadków tego nowotworu. Istnieje wiele dowodów wskazujących na udział zakażeń HBV i HCV w jego patomechanizmie. Wśród znanych w patologii ludzkiej związków pomiędzy karcynogenem środowiskowym a rozwojem określonego nowotworu, w kontekście siły tego związku, tylko ilość wypalonych papierosów w odniesieniu do raka płuca wyprzedza związek HBV i HCC.

W populacji o wysokiej endemiczności zakażeń HBV 80% przypadków HCC dotyczy osób zakażonych tym wirusem. U 60–90% ludzi z HCC w wywiadzie występuje marskość wątroby. W historii naturalnej zakażeń HBV traktować ją można jako stan przedrakowy. Według Johnsona marskość 10-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju HCC u zakażonych HBV.

Występująca w przypadku HBV integracja genomu wirusa z genomem hepatocyta może prowadzić do syntezy nieprawidłowych białek otoczki HBV a te mogą aktywować niektóre onkogeny. Jak napisano wcześniej z procesami karcynogenezy może mieć związek hamowanie transkrypcji genu p53 przez białko HBx. W konsekwencji dochodzi do osłabienia supresji nowotworzenia. Wydaje się, że zakażenie HBV indukować może hepatokarcynogenezę w 4 mechanizmach:

1. Dysfunkcji komórek z ewentualną detoksykacją karcynogenów i naprawą DNA.
2. Uszkodzenia hepatocytów w rezultacie odpowiedzi zapalnej i uwalniania cytokin, które nasilając uszkodzenie mogą wzmagać uwalnianie wolnych rodników tlenowych i wywoływać mutacje DNA.
3. Uszkodzenia komórek poprzez ich zniszczenie i masywną proliferację dla kompensacji uszkodzenia, a następnie rozrost komórek w efekcie działania specyficznych karcynogenów oraz uwalnianych wolnych rodników tlenowych.

4. mRNA HBsAg oraz białka regulacyjne mogą prowadzić do selektywnego wzrostu przewagi transformowanych hepatocytów.

Najbardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm wywoływania hepatokarcynogenezy w zakażeniu HBV poprzez uszkodzenie komórek wątroby, hiperplazję regeneracyjną i następcze wtórne procesy zapalne nieuchronnie prowadzące do progresji w HCC. Nie jest również wykluczone, iż HBV tylko inicjuje ten proces nie uczestnicząc w dalszych jego etapach.

HCV jest głównym czynnikiem etiologicznym pierwotnego raka wątroby na świecie. Zakażenia te wykrywa się u 60–80% chorych. Szacuje się, iż u około 20% chorych na marskość wątroby etiologii HCV i 5% chorych na marskość etiologii HBV występują procesy nowotworowe [15].

Genom HCV nie ulega integracji z genomem komórki zakażonej. Wskazuje się na udział białek rdzenia tego wirusa w procesie hepatokarcynogenezy. Dotyczy to związków z licznymi receptorami czynników rodziny TNF prowadzących do przerywania przez HCV naturalnych szlaków sygnałów transdukcji tych receptorów. Może dotyczyć to limfocytów T cytotoksycznych, które indukują lizę zakażonych hepatocytów. W efekcie zaburzona zostaje proporcja komórek ginących do regenerowanych i powstaje możliwość niekontrolowanego wzrostu komórek dysplastycznych. Z drugiej strony N-końcowy odcinek NS3 HCV posiada zdolność aktywacji sygnału jądrowego a gen p53 wzmacnia jądrową akumulację NS3.

Reasumując, za możliwe mechanizmy onkogenezy w zakażeniu HCV przyjmuje się:

- wysoka zdolność mutacji;
- dysregulację proliferacji komórek przez zmianę sygnałów procesów transdukcji;
- blokowanie procesów apoptozy;
- modulację ekspresji genów gospodarza;
- transformację NIH 3T3 przez NS3 HCV.

Proces nowotworzenia ulega znacznemu przyspieszeniu u osób nadużywających alkoholu. Szacuje się, że w okresie 10 lat ryzyko rozwoju raka wątroby w przebiegu alkoholowej marskości wątroby wynosi około 19%, natomiast przy współistnieniu zakażenia HCV wzrasta do 57%. Jeśli chorzy na marskość etiologii HCV przyjmują ponad 120g alkoholu na dobę ryzyko to wynosi 81% [11].

W przebiegu zakażeń HBV i HCV nierzadko dochodzi do pozawątrobowej manifestacji choroby. Należą do nich kłębkowe zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, zapalenie mięśni czy krioglobulinemia. Występują one w obu tych zakażeniach. W przypadku zakażenia HBV opisuje się również guzkowe zapalenie tętnic, zespół Guillaina-Barrego, zespół Gianottiego-Crostiego. HCV często prowadzi do zaburzeń endokrynologicznych dotyczących głównie tarczycy, zaburzeń czynności gruczołów wydzielania zewnętrznego, neuropatii obwodowej, a też chorób skóry – porfirii skórnej późnej, liszaja płaskiego, rumienia guzowatego i wielopostaciowego. W przebiegu tego zakażenia występują również zaburzenia hematologiczne takie jak małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna oraz rozplem komórek B z możliwością rozwoju chłoniaka nieziarniczego i makroglobulinemii Waldenstroma. Często u ich podłoża występują mechanizmy autoimmunologiczne. Wystąpieniu niektórych z nich sprzyja leczenie interferonem. Z drugiej strony interferon stosowany u dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby etiologii HBV z towarzyszącą nefropatią prowadził do regresji zmian morfologicznych w obu tych narządach.

Rozważania terapeutyczne

Ostre wirusowe zapalenia wątroby o typowym przebiegu nie wymagają leczenia farmakologicznego. Choremu należy zapewnić spokój fizyczny i psychiczny, dietę ubogotłuszczową z przewagą węglowodanów oraz ograniczyć aktywność życiową. Powszechnie stosowana dieta (70% węglowodanów, 10–20% tłuszczów i 10% białek) wydaje się być uzasadniona jedynie w ostrym okresie choroby. W okresie rekonwalescencji restrykcje żywieniowe dotyczą wyłącznie pokarmów ciężkostrawnych i alkoholu.

Dane dotyczące celowości stosowania leków cytoprotekcyjnych dla komórek wątrobowych są niejednoznaczne. Rutynowo stosuje się witaminy. Hormony kory nadnerczy uważane przez wiele lat za lek z wyboru nie mają żadnego uzasadnienia. Ich działanie immunosupresyjne zwiększa poziom wiremii, co sprzyja przewlekaniu się zakażenia. Problem ten nie jest tak jednoznaczny w przypadku zakażeń o przebiegu nadostrym i podostrym. Kortykosteroidy ciągle jeszcze są stosowane w tych przypadkach mimo, że brakuje dowodów, iż poza działaniem przeciwobrzękowym mają inne uzasadnienie.

Rutynowo stosuje się w tych przypadkach wlewy z neomycyny, laktulozę, dietę bezbiałkową, leki obniżające ciśnienie śródczaszkowe, diuretyki, glukozę we wlewach dożylnych oraz leczenie substytucyjne czynnikami krzepnięcia krwi. Nadostre zapalenie wątroby jest klasycznym wskazaniem do zabiegu przeszczepienia wątroby.

W ciągu lat zmieniały się strategie leczenia przewlekłych zapaleń wątroby. Większość dawnych leków została definitywnie zarzucona (kurantyl, katergen, izoprynozyna itd.), niektóre wcześniej stosowane wracają, jak TFX w postaci tymozyny. Interferon-alfa od wielu lat stosowany w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby etiologii HBV i HCV traci na znaczeniu. Pozycja jego jest zagrożona ze względu na coraz większą liczbę nowych leków o potwierdzonym działaniu wirusostatycznym w stosunku do wirusów hepatotropowych.

Podstawą leczenia interferonem było wykrycie niskich stężeń tej cytokiny u osób przewlekle zakażonych a też przy braku leków etiotropowych, atrakcyjna idea zwalczania zakażenia poprzez mobilizację naturalnych mechanizmów immunologicznych. Ponad 20-letnia kariera leku zwalnia z konieczności przedstawiania jego szczegółowej charakterystyki. Najogólniej mówiąc, interferon zwiększa ekspresję białek wirusowych i HLA klasy I na hepatocytach, aktywuje syntetazę oligoadenylową oraz prowadzi do wzrostu stężenia TNF.

Problem w tym, iż wyniki leczenia interferonem przewlekłych zapaleń wątroby są mało zadowalające. Efektywność terapii jest uwarunkowana wieloma czyn-

Tabela 1. Analogi nukleozydów o potencjalnym działaniu anty-HBV lub anty-HCV

Analogi guanozyny	**Analogi fosfonowane**
Famcyklowir	PMEA
Acyklowir i walacyklowir	HPMPC
Gancyklowir	**Analogi pirofosforanowe**
Cyklopentyloguanozyna	Foskarnet
Lobukawir	**Rybawiryna (HCV)**
Analogi adenozyny	**L-nukleozydy**
VIRA-MP i VIRA-LSH	(-)3TC
Adefowir	(-)FTC
Fluorowane analogi uracylu	L-FddC
D-FMAU	L-FMAU
D-FEAU	L-Fd4C

nikami, między innymi dawką i okresem leczenia, wiekiem chorego i czasem trwania zakażenia, aktywnością biochemiczną choroby i stężeniem wiremii, zaawansowaniem morfologicznym, genotypem, mutacjami itd. Nieobojętne dla tych ocen były różnice przyjmowanych przez badaczy kryteriów skuteczności wyleczeń [12].

Nie ma wątpliwości, że najbardziej pożądanym efektem terapii jest stały zanik wykładników replikacji wirusów, co jest warunkiem pełnego wyzdrowienia. Nie wydaje się aby zdarzało się to częściej niż raz na 5–10 przypadków, częściej w zakażeniach HBV niż HCV oraz w zakażeniach genotypem innym niż 1b HCV [13, 14]. Do podobnych wniosków prowadzą obserwacje dotyczące zastosowania tego leku w przypadkach współistniejących zakażeń HDV. Działanie leku było przemijające mimo powszechnie stosowanych wyższych dawek. Wykazano ponadto, że przypadki, w których po okresie co najmniej 6-miesięcznego zacisza biochemicznego dochodziło do powrotu aktywności aminotransferazy alaninowej do wartości sprzed leczenia, są zagrożone ryzykiem rozwoju raka pierwotnego wątroby w stopniu identycznym jak osoby z pełną odpowiedzią na leczenie [5].

Żeby jednak zachować bezstronność, nie można zapominać o tym, iż interferon nawet w tych przypadkach, w których nie dochodziło do ustępowania biochemicznych i wirusologicznych wykładników choroby wywierał korzystne działanie na obraz morfologiczny wątroby (Brechot, 1999).

W Polsce najczęściej stosowanymi kryteriami włączenia do interferonoterapii są: obecność wykładników serologicznych i wirusologicznych zakażenia, aktywność biochemiczna choroby oraz obecność włóknienia w obrazie histologicznym wątroby. Nie ma wątpliwości, że ten ostatni warunek stoi w sprzeczności z tym co napisano wcześniej o wpływie czasu zakażenia na efektywność terapii. Można przyjąć, iż im szybciej włączy się leczenie tym lepsze będą jego efekty. Pośrednim potwierdzeniem takiego poglądu jest fakt uzyskiwania dobrych wyników leczenia interferonem ostrych wirusowych zapaleń wątroby typu C. U leczonych, 4-krotnie częściej niż u nie leczonych uzyskiwano ustąpienie wiremii.

Ograniczona skuteczność interferonu w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby skłania do poszukiwań innych leków. Zainteresowanie badaczy skoncentrowane jest przede wszystkim na pochodnych nukleozydów. Należące do nich, inhibitory odwrotnej transkryptazy to leki powszechnie stosowane w leczeniu zakażenia HIV. Niewykluczone, iż zakażeni wirusami hepatotropowymi będą w przyszłości poddawani leczeniu wielolekowymi schematami terapeutycznymi, podobnie jak to się dzieje w HIV. Trzeba jednak pamiętać, że uzyskana w ten sposób potencjalizacja działania antywirusowego może pociągać za sobą kumulację działań niepożądanych.

Spośród leków wymienionych w tabeli wszystkie z wyjątkiem rybawiryny wykazują zdolność hamowania wirusów Hepadna. Najczęściej prowadzi się badania na wirusach HBV, WHV i DHBV. Problemem jest duża toksyczność niektórych z tej grupy leków. Z tego powodu nie znalazła się w tej tabeli fialurydyna (D-FIAU), lek który do niedawna kandydował do omawianej terapii.

Acyklowir, którego skuteczność terapeutyczna w stosunku do HBV została potwierdzona stwarza przy podaniu dożylnym ryzyko wytrącania się w kanalikach nerkowych. Niewykluczone, że pozostanie on wyłącznie w postaci doustnej do leczenia przewlekłych zakażeń HBV o lżejszym przebiegu. Należy przyjąć, że większość analogów nukleozydów będzie stwarzać podobne problemy.

Są wśród nich nowe obiecujące leki. Należy do nich oznaczona symbolem BMS 200475 (cyklopentyloguanozyna) pochodna guanozyny o potencjale terapeutycznym 40-krotnie wyższym od lamiwudyny i dobrym profilu toksyczności [16]. Podobne dobre opinie na temat toksyczności uzyskały adefowir, ETC, F-FddC, L-FMAU i lobukawir. Badania dotyczące łączenia interferonu z lamiwudyną lub famcyklowirem trwają. Dotychczas opublikowane wyniki nie są zachęcające [45].

W trakcie badań znajdują się również inne propozycje terapeutyczne takie jak szczepionki, inne interferony (beta, gamma), interleukina 12 czy TNF-alfa, które bądź hamują replikację wirusa bądź stymulują limfocyty T do niszczenia zakażonych komórek.

Lekami, które wydają się być akceptowane do rutynowej terapii jest lamiwudyna i rybawiryna [2, 42]. Proponuje się monoterapię lamiwudyną przewlekłych zapaleń i marskości wątroby etiologii HBV. Okres półtrwania HBV w surowicy osobnika zakażonego wynosi około 24 godzin. Dzienna produkcja wynosi około 10^{11}, natomiast dzienny ładunek (load) około 2×10^{11} wirusów. Okres połowicznego przeżycia hepatocytów zakażonych HBV wynosi od 10 do 100 dni. Szacuje się, że w ciągu doby ubywa ich od 1 do 7%. Na podstawie tych danych sformułowano pogląd, że nie można doprowadzić do eradykacji wiremii przed upływem rocznego leczenia. Szanse wyleczenia daje terapia od 1 do 5 lat [29, 43].

Niektórzy wskazują, iż nie powinno się go przerywać przed wystąpieniem serokonwersji HBeAg/anty-HBe. Działania niepożądane tego leku w większości przypadków nie są groźne dla życia, problemem jest generowanie mutantów HBV i jest to konsekwencja stosowania zarówno lamiwudyny jak i famcyklowiru [23, 24].

Niezależnie od tych rozważań, standardem w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu B jest obecnie podawanie lamiwudyny w dawce 100 mg/dobę. Sugeruje

się także wstępną terapię lamiwudyną, a nastepnie lamiwudyną i interferonem.

W leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu C obowiązuje wprowadzony w 1999 roku tzw. „konsensus paryski" [6]. Zaleca on stosowanie interferonu alfa-2b 3x w tygodniu domięśniowo lub podskórnie w dawce 3 MU wraz z rybawiryną w dawce 1000 mg/dobę przez 12 miesięcy. W zakażeniach skojarzonych HBV i HCV stosuje się schemat leczenia obowiązujący dla HCV. Wskazuje się, że terapia kombinowana (interferonem i rybawiryną) daje zachęcające wyniki u prawie połowy leczonych.

Interferon alfa w monoterapii pozostał dla pacjentów nie kwalifikujących się do tego leczenia lub u których występują działania niepożądane. Coraz więcej zwolenników ma tak zwana terapia pulsacyjna w zakażeniach HCV. Leczenie rozpoczyna się wysokimi dawkami interferonu (9–10 MU) podawanymi codziennie przez okres 2–4 tygodni, następnie stosuje się 3 MU 3 razy w tygodniu przez 22–24 tygodnie. Podnosi to efektywność terapii do około 30%, przy czym przy zakażeniach genotypem 1b, nie więcej niż 20%. Pewne nadzieje na zwiększenie skuteczności leczenia u chorych nie odpowiadających na terapię IFN-α wiąże się ze znajdującym się na etapie badań klinicznych interferonem-omega, który przy analogicznym działaniu p/wirusowym nie reaguje krzyżowo z przeciwciałami p/IFN-α.

Dużym udogodnieniem dla pacjentów jest wprowadzony obecnie na rynek interferon o przedłużonym działaniu Peginterferon alfa-2b (PEG-Intron) oraz Peginterferon-alfa 2a (Pegasys). Ta forma leku związana ze zwiększeniem masy cząsteczkowej i wydłużeniem okresu trwania w krążeniu umożliwia podawanie preparatu 1x w tygodniu przy zwiększonym nawet działaniu przeciwwirusowym mierzonym obniżeniem replikacji HCV.

Obecnie prowadzone są w Polsce wieloośrodkowe badania dotyczące oceny skuteczności leczenia przewlekłych zapaleń wątroby pegylowanym interferonem zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Piśmiennictwo:

1. Assal M: Hepatitis B Virus Replication: Novel Roles for Virus-Host Interactions. Intervirology, 1999; 42(2-3): 100-116
2. Brillanti S, Garson J, Foli M et al: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology, 1994; 107: 812-817
3. Brunetto MR, Rodriguez UA, Bonito F: Hepatitis B Virus Mutants. Intervirology, 1999; 42(2-3): 69-80
4. Brunetto MR, Stemler M, Schodel F et al: Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. Ital. J. Gastroenterol, 1989; 21: 151-154
5. Degos F, Daurat V, Chevret S et al: Reinforced regimen of interferon alfa-2a reduces the incidence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: A multicentre randomised trial. J. Hepatol, 1998; 29: 224-232
6. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 1999. J Hepatol, 1999; 30: 956-961
7. Halota W, Pawłowska M, Bulik F et al: Serotypy HCV w populacji polskiej. Hepatologia Polska, 1998; 5(1): 3-7
8. Halota W, Pawłowska M, Korybalski Ł et al: Charakteristics of HCV epidemic in Poland. J. Gastroenterol Hepatol, 1998; 13(suppl.): A22
9. Halota W, Pawłowska M: GBV-C/HGV – a new hepatotropic virus. Medical Science Monitor, 1998; 2(vol. 4): 378-382
10. Halota W, Topczewska-Staubach E, Kłos M et al: Wybrane aspekty zakażeń HCV w Polsce. Lekarz Wojskowy, 1999; 5-6(III): 264-268
11. Hayashi J, Aoki H, Arakawa Y, Hino O: Hepatitis C Virus and Hepatocarcinogenesis. Intervirology, 1999; 42(2-3): 205-210
12. Hino K, Okuda M, Konishi T et al: Serial assay of hepatitis C virus RNA in serum for prediction response to interferon-alfa therapy. Dig Dis Sci, 1995; 40: 14-20
13. Iino S: Problems in the Treatment of Hepatitis C with Interferon. Intervirology, 1999; 42: 166-172
14. Iino S, Hino K, Yasuda K: Current state of interferon therapy for chronic hepatitis C. Intervirology, 1994; 37: 87-100
15. Iino S: Relationship between infection with hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Japan. Antiviral Ther, 1998; 3(suppl. 3): 143-146
16. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS et al: Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. Antimicrob. Agents Chemother, 1997; 41: 1444-1448
17. Juszczyk J: Wirusowe zapalenia wątroby. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1999
18. Kato N, Ootsuyama Y, Sekiya H et al: Genetic drift in hypervariable region 1 of the viral genome in persistent hepatitis C virus infection. J Virol, 1994; 68: 4776-4784
19. Kim CM, Koike K, Saito I et al: HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. Nature, 1991; 351: 317-320
20. Kiyosawa K, Tanaka E: GB Virus C/Hepatitis G Virus. Intervirology, 1999; 42(2-3): 185-195
21. Kusov Y, Weitz M, Dollenmeier G et al: RNA-protein interactions at the 3` end of the hepatitis A virus RNA. J Virol, 1996; 70: 1890-1897
22. Magdzik W: Wirusowe zapalenie wątroby typu B. SmithKline Beecham Polska Sp. z o.o. 1999
23. Main J, Brown J, Howells C et al: A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of famciclovir on virus replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. J. Viral Hepatitis, 1996; 3: 211-215
24. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR: Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. Hepatology, 1998; 27: 628-633
25. Murakami S: Hepatitis B Virus X Protein: Structure, Funcion and Biology. Intervirology, 1999; 42(2-3): 81-99
26. Muszyńska M, Halota W, Pawłowska M, Bulik F: Zakażenia HBV i HCV u chorych na cukrzycę typu 1. Mat. nauk. XIV Zjazdu PTEiLChZ. Gdańsk, 1997; I-A: 6-7
27. Muszyńska M: Odpowiedź humoralna na szczepionkę rekombinowaną Engerix B u chorych na cukrzycę typu 1. Praca doktorska. Bydgoszcz 1999
28. Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T: Viral Hepatitis and Liver Disease. Springer-Verlag Tokyo, 1994
29. Nowak M, Bonhoeffer S, Hill A et al: Viral dynamics in hepatitis B virus infection. Proc Natl Acad Sci USA, 1996; 93: 4398-4402
30. Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M: A Novel Unenveloped DNA Virus (TT Virus) Associated with Acute and Chronic Non-A to G Hepatitis. Intervirology, 1999; 42(2-3): 196-204
31. Pawłowska M, Halota W, Smukalska E et al: Does HCV superinfection change natural history of chronic B hepatitis in children? Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1998; 2(61): 251
32. Pawłowska M, Smukalska E, Halota W et al: Analysis of HBV and HCV coinfections among children. J Gastroenterol Hepatol, 1998; 13(suppl.): A56

33. Pawłowska M: Wybrane aspekty uwarunkowań immunologicznych zdrowienia chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C leczonych interferonem lub interferonem i rybawiryną. Rozprawa habilitacyjna, Wyd AM 1999
34. Probst C, Jecht M, Gauss-Muller V: Processing of proteinase precursors and their effect on hepatitis A virus particle formation. J Virol, 1998; 72: 8013-8020
35. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S et al: The patology of hepatitis C. Hepatology, 1992; 15: 567
36. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System. Blackwell Science, 1997
37. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K et al: Processing and Functions of Hepatitis C Virus Proteins. Intervirology, 1999; 42: 145-152
38. Taylor JM: Hepatitis Delta Virus. Intervirology, 1999; 42(2-3): 173-178
39. Totsuka A, Moritsugu Y: Hepatits A Virus Proteins. Intervirology, 1999; 42(2-3): 63-68
40. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et al: Recombinant vaccine against hepatitis E: Dose response and protection against heterologous challenge. Vaccine, 1997; 15: 1834-1838
41. Yarbough PO: Hepatitis E Virus. Advances in HEV Biology and HEV vaccine Approaches. Intervirology, 1999; 42(2-3): 179-184
42. Zeffix (Lamivudine). Product Monograph GlaxoWellcome 1999
43. Zeuzem S, de Man RA, Honkoop P et al: Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. J Hepatol, 1997; 27: 431-436
44. Zhang H, Chao SF, Ping LH et al: An infectious cDNA clone of a cytopathic hepatitis A virus: Genomic regions associated with rapid replication and cytopathic effect. Virology, 1995; 212: 686-697
45. Zoulim F, Trepo C: New Antiviral Agents for the Therapy of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Intervirology, 1999; 42(2-3): 125-144

Choroby wątroby w przebiegu wrodzonych wad metabolizmu

Jerzy Socha[1], Ewa Pronicka[2], Joanna Pawłowska[1], Irena Jankowska[1], Małgorzata Łyszkowska[1], Jolanta Rujner[1], Piotr Socha[1], Mikołaj Teisseyre[1], Anna Tylki-Szymańska[2]

[1] Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa
[2] Klinika Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa

Wstęp

Jeszcze w 1995 roku, w ostatnim wydaniu źródłowego trzytomowego podręcznika na temat wad metabolizmu czołowy pediatra francuski J.-M. Saudubray stwierdził, że wiele uwarunkowanych genetycznie zaburzeń metabolicznych pozostaje na całym świecie nie rozpoznanych lub rozpoznanych błędnie, na skutek faktu ignorowania przez lekarzy znaczenia prostych markerów klinicznych i biochemicznych tych chorób, których obecność nakazuje wykonanie dalszych badań w tym kierunku. W Polsce uwaga ta jest nadal wysoce aktualna.

Do powszechnych „markerów" klinicznych wad metabolizmu (poza uszkodzeniem układu nerwowego) należy powiększenie lub uszkodzenie wątroby. W pierwszej fazie diagnostyki tych chorób, szczególnie u dzieci, zawsze należy pomyśleć o wykluczeniu genetycznie uwarunkowanych wad metabolizmu. Służą do tego względnie proste badania skriningowe (Tabela 1), które wykonać można w moczu lub krwi pacjenta przesłanym do ośrodka wyspecjalizowanego w tej dziedzinie (najczęściej bez przekazywania samego pacjenta).

Występowanie określonego objawu czy odchylenia biochemicznego pozwala na ukierunkowanie badań z punktu widzenia patomechanizmu podejrzanego defektu metabolicznego [1]. Wady metabolizmu rzadko dotyczą jednego układu, obejmując zwykle procesem chorobowym wiele tkanek i narządów. Wtedy objawy choroby są zmienne i nietypowe, na początku nie do od-

Tabela 1. Specyficzne badania biochemiczne pomocne w badaniach skriningowych w kierunku wrodzonych wad metabolizmu uszkadzających wątrobę („MARKERY" BIOCHEMICZNE)

Marker biochemiczny	Zespół chorobowy
Profil kwasów organicznych metodą gc-ms	zaburzenia beta-oksydacji, tyrozynemia
Profil kwasów żółciowych metodą fab-ms	błędy metabolizmu kwasów żółciowych
Kwasica metaboliczna, mleczany	glikogenozy, choroby mitochondrialne
Substancje redukujące w moczu	galaktozemia, fruktozemia
Amoniak, Kwas orotowy	hiperamonemie
Kwas moczowy (↓ lub ↑)	glikogenozy
Cholesterol	hiperlipidemie, glikogenozy
Aminokwasy	tyrozynemia, hiperamonemie
Glikozylacja transferyny (cdt)↓	CDGS, nieleczona galaktozemia, fruktozemia
VLCFA	choroby peroksysomalne
Ceruloplazmina, Cu	choroba Wilsona
Estry karnitynowe (tandem ms)	zaburzenia beta-oksydacji
Aktywnosc urydylotransferazy gal-1-fosforanu	galaktozemia
Oligosacharydy< mukopolisacharydy w moczu	choroby spichrzeniowe
Chitotriozydaza	choroby lizosomalne
Chlorki w pocie	mukowiscydoza
Alfa-1-antytrypsyna, fenotypPorfobilinogen w moczu (test horeszka)	niedobór alfa-1-antytrypsyny
Kwas foliowy↑	porfirie
Ferrytyna↑	deficyt hydrolazy adeno-homocysteiny
Kwast tłuszczowe↑, żelazo↑	noworodkowa hemochromatoza
	Zespól Zellwegera

różnienia od powszechnie występujących chorób nabytych o znanej etiologii. Genetyczny defekt metabolizmu najczęściej ujawnia się klinicznie w jednej z trzech form:

1. ostrego lub przewlekłego zatrucia endogennego (zespół intoksykacji);
2. niedoboru procesów energetycznych (zespół niedoboru energii);
3. zaburzenia syntezy (lub katabolizmu) związków wielkocząsteczkowych (spichrzanie, degeneracja).

Przystępując do wykluczenia którejś z wad metabolizmu u poszczególnego pacjenta należy zdawać sobie sprawę z dwóch ważnych aspektów: częstości występowania defektu w populacji oraz sposobu jego dziedziczenia [2].

Częstość występowania poszczególnych wad metabolizmu (po wyłączeniu fenyloketonurii i niedoczynności tarczycy) waha się od jednego przypadku na kilka tysięcy urodzeń do mniej niż raz na milion urodzeń. Są to więc zdarzenia rzadkie, a szansa uzyskania pozytywnego wyniku badań u danego pacjenta – praktycznie minimalna. Uważa się jednak, że należy wykluczyć określony defekt metabolizmu u kolejnych 99 badanych osób, aby go rozpoznać u setnego podejrzanego. Statystycznie, wady metabolizmu stanowią razem znaczący odsetek zachorowań i śmiertelności, występując z częstością co najmniej 1:2300 urodzeń (wg danych holenderskich sprzed kilku lat; ostatnio nawet 1:1000), tzn. w Polsce należałoby rozpoznać rocznie 200 do 300 nowych przypadków. Aby wszystkie je w porę zidentyfikować należy w każdym roku zbadać metodą przesiewową 20 do 30 tysięcy osób. Aktualnie liczba zbadanych nie przekracza tysiąca, a liczba zidentyfikowanych tą drogą – pięćdziesięciu!

Wady metabolizmu jako choroby o dziedziczeniu monogenowym najczęściej dziedziczone są na drodze autosomalnej recesywnej. Mała liczba dzieci w małżeństwach i tylko wyjątkowo występujące spokrewnienie są

Tabela 2. Choroby metaboliczne przebiegające z objawami uszkodzenia wątroby (wg Green i Kelly [3]).

Wiek	Dominujący objaw	Rozpoznanie
Niemowlęcy	Cholestaza	Niedobór alfa-1-ntytrypsyny PFIC Wrodzone błędy metabolizmu k.ż. Mukowiscydoza Choroba Nemann-Picka typu C Hypotyreoza
	Ostra niewydolność wątroby	Galaktozemia Hemochromatoza Choroby mitochondrialne Tyrozynemia typu I Zaburzenia beta-oksydacji Fruktozemia
	Inne	Zespół Dubin-Johnsona Choroby peroksymalne CDGS Zaburzenia cyklu mocznikowego
Dzieci Starsze	Hepatomegalia	Glikogenozy Fruktozemia
	Hepatosplenomegalia	Choroba Gaucher'a Choroba Wolmana Choroba Nemann-Picka typ A i B Mukopolisacharydozy
	Przewlekle uszkodzenie wątroby +/- nadcisnienie wrotne	Niedobór alfa-1-ntytrypsyny Mukowiscydoza Tyrozynemia typu I Choroba Wilsona Choroba Gaucher'a
	Ostra niewydolność wątroby	Choroba Wilsona Zespół Rey'a
	Inne	Glikogenozy Fruktozemia Choroba Gaucher'a Mukopolisacharydozy Wrodzone błędy metabolizmu k.ż. Choroby peroksymalne Zaburzenia beta-oksydacji

przyczyną, że choroby te występują w rodzinach najczęściej po raz pierwszy. Fakt ich genetycznego pochodzenia jest więc mało pomocny w rozpoznaniu. Niestety, zwykle dopiero urodzenie drugiego dziecka z podobną chorobą zwraca uwagę lekarza na możliwość uwarunkowanej genetycznie wady metabolizmu. W praktyce, aż co trzecie dziecko ze zidentyfikowanym w kraju defektem metabolizmu posiadało zmarłego (prawdopodobnie na tę samą chorobę) starszego brata lub siostrę.

Objawy ze strony wątroby w przebiegu uwarunkowanych genetycznie wad metabolizmu przebiegać mogą w najrozmaitszy sposób (Tabela 2), przybierając maski częściej występujących nabytych chorób wątroby. Można tu wydzielić trzy główne podgrupy symptomatyczne i charakterystyczne dla nich defekty metabolizmu:

1. przetrwałą hepatomegalię z objawami martwicy komórki wątrobowej;
2. przetrwałą hepatomegalię z zastojem żółci (żółtaczka cholestatyczna);
3. hepatomegalię bez cech uszkodzenia komórki wątrobowej.

Przetrwała hepatomegalia lub hepatosplenomegalia z objawami martwicy komórki wątrobowej u noworodków i małych niemowląt może być spowodowana galaktozemią (deficytem urydylilotransferazy lub epimerazy), wrodzoną nietolerancją fruktozy *(hereditary fructose intolerance, HFI),* tyrozynemią typu I, zaburzeniami funkcji łańcucha oddechowego. W okresie niemowlęctwa, dzieciństwa i w wieku młodzieńczym najczęstszymi genetycznie uwarunkowanymi przyczynami tego zespołu bywają niedobór alfa-1-antytrypsyny i choroba Wilsona. Do wspólnych głównych objawów należą: żółtaczka (niewielka do ciężkiej), obrzęki, wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, skłonność do krwawień, możliwość wystąpienia objawów neurologicznych, nawracająca posocznica, zwiększona aktywność transaminaz, cechy uszkodzenia komórki wątrobowej, hipoglikemia, hiperamonemia, możliwość niedokrwistości ze zwiększoną hemolizą.

Na marginesie tej podgrupy szczególnego podkreślenia wymaga ***ostra wątrobowa encefalopatia o typie zespołu Reye'a.*** Najczęściej występującą przyczyną metaboliczną tego zespołu jest hiperamonemia typu II w deficycie transkarbamylazy ornityny (OTC) i zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, np. deficyt dehydrogenazy koenzymu A średniołancuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD). Rozpoznanie idiopatycznego zespołu Reye'a wymaga wiec uprzedniego wykluczenia obu tych deficytów enzymatycznych. Jest to możliwe w oparciu o badanie metodą GC-MS próbki moczu pobranej w trakcie epizodu chorobowego.

Przetrwała hepatomegalia lub hepatosplenomegalia z zastojem żółci (żółtaczka cholestatyczna) najczęściej występuje w przebiegu: niedoboru alfa-1-antytrypsyny (często), postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej dawnej zwanej chorobą Bylera, zespołu Alagille'a, wrodzonych błędów metabolizmu kwasów żółciowych, hemochromatozy noworodkowej, ale także czasem może być objawem galaktozemii i fruktozemii, tyrozynemii typu I i mukowiscydozy. Do głównych objawów tej grupy chorób należy ciemne zabarwienie moczu, żółtaczka i odbarwione stolce. Objawy takie wymagają ponadto wykluczenia choroby Niemann-Picka typu C, zespołu Zellwegera (w postaci klasycznej i wariantach), niemowlęcej postaci choroby Refsuma i deficytu oksydazy trihydroksykoprostanoilo-CoA.

Hepatomegalia różnego stopnia bez cech uszkodzenia komórki wątrobowej towarzyszy wielu chorobom uwarunkowanym genetycznie i nie zawsze wysuwa się na czoło objawów chorobowych, stanowiąc jednak ich znaczący diagnostycznie marker.

Powiększenie wątroby o zwiększonej konsystencji ewentualnie ze splenomegalią i nadciśnieniem wrotnym (zwłóknienie, marskość) u dzieci przed 1 r. życia bywa objawem tyrozynemii typu I, galaktozemii, wrodzonej nietolerancji fruktozy, a także glikogenozy typu IV (deficyt enzymu „brancher") i hemochromatozy noworodkowej. U dzieci w wieku 1–6 r. życia wykluczyć należy niedobór alfa-1-antytrypsyny, deficyt hydrolazy adenozylohomocysteiny (hipermetioninemia, hipoglikemia, opóźnienie umysłowe), a u dzieci powyżej 6 r. życia – chorobę Wilsona, mukowiscydozę i chorobę spichrzania estrów cholesterolu *(CESD – cholesteryl ester storage disease).*

O ile powiększona ***wątroba jest miękka lub o normalnej konsystencji i towarzyszy jej splenomegalia oraz cechy choroby spichrzeniowej*** (pogrubiałe rysy twarzy, *dysostosis multiplex,* przykurcze stawów, limfocyty z wakuolami, objawy oczne (plamka wiśniowa, zmętnienia rogówki) wykluczyć należy gangliozydozę typu I, galaktosialidozę (postać wczesna niemowlęca), sialidozę typu I i I-cell disease (mukolipidoza typu II).

Współistniejące z hepatomegalią postępujące uszkodzenie czynności o.u.n. u dzieci w wieku 1–2 r. życia nasuwać musi podejrzenie choroby Austina (deficyt wielosulfatazowy), fukozydozy, galaktosialidozy (postać późna niemowlęca), alfa-mannozydozy, mukopolisacharydozy typu I (Hurler) i mukopolisacharydozy typu VI (Maroteaux-Lamy).

Jeżeli z hepatomegalią występuje w pierwszych miesiącach życia ***anoreksja, niedożywienie i wyraźne pogorszenie stanu neurologicznego*** należy pomyśleć o chorobie Niemann-Picka typu A (typowe jest współistnienie śródmiąższowego zapalenia płuc), chorobie Farbera (pneumonia śródmiąższowa, guzki skórne, grube rysy twarzy, hipertermia), choroba Gaucher'a typu II (ostra neuropatia, spastyczność, opistotonus, stan „wegetatywny").

W pierwszych miesiącach życia towarzysząca powiększeniu wątroby ***przewlekła biegunka, anoreksja, niedożywienie, hipotonia*** wymaga wykluczenia choroby Wolmana (zwapnienia w nadnerczach, wakuole w limfocytach), lizynurycznej nietolerancji białka (epizody hiperaminemii, neutropenia) i przewlekłej choroby ziarniniakowej (*dermatitis, stomatitis,* hypertermia, zapalenie jelita grubego).

Izolowana hepatomegalia u noworodków i niemowląt z miękką lub normalną konsystencją wątroby oraz ***współistnieniem hipoglikemii na czczo ze wzrostem mleczanów i kwasicą metaboliczną*** poważnie sugeruje zaburzenia syntezy i degradacji glikogenu: glikogenozę typu Ia i Ib, glikogenozę typu III, a także deficyt fruktozo-1,6-difosfatazy i deficyt syntetazy glikogenu.

We wczesnym dzieciństwie, ***współistnienie z powiększeniem wątroby ciężkiej hipotonii, kardiomiopatii i niedożywienia*** wymaga wykluczenia choroby Pompego (gliko-

Tabela 3. Potencjalne możliwości leczenia chorób metabolicznych (wg A-Kader i Balistreri [4])

1. Uzupełnienie niedoborowego produktu/substratu
   - Wrodzone błędy syntezy kwasów żółciowych (UDCA, kwas cholowy)
   - Glikogenoza typu I (podaż węglowodanów)
   - Smith-Lemli-Opitz (doustna podaż cholesterolu)
2. Zahamowanie enzymu
   - Tyrozynemia (NTBC)
3. Indukcja enzymu
   - Crigler-Najjar typu II (phenobarbital)
4. Usuniecie toksycznych produktów
   - Hemochromatoza (desferroksamina i koktajle antyoksydantowe)
   - Choroba Wilsona (wiązanie miedzi)
   - Cystynoza (cysteamina)
5. Wykluczenie z diety substratu
   - Galaktozemia (galakozy)
   - Fruktozemia (fruktozy)
   - Tyrozynemia (tyrozyna, fenyloalanina)
6. Podaż deficytowego enzymu
   - Choroba Gaucher'a (glukocerebrozydaza)
7. Terapia genowa (model zwierzęcy)
   - Hypercholesterolemia
   - Mukowiscydoza
8. Przeszczepienie watroby
   - Niedobór alfa-1-antytrypsyny
   - Choroba Wilsona
   - Tyrozynemia
   - Hemochromatoza
   - Zaburzenia cyklu mocznikowego
   - Hyperoksaluria
   - Zespół Crigler-Najjara typu I
   - Mukowiscydoza
   - Glikogenoza typu IV
   - Hemofilia A
   - Protoporfiria
   - Hypercholesterolemia
9. Przeszczepianie hepatocytów
   - Zespół Crigler-Najjara typu I

genoza typu II), zaburzeń łańcucha oddechowego i zespołu glikoprotein z niedoborem węglowodanów (CDGS).

O ile powiększeniu wątroby u niemowląt i dzieci nie towarzyszą inne wyraźne objawy przyczyną może być spichrzanie glikogenu spowodowane glikogenozą typu VI lub IX (deficyt fosforylazy b lub deficyt kinazy fosforylazy b). Chorobie spichrzania estrów cholesterolu towarzyszy hipercholesterolemia; w zespole spichrzenia obojętnych tłuszczów występuje rybia łuska, miopatia i wakuole w limfocytach; w acydurii argininobursztynowej – niedożywienie, matowość i skręcenie włosów, hiperamonemia; chorobie Tangiera – pomarańczowe zabarwienie migdałków i in.

Wczesne ustalenie właściwego rozpoznania wady metabolizmu niesie korzyści nie do przecenienia. Po pierwsze, w wielu z nich istnieją skuteczne metody specyficznego leczenia, w tym zapobiegania nieodwracalnym powikłaniom ze strony wątroby i ośrodkowego układu nerwowego. Po drugie, udzielenie rodzinie porady genetycznej, w tym, dla chorób o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X – identyfikacja heterozygot, kobiet bezobjawowych nosicielek zmutowanego genu, daje możliwość uniknięcia choroby u kolejnych potomków.

Poznawanie patomechanizmów i poszukiwanie metod leczenia chorób metabolicznych o genetycznym uwarunkowaniu jest dziedziną nauki o szczególnie szybkim rozwoju w ostatnim okresie. Wyjaśnianie molekularnej podstawy większości chorób genetycznych postępuje równolegle z poznawaniem budowy całego genomu człowieka. Do spektakularnych sukcesów terapeutycznych ostatniego dziesięciolecia zaliczyć należy wprowadzenie leczenia tyrozynemii preparatem NTBC, zastosowanie uzyskanego metodami biotechnologii zmodyfikowanego enzymu w leczeniu choroby Gaucher, a także szybki rozwój transplantologii, w tym przeszczepienie fragmentu wątroby od żywego spokrewnionego dawcy i przeszczepienie hepatocytów (Tabela 3).

Niedobór alfa-1-antytrypsyny

Wrodzony niedobór alfa-1-antytrypsyny *(alpha-1-antitrypsin deficiency; ATD)* spowodowany jest mutacją w obrębie genu PI, zlokalizowanego na chromosomie 14 (14q 32. 1). Alfa-1-antytrypsyna (AAT) należąca do białek ostrej fazy i antyproteaz *(protease inhibitor; PI),* wykazuje aktywność w stosunku do proteaz pozakomórkowych, największą w stosunku do elastazy neutrofilowej. Znanych jest około 75 odmian AAT, ale tylko nosicielstwo kilku z nich usposabia do przewlekłych chorób wątroby, płuc, skóry. Odmiany niedoborowe wynikające ze zmniejszonej sekrecji z miejsca produkcji (głównie komórka wątrobowa), związane z allelem Z, M_{malton}, M_{duarte} usposabiają do rozwoju uszkodzenia wątroby (włóknienie, marskość, rak), natomiast obniżone stężenie AAT (allele Z, S, F, null) usposabia do wczesnego rozwoju rozedmy płuc (zwłaszcza u osób narażonych na przewlekłe uszkodzenie układu oddechowego: palenie tytoniu, osoby narażone na stały kontakt z rozpylanymi związkami chemicznymi, alergicy), rzadziej *panniculitis*, czy choroby nerek [5].

Wrodzony niedobór AAT występuje w Europie (rasa kaukaska) z częstością ok. 1:2000. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie.

Pierwszym objawem uszkodzenia wątroby w niedoborze AAT u niemowląt jest przedłużająca się hyperbilirubinemia. Czynnikiem gorzej rokującym (wczesny rozwój marskości wątroby) jest przedłużenie się objawów cholestazy wewnątrzwątrobowej (↑ bilirubiny, ↑ GGTP, ↑ fosfatazy alkalicznej, ↑ kwasów żółciowych w surowicy oraz acholiczne stolce) oraz stwierdzenie w bioptacie wątroby obrazu „włóknienia wątroby" z włóknieniem przestrzeni wrotnych. Ocenia się, że dotyczy to ok. 1/5 nosicieli alleli Z. U pozostałych w czasie infekcji, po szczepieniach u nosicieli odmian AAT związanych z upośledzoną sekrecją z hepatocyta, dochodzi do podwyższonej aktywności ALAT (wynika to z dodatkowego

rozpadu komórek wątrobowych). Natomiast rozedma płuc ujawnia się zwykle dopiero w III/IV dekadzie życia.

Rozpoznanie wrodzonego niedoboru AAT opiera się na stwierdzeniu np. metodą izoelektrycznego ogniskowania określonej odmiany niedoborowej AAT lub metodami genetycznymi wykazaniu określonej mutacji.

Stwierdzenie obniżonego stężenia AAT w surowicy, obniżonego stężenia i płaskiego wykresu α_1-globulin w proteinogramie (frakcja, w której przebiega elektroforeza AAT), złogów PAS (+) diastazoopornych w hepatocytach, może być uznane jedynie za test przesiewowy (możliwość wtórnych niedoborów AAT).

U wszystkich chorych z przewlekłymi chorobami wątroby i wrodzonym niedoborem AAT należy wykluczyć także dodatkowe, inne przyczyny uszkodzenia wątroby (infekcyjne, metaboliczne).

Ogólną zasadą postępowania z nosicielami wrodzonego niedoboru AAT jest:

a) profilaktyka: długotrwałe karmienie piersią w niemowlęctwie, szczepienia, odpowiedni wybór zawodu, zakaz palenia tytoniu biernego i czynnego;
b) w cholestazie – stosowanie UDCA, rzadziej witaminy A, E, D, K;
c) w zaawansowanej marskości wątroby (lub raku) (przeszczep wątroby;
d) wczesne rozpoznanie i leczenie alergii (Prosobee, leki p. alergiczne);
e) w chorobach układu oddechowego – możliwość podawania AAT w aerozolu;
f) w przyszłości – terapia genowa.

Tyrozynemia typu I

Tyrozynemia typu I (tyrozynemia wątrobowo-nerkowa; tyrozynoza) spowodowana jest deficytem hydrolazy fumaryloacetooctanu. Powstaje i gromadzi się uboczny produkt katabolizmu tyrozyny, bursztynyloaceton. Jest on czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym narządy. Tyrozynemia dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i występuje z pszybliżoną częstością 1:200.000 urodzeń.

Postać ostra tyrozynemii ujawnia się w pierwszych miesiącach życia szybko postępującym prowadzacym do zgonu uszkodzeniem czynności wątroby z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i hepatomegalią. Często dołącza się hipoglikemia. Badanie ultrasonograficzne lub tomografia komputerowa ujawnia niejednorodną guzkowatą strukturę wątroby. Występują także objawy uszkodzenia kanalika nerkowego: białkomocz, hiperfosfaturia, glukozuria i aminoaciduria (zespół Fanconi-deToni-Debre).

W postaci przewlekłej objawy tubulopatii z ciężką krzywicą witamino-D-oporną wysuwają się na czoło obrazu chorobowego. U dzieci starszych choroba może ujawnić się w postaci przewlekłej lub ostrej neuropatii obwodowej, wtedy obraz kliniczny i biochemiczny przypomina porfirię.

W 30% przypadków u dzieci i u wszystkich dorosłych z tyrozynemią typu I powstaje rozrost nowotworowy w wątrobie. Obraz histologiczny wskazuje na raka wątrobowokomórkowego (*carcinoma hepatocellulare*).

Podstawą rozpoznania jest wykrycie bursztynyloacetonu w surowicy krwi lub w moczu. Badanie to wymaga zastosowania metody GC-MS (chromatografia gazowa połączona ze spektrometrią masową, ang. *gas chromatography-mass spectrometry*). Zwiększenie wydalania w moczu kwasu delta-aminolewulinowego również pośrednio świadczy o obecności bursztynyloacetonu, który jest inhibitorem syntetazy porfobilinogenu. W ostrej fazie choroby znacznemu zwiększeniu ulega poziom alfa-fetoproteiny w surowicy. Ciężkie zaburzenia krzepnięcia z przedłużeniem czasu protrombinowego i krwawieniami mogą być pierwszym objawem uszkodzenia wątroby.

Podstawą zachowawczego leczenia tyrozynemii typu I jest podawanie preparatu będącego inhibitorem oksydazy PHPP [6]. Preparat, nazywany w skrócie NTBC, zapobiega gromadzeniu bursztynyloacetonu w wątrobie i nerkach. Preparat NTBC nasila hipertyrozynemię i musi być stosowany wraz z dietą eliminacyjną. W przebiegu leczenia mogą wystąpić powikłania w postaci objawów skórno-ocznych, jak w tyrozynemii typu II.

Dieta polega na ograniczeniu spożycia zarówno tyrozyny jak i fenyloalaniny (która jest źródłem tyrozyny w ustroju). Podstawą diety są specjalnie przygotowane mieszanki lecznicze. Kontrola biochemiczna polega na okresowym oznaczaniu poziomu aminokwasów we krwi.

Leczenie tyrozynemii typu I obejmuje ponadto rutynowe postępowanie objawowe mające na celu ograniczenie następstw niewydolności wątroby i tubulopatii typu Fanconi-DeToni-Debre.

Wystąpienie powikłań nowotworowych w przebiegu tyrozynemii typu I stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby. Jest to leczenie substytucyjne (przeszczepiona wątroba zawiera deficytowy enzym). Po przeszczepie wątroby nie ma konieczności przestrzegania diety niskotyrozynowej. Dyskretna tubulopatia utrzymująca się po transplantacji wątroby może być spowodowana lokalnym gromadzeniem bursztynyloacetonu w nerkach pacjenta, deficytowych w enzym, i/lub działaniem leków immunosupresyjnych.

Klasyczna galaktozemia

Deficyt urydylilotransferazy galaktozo-1-fosforanu prowadzi do toksycznego dla tkanek (wątroba, nerki) nagromadzenia fosforanu galaktozy i do innych nie do końca poznanych zaburzeń endogennego metabolizmu galaktozy. Częstość występowania galaktozemii w populacji szacowana jest na około 1:60000 urodzeń. Defekt dziedziczy się autosomalnie recesywnie.

W postaci klasycznej choroba przebiega piorunująco. U noworodka, urodzonego w stanie dobrym, po podaniu pokarmu lub mieszanek mlecznych gwałtownie narastają wymioty, biegunka, pogorszenie stanu ogólnego, powiększenie wątroby i śledziony, żółtaczka, zaburzenia krzepnięcia, kwasica, hipoglikemia, cukromocz. Rozwijają się objawy posocznicy bakteryjnej, zwykle gram-ujemnej. Następuje zgon noworodka lub dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wyniszczenia, uogólnionej tubulopatii kanalika proksymalnego i zaćmy.

Rozpoznanie polega na wykazaniu braku aktywności urydylilotransferazy galaktozo-1-fosforanu w erytrocytach. Badanie można wykonać w suchej kropli krwi (badanie przesiewowe) i potwierdzić ilościowo w specjalistycznym laboratorium. Przetoczenie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy uniemożliwia interpretację wyników badań enzymatycznych. Na diecie zawierającej galaktozę stwierdza się w moczu obecność substancji redukujących (test Benedicta, Feliga i in.), a także zmniejszony stopień glikozylacji transferyny (wtórny zespół CDGS, ang. *carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome*).

Podstawą leczenia galaktozemii jest wyłączenie laktozy z diety poprzez całkowite zastąpienie pokarmu kobiecego i mleka krowiego preparatami mleko-zastępczymi, np. sojowymi i hydrolizatami kazeiny. Zastosowanie diety powoduje szybkie ustąpienie ostrych objawów intoksykacji i poprawę stanu ogólnego pacjenta.

Pacjenci z galaktozemią narażeni są na występowanie odległych powikłań, w tym niedoboru wzrostu, zaburzeń w rozwoju intelektualnym i rozwoju mowy, a u kobiet niewydolności hormonalnej jajników. Objawy te pojawiają się mimo przestrzegania diety bezgalaktozowej. Ekspozycja płodu z galaktozemią na zwiększone stężenie galaktozy może powodować wystąpienie zaćmy już przy urodzeniu. Wskazane jest więc w tym przypadku ograniczenie podaży galaktozy w okresie ciąży.

Fruktozemia

Wrodzona nietolerancja fruktozy (ang. HFI, hereditary fructose intolerance) spowodowana jest deficytem aktywności aldolazy B fruktozo-1-fosforanu. Gen choroby zlokalizowano na chromosomie 9q13-32. Dokładna częstość występowania choroby nie jest znana, prawdopodobnie wynosi około 1:30000 urodzeń.

Objawy fruktozemii pojawiają się po rozpoczęciu podawania soków, owoców, sacharozy i miodu i przypominają galaktozemię: występują wymioty, zahamowanie rozwoju psychoruchowego i fizycznego, uszkodzenie nerek (tubulopatia) i wątroby. W moczu pojawiają się substancje redukujące (fruktoza). Pierwszym rozpoznaniem jest zwykle zakażenie dróg moczowych.

U dzieci starszych i dorosłych z nierozpoznaną fruktozemią gotowe produkty żywnościowe i leki zawierające fruktozę lub miód powodować mogą różne mało charakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe (wymioty, bóle brzucha, „hepatopatię").

Rozpoznanie fruktozemii ustala się na podstawie oznaczenia aktywności enzymu w wątrobie. Test obciążenia fruktozą (w którym obserwuje się objawową hipoglikemię i kwasicę mleczanową) nie jest zalecany w diagnostyce choroby. Występowanie przejściowego, wtórnego zespołu CDGS (*carbohydrate deficient glycoprotein syndrome*) może być markerem biochemicznym nieleczonej dietetycznie fruktozemii.

Leczenie fruktozemii polega na całkowitej eliminacji fruktozy z diety. Znaczna awersja do słodkich pokarmów, owoców i jarzyn u pacjentów z fruktozemią jest pomocna w przestrzeganiu diety eliminacyjnej.

Dożylny wlew roztworu fruktozy, np. w czasie znieczulenia do zabiegów operacyjnych może spowodować nagły zgon osób, u których nie rozpoznano wcześniej wrodzonej nietolerancji fruktozy.

Glikogenoza typu I

Przyczyną choroby jest deficyt glukozo-6-fosfatazy (GSD Ia, von Gierke) lub translokazy glukozo-6-fosforanu. Dochodzi do spichrzenia glikogenu w wątrobie i ciężkiej hipoglikemii z kwasicą mleczanową. Deficyty dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny, a częstość występowania wszystkich glikogenoz wątrobowych łącznie wynosi 1:40000 urodzeń.

Przebieg kliniczny i obraz biochemiczny GSD Ia i Ib są do siebie podobne. Znaczna hepatomegalia (i powiększenie nerek) powoduje już u niemowlęcia wyraźne zwiększenie obwodu brzucha. Zahamowaniu ulega wzrastanie. Ponieważ masa ciała bywa względnie zwiększona, obserwuje się tendencję do otyłości i typowego uwypuklenia policzków. Rozwój psychoruchowy nie odbiega zwykle od normy. Znaczna hipoglikemia (najczęściej klinicznie bezobjawowa!) występuje po 1–2 godz. od posiłku. Towarzyszy jej kwasica metaboliczna ze zwiększeniem mleczanów, hiperlipoproteinemia i hiperurikemia.

Występowanie neutropenii (liczba leukocytów wielojądrzastych poniżej 1500 w mm^3) i podatność na infekcje charakterystyczne są wyłącznie dla GSD Ib: dochodzi często do ropni jamy ustnej i okolicy odbytu oraz do martwiejącego zapalenia jelita.

Podstawą rozpoznania GSD Ia jest badanie aktywności glukozo-6-fosfatazy w bioptacie wątroby. Obraz histologiczny wątroby wykazuje zaawansowane stłuszczenie, a przy zastosowaniu specjalnych technik utrwalania – także spichrzenie glikogenu.

W GSD Ib aktywność glukozo-6-fosfatazy w wątrobie jest prawidłowa. Ujawnienie deficytu translokazy glukozo-6-fosforanu wymaga badania aktywności enzymu w świeżej, nie zamrożonej tkance wątroby.

Leczenie GSD I (a i b) jest głównie dietetyczne. Celem jest utrzymanie normoglikemii w dzień i w ciągu nocy (60–120 mg%). Ustępuje wtedy hipermleczanemia, hiperurikemia i hiperlipoproteinemia, przyspiesza się tempo wzrostu a nawet w pewnym stopniu zmniejsza się powiększenie wątroby. Leczenie ma na celu zapewnienie względnie stałego dopływu glukozy drogą pokarmową. U młodszych niemowląt podaje się posiłki przez całą dobę, z małymi przerwami (nawet co 2 godz.) i w razie potrzeby dodatkowo roztwór glukozy między karmieniami. Inną metodą (w nocy) jest ciągły dożołądkowy wlew 10–15% roztworu glukozy (lub lepiej wielocukrów ze względu na ich mniejszą osmolalność).

U starszych dzieci leczeniem z wyboru jest dodawanie do każdego posiłku surowej skrobii kukurydzianej (1,5–3,0 g/kg/dobę). Skrobia ulega w przewodzie pokarmowym bardzo powolnej hydrolizie, co pozwala na utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi nawet przez 5 godzin od podania posiłku. Stosuje się dietę wysokowęglowodanową z ograniczeniem fruktozy i galaktozy, niskotłuszczową, z odpowiednią dla wieku zawartością białka.

Przeszczep ludzkiej wątroby (z prawidłową aktywnością enzymu) trwale leczy deficyt glukozo-6-fosfatazy.

Ze względu na powikłania zabiegu i objawy uboczne immunosupresji metody tej nie zaleca się jednak jako rutynowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenia odporności wikłające przebieg GSD Ib wymagają operacyjnego leczenia ropni i ropowic, podawania antybiotyków itp. Obiecujące wyniki uzyskiwano przez podawanie Neupogenu.

Jedna trzecia niemowląt i małych dzieci (szczególnie z GSD Ib) ginie z powodu hipoglikemii i uogólnionych infekcji. Odległe rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania i przestrzegania zaleceń dietetycznych. Wśród późnych powikłań, poza niedoborem wzrostu występują następstwa hiperurikemii (przewlekła niewydolność nerek) i nowotwory wątroby.

Inne glikogenozy wątrobowe

GSD I wymaga różnicowania z innymi postaciami glikogenoz wątrobowych. Deficyt enzymu odszczepiającego, debrancher (GSD III, Cori) jest glikogenozą wątrobową o mniej ciężkim przebiegu. Jeszcze łagodniej przebiegają kolejne glikogenozy, spowodowane obniżeniem aktywności kompleksu fosforylazy. Zalicza się tu deficyty enzymów kaskady aktywującej fosforylazę glikogenową, w tym deficyt fosforylazy (GSD VI) i deficyt kinazy fosforylazy b (GSD IX). Ten ostatni defekt występuje tylko u chłopców, kobiety są bezobjawowymi nosicielkami defektu.

Powiększenie wątroby nie jest tak nasilone, a hipoglikemia występuje po dłuższej niż w GSD I przerwie w karmieniu, (w GSD III – 4 do 6 godzin od ostatniego posiłku, w GSD VI i IX – nawet po kilkunastu godzinach).

W glikogenozie typu III obserwuje się znaczne podwyższenie transaminaz w surowicy. Występuje hiperlipoproteinemia, ale stężenie kwasu moczowego nie odbiega od normy. Częściej rozwija się niewielkie włóknienie wątroby. W niektórych przypadkach poza zaburzeniem metabolizmu glikogenu w wątrobie występuje osłabienie siły mięśniowej i cechy kardiomiopatii. Stan ogólny dziecka z GSD III może się pogorszyć w czasie podawania dożylnego glukozy, które indukuje kwasicę mleczanową. Podstawą rozpoznania GSD III jest wykazanie deficytu enzymu „debrancher" w leukocytach izolowanych z krwi obwodowej oraz zwiększonej zawartości glikogenu w erytrocytach. Do rozpoznania GSD VI i IX także zwykle wystarcza oznaczenie aktywności enzymów w składnikach morfotycznych krwi. Biopsja wątroby wskazana jest tylko w przypadkach wątpliwych diagnostycznie.

Leczenie GSD III, VI i IX ogranicza się do postępowania dietetycznego. Dieta powinna być pełnowartościowa i wysokobiałkowa. Konieczne jest niekiedy, szczególnie u młodszych dzieci, częstsze podawanie posiłków i skrócenie przerwy nocnej w karmieniu. Surowa skrobia kukurydziana może być także stosowana w zapobieganiu hipoglikemii na czczo.

Glikogenoza typu IV (deficyt enzymu rozgałęziającego, „brancher"), uważana była do niedawna za bardzo rzadką chorobę przebiegającą z szybko postępującą niewydolnością wątroby i prowadzącą nieodwracalnie do zgonu przed ukończeniem 2 roku życia. Obecnie wiadomo, że istnieją łagodniejsze warianty GSD IV przypominające przebiegiem np. wrodzone włóknienie wątroby. Uważa się, że GSD IV występuje częściej i jest zbyt rzadko rozpoznawana. Deficyt aktywności enzymu *brancher* można łatwo wykazać w leukocytach krwi obwodowej, hodowli fibroblastów, erytrocytach lub w wycinku wątroby

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (*mucoviscidosis, cystic fibrosis*) jest chorobą ogólnoustrojową, w której dominują zmiany oskrzelowo-płucne i zaburzenia trawienia. Objęcie procesem chorobowym wątroby i dróg żółciowych pogarsza rokowanie u tych chorych. Postęp w leczeniu mukowiscydozy, uzyskany przede wszystkim dzięki prawidłowemu leczeniu zmian oskrzelowo-płucnych i właściwemu odżywianiu, pozwolił na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. Częstość występowania powikłań hepatologicznych wzrasta jednak z w wiekiem chorych.

Podstawą patologii w mukowiscydozie jest zaburzenie syntezy białka CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), które pełni w komórkach nabłonkowych funkcję kanału jonowego zależnego od ATP. Defekt CFTR prowadzi do zaburzeń w wydzielaniu śluzu i warunkuje różnorodny obraz kliniczny choroby. Przyczyny objęcia procesem chorobowym wątroby i dróg żółciowych nie są w pełni poznane i prawdopodobnie zależą od wielu czynników. Zaburzenia czynności CFTR w obrębie cholangiocytów, w zakresie wymiany jonów anionowych Cl^-/HCO_3^- prowadzą do zagęszczenia żółci i obniżenia jej alkaliczności [7]. Zaburzenia w wydzielaniu śluzu powodują wzrost lepkości żółci. Nieprawidłowy skład żółci i zmniejszony jej przepływ prowadzą do wewnątrzwątrobowej cholestazy i rozwoju marskości wątroby, a także sprzyjają powstawaniu złogów w drogach żółciowych. Patologia w wydzielaniu żółci współistnieje z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych w dwunastnicy. Stężenie kwasów żółciowych w dwunastnicy ulega obniżeniu, wzrasta stosunek kwasu glikocholowego do taurocholowego, zaburzone jest powstawanie micelli. Obserwowane w przebiegu mukowiscydozy stłuszczenie hepatocytów zależy prawdopodobnie od niedoboru nienasyconych kwasów tłuszczowych. Niedobór alfa-tokoferolu, beta-karotenu, kwasu askorbinowego i innych antyoksydantów prowadzi do wzrostu peroksydacji lipidów i może odgrywać kluczowa rolę w uszkodzeniu wątroby [8].

Mukowiscydoza występuje we wszystkich grupach etnicznych, ale najczęściej u rasy białej z częstością 1:3400 żywo urodzonych. Dla porównania w populacji azjatyckiej choroba występuje rzadziej, a mianowicie 1:90 000 żywo urodzonych. W Polsce, wg badań Bożkowej, wskaźnik ten wynosi 1:2300.

Mukowiscydoza jest chorobą monogenową, dziedziczona jest autosomalnie jako cecha recesywna. W 1987 roku zidentyfikowano gen w 7 chromosomie odpowiedzialny za syntezę białka CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). W populacji europejskiej dominuje, wśród chorych i nosicieli, mutacja delta F508 (delecja trójki nukleotydów w eksonie 10 powodująca „wypadnięcie" fenyloalaniny) występująca z częstością

60–70% [9]. Do roku 2000 opisano ponad 800 mutacji. Większość mutacji genu CFTR należy do alleli PI (*pancreatic insufficiency*) warunkujących ciężki przebieg kliniczny z niewydolnością trzustki. Zaledwie u 10–15% chorych występują allele PS (*pancreatic sufficiency*). Badania nad korelacją genotyp – fenotyp nie pozwoliły na wyodrębnienie chorych z mukowiscydozą szczególnie narażonych na rozwój powikłań hepatologicznych.

W okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym wystąpić może przedłużająca się żółtaczka. W badaniach laboratoryjnych stwierdzamy hiperbilirubinemię z przewagą frakcji bezpośredniej, wzrost aktywności γ-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy alkalicznej, mierny wzrost aminotransferazy alaninowej. W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Cholestaza występuje częściej u dzieci z przebytą niedrożnością smółkową. Nie stwierdzono zależności między wystąpieniem przedłużającej się żółtaczki a rodzajem mutacji CFTR, natomiast niedrożność smółkowa obserwowana jest prawie wyłącznie u dzieci z allelami PI (*pancreatic insufficiency*). W okresie noworodkowym w przebiegu mukowiscydozy wystąpić też może choroba krwotoczna odpowiadająca na leczenie witaminą K.

U dzieci starszych dzieci i dorosłych wyróżnia się następujące zmiany patologiczne w wątrobie [10]:

- stłuszczenie wątroby;
- ogniskowa żółciowa marskość wątroby;
- wielopłatowa żółciowa marskość wątroby.

Stłuszczenie wątroby spowodowane jest przede wszystkim niedoborami w żywieniu, zmiany mają charakter odwracalny. Ogniskowa żółciowa marskość wątroby określana też bywa jako ogniskowe włóknienie. Wokół wewnątrzwątrobowych rozgłęzień żyły wrotnej dochodzi do włóknienia, zastój żółci współistnieje ze stanem zapalnym i wtórnym rozplemem przewodów żółciowych. W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększenie wątroby. Badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby mogą nie wykazywać odchyleń od normy. Wielopłatowa żółciowa marskość wątroby stanowi dalszy stopień progresji zmian w tym narządzie. U chorych obserwujemy objawy nadciśnienia wrotnego z rozwojem żylaków przełyku. Pacjenci zagrożenie są przede wszystkim krwotokiem z żylaków przełyku, natomiast rzadko obserwuje się niewydolność komórkową wątroby.

W przebiegu mukowiscydozy stwierdza się ponadto bezobjawowy wzrost aktywności enzymów, przede wszystkim aminotransferazy alaninowej, opisywano także guzkową hiperplazję regeneracyjną.

Dotychczas uważało się, że powikłania hepatologiczne występują u 0,5–8% dzieci i 5–20% dorosłych z mukowiscydozą, a nadciśnienie wrotne u 2,2% chorych. Na większą częstość występowania powikłań hepatologicznych w mukowiscydozie niż przedstawiają to dane z piśmiennictwa wskazują jednak badania autopsyjne.

W zakresie dróg żółciowych obserwuje się następujące nieprawidłowości:

- „mały pęcherzyk żółciowy";
- kamicę żółciowa;
- upośledzenie drożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych;
- zwężenie przewodu żółciowego wspólnego;
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- rozwój nowotworu (*cholangiocarcinoma*).

W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na zabarwienie skóry, wielkość i konsystencję wątroby i śledziony, rozwój krążenia obocznego. Ocena wodobrzusza, u chorych z mukowiscydozą, może być trudna ze względu na występujące powiększenie obwodu brzucha i tendencję do wzdęć.

Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej może być jedynym objawem zajęcia wątroby w mukowiscydozie. Wzrost aktywności γ-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy alkalicznej, nawet przy prawidłowym stężeniu bilirubiny, wskazuje na obecność cholestazy. Układ krzepnięcia, czas eliminacji antypiryny mogą być prawidłowe mimo zaawansowanej marskości wątroby.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej pozwala na ocenę wielkości i konsystencji wątroby i śledziony. Zwiększona echogeniczność wątroby spowodowana może być stłuszczeniem lub włóknieniem narządu. Badanie metodą Dopplera stosowane jest w ocenie prędkości przepływu wrotnego, pomocne jest w rozpoznawaniu nadciśnienia wrotnego.

Endoskopowo oceniamy wielkość żylaków przełyku, obecność na ich powierzchni znamion zagrożenia krwawieniem typu *„cherry red spots"* i *„red wale markings"*. W żołądku poszukujemy gastropatii wrotnej, zmian zapalnych błony śluzowej, obecności żylaków podwpustowych.

Badanie histologiczne igłowej biopsji wątroby pozwala na ocenę stopnia zaawansowania uszkodzenia wątroby, ma jednak niewielki wpływ na sposób leczenia. W naszym ośrodku wykonywane jest jedynie w wybranych przypadkach.

Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna wykonywane jest w ocenie patologii dróg żółciowych. Nie ma natomiast potrzeby potwierdzania tym badaniem stopnia zaawansowania zmian w trzustce w przebiegu mukowiscydozy. Scyntygraficzna ocena wątroby i dróg żółciowych wykonywana jest u niemowląt z przedłużającą się żółtaczką celem różnicowania z niedrożnością zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Badanie izotopowe pomocne jest też w diagnostyce patologii dróg żółciowych u starszych dzieci.

W leczeniu u pacjentów z zajęciem wątroby w przebiegu mukowiscydozy, w tym również u dzieci po przebytej cholestazie niemowlęcej, podajemy preparaty kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) w dawce 10–20 mg/kg m.c./dobę (maks. 45). UDCA działają żółciotwórczo i żółciopędnie, zmniejszają wysycenie żółci cholesterolem, hamują wchłanianie jelitowe cholesterolu, obniżają wskaźnik litogenności żółci, zapobiegają translokacji bakteryjnej i rozwojowi endotoksemii. UDCA są przeciwskazane w przypadkach całkowitego zablokowania odpływu żółci.

W przypadkach cholestazy należy zwiększyć suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Witaminę A podajemy w dawce 25–50 tys. IU dziennie. Należy pamiętać, że hiperwitaminoza A wywiera działanie hepatotoksyczne. Witaminę D stosujemy w postaci kalcyfediolu [25(OH)D_3] w dawce 1–5 mg/kg m.c./dobę. Witaminę E najlepiej podawać w postaci wodnej dysper-

sji (TPGS-E – d-alpha tocopheryl polyethylene glucol--1000 succinate) w dawce 25 mg/kg m.c./dobę. Witaminę K podajemy w dawce zależnej od wartości współczynnika protrombinowego.

Leczenie żywieniowe i suplementację enzymatyczną prowadzimy wg zasad postępowania w mukowiscydozie.

Największym zagrożeniem dla pacjentów z hepatologicznymi powikłaniami mukowiscydozy jest rozwój nadciśnienia wrotnego z żylakami przełyku. W profilaktyce krwawień z żylaków przełyku stosowane są cztery metody lecznicze:

- farmakoterapia;
- leczenie endoskopowe;
- leczenie chirurgiczne;
- przezszyjne, wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe.

Farmakoterapia (podawanie propranololu) jest przeciwskazane w mukowiscydozie ze względu na współistnienie zmian oskrzelowo-płucnych.

Endoskopowa sklerotyzacja żylaków przełyku jest niedostatecznie skuteczna, wymaga wielokrotnych zabiegów wykonywanych u dzieci w znieczuleniu ogólnym. Endoskopowe podwiązywanie żylaków przełyku wydaje się być metodą lepszą, mniejsza liczba zabiegów potrzebna jest niż w przypadku skleroterapii.

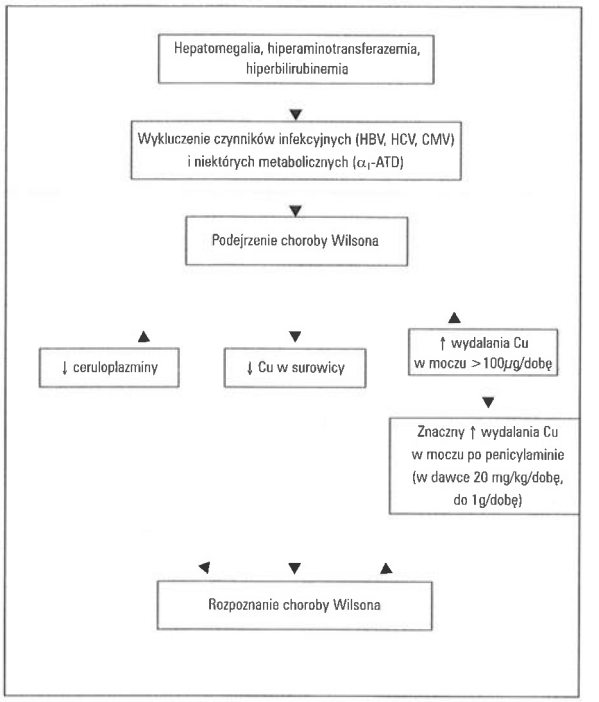
Zespolenia żylne wrotno-systemowe są najbardziej skuteczną metodą odbarczającą układ wrotny. Ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju encefalopatii wrotnej preferowane są zespolenia obwodowe, np. śledzionowo-nerkowe metodą Warrena. Wąska średnica naczyń u małych dzieci grożąca zakrzepem i niedrożnością zespolenia ogranicza zastosowanie postępowania chirurgicznego w tej grupie wiekowej.

U chorych z zaawansowaną marskością wątroby jedyną metodą ratującą życie może być przeszczepienie wątroby. Pacjenci z mukowiscydozą należą do najtrudniejszych kandydatów do transplantacji, współistniejąca niewydolność wielonarządowa może wymagać transplantacji kombinowanej wielu organów (wątroba, płuca, serce, komórki b-trzustki). Zabiegi takie wykonywane są jedynie w najbardziej doświadczonych ośrodkach.

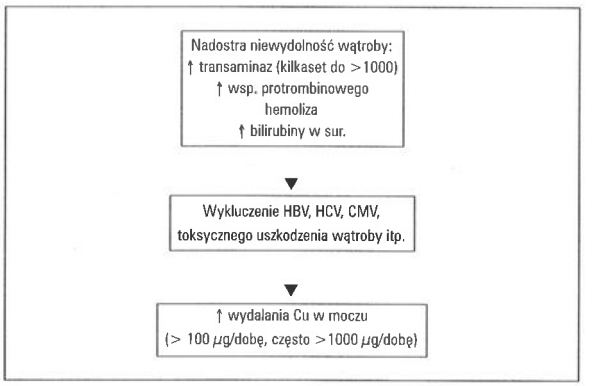
Choroba Wilsona

Choroba Wilsona jest zaburzeniem metabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie (mutacja genowa błonowego ATP wiążącego miedź-ATP7B zlokalizowana na chromosomie 13) polegającym na upośledzonym wydzielaniu miedzi z hepatocyta do żółci i transporcie z ceruloplazminą i w efekcie wtórnym jej gromadzeniu w tkankach (głównie w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym). Częstość występowania wynosi 1:30 000 – 1:100 000 [11–13].

Klinicznie choroba objawia się zaburzeniami ze strony wątroby (te objawy dominują u dzieci) lub ze strony ośrodkowego układu nerwowego (rzadko spotykane u dzieci). Pierwszymi objawami u dzieci najczęściej są: hepatomegalia (niekiedy ze splenomegalią), podostre lub ostre zapalenie wątroby i rzadko nadostra niewydolność wątroby. Niekiedy chorobę wykrywa się przypadkowo przeprowadzając diagnostykę dziecka z powodu podwyższonych transaminaz (najczęściej) lub hiperbilirubinemii. Wśród zaburzeń neurologicznych wymienia się: drżenie zamiarowe, dyzartrię, dystonię, opóźnienie nauki w szkole, zmiany w zachowaniu [12].



Rycina 1. Diagnostyka przewlekłej choroby wątroby w kierunku choroby Wilsona.
Uwaga!
Weryfikacja rozpoznania: test z miedzią radioaktywną i zawartość miedzi w bioptacie wątroby. Prawidłowy poziom ceruloplazminy i Cu w surowicy nie wyklucza choroby Wilsona. Obniżony poziom ceruloplazminy i Cu w surowicy obserwuje się w chorobie Menkesa.



Rycina 2. Diagnostyka przewlekłej choroby wątroby w kierunku choroby Wilsona.
Uwaga!
Stężenie Cu w surowicy może być podwyższone. Obniżenie stężenia ceruloplazminy może być wynikiem upośledzenia czynności wątroby (w rzadkich przypadkach istnieje jednak konieczność wykonania przeszczepu

Diagnostyka choroby Wilsona [14] opiera się na wykluczeniu innych przyczyn zapalenia wątroby (HBV, HCV, CMV), stwierdzeniu obniżonego poziomu ceruloplazminy (prawidłowe stężenie ceruloplazminy nie wyklucza choroby Wilsona), obniżonego stężenia miedzi

w surowicy (w nadostrej niewydolności wątroby lub we wczesnym okresie choroby Wilsona stężenie miedzi w surowicy może być podwyższone), zwiększonego wydalania miedzi w moczu (>100 μg/dobę) i znacznego wzrostu wydalania miedzi w moczu po podaniu penicylaminy (nawet >1000 μg/dobę). Wymienione powyżej testy podlegają wpływom różnych czynników takich jak proces zapalny w przebiegu infekcji (powoduje wzrost ceruloplazminy do wartości prawidłowych), wiek (=czas trwania choroby) i stopień zaburzeń wydalania miedzi (wpływ na gromadzenie w wątrobie, poziomy Cu w surowicy i wydalanie Cu w moczu). Dlatego każdy z tych testów należy interpretować krytycznie. Pomocne może być badanie z użyciem miedzi radioaktywnej. Ostatecznie o rozpoznaniu przesądza oznaczenie zawartości miedzi w tkance wątrobowej (>250 μg/g suchej masy) – niestety niedostępne w warunkach polskich (Rycina 1 i 2).

Obraz histologiczny w biopsji wątroby nie jest charakterystyczny – obserwuje się najczęściej stłuszczenie, balonowate hepatocyty i niewielkie zmiany zapalne.

Leczenie opiera się na lekach chelatujących miedź (penicylamina), które umożliwiają „wypłukiwanie" miedzi z organizmu – miedź wydala się z moczem w zwiększonej ilości. Indukują też metalotioniny, wykazują pewne działanie przeciwzapalne. Leczenie nie powoduje jednak obniżenia się zawartości miedzi w wątrobie do wartości prawidłowych. Można następnie zmienić leczenie na podawanie preparatów cynku, które rzadziej wywołują skutki uboczne i mogą bezpieczniej być stosowane u dzieci (Rycina 3). Alternatywnie można zastosować trientine. W nadostrej niewydolności wątroby leczeniem jest przeszczep wątroby.

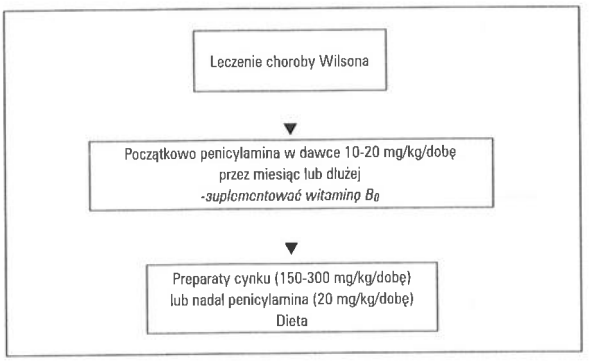
Diagnostyka rodzeństwa w kierunku choroby Wilsona obowiązuje w każdym przypadku rozpoznania tej choroby w rodzinie. Należy pamiętać, że wczesne rozpoznanie pozwala na zahamowanie procesu marskiego w wątrobie [11,12].

Monitorowaniem leczenia jest przeprowadzenie testów wątrobowych (AlAT, bilirubina), badanie ogólne moczu (w celu ewentualnego wykrycia białkomoczu – jako obrazu choroby Wilsona lub działania ubocznego penicylaminy), ocena wydalania miedzi w 24-godzinnej zbiórce moczu (wzrost wydalania po penicylaminie w przeciągu pierwszych 3 miesięcy a potem spadek).

Hemochromatoza noworodkowa

W hemochromatozie noworodkowej dochodzi do magazynowania żelaza już w okresie płodowym w wątrobie i innych narządach. W przeciwieństwie do hemochromatozy u dorosłych w której zidentyfikowano gen, w hemochromatozie noworodkowej, mimo rodzinnego występowania, nie udowodniono tła genetycznego [15].

Przypuszcza się, że mamy do czynienia z choroba autosomalnie recesywna, polegającą na pierwotnym defekcie syntezy ferrytyny [16]. Nie stwierdzono nadmiernego transportu żelaza przez łożysko. Bierze się również pod uwagę współudział czynnika infekcyjnego w odkładaniu żelaza w narządach. Mechanizm odkładania żelaza w układzie siateczkowo-śródblonkowym jest inny niż w hemosiderozie potransfuzyjnej. Oprócz wątroby najczęściej zajętymi narządami są: trzustka, serce i tarczyca. Prawdopodobnie zmagazynowane żelazo sprzyja nasileniu peroksydacji lipidów, prowadząc do uszkodzenia błon komórkowych, nasilenia włóknienia i rozwoju marskości.



Rycina 3. Leczenie choroby Wilsona.

Uwaga!
W nadostrej niewydolności wątroby leczeniem jest przeszczepienie wątroby. Przewlekła choroba Wilsona dobrze leczona i wcześnie zdiagnozowana nie powinna prowadzić do niewydolności wątroby

Dotychczas opisano nieco powyżej 100 przypadków hemochromatozy noworodkowej. Hemochromatoza noworodkowa należy do najczęstszych przyczyn ostrej niewydolności wątroby w tym okresie. Do charakterystycznych objawów należą: martwe urodzone płody, wielowodzie, wcześniactwo. Należy ją różnicować z innymi chorobami w których dochodzi do gromadzenia żelaza w wątrobie, po wykluczeniu hemolizy, nie ujawnieniu w wywiadzie licznych transfuzji krwi i objawów hemosiderozy (Tabela 4). Noworodek jest obrzęknięty, często z objawami niewydolności oddechowej i nerek. Stwierdza się objawy koagulopatii opornej na wit. K i niedokrwistości. Mogą pojawiać się krwawienia miejscowe i do narządów. Znaczna cholestaza w porównaniu z niedrożnością dróg żółciowych, uwarunkowana jest defek-

Tabela 4. Przyczyny nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie (wg Powell i wsp. 1980)

Pierwotna (wrodzona idiopatyczna hemochromatoza)
Wtórna hemochromatoza
• Niedokrwistosc z nieskuteczną erytropoezą • Niedokrwistość sideroblastyczna
Choroby wątroby
• Marskość alkoholowa • Zespolenia portokawalne
Nadmierne spożycie żelaza
• Długotrwale zażywanie preparatow żelazowych • Spożywanie żelaza z nalewkami alkoholowymi (sideroza Bantu)
Martwe płody matek uczulonych na czynnik Rh
Zespól Zellwegera (przejściowy)
Leprechaunizm (krasnalkowatość)
Tyrozynemia
Idiopatyczne noworodkowe gromadzenie żelaza (hemochromatoza)

tem sprzęganie i wydalania bilirubiny przy prawidłowej lub nieznacznie zwiększonej aktywności aminotransferaz. Mogą występować objawy nadciśnienia wrotnego z hipersplenizmem.

Do najczęstszych objawów biochemicznych zaliczamy:

1. nieznacznie podwyższone stężenie aminotransferaz;
2. obniżenie stężenia albumin;
3. wzrost stężenia sprzężonej bilirubiny;
4. znacznie podwyższony czas protrombinowy (> 50 sek);
5. podwyższone stężenie żelaza w surowicy i pojemności zdolności wiązania (95–105%);
6. bardzo wysokie stężenie ferrytyny (2000–3000 μg/l);
7. stężenie transferyny może być prawidłowe.

Biopsje wątroby są rzadko wykonywane ze względu na znaczne zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość i puchlinę brzuszną, natomiast w biopsji z warg stwierdza się w gruczołach ślinowych magazynowanie żelaza. Rozkład żelaza w wątrobie podobny jest jak w hemochromatozie wrodzonej typu dorosłych, z oszczędzaniem układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ponadto stwierdza się włóknienie, transformację wielkokomórkową, proliferację przewodzików i regenerację guzkową.

W badaniu rezonansu magnetycznego widoczne są objawy odkładania żelaza.

W diagnostyce różnicowej z innymi postaciami noworodkowego zapalenia wątroby należy uwzględnić:

1. wywiad rodzinny, obraz kliniczny;
2. czynniki wirusowe (enterowirusy, CMV, coxakiewirusy, wirus HBV i inne), TORCH;
3. czynniki bakteryjne;
4. wrodzone choroby metaboliczne zazwyczaj ujawniające się po urodzeniu (zaburzenia syntezy kwasów żółciowych, galaktozemia i fruktozemia, tyrozynemia, niedobor alfa-1-antytrypsyny, mukowiscydoza).

Tabela 4 pomaga w różnicowaniu zespołów chorobowych charakteryzujących się nadmiernym gromadzeniem żelaza w wątrobie.

Verloes i wsp. opisali nowy zespół noworodkowej hemochromatozy charakteryzujący się niską masą urodzeniową, hiperteloryzmem, rzadkimi kręconymi włosami, przewlekłą biegunką przy prawidłowej śluzówce jelita, cholestazą doprowadzającą szybko do niewydolności wątroby [17]. Specyficznym jej objawem była hipermetioninemia. Żelazo odkładało się w licznych narządach prowadząc do ich niewydolności (wątroba, przysadka, tarczyca, nadnercza i trzustka).

Hemochromatoza wieku dorosłego

Ta postać hemochromatozy rzadko występuje poniżej 18 r.ż. Charakteryzuje się wzrostem wchłaniania jelitowego żelaza, prowadząc do nadmiernego jego gromadzenia w narządach. Gen został zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 6. Opisano główne dwie mutacje: C28Y i H63D [15]. Typowe objawy biochemiczne to wzrost stężenia żelaza, ferrytyny (N 10–3000 μg/l) oraz wzrost wysycenia transferyny > 50–60% (N 30–40%). W fazie zaawansowanej choroby dochodzi do marskości wątroby, dysfunkcji trzustki, cukrzycy i brązowego koloru skory. Ta postać może przebiegać również jako ostre zapalenie wątroby.

Zapobieganie polega na przeprowadzaniu badania ferrytyny, a zwłaszcza wysycenia transferryny w rodzinach ryzyka. W przypadku uzyskania wyniku wysycenia transferyny > 45% powinno się wykonać badanie genetyczne. Najczulszą metoda potwierdzenia rozpoznania jest oznaczenia żelaza w wątrobie (>250 μg/100mg).

Leczenie polega na przeprowadzaniu upustów krwi (phlebotomia) co 3–4 miesiące, tak by utrzymać stężenie ferrytyny < 300 μg/ml. Ponad to stosuje się dietę ubogą w żelazo (obniżone spożycie mięsa), preparaty witaminy C, wzrost spożycia włókna i herbaty.

Leczenie hemochromatozy noworodkowej:

1. okres prenatalny – phlebotomia płodowa, przyśpieszenie porodu;
2. objawowe: w okresie noworodkowym (m.in. albuminy i świeże osocze);
3. wypłukiwanie żelaza (transfuzja wymienna krwi, phlebotomia, desferroksamina);
4. terapia antyoksydantowa (wg niektórych autorów w około 30% przypadków można uniknąć przeszczepu wątroby). Koktajl antyoksydantowy: N-acetylocysteina 140 mg/kg p. os, a następnie 70 mg/kg co 4 godziny maks. 17–21 dawek, selen 3–2 μg/kg/dz. iv przez 24 godz, wit E (TPGS) 20–30 IU/kg/dz p. os w dwóch dawkach, Prostaglandyna E 1 – stały wlew dożylny 0,4–0,6 μg/kg/godz przez 2–4 tyg, Desferroksamina 30 mg/kg/dz iv przez 8 godz do uzyskania stężenia ferrytyny w surowicy < 500 μg/l. Nawet w przypadkach, gdy skuteczność leczenia farmakologicznego jest niepełna, pozwala ono na lepsze przygotowanie do przeszczepu;
5. transplantacja wątroby (może zapobiegać powikłaniom neurologicznym).

Porfirie watrobowe u dzieci

Porfirie należą do rzadkich u dzieci zaburzeń genetycznie uwarunkowanych. Defekt dotyczy biosyntezy hemu z wtórną nadprodukcją prekursorów, prowadząc do specyficznych objawów klinicznych. Częstość ich występowania ocenia się na 1:30 000. W postaciach wrodzonych mogą się ujawnić w dzieciństwie lub dopiero w okresie dojrzewania [18].

Tabela 5 i Rycina 4 przedstawiają defekty enzymatyczne i klasyfikacje kliniczną porfirii [19].

Wspólną cechą kliniczną ostrych porfirii wątrobowych jest występowanie napadowych bólów brzucha z wymiotami i zaparciami, Niekiedy towarzyszą im objawy psychiatryczno-neurologiczne; lęk, depresja, zaburzenia zachowania, neuropatie obwodowe napady drgawek itd.

W okresie remisji objawów wydalanie ALA, PBG i KOPRO w moczu może być normalne lub nieco zwiększone. Kliniczne ataki mogą wystąpić po spożyciu niektórych leków np: barbituranów, sulfonamidów, estrogenów, kwasu walproinowego itd, niedostatecznego spożycia węglowodanów i białka.

Objawy nadciśnienia i tachykardia w okresie ataków jest uwarunkowana wyrzutem katecholamin.

Uszkodzenie wątroby niekiedy o ciężkim przebiegu może wystąpić w protoporfirii erytropoetycznej. Czynnikiem inicjującym jest niedobór żelaza i zatrucie oło-

Tabela 5. Klasyfikacja wrodzonych porfirii.

Klasyfikacja	Dziedziczenie	Deficyt enzymu
Porfirie watrobowe		
• Ostra przerywana porfiria	Autosomalne dominujace	Deaminaza porfobilinogenowa
• Koproporfiria dziedziczna	Autosomalne dominujace	Oksydaza koproporfyrinogenowa
• Porfiria pstra	Autosomalne dominujace	Oksydaza protoporfyrinogenowa
• Porfiria Doss	Autosomalne recesywne	Dehydraza ALA
• Objawowa skórna porfiria (typ rodzinny)	Autosomalne dominujace	Dekarboksylaza uroporfirynogenowa
Porfirie erytropoetyczne		
• Wrodzona porfiria erytropoetyczna (ch.Gunthera)	Autosomalne recesywne	Kosyntetaza uro porfirynogenu III
• Protoporfiria erytropoetyczna	Autosomalne dominujace	Chelataza żelazowa

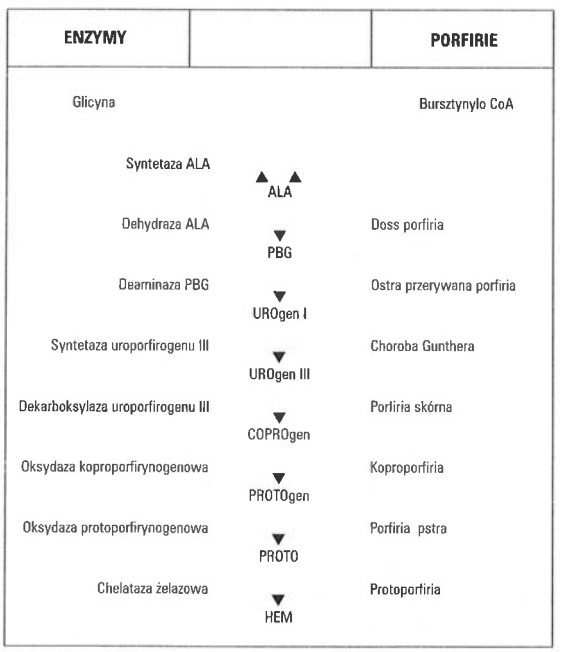
wiem. W postaci tej objawy skórne występują po ekspozycji na światło. Stwierdzane w porfiriach zwłaszcza wątrobowych objawy trzewne i neurologiczne mogą zagrażać życiu (porażenia, niewydolność oddechowa).

W rozpoznaniu pomocne są oznaczania w moczu i w kale pochodnych porfiryn:

1. W moczu: PBG i ALA w warunkach prawidłowych < 3 mg/dobę, KOPRO ok 2,2 μg/kg m. c/dobę;
2. W kale: KOPRO i PROTO < 100 μg/g suchej masy stolca/dobę.

Ostateczne rozpoznanie postaci porfirii polega na oznaczeniu aktywności enzymatycznej w erytrocytach, limfocytach, fibroblastach czy w wątrobie.

Porfirię pstrą rozpoznawano u dzieci z zaburzeniami wzrostu, niekiedy objawami neurologicznymi (ataki



Rycina 4. Udział enzymów w przemianie hemu i postacie kliniczne porfirii.
Legenda: ALA – kwas delta aminolewulinowy, PBG – porfobilinogen, URO – uroporfiryna, UROgen – uroporfirynogen, COPROgen – koproporfirynogen, PROTO – protoporfiryna, PROTOgen – protoporfirynogen

prowokowane były przez naświetlanie). W erytrocytach stwierdzano zmniejszenie aktywności oksydazy protoporfyrinogenu z wtórnym magazynowaniem protoporfiryn.

W różnicowaniu ataków porfirii należy brać pod uwagę „stany ostrego brzucha".

Postępowanie lecznicze polega na wyeliminowaniu czynników wywołujących napady: a zwłaszcza środków antykoncepcyjnych, infekcji, stosowaniu diety hypokalorycznej i wspomnianych wyżej leków. W leczeniu objawowym stosuje się: diazepam, wodzian chloralu, glukozę dożylnie (300–400g/dz) oraz hematynę i.v. 3–4 mg/kg/24 godz. przez 4 dni w okresie ataków [20]. W rodzinach dotkniętych porfirią należy stosować profilaktykę polegającą na unikaniu czynników inicjujących ataki.

Choroby lizosomalne

Choroby lizosomalne możemy określić jako genetycznie uwarunkowaną niewydolność systemu lizosomalnego. Przyczyną tego zaburzenia jest niedobór aktywności enzymów katabolizujących wewnątrz lizosomów wielkocząsteczkowe związki. Do tej grupy zaliczać będziemy również defekt enzymów warunkujących prawidłowy transport przez błonę lizosomalną.

Wspólną cechą wszystkich chorób lizosomalnych jest gromadzenie nie rozłożonych związków głównie w lizosomach. Prowadzi to do proliferacji lizosomów, a następnie komórek, w których dany proces jest szczególnie aktywny. Niewydolność aparatu lizosomalnego stymuluje wiele procesów kompensacyjnych, po wyczerpaniu których zaburzeniu ulega złożona funkcja i struktura komórki prowadząc do jej zniszczenia i w następstwie do charakterystycznych objawów klinicznych [21].

Niedobór aktywności enzymu u osób chorych jest bardzo głęboki i waha się od 0–10% (tzw. aktywność resztkowa) w porównaniu z aktywnością enzymu produkowanego przez komórki osób zdrowych.

Uważa się, że dla każdego enzymu istnieje tzw. aktywność graniczna, to jest taka minimalna aktywność, która wystarcza do pełnego zmetabolizowania dostarczonego do komórki substratu. Aktywność graniczna enzymu jest zawsze dużo niższa niż aktywność u heterozygot dlatego heterozygoty są zdrowe. W przypadkach kiedy aktywność resztkowa enzymu jest bliska aktywności granicznej proces katabolizmu wewnątrzlizoso-

malnego w jakimś stopniu zachodzi i postęp choroby chociaż nieunikniony przebiega wolniej dając postacie łagodne, późne czy też manifestujące się dopiero u dorosłych.

Można przypuszczać, że ciężkość objawów i przebieg choroby zależy od dynamiki gromadzenia się nie rozłożonego substratu w komórce.

Obserwowane objawy kliniczne zależeć będą od tego, które komórki ulegają na skutek wzmożonego gromadzenia najszybszemu niszczeniu. Podaż substratu jest różna w różnych komórkach stąd zapotrzebowanie na aktywność enzymu nie jest jednakowe. Tłumaczy to dlaczego niedobór enzymu lizosomalnego, który będąc w każdej komórce jednakowy daje objawy kliniczne bardziej wyrażone w pewnej określonej grupie tkanek i narządów.

Niedobór aktywności enzymu wynika z nieprawidłowej jego struktury, co z kolei jest konsekwencją zmiany w sekwencji nukleotydów genu kodującego strukturę danego białka. Mutacja w genie strukturalnym lub rzadziej nieprawidłowość na dowolnym etapie biosyntezy białka sprawia, że białko enzymatyczne chociaż obecne, nie podejmuje w pełni swojej funkcji. Pewne mutacje powodują mniejszą lub większą redukcję aktywności biologicznej białka enzymatycznego. Istnieją też mutacje, które mogą dawać deficyt aktywności in vitro tzw. pseudodeficty bez żadnych skutków klinicznych i mutacje nie mające wpływu na funkcję białka enzymatycznego tzw. polimorfizm. Skutki określonych mutacji stanowią przedmiot badań zależności między genotypem, funkcją enzymu a fenotypem choroby [21]. Choroby lizosomalne zaliczamy do chorób monogenowych, dziedziczą się one w sposób recesywny głównie autosomalny, a tylko dwie są przekazywane z chromosomem X.

Częstość występowania poszczególnych chorób przekazywanych autosomalnie recesywnie stanowi kwadrat częstości występowania zmutowanego genu w danej populacji. Stąd obserwujemy w przypadku tych chorób pewną predylekcję etniczną czy też regionalną. W dość wymieszanej populacji europejskiej częstość występowania chorób lizosomalnych waha się średnio od 1:50 000 do 1:200 000.

Metody diagnostyczne historycznie rozwijały się od stwierdzania w badaniu mikroskopowym zmienionych pod wpływem gromadzenia substratu komórek. Następnym etapem chronologicznie było ustalenie natury (rodzaju) spichrzanej substancji. Przełom w diagnostyce nastąpił wraz z poznaniem podłoża enzymatycznego chorób lizosomalnych. Badanie aktywności określonych enzymów lizosomalych w surowicy, leukocytach czy komórkach hodowanych stanowi obecnie podstawę rozpoznania. Substancjami powszechnie stosowanymi (jako sztuczny substrat) są najczęściej pochodne 4 metyloumbelliferonu. Zastosowanie ich pozwoliło na opracowanie czułych i dość prostych metod diagnostycznych [22]. W niektórych rzadszych przypadkach konieczne jest stosowanie substratów naturalnych.

W przypadku zaburzeń funkcji lizosomów spowodowanych defektami białek transportujących przez błonę lizosomu stosuje się metody histochemiczne lub biochemiczne wykazujące obecność nagromadzonego substratu.

Metody analizy molekularnej stosuje się w diagnostyce rzadziej. Mają one swoje uzasadnienie w przypadkach, kiedy pożądane jest określenie genotypu przy znanej relacji miedzy genotypem a fenotypem. Analiza molekularna jest badaniem z wyboru w przypadkach podejrzenia pseudodeficytu, czyli pozornego braku enzymu. Rozpoznanie choroby lizosomalnej powinno opierać się na podstawie stwierdzenia głębokiego deficytu aktywności określonego enzymu lub w przypadku niemożności jego zbadania na stwierdzeniu nagromadzenia substratu określonego najlepiej metodami chemicznymi. Badanie histologiczne ma znaczenie jedynie pomocnicze.

Jak wspomniano wyżej ekspresja objawów choroby dotyczy tkanek i narządów gdzie proces przemiany określonego substratu jest najintensywniejszy. Wątroba jest narządem szczególnie „aktywnym" metabolicznie stąd też defekt funkcjonowania układu lizosomalnego, prawie zawsze znajduje odbicie w tym narządzie, chociaż z różnym nasileniem.

Lipidozy

Lipidozy czyli sfingolipidozy jest to grupa schorzeń lizosomalych, w których substratem gromadzonym w lizosomach są sfingolipidy czyli złożone lipidy zawierające sfingozynę. Sfingolipidy stanowią główny składnik neuronów i mieliny, stąd objawy chorobowe manifestują się głównie w zakresie układu nerwowego, chociaż w niektórych postaciach zwłaszcza niemowlęcych, obserwuje się powiększenie i w mniejszym stopniu uszkodzenie wątroby.

W **gangliozydozie GM1** w postaci niemowlęcej, w której dominuje postępujące uszkodzenie oun, stwierdza się hepatosplenomegalię, ale nie obserwuje się jej w postaciach młodzieńczej i dorosłych. W **chorobie Farbera** charakteryzującej się szybko postępującym uszkodzeniem układu nerwowego, wyniszczeniem i guzkami podskórnymi obserwuje się mierne powiększenie wątroby i śledziony jednak nie wysuwające się na czoło objawów zwłaszcza wobec ciężkości objawów neurologicznych.

Choroba Gaucher'a należy do najczęściej występujących sfingolipidoz. Gromadzonym substratem jest tutaj glukocerebrozyd, którego katabolizm przebiega głownie w lizosomach komórek wywodzących się z linii makrofagów dlatego też śledziona, wątroba, szpik, kości, przestrzenie Virchowa-Robina w mózgu są narządami, których uszkodzenie kształtuje obraz kliniczny choroby. Wyróżnia się trzy postacie choroby Gaucher'a: dorosłych nie obejmującą układu nerwowego oraz młodzieńczą i niemowlęcą z mniejszym lub większym zajęciem układu nerwowego. Powiększenie wątroby i śledziony w chorobie Gaucher'a jest znaczne. U dzieci z postacią młodzieńczą powiększona wątroba i śledziona mogą stanowić nawet 20% masy ciała. Powiększenie spowodowane wzmożoną proliferacją komórek i ich powiększeniem nie powoduje uszkodzenie funkcji wątroby. U osób, u których usunięto śledzionę po kilku latach stwierdza się proces włóknienia wątroby postępujący jednak bardzo powoli. Choroba Gaucher'a jest obecnie jedyną z chorób lizosomalnych, którą można skutecznie leczyć podawaniem deficytowego enzymu glukocerebrozydazy

w postaci leku Cerezyme. Efekty leczenie są bardzo dobre, najszybciej obserwuje się je w postaci normalizacji objętości wątroby i śledziony.

Choroba Niemanna-Picka typu I (dawniej A lub B) jest spowodowana niedoborem aktywności sfingomielinazy, prowadzi to do znacznego powiększenia wątroby i śledziony z gromadzeniem w nich sfingomieliny. W typie niemowlęcym obserwujemy dominujące w obrazie klinicznym objawy postępującego uszkodzenia układu nerwowego, natomiast typ młodzieńczy charakteryzuje się głównie powiększeniem wątroby i śledziony oraz nawracającymi w dzieciństwie infekcjami dróg oddechowych, u chorych z tym typem choroby w trzeciej lub czwartej dekadzie życia rozwija się włóknienie wątroby. Choroba Niemanna-Picka typu I może klinicznie przypominać chorobę Gaucher'a chociaż ma przebieg łagodniejszy i nie ma w niej dolegliwości ze strony innych narządów.

Choroba Niemanna-Picka typu II (dawniej C i D) należy do chorób lizosomalnych, w których uszkodzony jest mechanizm transportu z wnętrza lizosomu do cytosolu endogennego cholesterolu. Brak aktywnego białka transportującego cholesterol poza obręb lizosomu prowadzi do gromadzenia się w jego wnętrzu wolnego cholesterolu. W chorobie tej obserwujemy wtórne obniżenie aktywności sfingomielinazy. U chorych z postacią niemowlęcą jeszcze przed wystąpieniem objawów neurologicznych stwierdza się powiększenie i cechy uszkodzenia wątroby pod postacią podwyższenia transaminaz, niskiego cholesterolu oraz nieznacznie obniżonych czynników krzepnięcia. W postaci przewlekłej dorosłych obraz kliniczny wiąże się głównie z uszkodzeniem i powiększeniem wątroby i śledziony.

Choroba Austina – deficyt wielu sulfataz związana jest z zaburzeniem dojrzewania prekursora lizsomalnych sulfataz w aparacie Golgiego. Obraz kliniczny tej choroby łączy objawy występujące w sfingolipidozach (degradacja oun, powiększenie wątroby i śledziony) i mukopolisacharydoz, w których większość enzymów lizosomalnych należy do rodziny sulfataz (zmiany kostne, tkanki łącznej, gargolizm).

Mukopolisacharydozy tworzą grupę chorób lizosomalnych charakteryzującą się gromadzeniem nie rozłożonych mukopolisacharydów. Katabolizowane są one głównie w tkance łącznej, w komórkach układu nerwowego i w wątrobie.

Według eponimów i różnych obrazów klinicznych wyróżnia się 7 typów mukopolisacharydoz: MPS I H – choroba Hurler, MPS I S – choroba Scheie, MPS II – choroba Huntera, MPS III – choroba Sanfilippo, MPS IV – choroba Morquio, MPS VI – choroba Maroteaux-Lamy, MPS VII – choroba Sly. Natomiast według deficytów enzymatycznych wyróżniamy ich 13, bowiem choroba Sanfilippo ma cztery podtypy, choroba Morquio dwa.

W mukopolisacharydozach typu I, II i VII obserwuje się objawy uszkodzenia wątroby a zwłaszcza jej powiększenie. Obraz kliniczny mukopolisacharydoz wiąże się przede wszystkim z uszkodzeniem układu nerwowego, narządu ruchu, tkanki łącznej, kośćca, charakterystyczny jest fenotyp z gargoidalnymi rysami twarzy

Do chorób lizosomalnych szczególnie uszkadzających wątrobę zaliczyć należy **chorobę Wolmana** i **chorobę spichrzania estrów cholesterolu**, obie spowodowane są niedoborem aktywności kwaśnej lizosomalnej lipazy. Powoduje to gromadzenie się głównie w komórkach wątroby i śledziony estrów cholesterolu i triglicerydów. Choroba Wolmana ma przebieg dość gwałtowny i manifestuje się już w 4–5 miesiącu życia powiększeniem wątroby i śledziony, wodobrzuszem oraz postępującym uszkodzeniem układu nerwowego. Charakterystyczne jest już w bardzo wczesnym stadium choroby symetryczne równomierne zwapnienie nadnerczy. Choroba spichrzania estrów cholesterolu ma przebieg łagodny, ujawnia się w wieku późniejszym. Powoduje powolne włóknienie wątroby z następowym jej uszkodzeniem.

Postępowanie w większości chorób lizosomalnych jest jedynie objawowe. Wycofano się już z przeszczepiania szpiku, jako metody leczenie dość szeroko stosowanej w latach osiemdziesiątych. Jak wspomniano wcześniej jedyną dającą się leczyć przyczynowo chorobą lizsomalną jest choroba Gaucher'a, w której stosuje się enzymatyczne leczenie substytucyjne. Trwają intensywne prace nad przygotowaniem enzymatycznego leczenia substytucyjnego dla innych chorób lizosomalnych głównie tych, w których nie dochodzi do zajęcia układu nerwowego. Opracowuje się też metodę leczenia „skojarzonego" polegającego na hamowaniu lub obniżaniu syntezy substratu i jednoczesnym podawaniu deficytowego enzymu.

Glikogenoza II

GSD II (choroba Pompego) jest jedyną wśród glikogenoz chorobą spichrzania lizosomalnego. Deficyt kwaśnej alfa-glukozydazy lizosomalnej prowadzi do gromadzenia glikogenu w lizosomach wszystkich komórek ustroju.

We wczesnym okresie niemowlęcym dochodzi do hepatomegalii, kardiomegalii i uogólnionej wiotkości mięśni. Objawy mają charakter postępujący i są przyczyną zgonu wśród objawów niewydolności krążenia zwykle przed ukończeniem 1 r. życia (GSD IIa). W łagodniejszych postaciach choroby objawy ograniczają się do układu mięśniowego (GSD IIb), a okres życia jest dłuższy.

W moczu dzieci z GSD II można chromatograficznie stwierdzić obecność nieprawidłowych oligosacharydów. Nie występuje hipoglikemia. Podstawą rozpoznania jest wykazanie deficytu aktywności kwaśnej alfa-glukozydazy w leukocytach lub w hodowli fibroblastów skóry. W badaniu tkanek w mikroskopie elektronowym stwierdza się patologiczne wypełnione glikogenem lizosomy.

Leczenie GSD II ogranicza się do postępowania objawowego.

Choroby peroksysomalne

Choroby peroksysomalne można określić jako zaburzenia związane z nieprawidłową funkcją peroksysomów. Peroksysomy są organellami występującymi we wszystkich tkankach z wyjątkiem dojrzałych erytrocy-

tów, szczególnie liczne są w wątrobie i nerkach w innych tkankach są mniej liczne i mniejsze. W peroksysomach odbywa się szereg procesów metabolicznych (prawdopodobnie ponad trzydzieści), z których najważniejsze i najlepiej poznane to biosynteza plazmalogenu, kwasów żółciowych, cholesterolu, beta-oksydacja bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych C26:0, C24:0 i C22:0 oraz utlenianie kwasów fitanowego, pipekolowego i glutarowego.

Najcięższą postacią choroby peroksysomalnej jest **zespół Zellwegera**, u podstawy jego patomechanizmu leży genetycznie uwarunkowane zaburzenie polegające na braku biotworzenia peroksysomów. Brak struktur peroksysomalnych w komórkach uniemożliwia zaistnienie wyżej wspomnianych przemian metabolicznych. Obraz kliniczny charakteryzuje się dysmorfią, głębokim uszkodzeniem układu nerwowego oraz funkcji wątroby. Wątroba u chorych jest powiększona, obserwuje się mierną hiperbilirubinemię, podwyższenie transaminaz, obniżony poziom białka oraz zaburzenie syntezy kwasów żółciowych [23]. Podobny chociaż o łagodniejszym przebiegu obraz obserwuje się w zespołach pseudo-Zellweger, adrenoleukodystrofii noworodkowej i dziecięcej postaci choroby Refsuma.

W przypadkach tych chorób przyczyną defektu jest nieprawidłowa biogeneza peroksysomów. Stwierdza się ich obecność w tkankach, jednak mają one nieprawidłowy kształt i wielkość co prawdopodobnie jest przyczyną braku niektórych enzymów peroksysomalnych.

W zespole Zellwegera zawsze, zaś w adrenoleukodystrofii noworodkowej i dziecięcej postaci choroby Refsuma prawie zawsze, wśród objawów klinicznych manifestuje się uszkodzenie i powiększenie wątroby [24].

Deficyty jednego z enzymów peroksysomalnych nie mają związku z nieprawidłową strukturą peroksysomów, klinicznie przejawiają się w postaci uszkodzenia układu nerwowego (adrenoleukodystrofia sprzężona z X, choroba Refsuma) i w tych przypadkach wątroba jest oszczędzona.

Diagnostyka większości chorób peroksysomalnych opiera się na stwierdzeniu akumulacji bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oznaczanych metodą chromatografii gazowej w surowicy, jak również kwasu fitanowego i pipekolowego.

Wnikliwe badania funkcji peroksysomów w hodowli fibroblastów pochodzących od pacjentów z różnymi postaciami zaburzeń biosyntezy peroksysomów doprowadziły do identyfikacji kilkunastu grup komplementarnych, a następnie do lokalizacji kilkunastu genów kodujących sekwencje białek odpowiedzialnych za budowę błony i transport białek do peroksysomów (**geny PEX** – *peroxisome biogenesis factors*). Mutacje genów PEX 1-13 leżą u podstawy zespołu Zellwegera i innych wariantów występujących u niemowląt z chorobami peroksysomalnymi.

Hiperamonemia typu II, deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTC)

Deficyt OTC jest zaburzeniem cyklu mocznikowego na etapie sprzężenia karbamylofosforanu z ornityną (upośledzenie syntezy cytruliny i w następstwie także argininy). Jest to jedna z najczęściej występujących genetycznie uwarunkowanych hiperamonemii. Defekt enzymatyczny przekazywany jest jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X. W najcięższej postaci choroba występuje u noworodków płci męskiej, ale ujawnia się także klinicznie w różnych okresach życia u heterozygot płci żeńskiej.

W klasycznej postaci pierwsze objawy choroby pojawiają dość gwałtownie w pierwszych godzinach lub dniach życia uprzednio zdrowego noworodka, zwykle po pierwszym posiłku zawierającym białko. Występują wymioty, obniżenie napięcia mięśniowego i temperatury ciała, drgawki, śpiączka, zaburzenia oddychania. Po zastąpieniu pokarmów mlecznych dożylnymi wlewami glukozy i elektrolitów można stwierdzić przejściową poprawę. Powrót do prawidłowego żywienia powoduje ponowne pogorszenie i zgon wśród objawów przypominających posocznicę lub uraz okołoporodowy.

Choroba ujawniać się może także w późniejszych okresach życia, zwykle u płci żeńskiej (u heterozygot). Przebieg kliniczny przypomina wtedy zespół Reye'a, zapalenie mózgu lub ostre zatrucie środkami chemicznymi. Rzadziej jedynym objawem choroby jest opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

Podstawą rozpoznania hiperamonemii typu II jest wykazanie znacznego podwyższenia poziomu amoniaku we krwi (kilkaset do tysiąca μg%) z równoczesnym zwiększeniem wydalania kwasu orotowego w moczu. Znacznej hiperamonemii towarzyszy małe stężenie mocznika. Aminoacidogram surowicy może wykazać wzrost poziomu glutaminy i alaniny i zmniejszenie stężenia cytruliny. Test z allopurinolem (podwyższenie wydalania kwasu orotowego po podaniu leku) jest pomocny w identyfikacji heterozygot i łagodniejszych wariantów defektu enzymatycznego.

Potwierdzenie deficytu enzymatycznego wymaga wykonania biopsji wątroby. Jednak interpretacja aktywności enzymu u płci żeńskiej może stwarzać trudności gdyż pozostaje pod wpływem przypadkowego rozdziału alleli aktywnych i nieczynnych genu (lyonizacja). Diagnostyka molekularna stanowić może podstawę ostatecznego rozpoznania deficytu OTC u płci męskiej, a także identyfikacji heterozygot w rodzinach obciążonych defektem.

Leczenie hiperamonemii, niezależnie od przyczyny, musi być rozpoczęte natychmiast po rozpoznaniu i polega na przerwaniu a następnie ograniczeniu podaży białka, zwykle do 1,5 g/kg/dobę oraz uzupełnieniu wartości energetycznej dodaniem węglowodanów i tłuszczów. Hiperalimentacja kaloryczna jest jednym z ważniejszych elementów leczenia ostrej hiperamonemii. Zmniejsza stopień rozpadu endogennych białek i ogranicza uwalnianie dodatkowych ilości amoniaku. Benzoesan sodu (0,18 mmol/kg) podawany dożylnie a potem doustnie zmniejsza poziom amoniaku we krwi. Niezbędne jest uzupełnienie podaży niedoborowych aminokwasów cyklu mocznikowego: np. argininy, ornityny lub cytruliny. W ostrej fazie choroby mogą być wskazania do dializy otrzewnowej lub hemodializy.

Rokowanie w postaci klasycznej u noworodków płci męskiej jest najczęściej niepomyślne. Dzieci umierają zwykle w pierwszych tygodniach życia, a jeśli żyją dłużej ich rozwój psychofizyczny jest głęboko upośledzony.

W łagodniejszych wariantach allelicznych zgon nastąpić może w późniejszym wieku, nagle, wśród objawów obrzęku mózgu lub zespołu Reye'a. Choroba ujawnić się może także u dziewczynek i kobiet heterozygot. Przebiega wtedy podobnie jak u płci męskiej i stanowi podobne zagrożenie dla zdrowia i życia.

Różnicowanie hiperamonemii o genetycznym uwarunkowaniu wymaga wzięcia pod uwagę innych kilkunastu deficytów enzymatycznych, w tym hiperamonemii typu I (deficyt syntetazy karbamylofosforanu), cytrulinemii, acydurii argininobursztynowej, argininemii, deficytu syntetazy N-acetyloglutaminianu (NAGS, ang. *N-acetylglutamate synthetase*), lizynurycznej nietolerancji białka, zespołu 3H (hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinuria – zespół HHH) i innych. Wszystkie hiperamonemie wrodzone, poza deficytem OTC) dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny i posiadają własne charakterystyczne cechy kliniczne, biochemiczne i enzymatyczne pozwalające na przeprowadzenie rozpoznania różnicowego.

Zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych

Zaburzenie energetycznego zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowane jest upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego. Zaburzenia mitochondrialnej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest to grupa kilkunastu chorób o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Należą tu deficyty dehydrogenaz acyloCoA i 3-hydroksy-acyloCoA kwasów tłuszczowych o długim, średnim (MCAD) i krótkim łańcuchu, uogólnione deficyty odwodorowania (kwasica glutarowa typu II), deficyty transferaz karnityno-palmitynowych I i II, a także kwasica hydroksymetyloglutarowa i inne. W Ameryce Północnej i Europie częstość występowania deficytu MCAD (uważanego za najczęściej występujący defekt beta-oksydacji) została oceniona na 1:60000 urodzeń. W Polsce częstość heterozygot najczęstszej mutacji genu MCAD wynosi 1:94, co warunkuje podobną częstość występowania.

W różnych okresach życia, u dotychczas pozornie zdrowego dziecka, w stanach głodzenia lub zwiększonego katabolizmu, dochodzi do hipoglikemii hipoketotycznej, śpiączki, objawów przypominających zespół Reye'a. Napad często kończy się zgonem lub nieodwracalnym uszkodzeniem o.u.n. Do innych zasadniczych objawów zaburzeń beta-oksydacji należą miopatia i kardiomiopatia.

Badania dodatkowe wykazują cechy uszkodzenia czynności wątroby: wzrost aktywności transaminaz, stężenia amoniaku i przedłużenie czasu protrombinowego oraz objawy obrzęku mózgu. Wątroba może ulegać przejściowemu powiększeniu, a biopsja wykazuje jej stłuszczenie. Okresowo pojawiają się objawy niewydolności krążenia – tachykardia, niemiarowość i powiększenie sylwetki serca. Na dnie oka mogą być widoczne przegrupowania barwnika. Niektóre deficyty beta-oksydacji kwasów tłuszczowych przebiegają z objawami tubulopatii czy hipotonii mięśniowej. Niekiedy stwierdza się anomalie budowy mózgu i nerek (cysty).

Podstawą wstępnego rozpoznania zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest stwierdzenie:

1. hipoglikemii na czczo z nieproporcjonalnie niskim poziomem ketonów (hipoglikemia hipoketotyczna) i podwyższonym poziomem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy;
2. obniżenia poziomu wolnej karnityny w surowicy i moczu (często z równoczesnym nadmiarem acylokarnityn);
3. acydurii dwukarboksylowej w moczu (kwas adypinowy, sebacynowy i korkowy).

Wartościowym testem przesiewowym w kierunku zaburzeń beta-oksydacji jest ocena stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu przez limfocyty izolowane z krwi obwodowej.

Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczaniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowanych fibroblastach skóry.

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodzenia oraz w okresach zagrożenia profilaktyczne dostarczanie dodatkowych kalorii doustnie w postaci łatwo wchłanialnych węglowodanów lub 10% roztworu glukozy dożylnie. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną.

Deficyt lipazy lipoproteinowej

Rodzinna hiperchylomikronemia (pre-beta-lipoproteinemia) jest następstwem deficytu lipazy lipoproteinowej lub jej kofaktora, apolipoproteiny C-II (rodzinna dys-beta-lipoproteinemia). Oba defekty powodują upośledzenie hydrolizy endogennych i egzogennych trójglicerydów w nabłonku naczyń włosowatych. Dziedziczą się autosomalnie recesywnie.

W okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie występują napadowe bóle brzucha z przejściowym powiększeniem wątroby i śledziony oraz ostre zapalenie trzustki, tłuszczaki skórne, zwyrodnienie tłuszczowe siatkówki. W deficycie lipazy lipoproteinowej surowica jest mętna, a po staniu w temperaturze 4°C staje się przejrzysta za śmietankową warstwą chylomikronów na powierzchni. Poziom trójglicerydów jest znacznie podwyższony (do 10000 mg% i więcej), a cholesterolu niewiele odbiega od wartości prawidłowych.

Podstawą rozpoznania jest szybkie ustąpienie wszystkich objawów na diecie beztłuszczowej (do 1 g/kg/dobę) oraz brak zmniejszenia VLDL po dożylnym podaniu heparyny.

Różnicowanie między deficytem lipazy lipoproteinowej i niedoborem apolipoproteiny C-II wymaga oznaczenia aktywności enzymatycznej enzymu i poziomu apolipoproteiny C-II w surowicy.

Deficyt izomerazy fosfomannozy – zespół CDGS (glikoprotein niedoborowych w węglowodany)

W 1998 opisano nowy zespół chorobowy o genetycznym uwarunkowaniu, należący do grupy z zaburzeniem procesów N-glikozylacji białek. Pierwszą opisaną i prawdopodobnie najczęściej występującą postacią choroby

jest CDGS typu I (deficyt mutazy fosforanu mannozy, ang. *PMM, phosphomannomutase deficiency*). Objawy chorobowe zespołu obejmują ciężkie uszkodzenie układu nerwowego, dysmorfię budowy i dysfunkcje wielonarządowe. Podstawą rozpoznania jest wykazanie zmniejszonej glikozylacji transferyny w surowicy.

W rodzinie, w której u trojga rodzeństwa obserwowano występowanie szczególnych objawów chorobowych: powtarzających się od okresu noworodkowego napadowych wymiotów (z odwodnieniem), z cechami wrodzonego włóknienia wątroby, wzór glikozylacji transferyny wskazywał na CDGS I, ale aktywność fosfomannomutazy nie odbiegała od normy.

Badania enzymatyczne ujawniły defekt ezymatyczny innego typu – obniżenie aktywności izomerazy fosfomannozy. Stałym odchyleniem w badaniach biochemicznych było ponadto obniżenie stężenia albumin w surowicy. Obraz kliniczny i biochemiczny przypominał fruktozemię, ale dieta bezfruktozowa była nieskuteczna. Częstość występowania tego zespołu nie jest znana, opisano już jednak kilka kolejnych przypadków, w tym jeden z zespołem enteropatii wysiękowej. Próby leczenia suplementacją mannozy wydają się obiecujące.

Deficyt hydrolazy adenozylohomocysteiny

W okresie niemowlęcym lub wczesnodzieciecym pojawia się hepatomegalia z okresową hipoglikemią. Marskość i zaburzenia funkcji wątroby mogą być indukowane zwiększoną podażą metioniny. Występuje opóźnienie rozwoju umysłowego. W badaniach biochemicznych, poza hipoglikemią, stwierdza się hipermetioninemię i podwyższenie poziomu kwasu foliowego w surowicy. Patomechanizm zespołu, częstość występowania i odległe rokowanie nie są znane.

Zespół Crigler-Najjara typu I

Zespół Criglera-Najjara typ I (z. C-N typ I) jest schorzeniem wrodzonym, dziedziczonym autosomalnie recesywnie, o ciężkim przebiegu. Przyczyną choroby jest brak wątrobowej transferazy glukuronowej, w wyniku czego dochodzi do wrodzonej niehemolitycznej hiperbilirubinemii z przewagą bilirubiny pośredniej. W zespole Criglera-Najjara typu I opisano liczne mutacje w obrebie genu UDP(B)GT. U rodziców dzieci dotkniętych tą chorobą stwierdza się w badaniach enzymatycznych wątroby częściowy niedobór procesów glukuronowania (ok. 50% normy).

U dzieci z zespołem Criglera-Najjara typu I żółtaczka występuje już w pierwszych dniach życia. Stężenia bilirubiny pośredniej osiągają wartość ok. 25–35 mg/dl. W wyniku żółtaczki jąder podstawy mózgu (gromadzenie się barwnika w jądrach podkorowych – *kernicterus*) często dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [25]. Rozpoznanie z. C-N typu I opiera się na stwierdzeniu hiperbilirubinemii z przewagą bilirubiny pośredniej w stężeniu przekraczającym 20 mg/dl w pierwszym tygodniu życia dziecka, po wykluczeniu przyczyn hemolitycznych, infekcyjnych oraz metabolicznych.

W 1952 Crigler i Najjar opisali w 3 spokrewnionych rodzinach sześcioro dzieci z ciężką niehemolityczną żółtaczką i zaburzeniami ze strony układu nerwowego. Od tego czasu opublikowano wiele doniesień dotyczących z. C-N typu I.

Leczenie chorych z zespołem Criglera-Najjara typu I ma na celu obniżenie stężenia bilirubiny w celu zapobiegania encefalopatii. W przeciwieństwie do typu II, w zespole tym nie obserwuje się obniżenia stężenia bilirubiny po zastosowaniu phenobarbitalu. W okresie wczesnonoworodkowym w celu obniżenia stężenia bilirubiny stosowane są często transfuzje wymienne krwi.

Podstawową terapią w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym jest systematyczne stosowanie fototerapii (przerywanej) w celu utrzymywania stężenia bilirubiny w surowicy krwi poniżej 20 mg/dl [26]. U starszych niemowląt i u dzieci fototerapię przeprowadza się w czasie snu, aby nie ograniczać aktywności dziecka. Jest to bardzo trudne do przeprowadzenia.

Ze stosowaniem fototerapii wiąże się bardzo wiele problemów np. ograniczenia aktywności i czasu zabawy, niemożliwość oddalenia się od domu czy wyjazdów na wakacje bez lampy, trudności z dobrym zabezpieczeniem oczu oraz z wymianą lamp. Do fototerapii używane jest światło niebieskie lub w kombinacji z fluorescencyjnym. Ze względu na powiększanie się z wiekiem grubości skóry odpowiedź na leczenie z czasem maleje. Zaostrzenie się choroby z nasileniem się żółtaczki często jest związane z infekcjami górnych dróg oddechowych, stanami gorączkowymi, szczepieniami, głodzeniem, stresami czy zabiegami operacyjnymi. Zawsze należy brać także pod uwagę niewłaściwe leczenie tj. niewystarczający czas trwania fototerapii.

W leczeniu tego zespołu stosowano bez efektu wlewy albumin, antyoksydanty, akupunkturę, wlewy dożylne wapnia, cholestyraminę, chlorpromazynę, flumecinol, plazmaferezę, mezoporfiryny cynowe, protoporfiryny, UDCA (kwas ursodezoksycholowy) i alkalizację moczu. Ostatnio ukazała się praca na temat korzystnego stosowania w leczeniu zespołu Criglera-Najjara typu I doustnych preparatów wapnia [27]. Niektóre z wymienionych sposobów leczenia zastosowano także u opisanej przez nas pacjentki, nie obserwując zadowalających efektów.

W 1996 roku ukazała się wieloośrodkowa praca opisująca 57 dzieci z zespołem C-N typu I [26]. U dzieci stosowano rutynowo fototerapię przez ok. 10–12 godzin dziennie, osiągając obniżenie stężenia bilirubiny poniżej 20 mg/dl. Pomimo to u 26% spośród analizowanych pacjentów stwierdzono uszkodzenie mózgu z objawami encefalopatii. U 37% pacjentów wykonano przeszczepienie wątroby. Autorzy uważają, że przeszczepienie wątroby powinien być rozważany wcześnie szczególnie wtedy gdy nie można zagwarantować regularnego, systematycznego i skutecznego przeprowadzania fototerapii.

W wielu ośrodkach u chorych z zespołem Criglera-Najjara typu I rozważane jest przeszczepienie wątroby zanim dojdzie do powikłań neurologicznych. Za optymalne uważa się wykonanie jego w wieku ok. 4–6 lat życia. Dopuszczalne jest przeszczepienie wątroby od żyjącego spokrewnionego dawcy. W niektórych ośrodkach u chorych z zespołem Criglera-Najjara wykonuje się

przeszczepienie wątroby dodatkowej (*auxilliary liver transplantation*) lub ostatnio coraz częściej przeszczepienie hepatocytów.

Ten ostatni zabieg wykonuje się po stwierdzeniu w badaniach eksperymentalnych, że zaledwie 1–2% masy prawidłowych hepatocytów wystarcza do koniugacji bilirubiny. Przeszczepienieie hepatocytów obniża stężenie bilirubiny całkowitej do połowy, podczas gdy przeszczepienie wątroby dodatkowej całkowicie koryguje niedobory enzymatyczne i jednocześnie zachowuje wątrobę biorcy, umożliwiając całkowite zahamowanie immunosupresji po wprowadzeniu w przyszłości terapii genowej. Obecnie uważa się, że przeszczepienie hepatocytów lub przeszczepienie wątroby dodatkowej powinno być metodą z wyboru w zespole C-N typu I ponieważ bliski jest dzień wprowadzenia do leczenia terapii genowej.

Wrodzone hiperbilirubinemie o łagodnym przebiegu

Wiele lat badań nad łagodnymi, wrodzonymi hiperbilirubinemiami wykazało, że są to zespoły o odmiennym patomechanizmie, lecz o bardzo podobnym, a nawet identycznym przebiegu klinicznym. Badania te wykazały również, że nie doprowadzają one do uszkodzenia i niewydolności wątroby. Chorzy z wrodzonymi, łagodnie przebiegającymi hiperbilirubinemiami nie wymagają leczenia, poza względnymi wskazaniami do krótkotrwałego stosowania barbituranów. Zespoły te nie stanowią problemu rokowniczego i terapeutycznego. Stanowią natomiast wyraźny problem diagnostyczny [28].

Poniżej omówione zespoły należące do grupy wrodzonych hiperbilirubinemii o łagodnym przebiegu to: zespół Gilberta, Rotora, Dubin-Johnsona oraz nieprawidłowe magazynowanie bilirubiny.

Zespół Gilberta jest najczęściej występującą, a co za tym idzie najlepiej zbadaną wrodzoną hiperbilirubinemią. Znany jest też jako zesp. Gilberta-Lereboulleta-Meulengrachta, czy wrodzonej dysfunkcji wątroby, idiopatycznej wolnej hiperbilirubinemii, *icterus iuvenilis intermittens*. Dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący z niepełną penetracją genów. Zesp. Gilberta może być spowodowany mutacjami w różnych miejscach wielu genów. Ujawnia się u mężczyzn wg jednych badaczy od dwóch do czterech razy częściej, niż u kobiet, a wg innych nawet aż do siedmiu razy. Ma to związek z niższą dystrybucją bilirubiny w surowicy kobiet. Ocenia się, że zesp. Gilberta manifestuje się klinicznie u ok. 12% męskiej populacji. Inne dane mówią, że częstość jej występowania w populacji (bez zróżnicowania pod względem płci) wynosi ok. 6%.

W bioptatach wątroby osób cierpiących na ten typ hiperbilirubinemii stwierdzono obniżoną aktywność transferazy urydyloglukuronowej (UDPGT). Aktywność ta waha się od 10% do 30% wartości prawidłowych. Nie ma jednak dobrej korelacji między wzrostem stężenia bilirubiny, a aktywnością UDPGT, gdyż hiperbilirubinemia zależy tu również od odmiennej budowy mikrośrodowiska w jakim enzym ten działa, co również zmniejsza zdolność do wiązania bilirubiny z kwasem glukuronowym. U osób z zesp. Gilberta stwierdzono gładki biegun naczyniowy hepatocytów, co jest najważniejszym ultrastrukturalnym elementem diagnostycznym. Inne cechy składające się na odmienną budowę komórek wątroby nie są patognomoniczne dla tego zespołu i mogą też występować we wtórnych hiperbilirubinemiach np. po toksycznym uszkodzeniu wątroby. Klirens bilirubiny u osób z zesp. Gilberta jest zmniejszony do 1/3. W porównwniu z osobami zdrowymi w żółci chorych z zesp. Gilberta zwiększona jest zawartość bilirubiny pośredniej i monoglukuronianów, a zmniejszona zawartość dwuglukuronianów. Aktywność enzymów we krwinkach krwi obwodowej, warunkujących metabolizm hemu oraz wydalanie porfiryn i ich prekursorów jest też odmienny w zesp. Gilberta. Zmniejszona jest aktywność oksydazy protoporfirynogenu w porównaniu z jego aktywnością u osób zdrowych, przy kompensującym wzroście aktywności syntetazy kwasu delta-aminolewulinowego. U osób z zesp. Gilberta nie obserwuje się zwiększonego wydalania porfiryn lub ich prekursorów, co laboratoryjnie odróżnia ten zespół od porfirii. Jedną z kolejnych cech zesp. Gilberta jest skrócenie czasu przeżycia erytrocytów (50% chorych). Natomiast metabolizm kwasów żółciowych jest prawidłowy zarówno w zesp. Gilberta jak i w innych wrodzonych, łagodnych hiperbilirubinemiach.

Objawy ujawniają się zwykle w okresie dojrzewania, chociaż już w okresie noworodkowym u niektórych osób z zesp. Gilberta stwierdzana była przedłużająca się żółtaczka o niejasnej przyczynie. U 30% osób z zespołem Gilberta patologia ta przebiega bezobjawowo. Hiperbilirubinemia u dzieci starszych i u dorosłych pojawia się okresowo. Często jest prowokowana zakażeniami, dietą niskokaloryczną lub wysokotłuszczową, alkoholem, wysiłkiem fizycznym, stresem psychicznym, okresem dojrzewania. U niektórych dziewcząt i kobiet pojawia lub nasila się w okresie przedmiesiączkowym i w ciąży. Niektórzy pacjenci w okresie wzrostu stężenia bilirubiny skarżą się na złe samopoczucie, osłabienie, bóle brzucha o małym nasileniu, nudności, wymioty, czasem stany podgorączkowe. Jedyny objaw przedmiotowy to miernie nasilona żółtaczka, która ustępuje samoistnie zwykle w ciągu kilku dni.

Badania laboratoryjne, poza wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej z przewagą bilirubiny pośredniej (śr. stęż. bilir. całk. 1,06±3,45 mg/dl) wypadają prawidłowo.

Badania obrazowe jak USG, scyntygrafia wątroby i dróg żółciowych są u pacjentów prawidłowe. Niektórzy autorzy podają, że testy z bromosulftaleiną, czy zielenią indocjaninową mogą wypadać nieprawidłowo, co wiąże się z zaburzeniami wątrobowego transportu różnych anionów organicznych, ze zmniejszoną zdolnością magazynowania w hepatocytach i ze zmniejszeniem stężenia białek wiążących Y i Z.

Zespół Rotora jest z kolei najrzadziej spotykaną, genetycznie uwarunkowaną hiperbilirubinemią. Dziedziczy się w sposób autosomalny, recesywny. Uważa się, że dotyczy zaburzeń wychwytu, magazynowania (do 10% normy) i wydzielania bilirubiny.

Pierwsze objawy przypadają zwykle na okres dojrzewania lub ok. 20–30 r.ż. Hiperbilirubinemia pojawia się okresowo i jest słabo nasilona – stęż. bilirubiny całkowitej wynosi zwykle 2–5 mg/dl. Czasem wzrostowi stężenia bilirubiny towarzyszą te same objawy ogólne co w zesp.

Gilberta. Czynniki prowokujące wystąpienie hiperbilirubinemii są analogiczne do opisanych w zesp. Gilberta.

Badania laboratoryjne, jak i diagnostyka obrazowa wątroby i dróg żółciowych wypada prawidłowo. Aktywność UDPGT w bioptach wątroby nie odbiega od zakresu normy dla danego wieku. Charakterystyczne zmiany w budowie ultrastrukturalnej hepatocytów polegają na: płaskim, pozbawionym mikrokosmków biegunie żółciowym oraz złogach bilirubiny o charakterystycznej strukturze.

Zespół Dubin-Johnsona dziedziczy się autosomalnie, recesywnie. Stężenie bilirubiny całk. może wahać się od 2 do 15 mg/dl (max zanotowane stęż. 25 mg/dl). Nawet u 80% osób z zesp. Dubin-Johsnsona zaburzenie to może przebiegać bezobjawowo. Patologia wynika z utrudnionego wydzielania bilirubiny bezpośredniej do kanalików żółciowych. Najczęściej ujawnia się w okresie dojrzewania lub między 20. a 30. rokiem życia. Często pierwszą manifestacją zesp. Dubin-Johnsona obserwuje się w ciąży. Podwyższone stęż. bilirubiny może być obserwowane przez cały okres ciąży. Również stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwykle u kobiet z tym zespołem wzrost stęż. bilirubiny. Przewlekłe stosowanie tych leków u kobiet z zesp. Dubin-Johnsona, czy Rotora zwiększa ryzyko cholestatycznego, polekowego uszkodzenia wątroby, w wyniku działania estrogenów i niektórych metabolitów progesteronu.

U małych dzieci manifestacja kliniczna jest rzadkością. W okresie podwyższonego stężenia bilirubiny mogą pojawić się objawy podmiotowe identyczne jak w zesp. Gilberta. Również czynniki wywołujące wzrost stęż. bilirubiny są takie same dla wszystkich trzech wrodzonych, łagodnych zaburzeń metabolizmu bilirubiny.

Zesp. Dubin-Johnsona przebiega nawrotowo, często bez dolegliwości. Jednak wg Alagille'a może czasem rozpocząć się nagle wśród gorączki z dreszczami i przypominać klinicznie ostre zapalenie wątroby. Różnicująca jest tu zawsze prawidłowa aktywność transaminaz. Niektórzy autorzy podają, że cechą odróżniającą zesp. Dubin-Johnsona od innych hiperbilirubinemii wrodzonych może być niewielkiego stopnia powiększenie wątroby lub wątroby i śledziony (cecha opisywana u kilku procent osób z tym zespołem) oraz brak uwidocznienia pęcherzyka żółciowego podczas cholecystografii.

Badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby, poza okresowo podwyższonym stęż. bilirubiny oraz badania ultrasonograficzne wątroby i dróg żółciowych wypadają prawidłowo. Wydalanie kwasów żółciowych, podobnie jak we wcześniej opisanych zespołach, nie jest zaburzone. Ocena wątroby w mikroskopie świetlnym wykazuje złogi drobnoziarnistego, brunatnego barwnika w hepatocytach środka zrazików, jak i w komórkach Kupffera.

W badaniu ultrastrukturalnym stwierdza się gładki biegun żółciowy hepatocytów, nieco skrócone kosmki na biegunie naczyniowym, elektronowo gęste złogi barwnika, zastój żółci. Nie jest do końca wyjaśniony mechanizm żółtaczki, ani gromadzenia barwnika w komórkach wątroby.

Nieprawidłowe magazynowanie bilirubiny tworzy grupę niesklasyfikowanej hiperbilirubinemii, przebiegającej nawrotowo tak jak zespoły wyżej opisane, często bezobjawowo. Wychwyt bilirubiny i wiązania z kwasem glukuronowym nie jest zaburzony. Nieprawidłowa jest eliminacja i wydalanie z komórek wątroby bilirubiny bezpośredniej, a także eliminacja innych aninów organicznych.

Wrodzone hiperbilirubinemie o łagodnym przebiegu wymagają różnicowania z przewlekłymi zapaleniami wątroby typu B i C, chorobami metabolicznymi (mukowiscydoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytrypsyny), żółtaczkami hemolitycznymi, zesp. Israelsa, patologią dróg żółciowych, lambliozą, wtórnym zmniejszeniem aktywności UDPGT i/lub wtórnymi reaktywnymi zmianami w ultrastrukturalnej budowie komórek (przebyte zapalenie wątroby z lub bez niewydolności tego narządu, długotrwałe działanie leków lub toksyn, niedoczynność tarczycy).

Osoby cierpiące na wrodzone hiperbilirubinemie o łagodnym przebiegu nie wymagają leczenia, a jedynie ustalenia ostatecznego rozpoznania i wykluczenia innych patologii mogących w początkowym swoim okresie przebiegać jak ww. hiperbilirubinemie. U osób z zesp. Gilberta, u których wraz ze wzrostem stężenia bilirubiny występują dokuczliwe objawy ogólne, wskazane jest stosowanie leku indukującego aktywność UDPGT, usprawniającego transport jonów organicznych, zwiększającego stężenie ligandyny, przyspieszających wiązanie bilirubiny z kwasem glukuronowym i obniżających jej stężenie we krwi. Stosowany jest tu fenobarbital w dawce 2 mg/kg m.c./dobę przez 3–4 dni.

U osób ze zmniejszoną aktywnością UDPGT (zesp. Gilberta) należy spodziewać się zwolnionego metabolizmu leków podlegających glukuronizacji (np. acetaminofen). Osoby te mogą wymagać stosowania mniejszych ich dawek (działanie hepatotoksyczne), niż powszechnie zalecane.

Wrodzone zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych

Obecnie uważa się, że zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych odpowiedzialne są za 3–5% cholestaz w grupie wewnątrzwątrobowych cholestaz o niejasnej dotychczas etiologii. Wspólną ich cechą jest żółtaczka o typie cholestatycznym najczęściej rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym doprowadzająca do ciężkiego uszkodzenia wątroby i zgonu [29]. Obecnie znane są trzy bloki enzymatyczne: defekt dehydrogenazy 3-B-hydroksysteroidowej, defet 5-B-reduktazy delta-4-3-oksasteroidowej i defekt enzymu rozszczepiajacego kwas 24, 25 dwuhydroksy cholanowy. Typowe zmiany i leczenie przedstawiono w Tabeli 6.

Wewnatrzwątrobowe cholestazy o genetycznym uwarunkowaniu

Łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa (*BRIC – benign recurrent intrahepatic cholestasis*) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną. Gen odpowiedzialny za łagodną nawracającą cholestazę wewnątrzwątrobową zlokalizowano na chromosomie 18 q21-q22 (w tym samym rejonie co gen dla postępującej rodzinnej

Tabela 6. Choroby związane z błędami metabolizmu kwasów żółciowych.

Enzym	Lokalizacja	Typowe objawy	Leczenie
defekt dehydrogenazy 3-B-hydroksysteroidowej	Retikulum endoplazmatyczne	Ciężka cholestaza w okresie niemowlęcym, prawidłowe stężenie GGTP, niskie stężenie k.ż. w surowicy, niewystępowanie świądu skóry	CDCA lub UDCA lub CDCA+UDCA+kwas cholowy
defekt 5-B-reduktazy delta-4-3-oksasteroidowej	cytoplazma	Ciężka cholestaza, zaburzenia krzepnięcia, podwyższone stężenie całkowitych k.ż. w surowicy	UDCA+kwas cholowy
defekt enzymu rozszczepiającego kwas 24,25 dwuhydroksy-cholanowy	Retikulum endoplazmatyczne	Ciężka cholestaza w okresie niemowlęcym, prawidłowe stężenie GGTP, podwyższone stężenie cholesterolu, Niskie stężenie całkowitych k.ż. w surowicy	CDCA+kwas cholowy

cholestazy wewnątrzwątrobowej PFIC typu 1 – *progressive familial intrahepatic cholestasis*).

BRIC charakteryzuje się nawracającymi okresami cholestazy, pomiędzy którymi pacjenci są zupełnie zdrowi i nie wykazują odchyleń od normy w zakresie badań biochemicznych.

Początek choroby występuje w różnym wieku, najczęściej jednak w okresie niemowlęcym, chociaż opisano przypadek ujawnienia się schorzenia w 59 roku życia. Epizody cholestazy występują z różną częstością, zwykle co 2 tygodnie i trwają różnie długo (od 2 tygodni do 18 miesięcy). Pierwszym objawem jest najczęściej świąd skóry, następnie występuje żółtaczka, odbarwione, luźne stolce, jadłowstręt. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się typowe cechy cholestazy: podwyższenie stężenie bilirubiny (z przewagą bezpośredniej), kwasów żółciowych, fosfatazy alkalicznej, cholesterolu i podwyższoną aktywność transaminaz. Pomiędzy epizodami nie stwierdza się odchyleń w zakresie wymienionych parametrów laboratoryjnych. Pomimo częstych nawrotów cholestazy nie dochodzi do marskości wątroby.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (*progressive familial intrahepatic cholestasis – PFIC*) charakteryzuje się: żółtaczką o zmiennym przebiegu, świądem skóry, niskorosłością, hepatomegalią, a w okresie znacznej progresji choroby również splenomegalią. Charakterystyczny dla wyodrębnionych typów genetycznych PFIC 1 i PFIC 2 jest prawidłowy poziom cholesterolu i prawidłowa aktywność GGTP we krwi, pomimo nasilonej cholestazy. Stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi jest w obu postaciach wysokie.

Naturalny przebieg PFIC prowadzi do zgonu przed osiągnięciem drugiej dekady życia. Patogeneza PFIC pozostaje niejasna. Schorzenie jest przekazywane jako cecha autosomalna recesywna. Gen odpowiedzialny za wystąpienie PFIC-1 (*ATP8B1* – wcześniej określany FIC1) określono na chromosomie 18 q21-q22, a dla PFIC-2 (*ABCB11*) na chromosomie 2q24.

Dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne PFIC było nieefektywne. Najlepsze wyniki uzyskiwano u dzieci, u których zastosowano kwas ursodezoksycholowy (UDCA), obserwując u części z nich ustąpienie lub zmniejszenie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych. U większości chorych leczenie to nie zapobiegało jednak progresji do zmian marskich w wątrobie.

W ostatnim dziesięcioleciu ukazały się doniesienia o korzyściach z zastosowania u dzieci z PFIC częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci. Wstępna ocena wyników tego sposobu leczenia jest zachęcająca. Zabieg ten jest prosty i polega na wytworzeniu krótkiej (10–15-centymetrowej) izolowanej wstawki jelitowej (z jelita czczego), której część dystalna jest wyprowadzana na skórę jako zewnętrzna przetoka żółciowa, a koniec proksymalny łączy się z pęcherzykiem żółciowym. W efekcie uzyskuje się częściowe odprowadzenie żółci na zewnątrz, z przerwaniem krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Wypływ żółci do zespolenia jest regulowany przez zwieracz Oddiego. Zabieg może być skuteczny jedynie u chorych, u których nie doszło do marskości wątroby. Dotychczas nie wyjaśniono, w jakim mechanizmie zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci prowadzi do korzystnych efektów leczniczych. Zarówno dane z piśmiennictwa, jak i własne doświadczenia potwierdzają skuteczność tej metody: obserwowano poprawę stanu chorych, ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych funkcji wątroby (ustąpienie cholestazy) i korzystny wpływ leczenia na obraz histopatologiczny narządu u chorych z PFIC [30]. Przeszczep wątroby jest wykonywany w razie niepowodzenia częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci lub w przypadkach, w których rozwinęła się marskość wątroby.

Ze względu na opisywane przez Holland i wsp. korzyści z wykonywania u dzieci z PFIC częściowego wyłączenia jelita końcowego z zespoleniem omijającym krętniczo-kątniczym (tzw. *ileal bypass*) od grudnia 1998 r. rozpoczęto wykonywanie tych zabiegów w IP CZD. Wstępna ocena wyników tego sposobu leczenia była zachęcająca, jednak w obserwacji długofalowej stwierdziliśmy u części dzieci ponowny nawrót objawów klinicznych oraz pogorszenie (po obserwowanej poprawie) biochemicznych wykładników czynności wątroby.

Wynikiem badań z ostatnich lat jest wyodrębnienie trzeciego typu PFIC – tj. PFIC 3. Jest to postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa z wysokimi aktywnościami GGTP. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, a defekt genu zidentyfikowano na

chromosomie 7q21. U pacjentów z PFIC-3 stwierdzono zaburzenia w kanalikowym transporcie żółci. MDR3 jest transporterem powodującym translokację fosfolipidów do światła przewodów żółciowych. Zaburzenie w tym transporcie doprowadza do zmian w stężeniu poszczególnych frakcji kwasów żółciowych, stężenia cholesterolu i w konsekwencji do zaczopowania drobnych przewodów żółciowych. Objawy kliniczne są podobne jak w PFIC 1 i PFIC 2, natomiast w odróżnieniu do PFIC 1 i 2 w tym typie obserwuje się podwyższoną aktywność GGTP. Charakterystycznym cechą tej postaci jest wczesne występowanie nadciśnienia wrotnego. Rokowanie jest poważne. Jedynym ratunkiem w PFIC typu 3 jest wykonanie przeszczepu wątroby.

Zespół Alagille'a (*arteriohepatic dysplasia; syndromic paucity of interlobular bile ducts; AGS*) jest genetycznie uwarunkowanym zespołem chorobowym wywołanym mutacją w obrębie genu Jagged 1 (JAG 1). Gen ten zlokalizowano u człowieka na ramieniu krótkim chromosomu 20 (20q 12). Koduje on ligandy dla receptora Notch 1, biorącego udział w przezbłonowym przekazywaniu sygnałów między komórkami nie tylko w okresie embriogenezy (u płodów wyraźny w wątrobie, płucach, mózgu i nerkach, a u dorosłych – w sercu, płucach, mięśniach szkieletowych i nerkach). Mutacje w obrębie tego genu cechuje pleotropizm [31].

Zespół występuje z częstością 1:70000, w rodzinach obciążonych chorobą częściej. Dziedziczy się autosomalnie dominująco z obniżoną penetracją i różną ekspresją objawów – stąd w 1 rodzinie mogą być osoby z pełnoobjawowym zespołem (5 głównych cech) jak i niekompletnym (2–4 cechy główne).

Zespół Alagille'a tworzy 5 głównych objawów:

1. cholestaza wewnątrzwątrobowa (91%);
2. wada układu krążenia – głównie zwężenie tętnic płucnych obwodowych (85%);
3. zmiany w gałce ocznej – embriotoxon posterior (88%) i zwiększona pigmentacja siatkówki (98%);
4. wady kręgosłupa – kręgi motyle (87%) i rzadziej niespojenie łuków kręgów lędźwiowych;
5. charakterystyczna twarz (95%) – głęboko osadzone oczy, niekiedy u niemowląt z objawem zachodzącego słońca, wydatne czoło, szeroka nasada nosa, skrócenie rynienki wargi górnej, szpiczasta broda.

Rzadziej towarzyszą im wady rozwojowe nerek (hypoplazja, torbiele), krtani (wysoki, piskliwy głos), otoskleroza z upośledzeniem słuchu, skłonność do przewlekłego zapalenia ucha środkowego, wylewy wewnątrzczaszkowe, opóźnienie pokwitania oraz rozwoju somatycznego z dystrofią wewnątrzmaciczną, zwężenie lub atrezja jelita cienkiego.

Do rozpoznania zespołu upoważnia stwierdzenie ⩾ 3 głównych objawów, a wśród członków rodziny chorego – stwierdzenie 2 głównych objawów.

Rozpoznanie cholestazy wewnątrzwątrobowej w zespole Alagille'a opiera się na wykazaniu podwyższonych stężeń: bilirubiny związanej, kwasów żółciowych, fosfatazy alkalicznej, Lpx, cholestarolu oraz podwyższonej aktywności GGTP. W pierwszych 3 miesiącach życia występuje u 45–75% chorych i ujawnia się żółtaczką oraz acholicznymi stolcami, później dołącza się świąd skóry. U części pacjentów początkowo jedynym wykładnikiem procesu toczącego się w drogach żółciowych jest wzrost aktywności GGTP.

W bioptacie wątroby charakterystyczny dla zespołu obraz skąpości dróg żółciowych (< 0,9 przewodów żółciowych/przestrzeń wrotną) może pojawić się w późniejszym wieku (zespół Alagille'a zaliczono do grupy *„vanishing bile ducts syndrome"*). Ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju marskości lub raka wątroby, pacjenci wymagają kontrolnych badań USG i AFP.

Dla określenia wady układu krążenia pomocne są nie tylko: Ekg, ECHO serca i rtg, ale także scyntygrafia płuc i nerek oraz badania naczyniowe. W badaniu okulistycznym, obok oceny dna oka, konieczne jest badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej.

Niektóre wady serca leczone są operacyjnie. U chorych z cholestazą, hypercholesterolemią i świądem skóry stosuje się: kwas ursodezoksycholowy (UDCA), cholestyraminę, luminal, rzadziej rifampicynę i witaminy A, D, E, K. Marskość wątroby, zaburzenia rozwoju somatycznego, rozległe żółtaki, czy rak wątroby są wskazaniem do przeszczepu wątroby.

O rokowaniu decyduje przebieg i nasilenie cholestazy w niemowlęctwie, z wtórnym niedożywieniem i częstymi infekcjami, a także złożone wady serca/układu krążenia. Ok. 26–28% pacjentów umiera z w/w powodu do 20 r.ż. Wśród innych przyczyn zgonu wymieniano niewydolność nerek, wewnątrzczaszkowe krwawienie, infekcje.

Podsumowanie

Rozwój badań genetycznych przyczynił się w znacznej mierze do poznania i zrozumienia mechanizmów powstawania uszkodzenia wątroby w poszczególnych jednostkach chorobowych, co w dalszej przyszłości może mieć również swoje implikacje terapeutyczne, być może łącznie z zastosowaniem terapii genowej.

W niniejszym artykule pragnęliśmy zwrócić uwagę na choroby wątroby uwarunkowane wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu. Charakteryzują się one różnorodnością objawów klinicznych i zmienną aktywnością przebiegu, prowadząc jednak często do zgonów, a także do ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby. Ponadto mogą być przyczyną zaburzeń rozwoju somatycznego i psychoruchowego.

Mając do dyspozycji testy przesiewowe, a następnie testy potwierdzenia dostępne w ośrodkach referencyjnych, powinnyśmy w każdym przypadku uszkodzenia wątroby o niejasnej etiologii, a zwłaszcza rodzinnego jej występowania, dążyć do szybkiego rozpoznania bądź wykluczenia chorób metabolicznych. Nie zapominajmy, że skuteczność leczenia wielu z tych chorób zależy od szybkości jego wdrożenia.

Uwaga: diagnostykę w kierunku większości wymienionych chorób metabolicznych można wykonać w Klinice Chorób Metabolicznych i Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia IP-CZD.

Piśmiennictwo:

1. Scriver Ch, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 1995; tom I, II, III

2. Blau N, Duran M, Blaskovics ME: Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Chapman and Hall Medical, London, 1996
3. Green A, Kelly DA: Metabolic liver disease in older children. [w:] Diseases of the liver and biliary system in children. Red DA. Kelly, Blackwell Science, Oksford, 1996: 157-166
4. A-Kader HH, Balistreri WF; Nontransplant alternatives for the treatment of patients with metabolic disease. Semin Liver Dis, 1998; 18: 255-261
5. Mowat AP: Alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. Acta Paediatr, 1994; 393(Suppl): 13-17
6. Review Issue 35th Annual Symposium of the SSIEM: Tyrosinemia type I and NTBC. J Inher Metab Dis, 1998; 21: 498-531
7. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM: Liver involvement in cystic fibrosis. J Hepatol, 1999; 31: 946-954
8. Strandvik B: Hepatobiliary disease in cystic fibrosis. [w:] Diseases of the liver and biliary system in children. Red DA. Kelly, Blackwell Science, Oksford, 1996: 141-153
9. Barra E, Socha J: Mukowiscydoza postać brzuszna. [w:] Gastroenterologia praktyczna. Red. J. Socha, PZWL, Warszawa, 1999: 105-121
10. Teisseyre M, Oralewska B, Teisseyre J, Barra E, Celińska-Cedro D, Socha J: Problemy terapeutyczne u dzieci z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu mukowiscydozy. Ped Pol, 1998; 73: 171-176
11. Tanner MS: Diagnostic and therapeutic dilemma in Wilson disease. ESPGHAN Hepatology Summer School, Ischia, 1999
12. Tanner MS: Disorders of copper metabolism. [w:] Diseases of the liver and biliary system in children. Red DA. Kelly, Blackwell Science, Oxford, 1999: 167-188
13. Gitlin N: Wilson's disease: the scourge of copper. J Hepatology, 1998; 28: 734-739
14. Socha P: Choroba Wilsona. Standardy Medyczne 2000; 2: 35-37
15. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y: Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. J Hepatol, 1998; 28: 14 –18
16. Niederau C, Erhardt A, Haussinger D, Strohmeyer G: Haemochromatosis and the liver. J. Hepatol, 1999; 30: 6-11
17. Verloes A, Lombet J, Lambert Y i inni: Tricho-hepato-enteric syndrome: further delineation of a distinct syndrome anomalies. Am J Med Genet, 1997; 68: 391-5
18. Elder GH: Hepatic porphyrias in children. J Inherit Metab Dis, 1997; 20: 237-46
19. Nordmann Y, Puy H, Deybach JCh: The porphyrias. J Hepatol, 1999; 30: 12-16
20. Potter C, Tolaymant N, Bobo R i inni: Hematin therapy in children with protoporphyric liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1996; 23: 402-7
21. Gieselmann V: Lysosomal storage diseases. Biochim Biophys Acta, 1995; 1270: 103-136
22. Czartoryska B: Pozorny brak enzymów lizosomanych. Ped Pol, 1995; 70: 857-863
23. Pueschel SM, Oyer CE: Cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome: clinical, neuropathological, and biochemical findings. Child Nerv Syst, 1995; 11: 639-642
24. Moser A, Rasmussen M, Naidu S i inni: Phenotype of patients with eroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. J Pediatr, 1995; 127: 13-22
25. Van der Veere CN i inni: Current therapy for Crigler – Najjar syndrome type !: report of world registry. Hepatology, 1996; 24: 311-5
26. Ihara H, Hashizume N, Shimizu N, Aoki T: Threshold concentration of unbond bilirubin to induce neurological deficits in a patient with type I Crigler-Najjar. Ann Clin Biochem, 1999; 36: 347-52
27. Van der Veere CN i inni: Oral calcium phosphate: a new therapy for Crigler-Najjar disease. Gastroenterology, 1997; 112: 455-62
28. Łyszkowska M: Wrodzone nawracające hiperbilirubinemie czynnościowe o łagodnym przebiegu jako problem diagnostyczny. Ped Pol, 1997; 72: 7-13
29. Setchell KDR: Inborn errors of bile acid metabolism. [w:] Paediatric cholestasis. Novel Approaches to teatment. Red. M. Lentze, J. Reichen, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992: 153-165
30. Ismail H, Kaliciński P, Markiewicz M, Jankowska I, Pawłowska J, Kluge P, Eliadou E, Kamiński A, Szymczak M, Drewniak T, Revillon Y. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatric Transplantation, 1999; 3: 219–24
31. Li L, Krantz ID, Deng Y i inni: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. Nature Genetics, 1997; 16: 243-251

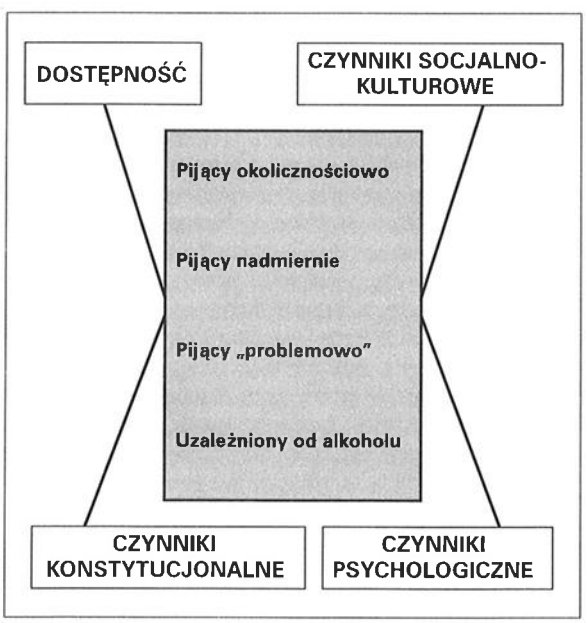
Alkoholowa choroba wątroby. I. Aspekty kliniczne.

Piotr Zaborowski

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Akademia Medyczna w Warszawie

Wstęp

Uważa się, że alkohol towarzyszy człowiekowi od zarania dziejów, ponieważ substraty, z których powstaje (cukry roślinne i skrobia, woda oraz drożdże) pojawiły się już w późnym okresie ery paleozoicznej. Do czasu odkrycia procesu destylacji w IX wieku były znane i wytwarzane jedynie napoje o niskiej zawartości alkoholu etylowego – piwa i wina. Później, w związku z doskonaleniem technologii wytwarzania alkoholu ze zbóż i ziemniaków – coraz powszechniej stawały się dostępne tzw. napoje spirytusowe o mocy przekraczającej 30% zawartości czystego alkoholu etylowego. Przemysłowa produkcja alkoholi obniżała ich koszt, a picie alkoholu stało się zjawiskiem niemal powszechnym i niezależnym od stopnia rozwoju i organizacji państw oraz ich ustroju, statusu społecznego obywateli, ich poziomu wykształcenia i zamożności, wreszcie płci i wieku. O ogólnej szkodliwości picia alkoholu decyduje kilka przesłanek: cechy osobnicze (genetyczne i psychologiczne), dostępność alkoholu oraz czynniki kulturowe i społeczne (w tym wzorce picia). Schematycznie przedstawiono je na rycinie 1.



Rycina 1. Czynniki wpływające na szkodliwość picia alkoholu i klasyfikacja osób pijących.

Jednym z najważniejszych zagadnień związanych ze zdrowotnymi skutkami picia alkoholu jest ujawnianie problemu. Temat jest powszechnie uznawany za drażliwy, chociaż jak wykazują liczne obserwacje, aż u 40% osób zgłaszających się po poradę do lekarzy pierwszego kontaktu i w poradniach ogólnych - dolegliwości lub problemy mają u swojego podłoża używanie alkoholu [1]. Lekarze na ogół koncentrują się jedynie na dolegliwościach zgłaszanych przez chorego, a możliwość nadużywania alkoholu uwzględniają dopiero w przypadkach wątpliwych lub niejasnych diagnostycznie. Pytania o problem alkoholowy są przeważnie zadawane nieumiejętnie, a istniejące proste testy wykrywające uzależnienia (CAGE, AUDIT) są stosowane niezmiernie rzadko. Równie niewielki jest stopień wiedzy ogółu lekarzy na temat postępowania z chorymi pijącymi nałogowo lub szkodliwie. Zwyczajowe zalecenia ograniczenia spożywania alkoholu lub zaniechania picia bez próby ujawnienia przyczyn oraz bez skierowania do odpowiednich specjalistów, z góry skazują takie zalecenia na niepowodzenie i utrudniają leczenie towarzyszących schorzeń somatycznych.

1. Wzorce picia

Ogromny wpływ na ilości spożywanego alkoholu w określonych populacjach mają wymienione na rycinie 1 czynniki kulturowe i społeczne. W zależności od regionów geograficznych i uwarunkowań historycznych wyróżnia się wzorce picia z przewagą napojów spirytusowych (mocne alkohole od 35% zawartości czystego alkoholu etylowego, głównie wódka, koniak, whisky) albo wina (stołowe – 8–12% i „mocne", np. porto – do 20%). Piwo jest w dzisiejszych czasach na ogół napojem towarzyszącym pozostałym wzorcom picia lub charakterystycznym dla niektórych subkultur. W Polsce, która do XVII wieku była krajem typowo „piwnym" i „winnym", od XVIII wieku nastąpiła szybka zmiana w kierunku picia mocnych alkoholi (np. gorzałka, czyli „wódka palona" miała do 80% czystego alkoholu). W przeciwieństwie jednak do innych krajów, w których pije się także mocne alkohole (Niemcy, Anglia, Francja) – „słowiańsko-skandynawski" model picia polega na piciu aż do stanu upojenia i zamroczenia. Taki wzorzec, wspierany obyczajowo i pewnymi zjawiskami gospodarczymi oraz społecznymi utrzymuje się z pewnymi zmianami aż do dzisiaj. Innym czynnikiem wpływającym na dynamikę spożywania alkoholu jest jego dostępność, określana

przez strukturę cen, liczbę punktów sprzedaży i regulacje prawne dotyczące obrotu alkoholem. Ogromną rolę w rozprzestrzenianiu zjawiska mają także procesy społeczne związane z migracją ludności ze wsi do miast, narastające rozwarstwienie i różnicowanie przychodów, oraz napięcia i frustracje związane z rodzajem i trybem pracy. Konieczność pokonywania stresów, przy braku umiejętności ich rozładowywania często powoduje sięganie po różne środki odurzające, w tym alkohol i substancje psychoaktywne. Lekarz mający do czynienia z osobą podejrzaną o nadużywanie alkoholu musi także pamiętać o tym, że sięgają po te środki także ludzie bardzo młodzi, w tym dzieci.

Picie alkoholu może mieć charakter:

- „akceptowanego społecznie", okazyjnego picia alkoholu,
- tzw. „picia szkodliwego" oraz
- picia związanego z uzależnieniem od alkoholu i jego następstwami.

Najbardziej niejednoznaczna jest kategoria pierwsza. W krajach, gdzie zwyczajowe jest picie napojów z dodatkiem alkoholu lub wina niemal przez cały dzień, „dopuszczalną normą" może być nawet 40 g czystego alkoholu na dobę. Taka ilość alkoholu wypijana regularnie przez długi czas z reguły prowadzi do pojawienia się stłuszczenia wątroby. Z tego powodu może kwalifikować osobę pijącą taką dawkę do kategorii „picia szkodliwego", czyli powodującego szkody zdrowotne. Równie istotne, a zarazem szkodliwe są pewne ogólne zwyczaje przy piciu alkoholu. Szybkość wchłaniania się alkoholu zależy od jego stężenia (najszybciej wchłania się alkohol o stężeniu 20%) oraz od ilości i rodzaju spożywanego przy tym pokarmu, wpływającego na dynamikę opróżniania żołądka (posiłki stałe z dużą zawartością węglowodanów i tłuszczu zwalniają opróżnianie). Dla potencjalnych szkód metabolicznych powodowanych przez alkohol ważne jest także to, czy jego określoną dawkę wypija się w krótkim czasie, czy jest ona rozłożona na kilka godzin.

Na ogół przyjmuje się, że dopuszczalna dawka alkoholu nie powodująca ani szkód zdrowotnych w postaci zwiększonego ryzyka umieralności ani uzależnienia (z wyjątkami polegającymi na uwarunkowanych dziedzicznie niedoborach dehydrogenaz alkoholowej i aldehydowej) wynosi 10–30 g czystego alkoholu na dobę z wyliczenia dawki tygodniowej (dane wg [2] – uwzględniające również tzw. weekendowy wzorzec picia). Dobowe dawki alkoholu do 40 g stwarzają ryzyko stłuszczenia wątroby, a przekraczające 80 g dla mężczyzn i 60 g dla kobiet oznaczają wysokie prawdopodobieństwo transformacji do alkoholowego zapalenia i marskości wątroby. Ilości te nie są bezwzględne i nawet przy mniejszych wartościach dobowych wypijanego alkoholu może dochodzić do pojawienia się ciężkich patologii wątroby, jeżeli współistnieją z nimi np. choroby metaboliczne lub zakażenia wirusami hepatotropowymi (patrz podrozdział 5).

2. Ujawnianie problemu alkoholowego

Jeżeli na zadane pytanie o stosowanie używek, w tym alkoholu, pacjent odpowie „nie piję" – to prawdopodobieństwo, że jest on aktywnym alkoholikiem jest niewielkie. Konieczne jest jednak ustalenie powodów abstynencji. Mogą to być względy religijne i abstynencja z przekonania, ale też jest możliwe, że pacjent jest tzw. trzeźwym alkoholikiem.

Odpowiadając na standardowe pytanie lekarzy o używanie alkoholu przeważająca większość pacjentów zalicza siebie do osób pijących „zwyczajowo" lub „okazjonalnie". Wartość informacyjna takiego stwierdzenia jest ograniczona, o ile lekarz nie uzupełni go o pytania dotyczące częstości picia i ilości wypijanego alkoholu oraz danymi o zachowaniu się pacjenta po wypiciu większych dawek alkoholu, objawów tolerancji lub zjawisk występujących po zaprzestaniu picia na jakiś czas (ujawnienie zespołu abstynencyjnego).

Wielu lekarzy ogólnych i lekarzy specjalistów różnych dziedzin uważa, że dokładne wypytywanie chorego o kwestie związane z piciem alkoholu jest niecelowe, bo osoby nadużywające alkoholu i uzależnieni mają poczucie winy, okłamują sami siebie, a lekarzom i psychologom podają nieprawdziwe dane na temat ilości wypijanego alkoholu, bo obawiają się negatywnej oceny i ryzyka zaniechania udzielania im pomocy. Takie opinie często odzwierciedlają chęć usprawiedliwienia nieumiejętności gromadzenia takich danych. Ich uzyskanie nie jest trudne, jeżeli lekarz zdobędzie zaufanie chorego, a rozmowie na ten temat nie będzie nadawał specjalnego charakteru i zabarwienia emocjonalnego. Istotne mogą się okazać informacje dotyczące częstości absencji chorobowej, stanu psychicznego, danych o rodzinie, wykonywanym zawodzie i charakterze oraz częstotliwości zmian pracy.

a. Objawy i oznaki w badaniu klinicznym

Wizyta lekarska stanowi unikatową możliwość wykrycia osób z problemem alkoholowym. Dane uzyskiwane w trakcie prowadzenia wywiadu mogą zostać uzupełnione o niewerbalny przekaz dotyczący wyglądu i zachowania się pacjenta. Niekiedy, niestosownie do sytuacji, jest on nadmiernie wesoły i poufały. Przy pytaniach dotyczących picia alkoholu można zaobserwować nieoczekiwane zmieszanie, nerwowe zmiany pozycji ciała, zaczerwienie na twarzy, odwracanie głowy, unikanie patrzenia w oczy lekarzowi oraz np. zmianę rytmu oddychania przejawiającą się między innymi nierównym rytmem wypowiedzi i zaczerpywaniem powietrza. Podejrzana jest zmiana nastawienia chorego do udzielania następnych odpowiedzi na temat picia, zdawkowe lub wymijające wypowiedzi i jego postawa obronna wobec lekarza. Temu ostatniemu nie wolno w takich sytuacjach ujawniać swoich podejrzeń co do prawdomówności chorego i wypowiadać własnych ocen, bo grozi to utratą zaufania pacjenta i zerwaniem z nim kontaktu. Doświadczeni lekarze specjaliści traktują zachowanie chorych w takich sytuacjach nie jako przejaw złej woli, lecz jeden z objawów choroby [3].

W tabeli 1 zestawiono najczęściej zgłaszane przez chorych z problemem alkoholowym objawy podmiotowe i oznaki w badaniu przedmiotowym.

W badaniu przedmiotowym należy koniecznie zwrócić uwagę na wszelkie cechy świadczące o przebyciu ura-

Tabela 1. Objawy podmiotowe i oznaki w badaniu przedmiotowym zgłaszane najczęściej przez chorych z problemem alkoholowym.

Objawy podmiotowe	Oznaki w badaniu przedmiotowym
• Ogólne: – Osłabienie i zła tolerancja nawet niewielkich wysiłków fizycznych (męczliwość) – Rozdrażnienie – Zaburzenia snu (kłopoty z zasypianiem i bezsenność) • Ze stronu układu trawiennego – Brak apetytu – Zgaga, palenie w przełyku – „niestrawność" – nudności i wymioty – biegunki – krwawienie z górnego odcinka przew. pok. • Ze strony układu nerwowego i zmysłów – Zaburzenia koncentracji – zaburzenia pamięci – skargi na przygnębienie lub depresję – myśli samobójcze – napady drgawkowe lub padaczkowe (możliwa maska objawów abstynencyjnych!) – zaburzenia czucia • Ze strony układu krążenia i oddychania – Częste zakażenia górnych dróg oddechowych • Ze strony układu dokrewnego – Zaburzenia miesiączkowania – Obniżenie popędu płciowego • Inne – Brak poprawy w trakcie leczenia chorób przewlekłych (np. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, choroby wątroby, zapalenie trzustki) – Niejasne i niecharakterystyczne dolegliwości wielonarządowe, w tym bóle w jamie brzusznej i klatce piersiowej	• obrzmiała, przekrwiona twarz z rozszerzeniami naczyń skórnych i przekrwieniem spojówek • zapach świeżego lub przetrawionego alkoholu, albo intensywny zapach mięty • rozpulchnienie dziąseł • ciepła i wilgotna skóra, (niekiedy sucha i ciepła z wiotką tkanką podskórną) • przykurcz Dupuytrena • często cechy niedożywienia lub tzw. „otyłość węglowodanowa" • trądzik różowaty • niekiedy sińce i blizny (głowa, kończyny, plecy) • drżenie rąk (tremor) • przyspieszenie tętna, zaburzenia rytmu serca, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi • powiększenie i dodatni objaw wstrząsania wątroby • ginekomastia • objawy cushingoidalne

zów oraz wykonać podstawowe badanie neurologiczne z testami równowagi i czucia proprioreceptywnego. Należy także poszukiwać wszelkich oznak potencjalnych chorób towarzyszących nadużywaniu alkoholu i chorobie alkoholowej, tzn. oznak chorób wątroby, szczególnie jej powiększenia i wodobrzusza, pajączków i zmian naczyniowych oraz skórnych (skóra papierowa, rumień dłoniowy); trzustki (tkanka podskórna, zmiany w stolcu); chorób metabolicznych (cukrzyca, dna, porfiria) i zaburzeń przemiany tłuszczów (np. żółtaki). Częstym zjawiskiem u chorych nadużywających alkoholu jest występowanie zmian zwłóknieniowych rozcięgna dłoniowego i ścięgien III i IV palca z powstaniem tzw. przykurczu Dupuytrena (rycina 2)

b. Testy wykrywające

Przydatnym testem przesiewowym, wykrywającym z wysokim prawdopodobieństwem uzależnienie od alkoholu jest test CAGE. Można go przeprowadzać w warunkach zwykłej wizyty ambulatoryjnej, ale bez presji czasu (np. kolejki oczekujących pacjentów). Mimo że czas jego wypełnienia nie przekracza 1-2 minut, może się okazać, że niezbędne będą dodatkowe wyjaśnienia lub chory poprosi o poradę i udzielenie mu pomocy.

Rycina 2. Widok prawej dłoni z przykurczem Dupuytrena u chorego z alkoholową chorobą wątroby.

Pytania tego testu są następujące:

1. Czy kiedykolwiek odczuwał/a Pan/i konieczność lub potrzebę ograniczenia picia alkoholu?
2. Czy zdarzało się, ze osoby z bliskiego otoczenia denerwowały Pana/ią uwagami na temat Pana/i picia?
3. Czy zdarzało się, że odczuwał/a Pan/i wyrzuty sumienia lub zawstydzenie z powodu swojego picia?
4. Czy zdarzało się Panu/i, że rano po przebudzeniu pierwszą rzeczą było wypicie alkoholu dla poprawienia samopoczucia lub „usunięcia objawów kaca"?

Udzielenie pozytywnej odpowiedzi na co najmniej dwa z tych pytań mocno sugeruje uzależnienie od alkoholu [4].

W wykrywaniu problemów alkoholowych coraz częściej stosuje się, także w naszym kraju, test AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test). Przy jego zastosowaniu ocenia się zjawisko picia alkoholu w okresie ostatnich 12 miesięcy. W zamyśle twórców, test jest przeznaczony głównie do wykrywania wcześnie pojawiających się problemów alkoholowych dla użytku lekarzy pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej [5].

Poza testami wykrywającymi uzależnienia lekarz pierwszego kontaktu powinien zwracać baczną uwagę na niektóre badania pracowniane. Pomimo niewielkiej swoistości i czułości w wykrywaniu alkoholowej choroby wątroby nie powinno się zaniechać wykonania oznaczeń aktywności aminotrasferazy alaninowej (ALT, AlAT) i aspraginianowej (AST, AspAT) oraz γ-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i wykonania badania morfologicznego krwi z określeniem wartości średniej objętości krwinki czerwonej (MCV). Badania te są stosunkowo tanie, a ich przeprowadzenie ma na celu nie tyle udowodnienie istnienia alkoholowej choroby wątroby, co uzyskanie dodatkowych przesłanek potwierdzających uzależnienie lub picie szkodliwe. Ta sama uwaga dotyczy badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, wykonanego przez doświadczonego lekarza. Poza ujawnieniem cech stłuszczenia wątroby, może ono dostarczyć istotnych danych na temat zmian w trzustce, a ocena przepływów w wątrobie – wstępnych informacji o możliwej przebudowie marskiej wątroby. Oznaczenia N-acetylo-β -heksozoaminidazy, α-mannozydazy, α-fukozydazy, transferyny z wadliwymi łańcuchami oligosacharydowymi i różnych białek połączonych z aldehydem octowym – wymienione i omówione dokładnie w II części obecnego doniesienia - ze względów ekonomicznych należy wykonywać w ośrodkach specjalistycznych i referencyjnych, prowadzących leczenie i kontrolę chorych. Jeszcze bardziej wyrafinowane wskaźniki, jak γ-karboksyprotrombina [6], czy chemokina neutrofilowa CINC-1 (cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1) [7], mają jak dotąd zastosowanie jedynie w badaniach naukowych.

Na dodatkowy komentarz zasługuje pobieranie krwi na obecność alkoholu etylowego. Poza sytuacjami uregulowanymi przepisami prawnymi, np. spowodowanie wypadku, czy zagrożenie dla bezpieczeństwa innych ludzi oraz w uzasadnionych przypadkach klinicznych (np. ostre zatrucia) – oznaczanie stężenia alkoholu etylowego we krwi nie jest w Polsce szeroko przyjęte. Tymczasem stwierdzenie 1‰ (promila) alkoholu w oznaczeniu przy okazji rutynowego pobrania krwi na badania biochemiczne; >1,5‰ u osób bez wyraźniejszych objawów upojenia i >3‰ bez względu na okoliczności – są kryteriami wstępnego rozpoznania uzależnienia od alkoholu [8].

3. Ostre zatrucie alkoholem etylowym

W warunkach ostrego zatrucia alkoholem etylowym główne zagrożenia dla chorego polegają na jego działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (dysforia, potem zaburzenia czucia bólu, śpiączka, zaburzenia oddychania, drgawki – wynikające z działania na receptory opiatowe), skutkach metabolicznych (obniżenie stężenia glukozy we krwi, pojawienie się cech kwasicy metabolicznej – głównie następstwo wysokich stężeń aldehydu octowego, utraty rezerw glikogenu wątrobowego i upośledzenia neoglukogenezy) oraz prowokowaniu ostrych zaburzeń wodno-elektrolitowych (np. wymioty i/lub biegunki z obniżeniem stężenia jonów potasu, magnezu, wapnia i chlorków oraz względną hipowolemią) i krwawień do przewodu pokarmowego (z uszkodzonej błony śluzowej przełyku lub żołądka) [9–12].

W stanach takich podstawowe znaczenie ma ujawnienie uprzednio istniejących patologii układu krążenia (kardiomiopatie, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze) oraz przewlekłych chorób lub uszkodzeń nerek (zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej), trzustki (przewlekłego zapalenia trzustki) i wątroby (wirusowe zapalenia wątroby typu B i C, uszkodzenia metaboliczne, toksyczne i polekowe). W tym ostatnim przypadku, zwłaszcza u osób szczupłych, starszych i dzieci oraz niedożywionych, dochodzi do gwałtownego wyczerpywania się rezerw energetycznych i następowej kwasicy z hipoglikemią. Niebezpieczeństwo takiej sytuacji klinicznej polega na tym, że nietypowe objawy wegetatywne głębokiego obniżenia stężenia glukozy (przyspieszenie czynności serca, poszerzenie źrenic, nadmierna potliwość skóry, wzrost napięcia mięśniowego i drgawki) mogą być potraktowane przez lekarza jako przejawy upojenia alkoholowego. Stan taki grozi trwałym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

4. Wpływ przewlekłego nadużywania alkoholu na układ trawienny

U osób przewlekle nadużywających alkoholu może dochodzić do pojawiania się nudności i następowych wymiotów, co wiąże się z ryzykiem powstawaniu linijnych pęknięć błony śluzowej w okolicy połączenia przełyku i żołądka z różnie nasilonym krwawieniem (zespół Mallory-Weiss'a). Stan ten jest co prawda odwracalny, ale w przypadku współistniejących żylaków przełyku, krwawienie może spowodować zagrożenia życia. Częste są także dolegliwości charakterystyczne dla choroby refluksowej (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) ze zwiększeniem amplitudy skurczów mięśniówki w środkowej trzeciej części przełyku. Znikanie tego zjawiska

wraz z utrzymaniem okresu abstynencji niektórzy badacze traktują jako swoisty marker manometryczny przewlekłego alkoholizmu [13]. U chorych z poalkoholową marskością wątroby i obecnością żylaków przełyku, zaburzenia motoryczne ze zwolnieniem pasażu są wiązane raczej z następstwami nadciśnienia wrotnego, niż z bezpośrednim lub pośrednim działaniem alkoholu [14]. Nie dotyczy to zwiększenia ryzyka krwawień z żylaków [15,16]. Gastropatii w przebiegu nadciśnienia wrotnego (*portal hypertensive gastropathy*) u chorych z marskością wątroby, często towarzyszy zakażenie *Helicobacter pylori* [17]. Jednak mimo, że alkohol obniża syntezę prostaglandyn i ma pewien wpływ na powstawanie przewlekłych zmian zapalnych w żołądku [18], to u osób nadmiernie pijących nawet przy współistnieniu tego zakażenia częstość występowania owrzodzeń trawiennych istotnie nie wzrasta [19].

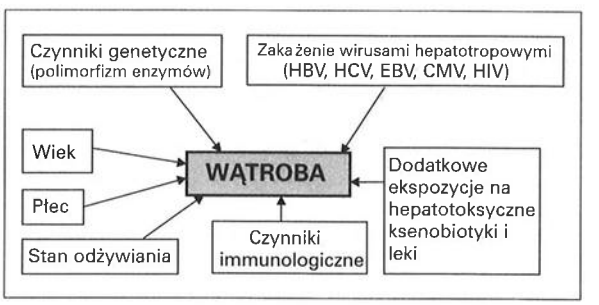
Następstwa przewlekłego picia alkoholu na integralność morfologiczną i czynnościową jelita cienkiego i grubego są głównie pochodną dynamicznej równowagi pomiędzy czynnikami uszkadzającymi, a wydolnością mechanizmów wyrównawczych i odnowy niszczonych enterocytów oraz komórek układu neuro- i endokrynnego. Odwracalne na ogół zmiany przepuszczalności nabłonka żołądka i jelit [20] oraz wydłużony czas pasażu przez jelita u alkoholików są przypisywane toksycznemu wpływowi dużych dawek etanolu na białka kurczliwe mięśni gładkich i znajdujące się w nich zakończenia nerwu błędnego [21]. Oba te zjawiska mogą powodować docieranie do wątroby drogą krążenia wrotnego znacznie większych ilości zróżnicowanego materiału antygenowego i być może współdziałać z czynnikami metabolicznymi (aldehyd octowy) w procesie uruchamiania włóknienia i przebudowy marskiej wątroby [22], chociaż nie zwiększają one ryzyka występowania samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej u takich chorych [23]. Ryzyko przedostawania się z jelit do wątroby licznych antygenów może być także potęgowane przez zaburzenia trawienne, wynikające z uszkodzenia trzustki. Obecnie coraz większą popularność zdobywa hipoteza patogenetyczna zakładająca, że przejście ostrych nawracających zapaleń trzustki w postaci przewlekłe jest możliwe pod warunkiem występowania odpowiednio częstych nawrotów sekwencji „martwica – włóknienie". Według tej koncepcji, uwolnienie pierwotnych mediatorów stanu zapalnego, w tym cytokin, powoduje uruchomienie procesów naprawczych układu odpornościowego z indukcją włóknienia wokół i wewnątrz zrazików trzustkowych, co wraz z odkładaniem się złogów wapnia jest zjawiskiem szczególnie charakterystycznym dla poalkoholowych zapaleń trzustki [24].

5. Poalkoholowe uszkodzenie wątroby (alkoholowa choroba wątroby)

Pojęcie „alkoholowa choroba wątroby" (*alcoholic liver disease* – ALD) trudno uznać jednoznacznie za osobną jednostkę nozologiczną. Podział tej „choroby" na stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie stłuszczeniowe i poalkoholową marskość wątroby – jest podziałem morfologicznym z dodaniem wiodącego czynnika etiologicznego. W tym sensie nazwa ta jest odbiciem popularnego kierunku w nazewnictwie medycznym ostatnich dziesięcioleci, w którym nazwa jednostki chorobowej (nozologicznej) precyzyjnie odzwierciedla rodzaj i przyczynę zmian patologicznych w narządzie lub układzie. Przykładem niepełnej spójności takiego nazewnictwa jest na przykład coraz częściej spotykane w piśmiennictwie określenie „niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby" (*Non Alcoholic SteatoHepatitis* – NASH) będące morfologicznym wykładnikiem niepatognomonicznych zmian stłuszczeniowych i zapalnych, wspólnych nie tylko dla nadużywania alkoholu, ale występujących także w przebiegu ciąży, niedożywienia, nadwagi, cukrzycy, zakażeń wirusowych (głównie HCV i HIV), zapalnych chorób jelit (wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna), chorób spichrzeniowych, czy uszkodzeń polekowych. W codziennym życiu zdarza się jednak, że może ze sobą współistnieć kilka czynników uszkadzających wątrobę. Nic nie chroni bowiem niedożywionego, bezdomnego alkoholika przed zakażeniem HBV, HCV lub HIV, a równie często nadużywają alkoholu ludzie z rozmaitymi obciążeniami genetycznymi cierpiący na zaburzenia odporności i choroby metaboliczne (cukrzyca, dna, porfirie), co narażeni na substancje toksyczne i przyjmujący potencjalnie hepatotoksyczne leki. Schematycznie przedstawiono te zależności na rycinie 3.

Z klinicznego i praktycznego punktu widzenia najważniejszym problemem związanym ze szkodliwym nadużywaniem alkoholu i jego wpływem na wątrobę jest określenie, kiedy mamy do czynienia z aktywną i postępującą chorobą wątroby, a kiedy jedynie z mniej lub bardziej nasilonymi uszkodzeniami tego narządu w następstwie wypicia różnych dawek alkoholu. W pierwszym przypadku – ustąpienie skutków picia może okazać się niemożliwe lub wymagać stosowania długotrwałego leczenia. W drugim – rezerwy metaboliczne i zdolności regeneracyjne wątroby mogą wystarczyć do powrotu do normy już po krótkim okresie całkowitego powstrzymania się od picia.

Objawy i oznaki kliniczne poalkoholowego stłuszczenia i stłuszczeniowego zapalenia wątroby są niecharakterystyczne i mają postać zaburzeń łaknienia, osłabienia, wzdęć, kruczeń i przelewań w jamie brzusznej, nietolerancji ciężkostrawnych potraw, czy zaburzeń w oddawaniu stolca, a w cięższych postaciach – żółtaczki, obrzęków, biegunki i współistniejących zakażeń; z przedmiotowymi objawami sugerującymi kamicę żół-



Rycina 3. Inne czynniki wpływające na przebieg alkoholowej choroby wątroby.

ciową lub „ostry brzuch". Pochopne skierowanie chorego z takimi objawami na zabieg operacyjny stwarza nie tylko wysokie ryzyko powikłań, lecz także zgonu [25].

Obecnie dość powszechnie przyjmuje się, że do wywołania alkoholowego zapalenia wątroby (AZW), stanowiącego stadium wyższego zaawansowania sekwencji zdarzeń „stłuszczenie – zapalenie – marskość", niezbędne jest wypijanie przez mężczyzn codziennie ponad 60 g czystego alkoholu etylowego przez okres co najmniej 5 lat. Dla kobiet dawka ta wynosi około 40 g [26]. Ryzyko wzrasta znacznie wraz ze zwiększeniem ogólnej ilości wypijanego etanolu i czasem trwania okresu nieprzerwanego picia. Ryzyko ujawnienia się marskości wynosi w takich przypadkach 0,2% rocznie u mężczyzn i 0,03% rocznie dla kobiet [27]. Inni autorzy podają znaczne zwiększenie ryzyka marskości u kobiet w zależności od czasu nadużywania alkoholu i stwierdzonego w biopsji stopnia stłuszczenia wątroby [28]; blisko 3--krotnie większe ryzyko tej patologii u osób pijących więcej niż 25 g czystego alkoholu na dobę w porównaniu z nie pijącymi [29]. Szansa przeżycia okresu 2–10 lat dotyczy do 2/3 chorych mężczyzn z marskością poalkoholową, 1/3 pijących nałogowo kobiet z tą patologią i zaledwie 15% chorych, u których pojawia się w przebiegu choroby pierwotny rak wątroby oraz u chorych dodatkowo obciążonych zakażeniem wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV) i z żylakami przełyku z towarzyszącym znacznym nadciśnieniem wrotnym [28–30]. Ogólne ryzyko pojawienia się pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u chorych z marskością wątroby, nadużywających alkoholu wynosi ok. 2,1% rocznie [31] i wzrasta u osób zakażonych HBV, HCV i u pijących powyżej 40 g czystego alkoholu etylowego na dobę przez ponad 20 lat [32–34]. Dodatkowymi czynnikami obciążającymi rokowniczo chorych z alkoholowym uszkodzeniem wątroby są także otyłość i cukrzyca [35], porfirie [36] i niedobory żywieniowe [37].

Mechanizmy biochemiczne leżące u podłoża zmian klinicznych oraz metody rozpoznawania alkoholowej choroby wątroby zostaną przedstawione w następnej części pracy.

Piśmiennictwo:

1. Buschbaum D: Effectiveness of Treatment in General Medicine Patients with Drinking problems. Alcohol Health & Research World, 1994; 18(2): 140-145
2. Swiss Re's Life Underwriting Manual. Fifth revison of the Rating Guidelines (Rev VIII/93). Swiss Re, 1993; C-310
3. Woronowicz B: Alkoholizm jest chorobą. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa, 1998
4. Mayfield-D, McLeod-G, Hall-P: The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. Am-J-Psychiatry, 1974; 131(10): 1121-3
5. Test rozpoznawania zaburzeń związanych z piciem alkoholu - AUDIT. Przewodnik dla podstawowej opieki zdrowotnej. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa 1994
6. Ohhira M, Ohtake T, Saito H et al: Increase of serum des-gamma-carboxy prothrombin in alcoholic liver disease without hepatocellular carcinoma. Alcohol Clin Exp Res, 1999; 23(4 Suppl): 67S-70S
7. Yamada S, Matsuoka H, Harada Y et al: Effect of long-term ethanol consumption on ability to produce cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 in the rat liver and its gender difference. Alcohol Clin Exp Res, 1999; 23(4 Suppl): 61S-66S
8. Woronowicz B: Choroba alkoholowa, czyli zespół uzależnienia od alkoholu. Medipress, 1999; supl. 3: 3-9
9. Goldfrank RL, Flomenbaum NE, Lewin NA et al: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Appleton & Lange, Norwalk, 1994; 813-824
10. Lamminpaa A: Alcohol intoxication in childhood and adolescence. Alcohol-Alcohol, 1995; 30(1): 5-12
11. Tsai. G, Coyle JT: The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alkoholism. Annu Rev Med, 1998; 49: 173-184
12. Vogel C, Caraccio T, Mofenson H et al: Alkohol intoxication in young children. J Toxicol Clin Toxicol, 1995; 33(1): 25-33
13. Grande L, Monforte R, Ros E et al: High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? Gut. 1996; 38(5): 655-62
14. Ham HR, Urbain D: Esophageal transit of liquid in chronic alcoholism in patients with cirrhosis. Influence of esophageal varices. Clin Nucl Med, 1994; 19(9): 809-12
15. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH et al: Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. QJM, 1998; 91(1): 19-25
16. Sutton R, Shields R: Alcohol and oesophageal varices. Alcohol Alcohol, 1995; 30(5): 581-9
17. Balan KK, Jones AT, Roberts NB et al: The effects of Helicobacter pylori colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver Am J Gastroenterol, 1996; 91(7): 1400-6
18. Bode C, Maute G, Bode JC: Prostaglandin E2 and prostaglandin F2 alpha biosynthesis in human gastric mucosa: effect of chronic alcohol misuse. Gut, 1996; 39(3): 348-52
19. Buzas GM: Prevalence of Helicobacter pylori, correlations between alcohol consumption and gastroduodenal damage. Orv Hetil, 1997; 138(44): 2791-5
20. Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J et al: The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. Am J Gastroenterol, 1994; 89(12): 2205-11
21. Papa A, Tursi A, Cammarota G et al: Effect of moderate and heavy alcohol consumption on intestinal transit time. Panminerva Med, 1998; 40(3): 183-5
22. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M et al: Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. Am J Gastroenterol, 1999; 94(1): 200-207
23. Ersoz G, Aydin A, Erdem S et al: Intestinal permeability in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999; 11(4): 409-12
24. Suda K, Shiotsu H, Nakamura T et al: Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol, 1994; 89(11): 2060-2
25. Mendenhall CL: Alcoholic hepatitis. In: Diseases of the liver (Schiff L, Schiff ER ed.) Lippincott Co, Philadelphia, 1993; 856-874
26. Liu JD, Leung KW, Wang CK et al: Alcohol-related problems in Taiwan with particular emphasis on alcoholic liver diseases. Alcohol Clin Exp Res, 1998; 22(3 Suppl): 164S-169S
27. Becker U, Deis A, Sorensen TI et al: Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 1996; 23(5): 1025-1029
28. Giraud V, Naveau S, Balian A et al: Facteurs predictifs d'evolution vers la cirrhose a un stade precoce de la maladie alcoolique du foie. Gastroenterol Clin Biol, 1998; 22(12): 997-1002
29. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A et al: Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 1998; 33(4): 381-92

30. Brechot C, Nalpas B, Feitelson MA: Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver. Clin Lab Med, 1996; 16(2): 273-87
31. del Olmo JA, Serra MA, Rodriguez F et al: Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. J Cancer Res Clin Oncol, 1998; 124(10): 560-4
32. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K et al: Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. Alcohol Clin Exp Res, 1996; 20(1 Suppl): 95A-100A
33. Seitz HK, Poschl G, Simanowski UA: Alcohol and cancer. Recent Dev Alcohol, 1998; 14: 67-95
34. Yoshihara H, Noda K, Kamada T: Interrelationship between alcohol intake, hepatitis C, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Recent Dev Alcohol, 1998; 14: 457-69
35. Naveau S, Giraud V, Borotto E et al: Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology, 1997; 25(1): 108-11
36. Doss MO, Kuhnel A, Gross U et al: Hepatische Porphyrien und Alkohol. Med Klin, 1999; 94(6): 314-28
37. Levine JA, Morgan MY: Weighed dietary intakes in patients with chronic liver disease. Nutrition, 1996; 12(6): 430-5

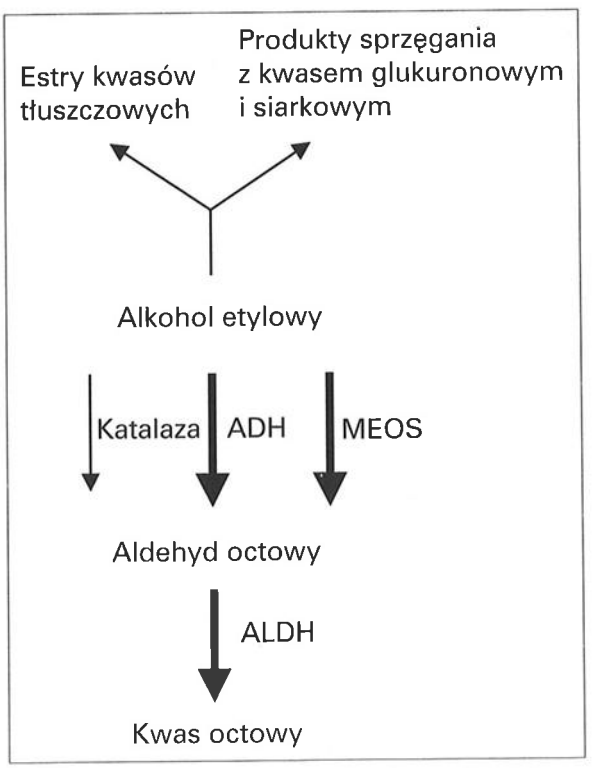
Alkoholowa choroba wątroby. II. Przemiany alkoholu i diagnostyka biochemiczna

Tomasz Markowski[1], Leszek Piotr Arciuch[2], Krzysztof Zwierz[2]

[1] *Klinika Chorób Psychicznych, Akademia Medyczna w Białymstoku*
[2] *Zakład Biochemii Farmaceutycznej Instytutu Chemii, Akademia Medyczna w Białymstoku*

1. Przemiany etanolu w wątrobie

Etanol wchłania się częściowo w żołądku, a głównie w jelicie cienkim. Szybkość wchłaniania zależy od ilości pobranego pokarmu oraz stężenia etanolu. Od 2–15% spożytego etanolu wydala się z moczem, wydychanym powietrzem lub mlekiem matki. Około 95% nie wydalonego etanolu jest metabolizowana w wątrobie, głównie przez cytozolową dehydrogenazę alkoholową (ADH) i dehydrogenazę aldehydową (ALDH). Inne systemy o mniejszym znaczeniu związane są z aktywnością mikrosomalnego układu utleniania etanolu – MEOS (*microsomal ethanol oxidizing system*) oraz katalazy peroksysomowej (ryc. 1).



Rycina 1. Przemiany metaboliczne alkoholu etylowego. Grubą linią zaznaczono szlaki o podstawowym znaczeniu dla eliminacji etanolu z organizmu [1].

Utlenianie etanolu przez wątrobową dehydrogenazę alkoholową (ADH) jest najlepiej poznanym mechanizmem jego metabolizmu. Koenzymem reakcji katalizowanej przez ADH jest dinukleotyd nikotynoamidoadenilowy (NAD). Wątrobowa dehydrogenaza alkoholowa jest dimerem występującym w postaci kilku izoenzymów. Łańcuchy białkowe tworzące izoenzymy wątrobowej ADH są kodowane przez pięć loci genowych od ADH_1 do ADH_5 odpowiedzialnych za syntezę odpowiednio łańcuchów: α (alfa), β (beta), γ (gamma), π (pi), χ (chi). Stwierdzono również, że loci ADH_2 i ADH_3, kodujące odpowiednio podjednostki β i γ, wykazuja polimorfizm (β1, β2, β3 oraz γ1, γ2). Wykryto tzw. „nietypową ADH", która charakteryzuje się zwiększoną aktywnością enzymatyczną w środowisku o pH 8,8 (optimum działania pozostałych izoenzymów ADH jest w pH 10,5). W enzymie tym występuje „nietypowy" łańcuch β2, zmieniający jego kinetykę. Sugeruje się że „nietypowa ADH" może odpowiadać za powstanie nadwrażliwości na działanie etanolu [2].

Inną drogą metabolizmu etanolu w hepatocytach jest układ mikrosomalnego utleniania etanolu (MEOS), związany przede wszystkim z cytochromem P-450 (oksygenaza zależna od $NADPH+H^+$). Należy podkreślić, że nawet przy obecności aktywnej wątrobowej ADH układ MEOS uczestniczy w metabolizmie etanolu. Zastosowanie technik izotopowych pozwoliło na dokładne określenie roli MEOS w przemianie etanolu. U myszy MEOS odpowiada za utlenianie 35% etanolu przy jego niskich stężeniach we krwi i za 70% przy wysokich stężeniach [3]. Kolejnym enzymem metabolizującym etanol, jednak o marginalnym znaczeniu, jest katalaza peroksysomowa. Aktywność tego enzymu w warunkach *in vitro* zależy od produkcji w wątrobie nadtlenku wodoru. Jest on w warunkach *in vivo* wytwarzany zazwyczaj w niskim stężeniu. W badaniach *in vitro* wysokie stężenie nadtlenku wodoru stwierdzono tylko w przebiegu nasilonego utleniania kwasów tłuszczowych [4].

Wszystkie drogi utleniania etanolu prowadzą do aldehydu octowego. Aldehyd octowy jest utleniany przez dehydrogenazę aldehydową (ALDH) do octanu. Octan jest aktywowany z wytworzeniem acetylokoenzymu A. Aktywny octan może być spalany w cyklu Krebsa lub wbudowywany do kwasów tłuszczowych. Rozkład aldehydu octowego zachodzi głównie wątrobie i o ile uważa

się, że u zwierząt doświadczalnych utlenianie aldehydu zachodzi głównie w mitochondriach hepatocytów, o tyle u ludzi miejsca tego procesu nie dało się dokładnie określić. W wątrobie człowieka wykazano obecność dwóch izoenzymów: ALDH I, charakteryzujący się wysoką aktywnością enzymatyczną i ALDH II, o niskiej aktywności. Aktywność izoenzymów ALDH I i ALDH II wykryto zarówno w cytozolu jak i w mitochondriach hepatocytów. Stwierdzono, że ALDH II był aktywniejszy w mitochondrtiach, a w cytozolu znacznie wyższą aktywność przejawiał ALDH I [5]. Jenkins i współpracownicy twierdzą, że przewlekłe spożywanie etanolu może powodować obniżenie aktywności wątrobowej ALDH, co prowadzi do zaburzenia metabolizmu aldehydu octowego [6].

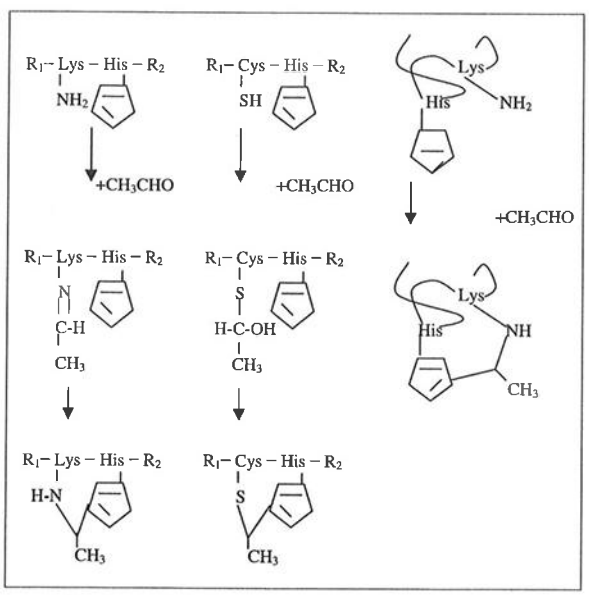
2. Wpływ metabolitów etanolu na wątrobę

Większość badaczy uważa, że etanol jako taki nie jest bardzo szkodliwy, natomiast toksycznie działają aldehyd octowy i nadmiar NADH. Aldehyd octowy wchodzi łatwo w reakcje z grupami aminowymi, sulfhydrylowymi i hydroksylowymi białek zmieniając ich aktywność (ryc. 2).

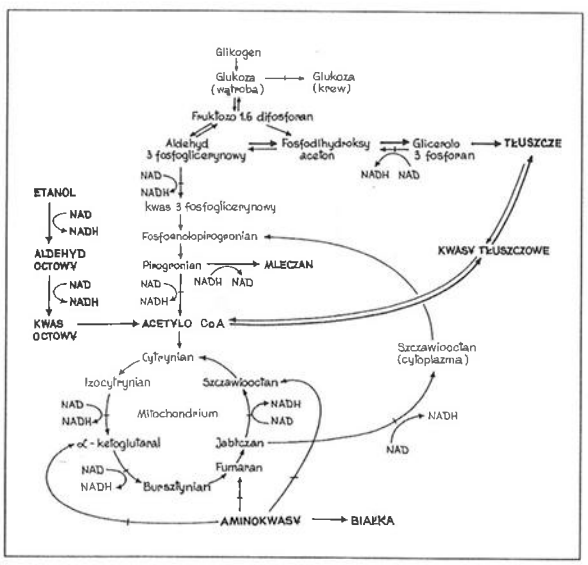
Aldehyd octowy może wbudowywać się do białek wątrobowych takich jak: prealbuminy, transferyna, albuminy krwi, hemoglobina i podporowych struktur białkowych, np. tubuliny. Wykazano, że aldehyd octowy już w nieznacznym stężeniu uszkadza nukleoproteiny. Aldehyd octowy może uszkadzać glikozylotransferazy, czego wyrazem jest pojawienie się w surowicy krwi transferyny z niepełnymi łańcuchami oligosacharydowymi (CDT – *carbohydrate deficient transferrin*). Aldehyd octowy może też powodować uszkodzenie lizosomów i uwolnienie zawartych w nich enzymów np.: katepsyn, fosfataz, glikozydaz [8].

W wątrobie etanol zwalnia metabolizm węglowodanów i tłuszczów nawet do 50% ponieważ spala się znacznie łatwiej od nich. Przy utlenianiu etanolu przez dehydrogenazę etanolową i aldehydu octowego przez dehydrogenazę aldehydową powstaje nadmiar wolnego NADH. Utlenianie etanolu na drodze MEOS zwiększa stężenie wolnego NADPH. Powstanie nadmiaru zredukowanych koenzymów, będące skutkiem utleniania etanolu (ryc. 3), hamuje glikogenolizę (przez hamowanie utleniania aldehydu 3 fosfoglicerynowego, pirogronianu, izocytrynianu, ketoglutaranu i jabłczanu z powodu braku NAD, na który przenoszone są wodory z powyższych substratów), glikoneogenezę (nadmiar NADH hamuje utlenianie cytozolowego kwasu jabłkowego do szczawiooctowego) i spalanie tłuszczów (podczas utleniania fosforanu glicerolu i β-oksydacji kwasów tłuszczowych powstają duże ilości NADH).

Nadmiar zredukowanych nukleotydów ułatwia powstawanie mleczanu z pirogronianu i syntezę triacyloglicerolu, natomiast utrudnia spalanie aminokwasów. Acetylokoenzym A, powstający najłatwiej z etanolu, hamuje tworzenie w wątrobie acetylokoenzymu A z węglowodanów, tłuszczów i aminokwasów, natomiast ułatwia syntezę kwasów tłuszczowych. W przebiegu alkoholowej choroby wątroby obserwuje się stłuszczenie wątroby, wzrost zawartości białek i aminokwasów wewnątrzwątrobowych z towarzyszącą temu redukcją przestrzeni wewnątrzwątrobowych i rozwojem nadciśnienia wrotnego. Chroniczne spożywanie etanolu w dużych stężeniach prowadzi do proliferacji siateczki endoplazmatycznej i znacznego zwiększenia ilości etanolu metabolizowanego przez MEOS. W badaniach doświadczalnych wykazano, że podawanie etanolu przez okres 4–8 tygodni powoduje powiększenie hepatocytów z towarzyszącym obniżeniem całkowitej ilości tubuliny i upośledzeniem tworzenia mikrotubul. Ze względu na fakt, że jedną z głównych biologicznych funkcji mikrotubul jest transport wewnątrzkomórkowy białek oraz ich sekrecja, długotrwałe spożywanie etanolu może hamować wydzielanie białek do osocza z równoczesnym zatrzymywaniem ich w hepato-



Rycina 2. Wpływ aldehydu octowego na białka [7].



Rycina 3. Wpływ etanolu na metabolizm wątroby. Przekreślone strzałki oznaczają reakcje hamowane, a strzałki pogrubione oznaczają szlaki aktywowane przez nadmiar NADH lub metabolity etanolu.

cytach. W alkoholowej chorobie wątroby zaobserwowano wzrost peroksydacji lipidów, syntezy lipoprotein, syntezy kolagenu, aktywności hydroksylazy prolilowej, aktywności enzymów lizosomalnych oraz poziomu ciał ketonowych. W wyniku przewlekłego spożywania etanolu najbardziej charakterystyczne w obrazie mikroskopowym są zmiany patologiczne komórek wątrobowych w strefie centralnej zrazika (strefa gronka wątrobowego). Zmiany takie obserwowano zarówno w preparatach biopsyjnych osób przewlekle nadużywających etanolu oraz w preparatach wątroby zwierząt doświadczalnych długotrwale otrzymujących etanol. Różne są hipotezy dotyczące alkoholowego uszkodzenia wątroby. Niektórzy wiążą je z upośledzonym wychwytem tlenu w obrębie hepatocytów [9], inni uważają, że może to być wpływ niskich ciśnień tlenu w okołożylnych strefach zrazika wątrobowego [6], jeszcze inni sądzą, że jest to związane z proliferacją gładkiego retikulum endoplazmatycznego, głównie w strefie okołożylnej, obserwowaną po długim okresie spożywania etanolu [10].

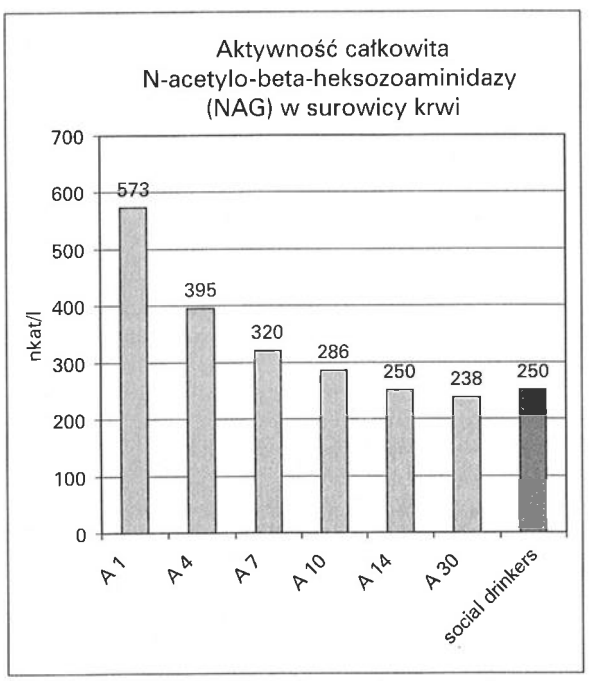
3. Diagnostyka laboratoryjna alkoholowej choroby wątroby

Do oceny czynności wątroby w alkoholowej chorobie wątroby służy oznaczanie aktywności enzymów takich jak: α-glutamylotranspeptydaza (GGTP), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i aminotransferaza alaninowa (AlAT), a także ocena średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) i poziomu HDL cholesterolu. Testy te odznaczają się niską czułością w stosunku do nadużywania etanolu szczególnie, gdy mamy do czynienia z piciem dużych ilości etanolu przez osoby nieuzależnione. Wskaźniki te mają również niską specyficzność w odniesieniu do alkoholowej choroby wątroby, ponieważ zmieniają się w wielu schorzeniach oraz w trakcie stosowania różnych leków.

Badania ostatnich lat wskazują na wiele nowych wskaźników, których zmiany w alkoholowej chorobie wątroby odznaczają się zdecydowanie wyższą czułością i specyficznością. Należy tu wymienić przede wszystkim zmiany aktywności N-acetylo-β-heksozoaminidazy (NAG) w surowicy krwi i w moczu, α-mannozydazy i α-fukozydazy w surowicy krwi, podwyższone stężenie osoczowej transferyny z wadliwymi łańcuchami oligosacharydowymi (tzw. CDT – *carbohydrate deficient transferrin*), obecność połączeń różnych białek z aldehydem octowym (tzw. protein-AAs – *protein acetaldehyde adducts*), ponadto zmiany stężenia aromatycznych beta-karbolin, czy endogennego alkoholu etylowego.

N-acetylo-β-heksozoaminidaza (NAG) jest enzymem degradujacym glikokoniugaty [11]. Glikokoniugaty są to wielkocząsteczkowe związki mające oligosacharydowe łańcuchy o różnej długości połączone z białkiem lub lipidem przez wiązanie O- lub N-glikozydowe. Do glikokoniugatów zalicza się glikoproteiny i glikolipidy błon komórkowych oraz wydzielin komórki, a także glikoproteiny i proteoglikany substancji międzykomórkowej. Glikokoniugaty ulegają ciągłej wymianie obejmującej rozkład starych cząsteczek i syntezę nowych. Degradacja glikokoniugatów zachodzi głównie w lizosomach w wyniku działania hydrolaz (proteaz, endo- i egzoglikozydaz). NAG katalizuje reakcję odłączania reszty N-acetyloheksozoaminy od nieredukującego końca łańcucha oligosacharydowego glikokoniugatów i jest najaktywniejszym enzymem spośród egzoglikozydaz. Aktywność NAG wykryto w wątrobie, nerce, błonie śluzowej żołądka, łożysku i płynach biologicznych takich jak: surowica krwi, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy oraz płyn stawowy. NAG usuwany jest z krwi głównie przez niemiąższowe komórki wątroby. Wyróżniono trzy główne izoenzymy NAG: izoenzym A zbudowany z podjednostki α i podjednostki β oraz izoenzymy B i P zbudowane z dwu podjednostek β [12]. W surowicy krwi osób uzależnionych od etanolu odnotowano głównie wzrost aktywności izoenzymu B. W grupie osób z zespołem uzależnienia od alkoholu przyjętych na oddział detoksykacyjny po wielodniowym ciągu alkoholowym aktywność całkowita osoczowej NAG w pierwszym dniu abstynencji była średnio 3 razy wyższa niż w grupie kontrolnej (nieuzależnieni od alkoholu, spożywający średnio 60 g czystego etanolu na tydzień – tzw. *social drinkers*), (ryc. 4).

Odpowiednio aktywność izoenzymu B była średnio 6 razy wyższa. W grupie uzależnionych od alkoholu utrzymujących abstynencję średnio przez 17 dni wykazano brak istotnych różnic aktywności NAG oraz NAG B w porównaniu z grupą kontrolną. W innych badaniach wykazano, że w grupie osób nieuzależnionych od etanolu, spożywających przed przeprowadzeniem oznaczenia ponad 60 g czystego etanolu dziennie (tzw. *heavy drinkers*), aktywność całkowita NAG była taka sama jak u osób uzależnionych od etanolu po ciągu alkoholowym. Obserwowano również dodatnią korelację między śred-



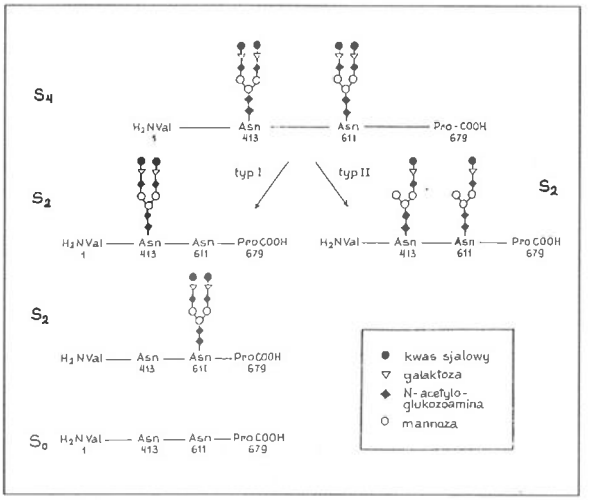
Rycina 4. Aktywność całkowita NAG w surowicy krwi u osób z zespołem zależności od etanolu po zakończeniu ciągu alkoholowego w porównaniu z social drinkers (badania własne). A – uzależnieni od etanolu po ciągu alkoholowym w 1, 4, 7, 10, 14 i 30. -tym dniu abstynencji.

nią aktywnością NAG a deklarowaną ilością spożytego etanolu. W grupie uzależnionych od etanolu po ciągu alkoholowym i w grupie *heavy drinkers* w kolejnych dniach abstynencji utrzymywała się wysoka dynamika spadku aktywności NAG w surowicy. Średnio po 2 tygodniach aktywność NAG powracała do normy i utrzymywała się na stałym poziomie w miarę trwania abstynencji. Czułość metody opartej na oznaczaniu NAG w surowicy krwi do wykrywania znacznego spożycia etanolu (powyżej 60 g dziennie) u osób uzależnionych od etanolu oraz nieuzależnionych wynosiła 86% w porównaniu z czułością około 48% dla GGTP. Specyficzność oznaczania NAG wynosiła około 98%. Stwierdzono pozytywne korelacje między aktywnością NAG, a aktywnością AspAT i AlAT w surowicy wykazując, że podwyższony poziom NAG odzwierciedla wczesne uszkodzenie komórek wątroby przez etanol i jego metabolity. NAG w moczu wzrasta 3-krotnie po ciągu alkoholowym w porównaniu do grupy kontrolnej (*social drinkers*). Aktywność enzymu równomiernie spada, zależnie od długości abstynencji i w 3–4 tygodniu dochodzi do normy. Wykazano również dużą przydatność oznaczania enzymu do monitorowania abstynencji. Warto również podkreślić, że aktywność NAG w surowicy krwi i moczu może być oznaczana prostą i tanią metodą spektrofotometryczną. Analiza wyników oznaczania aktywności NAG w surowicy krwi i moczu powinna uwzględniać fakt, że podwyższona aktywność tego enzymu występuje również w ciąży oraz w schorzeniach takich jak: niealkoholowe choroby wątroby, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, posocznica, infekcje dróg moczowych, polekowe uszkodzenie nerek, nerczyca lipidowa, tyreotoksykoza i krzemica [13,14].

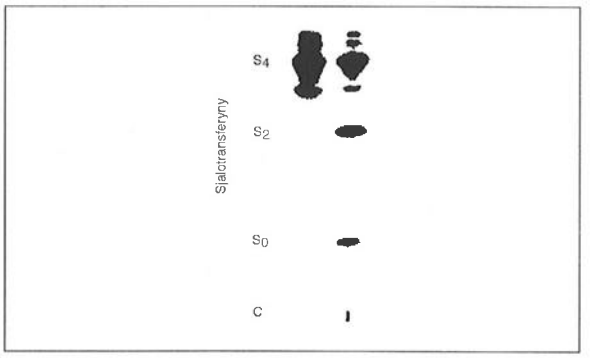
Innym czułym wskaźnikiem nadużywania etanolu jest transferyna, której cząsteczki wykazują niedobory w łańcuchach cukrowych – tzw. CDT (*carbohydrate deficient transferrin*). Transferyna, glikoproteina syntetyzowana przez wątrobę, jest α_1-globuliną o masie cząsteczkowej ok. 80 kDa. Transferyna odgrywa główną rolę w ustrojowej gospodarce żelazem transportując trójwartościowe kationy żelaza (2 mole kationów żelaza na mol transferyny) z jelita do szpiku i innych narządów. Wolne kationy żelaza są toksyczne, lecz w powiązaniu z transferyną ich toksyczność jest zmniejszona i zostają one skierowane do miejsc w organizmie gdzie są niezbędne. Na powierzchni komórek potrzebujących kationów żelaza występują receptory transferyny. Transferyna wiąże się z tymi receptorami i ulega endocytozie. W kwaśnym pH komórki docelowej następuje oddzielenie kationów żelaza od transferyny. Uszkodzenie prawidłowej struktury transferyny następuje po spożyciu 50–80 g etanolu dziennie przez okres przynajmniej 1 tygodnia. Wskutek zahamowania przez aldehyd octowy aktywności niektórych wątrobowych glikozylotransferaz, nie wbudowują się galaktoza, N-acetyloglukozoamina i kwas sialowy do łańcuchów oligosacharydowych w pozycjach 413 i 611 transferyny (ryc. 5).

Wadliwie glikozylowaną transferynę (CDT) można oznaczać w surowicy krwi metodami radioimunologicznymi i elektroforetycznymi (ryc. 6).

Poziomy CDT w surowicy nie zależą od stopnia uszkodzenia wątroby, ale odzwierciedlają poziom dzien-



Rycina 5. Struktura transferyny surowicy w zespole braków w łańcuchach cukrowych [15].
Opis:
S_4 – prawidłowa transferyna zawierająca 4 reszty kwasu sialowego,
S_2 – transferyna pozbawiona dwu reszt kwasu sialowego,
S_0 – transferyna poabawiona 4 reszt kwasu sialowego,
H2NVal – walina na N-końcu łańcucha transferyny,
ProCOOH – prolina na C-końcu łańcucha transferyny,
Asn-asparagina



Rycina 6. Ogniskowanie izoelektryczne transferyny surowicy krwi ludzi zdrowych i pacjentów z zespołem CDG [15].
Opis:
C – surowica kontrolna,
I – surowica chorego z zespołem CDG.
Pozostałe oznaczenia jak w opisie ryciny 5.

nej konsumpcji etanolu. Stężenie CDT u osób uzależnionych od alkoholu utrzymujących średnio 2,5 tygodniową abstynencję i u osób nieuzależnionych deklarujących średnie tygodniowe spożycie etanolu w ilości 28 g (*social drinkers*) pozostawało na zbliżonym poziomie. U osób uzależnionych od etanolu przyjętych na oddział detoksykacyjny po wielodniowym ciągu alkoholowym stężenie CDT było średnio 2,5 razy wyższe niż w wymienionych wcześniej grupach. W trakcie trwania abstynencji stężenie CDT wracało do normy średnio po okresie około 2,5 tygodnia. Stężenie CDT było porównywalne z innymi wskaźnikami nadużywania etanolu. Zaobserwowano wysoką korelację między stężeniami

CDT a aktywnością NAG B, a nie obserwowano korelacji między stężeniem CDT a aktywnością GGTP i AspAT. Stwierdzono, że CDT ma wyższą czułość i specyficzność niż AspAT. Udowodniono, że oznaczanie CDT i AspAT jest lepszym wskaźnikiem zarówno umiarkowanego jak i znacznego spożycia alkoholu. U kobiet stężenie CDT, aktywność AspAT nie są użytecznymi wskaźnikami spożycia etanolu, nie wiadomo jednak dlaczego [16,17].

Bardzo czułym i specyficznym wskaźnikiem potwierdzającym fakt nadużywania etanolu jest oznaczanie całkowitego stężenia aldehydu octowego we krwi. Oznaczanie całkowitego stężenia aldehydu octowego we krwi tzw. WBAA (*whole blood associated acetaldehyde*) można wykonać metodą chromatograficzną. Dostępne są także testy ELISA pozwalające na oznaczanie aldehydu octowego połączonego z różnymi białkami, tzw. protein-AAs. Wykazano, że u osób uzależnionych i nadużywających etanolu istnieje ścisła korelacja między stężeniami WBAA i protein-AAs, a czasem i ilością spożywanego etanolu. Najwyższe stężenia aldehydu octowego we krwi pojawiają się niedługo po spożyciu etanolu. Szczególnie aktywnie łączy się on z hemoglobiną. Wykazano, że ilość aldehydu octowego związanego z hemoglobiną jest 5–10 razy większa niż aldehydu octowego związanego z białkami osocza. Poziomy WBAA i protein-AAs zmniejszają się w trakcie trwania abstynencji i normalizują po około 3 tygodniach. Metody chromatograficzne i ELISA oznaczania stężenia aldehydu octowego oznaczają się czułością około 97%, co przekracza czułość oznaczania GGTP lub NAG [18].

Jedna z hipotez patogenezy uzależnienia od alkoholu dotyczy związków, które powstają z połączenia produktów przemiany neuroprzekaźników z aldehydem octowym. Do tych związków należą między innymi tetrahydroizochinolony (produkty reakcji dopaminy z aldehydem octowym) oraz beta-karboliny (produkty reakcji indoloamin z aldehydem octowym). Na szczególną uwagę zasługują aromatyczne beta-karboliny (norhartman i harman), które można oznaczać przy pomocy chromatografi cieczowej, testów radioreceptorowych oraz spektrometrii masowej. Wykazano, że stężenia norharmanu i harmanu u osób nieuzależnionych od etanolu pozostawały na niezmienionym poziomie po podaniu etanolu w ilości 1 g/kg masy ciała. Stężenia norharmanu u osób uzależnionych od etanolu były statystycznie wyższe niż w grupie osób nieuzależnionych i w okresie 3 tygodniowej abstynencji nie zmieniały się w istotny sposób. W podgrupie uzależnionych od etanolu z majaczeniem drżennym (*delirium tremens*) lub halucynozą alkoholową obserwowano nieznaczny wzrost stężenia norharmanu w takcie detoksykacji. U osób uzależnionych od alkoholu z nasilonymi objawami wegetatywnymi ilość norharmanu była nieco niższa [19,20].

Piśmiennictwo:

1. Kostowski W, Wald J: Działanie biologiczne alkoholu etylowego. PWN, W-wa: 32
2. Li TK, Bosron WF: Distribution and properties of human alcohol dehydrogenase isoenzymes. Ann N Y Acad Sci, 1987; 492: 1-10
3. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ et al: The P-450 gene superfamily: recommended nomenclature. DNA, 1987; 6: 1-11
4. Handler JA, Thruman RG: Fatty acid - dependent ethanol metabolism. Biochem Biophys Res Commun, 1985; 133: 44-51
5. Takada A, Takose S, Nei J: Subcellular distribution of ALDH isozymes in the human liver. Alcohol Clin Exp Res, 1984; 8: 123-125
6. Jenkins WJ, Cakebread K, Palmer KR: Effects of alcohol consumption on hepatic aldehyde dehydrogenase activity in alcoholic patients. Lancet, 1984; 1: 1048-1049
7. Ostrovsky YM: Endogenous ethanol - its metabolic, behavioral and biomedical significance. Alcohol, 1986; 3: 239-247
8. Ostrowska H, Kamiński M: Influence of ethanol and acetaldehyde on the activity and release of cathepsin A from liver lysosomes. Acta Bioch Pol, 1990; 37: 220-223
9. Lieber CS: Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. N Eng J Med, 1988; 319: 1639-1650
10. Kundu SK, Marcus DM, Pascher I et al: New gangliosides from human erythrocytes. J Biol Chem, 1983; 258: 13857-13866
11. Gindzieński A, Zwierz K: Śluz i mucyna - problem biochemiczny i medyczny. Post Bioch, 1991; 37: 146-153
12. Zwierz K, Zalewska A, Zoch-Zwierz W: Isoenzymes of N-acetyl-b-hexosaminidase. Acta Bioch. Polon, 1999; 46: 739-751
13. Hultberg B, Isaksson A, Berglund M et al: Increases and time-course variations in beta-hexosaminidase isoenzyme B and carbohydrate-deficient transferrin in serum from alcoholics are similar. Alcohol Clin Exp Res, 1995; 19: 452-456
14. Wehr H, Habrat B, Czartoryska B et al: Aktywność beta-heksozoaminidazy w moczu jako maker nadużywania alkoholu u osób uzależnionych. Psychiatria Polska, 1995; 29: 689-696
15. Zwierz K, Midro A T: Zaburzenia metabolizmu u chorych z pierwotnym zespołem niedoborów cukrowych glikoprotein (CDG). Post Hig Med Dośw, 1997; 51: 205-226
16. Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IM et al: The specificity of the CDT assay in general practice: the influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. Alcohol Clin Exp Res, 1998; 22: 908-913
17. Reynaud M, Hourcade F, Planche F et al: Usefulness of carbohydrate-deficient transferrin in alcoholic patients with normal gamma-glutamyltranspeptidase. Alcohol Clin Exp Res, 1998; 22: 615-618
18. Halvorson MR, Campbell JL, Sprague G et al: Comparative evaluation of the clinical utility of three markers of ethanol intake: the effect of gender. Alcohol Clin Exp Res, 1993; 17: 225-229
19. Rommelspacher H, Dufeu P, Schmidt LG: Harman and norharman in alcoholism: correlations with psychopathology and long-term changes. Alcohol Clin Exp Res, 1996; 20: 3-8
20. Rommelspacher H, Schmidt LG, May T: Plasma norharman (b-carboline) levels are elevated in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res, 1991; 15: 553-559

Alkoholowa choroba wątroby. III. Zmiany patomorfologiczne.

Krzysztof A. Bardadin

Zakład Patomorfologii SPSK im prof. W. Orłowskiego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

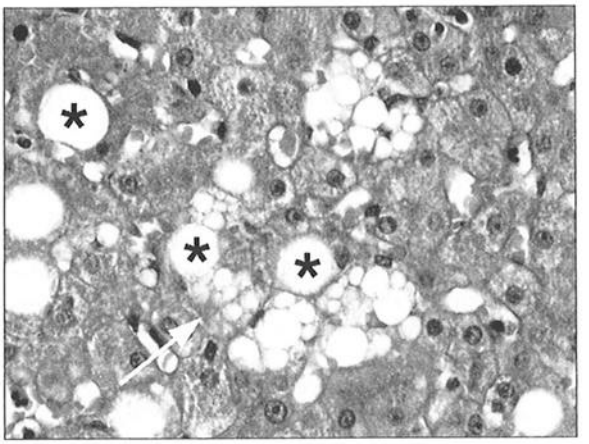
Wstęp

Alkohol jest zaliczany do substancji toksycznych, stąd musi on powodować zmiany morfologiczne w narządach do których dopływa z prądem krwi. Jest rzeczą zrozumiałą, że pierwszym i zarazem najważniejszym narządem na drodze alkoholu i jego metabolitów powstałych w przewodzie pokarmowym jest wątroba. Spełnia ona bowiem rolę najważniejszego filtru biologicznego w ustroju, wykonując zadanie oczyszczenia krwi wrotnej z wszelkich substancji biologicznie niekorzystnych. W wątrobie przez cały okres życia ludzkiego zachodzą procesy uszkadzania komórek wątrobowych i ich regeneracji. Tempo tych przeciwstawnych procesów daje wypadkową w postaci uszkodzenia wątroby objawiające się bądź cechami biochemicznymi lub morfologicznymi. Ponieważ komórka wątrobowa posiada bardzo duże możliwości regeneracji, kluczowe znaczenie w uszkodzeniu będzie miał sposób spożywania alkoholu. Dlatego tak ważne jest rozróżnienie „socjalnego" (okazyjnego) picia alkoholu od alkoholizmu jako nałogu polegającego na codziennym jego zażywaniu. W analizie danych stosuje się skalę w przeliczeniu na czysty alkohol, w której wartości 10-40-80 g czystego alkoholu na dobę wydają się korelować ze stopniem morfologicznego uszkodzenia wątroby. Przy wartościach nie przekraczających 10 g dziennie miąższ wątroby z reguły nie wykazuje żadnych zmian morfologicznych, w przedziale 10–40 g można stwierdzić stłuszczenie wątroby. Wynika to prawdopodobnie z różnic w czasokresie wypijanego alkoholu (czy codziennie, czy „weekendowo") oraz różnic genetycznych w metabolizmie alkoholu między osobnikami. W dawkach między 40 a 80 g dziennie stłuszczenie wątroby jest regułą, natomiast powyżej 80 g zagrożenie procesem marskim jest bardzo prawdopodobne. W badaniach morfologicznych wyróżnia się trzy typy uszkodzeń wątroby – stłuszczenie, alkoholowe zapalenie i marskość wątroby, których szczegóły są opisane w literaturze bardzo dokładnie i zainteresowanych odsyłam do tych opracowań [1,2,3]. W badaniach morfologicznych oprócz „klasycznych" obrazów alkoholowego uszkodzenia wątroby pojawiają się liczne zapytania związane z dodatkowymi czynnikami mającymi wpływ na obraz morfologiczny. Do nich zalicza się przede wszystkim toksyczne działanie leków, narkotyków, współistnienie zakażenia wirusami hepatotropowymi. Umiejętność interpretacji nakładających się procesów zapalnych na procesy toksyczne jest jednym z najtrudniejszych wyzwań, przed którymi stoi patolog. Dlatego też tak ważna jest współpraca z klinicystą oraz zbieranie informacji dotyczących czynników dodatkowych mogących mięć oprócz alkoholu wpływ na obraz morfologiczny wątroby.

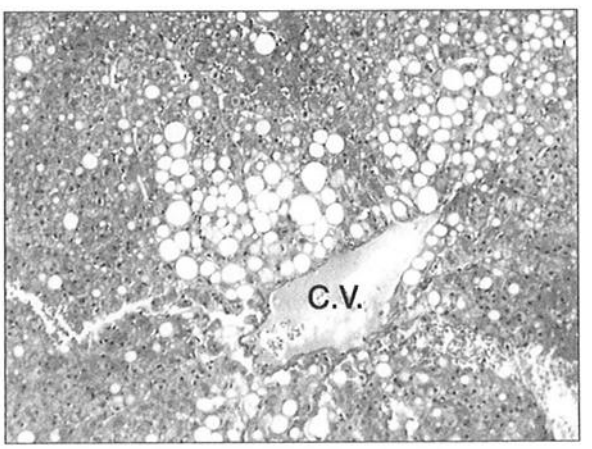
1. Stłuszczenie wątroby

Najczęściej obserwowanym zjawiskiem u osób nadużywających alkohol jest stłuszczenie. Należy zdawać sobie sprawę, że stłuszczenie wątroby jest jednak zmianą zupełnie niepatognomoniczną dla alkoholowego uszkodzenia wątroby, występuje również u chorych z otyłością, cukrzycą, po zażyciu wielu leków, współistnieje z wieloma chorobami. Stłuszczenie wątroby nie może stanowić podstawy do rozpoznania alkoholowego uszkodzenia wątroby, natomiast może być elementem diagnostycznym u pacjenta klinicznie określanego jako nadużywającego alkohol. Najczęstszym objawem klinicznym towarzyszącym stłuszczeniu wątroby jest hepatomegalia.

Stłuszczenie wątroby występuje w dwóch formach morfologicznych: wielko- i drobnokropelkowej wątroby [1,3]. W alkoholowym uszkodzeniu wątroby najczęściej obserwowane jest stłuszczenie wielkokropelkowe, które wydaje się być procesem odwracalnym, ponieważ kolejne biopsje u pacjentów, którzy zaprzestali całkowicie zażywania alkoholu wykazują zanik tej formy stłuszczenia już nawet po 2–4 tygodniach. W badaniach biopsyjnych stłuszczenie wielkokropelkowe jest łatwo rozpoznawalne, ponieważ w komórkach wątrobowych dochodzi do wytworzenie kropli, często wypełniającej całą cytoplazmę i uciskające jądro komórkowe. W alkoholowym uszkodzeniu wątroby, klasyczne opisy wskazują na strefowość stłuszczenia w okolicy żył centralnych (strefie 3 gronka wątrobowego). Nie jest to regułą, najczęściej spotyka się biopsje ze stłuszczeniem pojedynczych komórek w obrębie całego gronka. Pewną formą stłuszczenia jest „wątroba gęsia" obserwowana u zmarłych z toksycznym uszkodzeniem alkoholowym. Badania autopsyjne w takich przypadkach wykazują prawie 100% komórek wątrobowych wypełnionych kroplami tłuszczu. Przez wiele lat stłuszczenie wątroby było w diagnostyce chorób wątroby oceniane jako proces związany z otyłością,



Rycina 1. Najczęściej obserwowaną cechą morfologiczną w alkoholowym uszkodzeniu wątroby jest stłuszczenie charakteryzujące się obecnością jasnych, owalnych przestrzeni w cytoplazmie komórek wątrobowych. Wyróżnia się stłuszczenie drobno- (biała strzałka) i wielkokropelkowe (gwiazdka).



Rycina 2. Przykład alkoholowego uszkodzenia wątroby przejawiającego się stłuszczeniem wielkokropelkowym. W badaniach biopsyjnych wykonuje się barwienie na kolagen, które pozwalają na ocenę obecności ewentualnego włóknienia towarzyszącego stłuszczeniu wątroby. Barwienie Chromotrope-aniline blue (CAB) jest jednym z nich, które w tym przypadku nie wskazuje obecności włókien kolagenowych w strefie 3 gronka wątrobowego (C.V. – żyła centralna).

mało istotny dla stanu chorobowego, czy też prognozy chorego. Jednak rozwój technik wizualizacyjnych, wieloletnie obserwacje kliniczne wskazują, że tak nie jest. W badaniach Teliego i wsp [4,5] wykazano po ponad 10-letniej obserwacji, że kontynuacja spożywania alkoholu powyżej 40 g przy rozpoznaniu stłuszczenia, w 9 przypadkach doprowadziło do marskości, a w dalszych 7 do włóknienia wątroby. W badaniach biopsyjnych „złymi" prognostycznie cechami były stłuszczenie drobno i wielkokropelkowe oraz obecność megamitochondriów.

Stłuszczenie drobnokropelkowe (ang: alcoholic foamy degeneration) jest procesem chorobowym, polegającym na gromadzeniu w cytoplazmie komórki wątrobowej drobnych kropli tłuszczu dla uwidocznienia których często konieczne jest wykonanie barwień histochemicznych. W obrazie klinicznym przejawia się hepatomegalią, lecz towarzyszyć stłuszczeniu drobnokropelkowemu może także żółtaczka oraz biochemiczne cechy ciężkiego uszkodzenia wątroby. Stłuszczenie drobnokropelkowe nie jest patognomoniczne dla alkoholowego uszkodzenia wątroby, spotyka się je w polekowym uszkodzeniu, w ciąży, w zespole Reye'a, żywieniu pozajelitowym, chorobie Wolmana. U osób ze stłuszczeniem drobnokropelkowym spotyka się również komórki wątrobowe z dużymi kroplami tłuszczu (Rycina 1 i 2).

2. Ziarniniaki i włóknienie wątroby

Obecność kropli tłuszczu w komórkach wątrobowych prowadzi do ich zwyrodnienia i obumierania [6]. Rozpadłe komórki wątrobowe i krople tłuszczu są fagocytowane przez makrofagi zatok. Towarzyszą im limfocyty, komórki epitelioidne oraz eozynofile (czasem) co prowadzi do tworzenia drobnych ziarniniaków zarówno w obrębie zatok jak i przestrzeni wrotno-żółciowych. Struktury te określane są mianem ziarniniaków tłuszczowych (ang. *lipogranuloma*), ponieważ dla ich rozpoznania konieczne jest wykazanie kropli tłuszczu w ich strukturze morfologicznej. Ziarniniaki tłuszczowe spotykane są najczęściej w strefie 3 gronka wątrobowego, przeważnie u osób ze znacznie nasilonymi zmianami stłuszczeniowymi. Dla ich wykrycia stosowane są obecnie przeciwciała wykrywające antygeny makrofagów (np. Ki-1, MAC 387, HLA-class II antibodies). Ziarniniaki tłuszczowe mogą ulec regresji lub być promotorem zmian włóknieniowych w wątrobie. Reeves i wsp. [7] wykazali zależność między nasileniem stłuszczenia a aktywacją komórek gwiazdkowatych wątroby (dawniej nazywanych komórkami Ito) i włóknieniem wątroby.

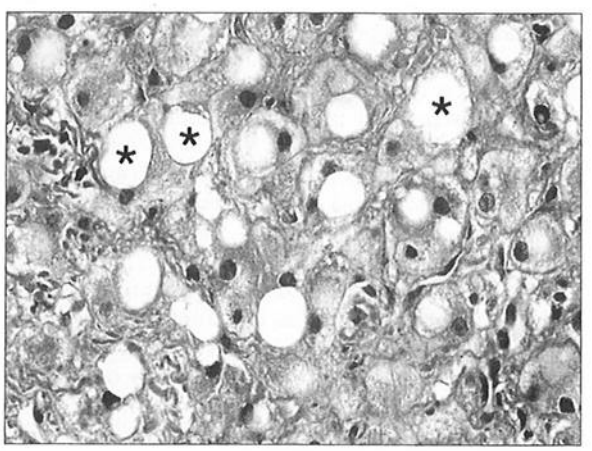
Badania nad komórkami gwiazdowatymi wykazują ich łatwość do transformacji z komórek akumulujących w cytoplaźmie tłuszcz i witaminę A w komórki zawierające włókienka kurczliwe (alfa aktynę, desminę) czyli wykazujące cechy miofibroblasta [8,9]. W aktywacji komórek gwiazdkowatych kluczową rolę odgrywają cytokiny syntetyzowane przez makrofagi zatok – PDGF (*platelet derived growth factor*) i TGF alfa i beta (*transforming growth factor*) [9,10]. W procesach fibrogenezy istotną rolę odgrywa wimentyna, jedno z najważniejszych białek macierzy pozakomórkowej (ECM). Pojawia się bardzo wcześnie w procesach reperacji i włóknienia, stanowiąc zrąb dla odkładania się innnych białek (kolagenu, lamininy). Zwiększone ilości wimentyny we wczesnych fazach włóknienia zaobserwowano u zwierząt doświadczalnych, jeszcze przed aktywacją komórek gwiazdkowatych [11].

Włóknienie jest nieodłącznym elementem towarzyszącym zmianom w wątrobie u alkoholików. Przejawia się w zmianach występujących w miąższu, głównie w strefie 3 gronka wątrobowego i dotyczy odkładania kolagenu wokół uszkodzonych żył centralnych (*perivenular fibrosis*), komórek wątrobowych (*pericellular fibrosis*) oraz w przestrzeni Disse'go (*perisinusoidal fibrosis*). W badanich morfologicznych najważniejsze są cechy diagnostyczne dotyczące wczesnych stadiów włóknienia,

ponieważ tylko takie mogą ulec regresji w przypadku abstynencji [12]. Kolagen w miąższu wątroby wykrywany jest wieloma metodami histochemicznymi, z których najczęściej stosowanymi są metody vanGison, trichrom oraz chromotrope-aniline blue (CAB). Szczególnie to ostatnie jest zalecane w biopsjach u alkoholików, ponieważ bardzo precyzyjnie podkreśla włóknienie okołokomórkowe (rycina 3). Do elementów prognostycznie złych zalicza się kolagenizację ścian końcowych odcinków żył centralnych, depozyty vimentyny w ścianach zatok oraz włóknienie okołokomórkowe. Ich obecność może wskazywać na rozpoczęcie procesów przekształceniowych zmmierzających w kierunku marskości [12]. Interesujące są obserwacje Kishi i wsp [13] wskazujące na korelację między liczbą granulocytów obojętnochłonnych oraz ceroidu w zatokach wątrobowych a nasileniem włóknienia. Korelacji tej nie stwierdzono w stłuszczeniu wątroby przebiegającym bez włóknienia. W zaawansowanych procesach włóknienia również konieczne jest wykonywanie barwień histochemicznych, ponieważ w septach i obszarach zwłóknienia, w rutynowych barwieniach mogą być trudności z odnalezieniem żył centralnych, szczególnie gdy występuje w nich zakrzepica.

3. Alkoholowe zapalenie wątroby (ang: alcoholic hepatitis, steatohepatitis, steatonecrosis)

Alkoholowe zapalenie wątroby (*alcoholic steatohepatitis* – ASH) jest terminem morfologicznym opisującym charakterystyczne zmiany w wątrobie. Do ich rozpoznania konieczne jest stwierdzenie w badaniu mikroskopowym obecności stłuszczenia, włóknienia w obrębie strefy 3 gronka wątrobowego (okolicy żył centralnych), które powinno opasywać pojedyncze komórki wątrobowe, zwyrodnienia balonowatego komórek wątrobowych, których cytoplazma staje się wodojasna i może zawierać zagregowane włókna szkieletowe komórki w formie „ciał Mallory'ego" lub olbrzymie mitochondria (megamitochondria) oraz naciek zapalny wokół tych komórek, w skład którego wchodzą makrofagi, limfocyty oraz w stosunkowo dużej liczbie granulocyty obojętnochłonne. Rozpoznanie alkoholowego zapalenia wątroby jest czynnikiem złym prognostycznie – wskazuje na ciężkie uszkodzenie wątroby i procesy przebudowy wątroby w marskość. W ostrym zapaleniu wątroby dochodzi do uszkodzenia licznych komórek wątrobowych, ale również do cech regeneracji miąższu. Hillan i wsp [14] wykazali, że u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby podwyższony jest poziom czynnika wzrostowego hepatocytów (HGF) w surowicy i że istnieje korelacja z aktywnościa mitotyczną komórek wątrobowych mierzoną za pomocą przeciwciał Ki-67. W różnicowaniu ASH należy brać pod uwagę przede wszystkim niealkoholowe uszkodzenie wątroby związane z otyłością i cukrzycą oraz uszkodzenie polekowe [15,16].



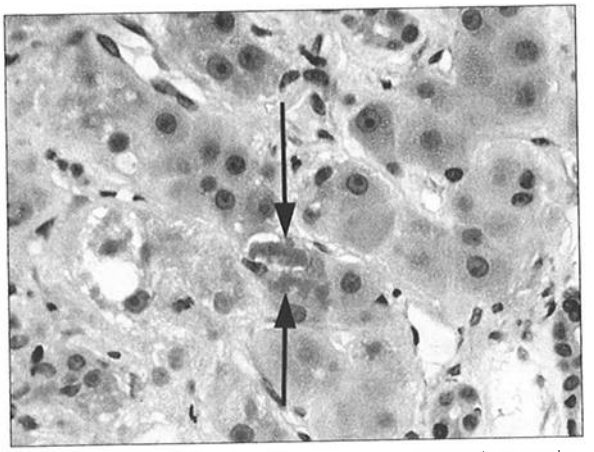
Rycina 3. Barwienie CAB ukazuje misterną sieć kolagenu oplatającą pojedyncze komórki wątrobowe. Komórki wątrobowe zawierają krople tłuszczu (gwiazdki).

4. Niealkoholowe zapalenie wątroby (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)

Definicja tego rozpoznania jest prosta – obraz morfologiczny jest identyczny jak w alkoholowym zapaleniu wątroby, natomiast pacjent deklaruje w wywiadzie klinicznym, że nie używa alkoholu. Niealkoholowe zapalenie wątroby (NASH) jest obserwowane u pacjentów z otyłością, cukrzycą typu II oraz po operacjach skrócenia jelit z powodu otyłości a także przy przewlekłym zażywaniu niektórych leków (amidaron, kortykosterydy, syntetyczne androgeny) oraz przy całkowitym żywnieniu pozajelitowym [17,18]. Zmiany te występują jednak u niewielkiego odsetka chorych, stąd tak trudno jest wskazać ich patomechanizm. Poddawana w wątpliwość jest w takich przypadkach prawdomówność pacjentów. W badaniu klinicznym stwierdza się powiększenie wątroby, wzrost aktywności AST, ALT i stężenia cholesterolu. W połowie przypadków stwierdza się również podwyższenie wartości GGT i fosfatazy zasadowej [19,20]. Interesującym wydaje się również fakt, że NASH jest bardzo powoli postępującym procesem chorobowym i w przypadku otyłości i cukrzycy rzadko dochodzi do pojawienia się marskości, natomiast w przypadku uszkodzenia polekowego zmiany mogą mieć bardzo nasilony charakter i szybko powodować przebudowę marską [1].

Ciała Mallory'ego

Ciała Mallory'ego (rycina 4) są charakterystycznym elementem w cytoplazmie komórek wątrobowych u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby [21,22]. Są one zjawiskiem charakterystycznym, lecz nie patognomonicznym, ponieważ ich obecność stwierdza się również w długo trwającej cholestazie, chorobach metabolicznych oraz procesach nowotworowych. Obecność ciał Mallory'ego w biopsji wątroby wykonanej u osoby nadużywającej alkoholu jest czynnikiem prognostycznie złym, wskazującym na ciężkie uszkodzenie tego narządu. Częstość ich występowania jest uzależniona od ilości spożywanego alkoholu – przy wartościach poniżej 40 gramów na dobę nie występują, w przedziale 40–80 g/dobę spotykane są sporadycznie, powyżej 80 g stwierdza się je okazyjnie lub w formach początkowych, natomiast u pacjentów spożywających ponad 160 g na dobę występują prawie zawsze. Mikroskopowo ciała Mallory'ego stwierdza się w cytoplazmie balonowato rozdętych komórek wątrobowych w formie nieregularnych agregatów włókienkowych mas silnie eozynochłonnych.



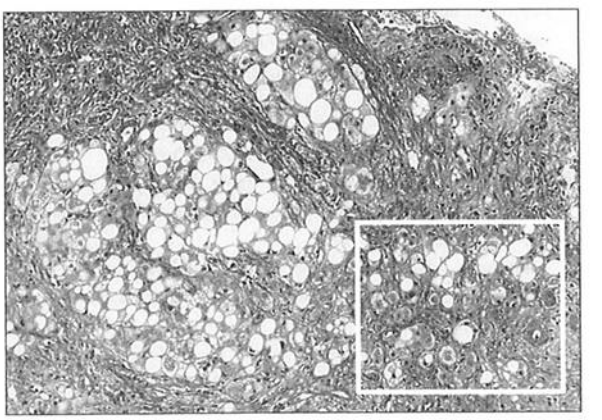
Rycina 4. Włóknienie okołokomórkowe stanowi patognomiczną cechy alkoholowego uszkodzenia wątroby. Niestety, w barwieniu rutynowym H&E nie zawsze jest dobrze widoczne. W takich przypadkach należy wykonać barwienie CAB. Jedna z komórek wątrobowych zawiera ciała Mallory'ego (strzałka).

Ciała Mallory'ego stanowią wyraz zwyrodnienia szkieletu komórkowego i oprócz cytokeratyn zawierają inne komponenty, występujące w chorobach degeneracyjnych centralnego układu nerwowego takie jak proteiny z grupy tau występujące w chorobie Alzheimera, ciała Lewy'ego obecne w chorobie Parkinsona [23]. Przeciwciała skierowane przeciw neurofilamentom dają wynik silnie dodatni również z ciałami Mallory'ego [24]. W ciałach Mallory'ego spotykane są również białka drobnocząsteczkowe z grupy heat shock proteins (ubiquityna), którym przypisuje się w badaniach eksperymentalnych rolę inicjatora procesu formowania ciał Mallory'ego [25,26]. Wskazuje to uniweralny charakter procesów degeneracyjnych w komórkach. Ciała Mallory'ego dają pozytywną reakcję z cytokeratynami 8, 18, w większości z cytokeratyną 19 i 20 (które nie występują w wątrobie w stanach fizjologicznych), natomiast są negatywne z przeciwciałami cytokeratynowymi 7 i 17 [27].

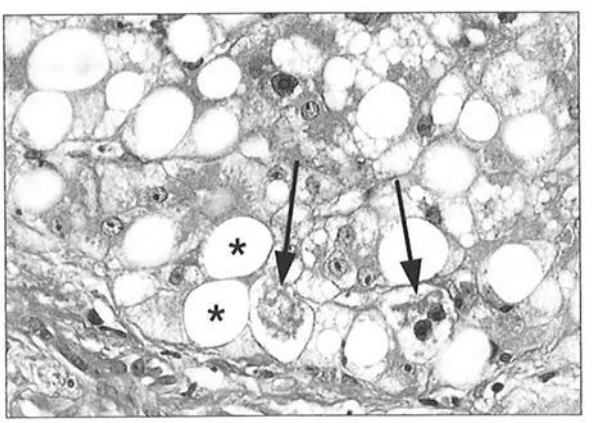
5. Marskość wątroby

Marskość jest końcowym etapem uszkodzenia wątroby, powstałym w następstwie działania wielu czynników etiologicznych, w którym dochodzi do przebudowy miąższu z wytworzeniem patologicznego przepływu krwi, w większości omijającego ten narząd przez krążenie oboczne. Powoduje to stałą intoksykację całego organizmu wszelkimi substancjami wchłanianymi z jelit. Klinicznie marskości towarzyszą objawy związane z nadciśnieniem wrotnym. Marskość jest terminem morfologicznym, ponieważ dla ustalenia rozpoznania jest konieczne stwierdzenie przebudowy miąższu i tworzenia wysp komórek wątrobowych w postaci guzków. W procesie przebudowy miąższu o etiologii alkoholowej wskazuje się na dwa elementy morfologiczne niezbędne do przekształceń – martwicę komórek wątrobowych z następowym włóknieniem miąższu oraz alkoholowe zapalenie wątroby. Obraz typowej marskości „alkoholowej" jest dość charakterystyczny, ponieważ prawie zawsze stwierdza się stłuszczone komórki wątrobowe, często występują ogniska zapalenia alkoholowego, a włóknienie jest szczególnie nasilone w okolicach żył centralnych, w których można obserwować również zakrzepicę (rycina 5 i 6). Niestety, w większości przypadków obraz morfologiczny marskości jest nietypowy, ponieważ zmianom strukturalnym towarzyszą nacieki zapalne identyczne do występujących w zapaleniach wirusowych, reakcjach na leki, środki toksyczne. Badania współistnienia zakażenia wirusami hepatotropowymi u alkoholików wykazały częste współistnienie, głównie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C i postawiły zasadne pytanie – czy to nie wirus jest głównym sprawcą przekształceń marskich u alkoholików [28–30]. Do cech morfologicznych wskazujących na zakażenie wirusem HCV zalicza się przede wszystkim obecność grudek chłonnych w przegrodach łącznotkankowych, nacieki limfocytarne w zatokach wątrobowych oraz włóknienie okołoprzegrodowe towarzyszące naciekom zapalnym wnikającym w miąższ [31,32].

Interesujące wydają się być obserwacje dotyczące zdolności regeneracyjnych komórek wątrobowych



Rycina 5. Marskość alkoholowa wątroby. Zwraca uwagę nieregularność kształtu guzków, oraz charakterystyczne „uwięzienie" w obrębie obszarów włóknienia pojedynczych, lub grup komórek wątrobowych (prostokąt), stłuszczenie wielkokropelkowe. Barwienie CAB.



Rycina 6. Marskość alkoholowa wątroby. W komórkach wątrobowych okolicy przegród łącznotkankowych spotyka się zwyrodniałe komórki wątrobowe zawierające ciała Mallory'ego (strzałki). W innym obecne są krople tłuszczu (gwiazdki).

w marskości. W marskości o etiologii alkoholowej te zdolności są znacznie mniejsze niż w marskości pozapalnej, co może być korelowane z ryzykiem powstawania raka wątrobowokomórkowego na podłożu marskości [33, 34].

Piśmiennictwo:

1. French SW, Nash J, Shitabata P et al: Pathology of alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. Semin Liv Dis, 1993; 13: 154-169
2. Hall, P de la M: Alcoholic liver disease. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC: Pathology of the liver. Churchill Livingstone London, 1995; 3: 317-348
3. Scheuer PJ, Lefkovitch JH: Liver biopsy interpretation. WB Sounders Co London, 1994; 5: 81-101
4. Teli MR, Day CP, Burt AD et al: Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 1995; 346: 987-90
5. Teli MR, James OF, Burt AD et al: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. Hepatology, 1995; 22; 1714-19
6. Bardadin KA, Scheuer PJ: Liver cell shedding and phagocytic reaction in alcoholic liver disease. An ultrastructural study. Virchows Arch A Pathol Anat, 1989; 415: 21 29
7. Reeves HL, Burt AD, Wood S, Day CP: Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. Journal of Hepatology, 1996; 25: 677-83
8. Pinzani M: Hepatic stellate (ITO) cells: expanding roles for a liver-specific pericyte. Journal of Hepatology, 1995; 22: 700-706
9. Gressner AM: Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. Kidney International, 1996; 54(Supl.): S39-45
10. Schuppan D, Atkinson J, Ruehl M, Riecken EO: Alcohol and liver fibrosis—pathobiochemistry and treatment. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 1995; 33: 546-50
11. Gillis SE, Nagy LE, Deposition of cellular fibronectin increases before stellate cell activation in rat liver during ethanol feeding. Alcoholism, Clinical & Experimental Research, 1997; 21: 857-861
12. Savolainen V, Perola M, Lalu K et al: Early perivenular fibrogenesis - precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. Journal of Hepatology, 23(5): 524 31
13. Kishi M, Maeyama S, Koike J, et al: Correlation between intrasinusoidal neutrophilic infiltration and ceroid-lipofuscinosis in alcoholic liver fibrosis with or without fatty change: clinicopathological comparison with nutritional fatty liver. Alcoholism, Clinical & Experimental Research, 1966; 20: 366A-370A
14. Hillan KJ, Logan MC, Ferrier RK et al: Hepatocyte proliferation and serum hepatocyte growth factor levels in patients with alcoholic hepatitis. Journal of Hepatology, 1996; 24: 385-90
15. Thung SW, Gerber MA: Differential diagnosis in liver disorders. Igaku-Shoin, New York, 1995; 26-29
16. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME et al: Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Digestive Diseases & Sciences, 1996; 41: 172-179
17. Lee RG, Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Human Pathology, 1989; 20: 594-598
18. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology, 1990; 12: 1106-1110
19. Powell EE, Cooksley GE, Hanson R et al: The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology, 1990; 11: 74-80
20. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD: Review: nonalcoholic steatohepatitis. Journal of Gastroenterol & Hepatol, 1997; 12: 398-403
21. Jensen K, Glaud C: The Mallory body: theories on development and pathological significance. Part 1. Hepatology, 1994; 20: 1061-1077
22. Jensen K, Glaud C: The Mallory body: theories on development and pathological significance. Part 2. Hepatology, 1994; 20: 1330-1342
23. Preisegger RH, Zatloukal K, Spurej G, Denk H: Changes of cytokeratin filament organization in human and murine Mallory body-containing livers as revealed by a panel of monoclonal antibodies. Liver, 1991; 11: 300-309
24. Preisenegger RH, Zatloukal K, Spurej G et al: Common epitopes of human and murine Mallory bodies and Lewy bodies as revealed by a neurofilament antibody. Lab Invest, 1992; 66: 193-99
25. Yuan QX, Marceau N, French BA et al: Heat shock in vivo induces Mallory body formation in drug primed mouse liver. Experimental & Molecular Pathology, 1995; 63: 63-76
26. Vyberg M, Leth P: Ubiquitin: an immunohistochemical marker of Mallory bodies and alcoholic liver disease. APMIS, 23(Supl.): 46-52.
27. Schirmacher P, Dienes HP, Moll R: De novo expression of nonhepatocellular cytokeratins in Mallory body formation. Virchows Archiv, 1998; 432: 143-152
28. Cooksley W: Chronic liver disease: do alcohol and hepatitis C virus interact. [Review] Journal of Gastroenterology & Hepatology, 1996; 11: 187-92
29. Rosman AS, Waraich A, Galvin K et al: Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. Am J Gastroenterology, 1996; 91: 498-505
30. Fong TI, Kanel GC, Conrad A et al: Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. Hepatology, 1994; 19: 554-7
31. Rosman AS, Paronetto F, Gavin K et al: Hepatitis C virus antibody in alcoholic patients. Association with the presence of portal and/or lobular hepatitis. Arch Int Med, 1993; 153: 965-69
32. Uchimura Y, Sata M, Kage M et al: A histopathological study of alcoholics with chronic HCV infection: comparison with chronic hepatitis C and alcoholic liver disease. Liver, 1995; 15(6): 300-6
33. Rahman SM, Itakura H, Motoda A: Regenerative pattern of liver cells in primary biliary cirrhosis, alcoholic cirrhosis, posthepatitic cirrhosis (HBV-related) and hepatocellular carcinoma: comparative analysis by computerized morphometry. Pathology International, 1996; 46: 267--273
34. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K et al: Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. Alcoholism, Clinical & Experimental Research, 1996; 20: 95A-100A

Choroby pasożytnicze wątroby

Zbigniew S. Pawłowski

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wprowadzenie

Choroby wątroby na tle pasożytniczym najczęściej występują w krajach o odmiennych warunkach klimatycznych i sanitarnych. Do typowych „tropikalnych" chorób należą schistosomatoza, zarażenie innymi przywrami pasożytującymi w wątrobie, leiszmanioza trzewna, ropień pełzakowy wątroby, kapilarioza i gnatostomoza. Przypadki bąblowicy wątroby, wywoływane przez *Echinococcus granulosus*, zespół larwy wędrującej trzewnej, glistnica wątroby, fascioloza występują nieporównanie częściej poza Polską, ale zdarzają się nierzadko również w naszym kraju. Stąd też w rozpoznawaniu chorób pasożytniczych wątroby istotne jest pytanie, czy chory przebywał za granicą [1].

Kolejnymi ważnymi elementami w rozpoznawaniu chorób pasożytniczych wątroby jest ich długi okres wylęgania, który może wynosić kilka, kilkanaście lat (bąblowce, pełzakowy ropień wątroby, leiszmanioza trzewna) i ich najczęściej przewlekły przebieg, chociaż nie brak powikłań o przebiegu gwałtownym. Tło pasożytnicze choroby często sugerują wysoka eozynofilia, towarzysząca wędrówce postaci tkanowych pasożyta oraz zmiany obrazowe wątroby, niekiedy wykrywane przypadkowo. Często mało intensywne inwazje pasożytnicze wątroby przebiegają bez następstw klinicznych, stąd stwierdzenie obecności pasożyta, zwłaszcza pośrednie np. poprzez badania serologiczne, może nie być równoznaczne z rozpoznaniem aktualnej choroby.

Patogeneza zmian pasożytniczych wątroby jest bardzo zróżnicowana. Rozróżnia się:

1. Torbiele i ropnie pasożytnicze wątroby (bąblowica wywołana przez *Echinococcus granulosus* i *E. multilocularis,* ropień pełzakowy wątroby) powodujące najczęściej zmiany o charakterze uciskowym i niekiedy grożące życiu powikłania.
2. Zmiany ziarniniakowate w miąższu wątroby (zespół larwy trzewnej wędrującej, schistosomoza, fascioloza, gnatostomoza, kapilarioza) tworzące się wokół wędrujących w wątrobie jaj lub postaci dorosłych pasożyta.
3. Zmiany dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego (leiszmanioza trzewna).
4. Inwazje dróg żółciowych (glistnica, fascioloza, inwazja innych przywr wątrobowych i sporadycznie strongyloidoza, giardioza, tasiemczyca *Taenia saginata*).
5. Zmiany w wątrobie w przebiegu innych chorób pasożytniczych (malaria, włośnica), leczenia lekami przeciwpasożytniczymi (np. z grupy benzymidazoli) lub chorób przebiegających z obniżeniem odporności jak np. AIDS, zabiegi transplantacyjne (kryptosporidioza). Ten podział jest uwzględniany w rozpatrywaniu poszczególnych chorób pasożytniczych wątroby.

Bąblowica jednojamowa (Echinococcus granulosus)

Określenie. Bąblowica jednojamowa (*cystic echinococcosis)*, wywołana jest przez *Echinococcus granulosus*. U przypadkowego żywiciela, jakim jest człowiek, powstają torbiele pasożyta, niekiedy znacznych rozmiarów. *E. granulosus* rozwija się we wszystkich narządach i tkankach, ale głównie w wątrobie i w płucach. Przebieg bąblowicy wątroby może być bezobjawowy W przypadkach objawowych występują niekiedy groźne dla życia powikłania.

Pasożyt. Postać dojrzała tasiemca *Echinococcus granulosus,* długości kilku mm, pasożytuje w jelicie cienkim psa. Jaja pasożyta wydalane z kałem psa są bezpośrednio inwazyjne dla wielu gatunków ssaków m.in. owiec, świń, koni, bydła, wielbłądów, osłów. Z połkniętego jaja uwalnia się onkosfera, która wędruje do różnych narządów. Z onkosfery w ciągu kilku tygodni lub miesięcy rozwija się pęcherzykowa forma pasożyta, mająca kształt torbieli o średnicy od kilku do 25 cm i więcej. Ściana torbieli *E. granulosus* składa się z endocysty zawierającej jednorodną warstwę laminarną i z warstwy rozrodczej, będącej rodzajem syncytium komórkowego. Na zewnątrz endocysty żywiciel wytwarza grubą torebkę łącznotkankową t.zw. pericystę. Torbiel jest wypełniona wodojasnym płynem, którego dość znaczne ciśnienie nadaje torbieli kształt kulisty. Wewnątrz lub na zewnątrz torbieli mogą tworzyć się torbiele potomne. Torbiele bąblowca mogą być jałowe lub płodne. Płodne są wówczas, gdy w torbieli macierzystej lub w torbielach potomnych w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy z warstwy rozrodczej tworzą się pęcherzyki rozrodcze, a w nich liczne protoskoleksy. Protoskoleks zawiera wnicowaną główkę tasiemca; po przypadkowym pęknięciu torbieli bąblowca może on dać początek nowej torbieli pasożyta (np. przy wtórnej bąblowicy jamy otrzewnowej). W naturalnym cyklu rozwojowym z protoskoleksów po zjedzeniu bąblowca przez psa rozwijają się zwykle liczne postacie dorosłe tasiemca.

Bąblowica szerzy się endemicznie w krajach o rozwiniętej hodowli owiec (Afryka Północna i Wschodnia, Bliski Wschód, Ameryka Południowa), wielbłądów (Afryka) i świń (Europa). Istnieje 9 genotypów *E. granulosus* (G1–G9) w znacznej mierze związanych z gatunkiem żywiciela pośredniego. Człowiek może się zarazić szczepem owczym (G1), świńskim (G7 i G9) lub wy-

jątkowo bydlęcym (G5) [2,3]. Zapadalność na bąblowicę w krajach endemicznych może przekraczać 10/100. 000, a śmiertelność zwykle nie przekracza 2%. W Polsce u ludzi rejestruje się rocznie około 40 przypadków bąblowicy, najczęściej wątroby, a w badaniach poubojowych bąblowicę wątroby znajduje się u 19% owiec i kóz oraz u 5% świń [4].

Pacjent. Bąblowica wątroby rozwija się w każdym wieku (1–75 lat), najczęściej w grupie wiekowej 30–50 lat i nieco częściej u kobiet. Kontakt z zarażonym psem sprzed kilku lub kilkunastu lat może sugerować bąblowicę, stąd częstsza zapadalność u ludzi przebywających na wsi. W Europie bąblowica występuje nierzadko u imigrantów z krajów endemicznych.

Patogeneza i objawy. U człowieka bąblowiec może rozwinąć się w każdym narządzie, najczęściej jest nim wątroba (około 70% przypadków) i płuca (około 20%), rzadziej mózg, nerki, śledziona, serce i kości. U człowieka torbiele bąblowca rozwijają się niejednakowo: 1/3 z nich rośnie wolno (1–5 mm/rok), blisko połowa w sposób umiarkowany (6–15 mm/rok), a 10% bardzo szybko (średnio 30 mm/rok); część torbieli nie rozwija się lub zanika spontanicznie. Torbiel bąblowcowa wątroby rozsuwa naczynia krwionośne, których gęsta sieć oplata pericystę. Natomiast drobne przewody żółciowe są wbudowywane do wnętrza torbieli; po ich uszkodzeniu dochodzi do zarażenia bakteryjnego wnętrza torbieli i niedrożności przewodów spowodowanej fragmentami pasożyta. Duże torbiele mogą wywierać znaczny ucisk na większe naczynia krwionośne. Po kilku lub kilkunastu latach torbiele tracą żywotność, odwarstwia się endocysta, ściana torbieli zapada się, torbiele ulęgają zarażeniu bakteryjnemu, wnętrze ich wypełniają masy martwicze. Są to t.zw. torbiele nieaktywne, degenerujące, które ulegają z czasem resorpcji lub zwapnieniu.

Znaczna część torbieli *E. granulosus,* zwłaszcza młodych, nie wywołuje objawów [5]; niekiedy przypadkowo stwierdza się całkowicie zwapniałe torbiele w wątrobie lub w śledzionie. Objawy bąblowicy zależą przede wszystkim od umiejscowienia pasożyta i liczby torbieli. Okres wylęgania objawów trwa od kilkunastu miesięcy do kilku lat. Początek choroby może być ostry np. w wyniku spontanicznego lub pourazowego pęknięcia torbieli mogą wystąpić objawy ostrego brzucha i wstrząsu anafilaktycznego. W wielu przypadkach rozwój choroby jest podstępny wśród tak niecharakterystycznych objawów jak uciskowe bóle nadbrzusza, rzadziej bóle jak w kolce żółciowej, wzdęcia i zaburzenia trawienia związane z zaburzeniami w wydzielaniu żółci. Rzadziej bąblowica przebiega wśród zespołu objawów charakterystycznych dla choroby nowotworowej, ropnia wątroby, nadciśnienia wrotnego, wtórnej marskości wątroby i zapalenia dróg żółciowych.

W niektórych przypadkach przedmiotowo stwierdza się bolesność i napięcie powłok pod prawym łukiem żebrowym, hepatomegalię i żółtaczkę.

Rozpoznanie. Podejrzenie o bąblowicę stawia się najczęściej stwierdzając w badaniu USG, niekiedy przypadkowo, kuliste lub owalne twory w miąższu wątroby. Potwierdza się rozpoznanie szczegółowym badaniem obrazowym i odczynami serologicznymi. Ostateczne rozpoznanie ustala się znajdując charakterystyczne haki lub protoskoleksy pasożyta w materiale biopsyjnym, operacyjnym lub pośmiertnym [6].

Badanie USG pozwala na wykrycie w wątrobie torbieli o średnicy > 1 cm. WHO klasyfikacje torbieli typuje od CL do CE1–CE5. Typ CL jest bardzo trudny do odróżnienia od torbieli prostej wątroby, zwykle < 5 cm średnicy, kulisty, bez wyraźnie zaznaczonych konturów ściany. Typy CE1–CE3 są typowe dla *E. granulosus,* zwykle > 5 cm średnicy, z wyraźną ścianą torbieli, zawierającą w środku piasek bąblowcowy, widoczny jako „płatki śniegu" (typ CE1) lub torbiele potomne ujawniające się jako „rozetki", „szprychy koła" lub „plaster miodu" (typ CE2) lub zawierające charakterystycznie oderwaną od ściany torbieli „tasiemkę" endocysty (typ CE3). Typy CE3 do CE5 należą do torbieli degenerujących. Typy CE4 i CE5 wypełnione masami hiperechogenicznymi w całości lub w części (typ CE4) mogą być trudne do odróżnienia od zmian litych w wątrobie; obecność zwapnień, najczęściej łukowatych na powierzchni torbieli (typ CE5) przemawia za *E. granulosus*. Komputerowa tomografia (TK) zwykle nie wnosi wiele dodatkowych elementów do różnicowania torbieli typów CL,CE1–CE3, ale może być pomocna w rozpoznawaniu typów CE4 i CE5. Badanie rezonansem magnetycznym uwidocznia dodatkowo zmiany w systemie naczyniowym. Badanie radiologiczne ujawnia obecność zwapnień, torbieli podprzeponowych i przebicie torbieli do jamy opłucnowej. Angiografia i scyntygrafia nie mają obecnie większego zastosowania w rozpoznawaniu torbieli bąblowcowych. Wsteczna cholangiografia endoskopowa jest wskazana przy żółtaczce zastoinowej i ewentualnym drenażu zaczopowanych dróg żółciowych [7].

Dodatkowe badania laboratoryjne mają niewielkie zastosowanie w potwierdzaniu bąblowicy. W części przypadków występuje umiarkowana eozynofilia (poniżej 1.000/μl) i hipergammaglobulinemia. W przypadkach cholestazy jest podwyższony poziom gamma-glutamylo-transferazy i transaminaz.

Wynik badania serologicznego w bąblowicy *E. granulosus* jest niepewny mimo stosowania różnych frakcji antygenów i technik laboratoryjnych. Techniki IgG Elisa, pośrednia hemaglutynacja, aglutynacja z lateksem, immunofluorescencja mają ograniczoną specyficzność. Z kolei wysoko specyficzne testy jak test precypitacji („arc 5"), wykrywanie przeciwciał IgG4 i IgE oraz immunobloting maja ograniczona czułość. Wyniki fałszywie dodatnie są nierzadkie w chorobach nowotworowych i autoimmunizacyjnych, w niektórych zarażeniach przywrami i tasiemcami. Wyniki fałszywie ujemne występują w torbielach starszych, nieaktywnych i zwapniałych. Interpretacja wyniku badania serologicznego najczęściej wymaga konsultacji ze specjalistycznym laboratorium serologicznym.

W przypadkach trudności w rozpoznaniu różnicowym torbieli bablowca i zmian niepasożytniczych wykonuje się biopsję diagnostyczną. Potwierdza ona obecność haków lub protoskoleksów pasożyta oraz antygenu 5, którego nie ma w zmianach niepasożytniczych [8,9]. Właściwie przeprowadzona biopsja cienko igłowa (poprzez miąższ wątroby, pod kontrolą USG i pod osłoną albendazolu) jest w miarę bezpieczna.

Leczenie. W bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. granulosus* są do wyboru 4 metody postępowania: zabieg chirurgiczny, terapeutyczne nakłucie torbieli (t.zw. PAIR), chemioterapia i obserwacja bez jakiejkolwiek interwencji („wait and observe"). Stąd też w każdym przypadku bąblowicy należy dokonać indywidualnego wyboru optymalnego postępowania wg zasad zalecanych przez WHO [10,11].

Zabieg chirurgiczny był przez wiele lat postępowaniem z wyboru w bąblowicy. Obecnie wskazania do zabiegu są ograniczone z uwagi na bliższe poznanie historii naturalnej bąblowca (nie każda torbiel wymaga interwencji) oraz wprowadzenie PAIR i chemioterapii. Nadal bezwzględnym wskazaniem do zabiegu są: torbiel duża i/lub położona tuż pod torebka wątroby (grożąca pęknięciem) oraz torbiel uciskająca duże naczynia (ryzyko nadciśnienia wrotnego) lub zamykająca przewody żółciowe (groźba połączenia z drogami żółciowymi, ich zaczopowanie lub zakażenie bakteryjne torbieli) [12]. Zabieg chirurgiczny, niezależnie od przeciwwskazań ze strony pacjenta, jest niewskazany przy torbielach małych, mnogich, położonych głęboko, degenerujących lub zwapniałych.

Istnieją 2 podstawowe metody postępowania chirurgicznego: radykalna i zachowawcza. Postępowanie radykalne polega na całkowitym usunięciu torbieli wraz z pericystą przez odpreparowanie jej z tkanki wątrobowej. Jest to zabieg czasochłonny o zwiększonym ryzyku operacyjnym i z możliwością śródoperacyjnego uszkodzenia torbieli i wywołania wstrząsu. Do zabiegu radykalnego należy również usunięcie segmentu wątroby wraz z torbielą położoną powierzchownie. Zabieg radykalny zmniejsza ryzyko nawrotów bąblowicy z torbieli potomnych zewnętrznych i skraca okres zdrowienia. Postępowanie zachowawcze polega na otwarciu torbieli i usunięciu pasożyta (endocysty) i zabezpieczeniu pozostałej jamy przez drenaż lub omentoplastykę. Zabieg jest krótszy w czasie, z mniejszym ryzykiem operacyjnym, ale nie wyklucza nawrotu bąblowicy i przedłuża okres zdrowienia związany z likwidacją pericysty. Dla uniknięcia wtórnej bąblowicy przed nacięciem („derufing") z niewielkiego wkłucia odsysa się płyn torbieli i zastępuje go na 15 minut środkiem pasożytobójczym, najczęściej 70–95% etanolem, 15–20% roztworem NaCl lub 0,5% roztworem cetrimidu. Wymienione środki są skuteczne i na ogół nie wywołują (w przeciwieństwie do formaliny) stwardnieniowego zapalenia dróg żółciowych (*sclerosis cholangitis*) w przypadku ich komunikacji z torbielą, która występuje w 20–25% przypadków bąblowicy.

Przy zabiegach radykalnych i zachowawczych wskazana jest chemioterapia przed operacją (np. albendazolem 10 mg/kg m.c./dobę przez 4 dni); zmniejsza ona napięcie ściany torbieli i redukuje inwazyjność protoskoleksów, a tym samym możliwość wtórnej bąblowicy. Po operacji, zwłaszcza o ile doszło do uszkodzenia torbieli i uwolnienia protoskoleksów do jamy otrzewnowej, wskazane jest zastosowanie chemioterapii albendazolem przez co najmniej miesiąc w dawce dziennej jak wyżej. Niektórzy zalecają dodatkowo podawanie prazykwantelu w dawce dziennej 15 mg/kg m.c. raz w tygodniu, zarówno przed jak i po zabiegu [13].

Przy usuwaniu bąblowców wątroby położonych powierzchownie stosowano technikę laparoskopową, ale nie została ona szerzej przyjęta głównie z uwagi na niebezpieczeństwo wtórnej bąblowicy związane z niemożnością odpowiedniego zabezpieczenia pola operacyjnego [14].

PAIR (***puncture+aspiration+injection+reaspiration***). Terapeutyczne nakłuwanie torbieli zostało wprowadzone pod koniec lat 80-tych [11]. Polega ono na nakłuciu torbieli poprzez miąższ wątroby pod nadzorem USG, aspiracji płynu bąblowcowego, wypełnienia torbieli płynem pasożytobójczym (najczęściej 95% etanolem) i jego reaspiracją po 15–20 minutach. Prewencyjna chemioterapia przed i po zabiegu jest wskazana podobnie jak w przypadku zabiegu chirurgicznego. PAIR jest wskazany u pacjentów, u których nie można wykonać zabiegu chirurgicznego z tych czy innych względów (torbiele mnogie, małe, położone głęboko, niedostateczne zaplecze operacyjne, pacjent nieoperacyjny), lub u których chemioterapia okazała się nieskuteczna. Przeciwwskazaniami do zabiegu są torbiele położone powierzchownie, blisko dużych naczyń, zawierające wewnątrz torbiele potomne, torbiele degenerujące lub zwapniałe oraz takie, które posiadają łączność z przewodami żółciowymi (przed podaniem środka pasożytobójczego obowiązuje badanie płynu bąblowcowego na obecność bilirubiny).

PAIR jest często stosowany w krajach endemicznych, w których zaplecze chirurgiczne jest niedostateczne, a liczba przypadków znaczna. Jest to postępowanie tanie, ale nie pozbawione ryzyka wstrząsu anafilaktycznego, wtórnej bąblowicy lub jej nawrotu. PAIR usuwa wraz z płynem bąblowcowym większą część antygenów i protoskoleksów, ale pozostawia zarówno pericystę jak i resztki endocysty, które są wolno resorbowane. Nadal przeważa pogląd, że stosowanie PAIR wymaga znacznego doświadczenia ze strony operatora.

Chemioterapia. Chemioterapia bąblowicy została wprowadzona w latach 80-tych dla pacjentów nieoperacyjnych i dla likwidacji torbieli małych, mnogich lub rozsianych w jamie otrzewnowej. Przeciwwskazaniami do chemioterapii są: pierwsze miesiące ciąży, znaczne uszkodzenie miąższu wątroby lub depresja szpiku kostnego oraz obecność torbieli mających łączność z drogami żółciowymi, zakażonych, degenerujących lub zwapniałych.

Stosuje się doustnie jeden z 2 leków grupy benzymidazolowej: albendazol lub mebendazol. Albendazol stosuje się w dawce dziennej 10–15 mg/kg m.c. przez co najmniej miesiąc; w torbielach mnogich leczenie przedłuża się do 3 miesięcy. Mebendazol podaje się w dawce dziennej 40–50 mg/kg m.c. podzielonej na 3 porcje, przez kolejne 3 miesiące. Skuteczność chemioterapii trudno przewidzieć; w 20–30% przypadków jest ona nieskuteczna; rzadko zdarza się, że torbiele zanikają w ciągu kilku tygodni, najczęściej ulęgają degeneracji, powoli zmniejszają się i znikają dopiero po kilkunastu miesiącach. Stąd też skuteczność chemioterapii ocenia się początkowo co 3 do 6 miesięcy, a później co 1–3 lat. W związku z wolną likwidacją torbieli wydaje się, że racjonalniej jest powtarzać leczenie miesięczne albendazolem kilkakrotnie w większych odstępach czasu (o ile zajdzie tego potrzeba) aniżeli prowadzić je w sposób

ciągły przez kilka miesięcy. Po stosowaniu chemioterapii częste są wznowy bąblowicy albo z niedostatecznie uszkodzonych protoskoleksów albo z nowych torbieli, które rozrastają się z chwilą likwidacji torbieli starszych.

Podawanie leków z grupy benzymidazoli może dawać takie objawy niepożądane jak neutropenię, toksyczne uszkodzenie wątroby z przejściowym wzrostem aminotransferaz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i wypadanie włosów. Z tych względów w czasie leczenia obowiązuje badanie kontrolne liczby leukocytów i płytek krwi oraz aminotransferaz co najmniej raz na 2 tygodnie. Tylko w nielicznych przypadkach objawy uboczne zmuszają do okresowego lub całkowitego odstawienia leku. U niektórych zwierząt leki te są embriotoksyczne i teratogenne stąd u ludzi nie podaje się ich w pierwszych miesiącach ciąży. Szerokie stosowanie chemioterapii na terenach endemicznych jest ograniczone przez znaczny koszt leków i potrzebę okresowych laboratoryjnych badań kontrolnych.

Bąblowica wielojamowa (Echinococcus multilocularis)

Określenie. Bąblowica wielojamowa (*alveolar echinococcosis*) jest wywołana przez stadium rozwojowe (metacestoda) *Echinococcus multilocularis.* Pasożyt krąży wśród gryzoni i lisów, rzadziej występuje u psów i kotów. Inwazja u człowieka charakteryzuje się naciekającym, podobnym do nowotworowego, wzrostem, najczęściej w wątrobie, z możliwością wystąpienia ognisk przerzutowych w płucach i w mózgu. Jest to choroba przewlekła, w stadium zaawansowanym ciężka z dużą śmiertelnością.

Pasożyt. *E. multilocularis* występuje jako tasiemiec w jelicie cienkim lisów, a w postaci metacestoda w wątrobie dzikich gryzoni. Niepokojącym zjawiskiem jest występowanie inwazji *E. multilocularis* u psów i kotów oraz ostatnio obserwowana penetracja lisów do środowisk zurbanizowanych [15]. Źródłem zarażenia dla gryzoni i przypadkowo człowieka są jaja tasiemca wydalane z kałem lisa, psa lub kota. W wątrobie z onkosfery zawartej w jaju rozwija się konglomerat małych, kilkumilimetrowych, nieregularnych pęcherzyków, zawierających protoskoleksy; u człowieka pęcherzyki te są zwykle jałowe.

E. multilocularis występuje na półkuli północnej. Duże ogniska inwazji u ludzi występują na Syberii, w Japonii i na Alasce oraz w centralnej Europie (Szwajcaria, Austria, południowe Niemcy, centralna Francja). W Polsce w latach 1990–1999 zarejestrowano 13 przypadków bąblowicy u ludzi, zwłaszcza w województwach północnych; odsetek zarażonych lisów na tych terenach dochodzi do 37%.

Pacjent. Bąblowica występuje w wieku 10–90 lat, najczęściej w grupie wiekowej 40–60 lat. Płeć nie ma wpływu na zapadalność. Pewne znaczenie ma fenotyp antygenu zgodności tkankowej (u nosicieli bąblowicy grupa HLA-DQB1*02 jest częstsza, a grupa HLA-DRB1*11 – rzadsza) [16]. Pacjent często pochodzi z województwa pomorskiego lub warmińsko-mazurskiego. Zawód lub hobby związane z leśnictwem, polowaniami, zbieraniem jagód i grzybów sprzyja zapadalności. Bąblowica *E. multilocularis* bywa rodzinna.

Patogeneza i objawy. W 98% przypadków bąblowica *E. multilocularis* rozwija się w wątrobie, najczęściej w prawym płacie, niekiedy blisko wnęki. Zdarza się, że pierwsze objawy występują z ognisk przerzutowych lub pierwotnych w mózgu lub w płucach. Okres wylęgania tej bąblowicy wynosi 10–15 lat. Z chwilą wykrycia bąblowiec mierzy od 1 cm (przesiewowe badania USG) do 10–15 cm (niektóre przypadki objawowe). Nieregularny w kształcie konglomerat niewielkich pęcherzyków, wypełnionych płynem zanurzony jest w gęstym łącznotkankowym podłożu. Brak wykształconej torebki łącznotkankowej wokół zmiany wywołanej przez *E. multilocularis.* Stąd też w miarę wzrostu pasożyta z długich niewidocznych wypustek naciekających sąsiednie tkanki powstają nowe pęcherzyki lub odległe przerzuty. W środku lub na obwodzie zmiany powstają ogniska martwicy i zwapnienia. W różnych stadiach swojego rozwoju bąblowiec może samoistnie zanikać.

Ostatnio wprowadzono miedzynarodową klasyfikacje zmian wywołanych przez *E. multilocularis* (PNM). Jest ona podobna do klasyfikacji nowotworowej z tym, że nie uwzględnia się wciągnięcia w proces chorobowy węzłów chłonnych, a ocenia stosunek zmian do głównych naczyń krwionośnych i dróg żółciowych. Zmiany położone obwodowo w jednym płacie w pewnej odległości od naczyń określa się jako (P1), położone centralnie blisko naczyń (P2), w dwóch płatach, położone centralnie i blisko wnęki lub żył wątrobowych (P3) lub jakiekolwiek zmiany wzdłuż dużych naczyń i dróg żółciowych (P4). N oznacza wciągnięcie w proces chorobowy sąsiednich narządów, a M obecność przerzutów. Kolejne stadia (I-IV) bąblowicy odpowiadają: I = P1; II = p2; IIIa = P3; IIIb= P4 lub P1-3 + N; IV = P4 + N lub P1--4 + M i ewentualnie + N. Klasyfikacja jest pomocna w określaniu zaawansowania inwazji, w rokowaniu, w wyborze postępowania leczniczego i w ocenie dynamiki zmian.

Bąblowica wielojamowa może mieć różnorodny przebieg i obraz kliniczny. Sugerują ją: „przypadkowo" stwierdzone zmiany ogniskowe w badaniu USG wątroby, objawy żółtaczki zastoinowej, hepatomegalii, postępującego zmęczenia, utraty masy ciała lub patologiczne wyniki prób wątrobowych. Przed wprowadzeniem chemioterapii w Niemczech (1960–1972) 70% pacjentów umierało w ciągu 5 lat od rozpoznania bąblowicy wielojamowej, a 94% nie przeżywało 10 lat. Obecnie w Szwajcarii tylko 6% pacjentów nie przeżywa 10 lat [17], po części dlatego, że zmiany wykrywa się wcześniej. Główną przyczyną zgonów były (i są) przewlekłe cholangitis, ropnie wątroby, wstrząs septyczny, nadciśnienie wrotne, marskość żółciowa i syndrom Budd-Chiariego.

Rozpoznanie. Wywiad chorobowy i objawy kliniczne pozwalają na podejrzewanie bąblowicy. Techniki obrazowe i badania serologiczne potwierdzają podejrzenie. Ostateczne rozpoznanie wymaga badania histopatologicznego i parazytologicznego.

Badania USG i TK wątroby wykrywają nieregularne zmiany o niejednorodnej gęstości, często hipodensyjne, nierzadko z ogniskami martwicy i blaszkowatymi ogniskami zwapnień w części centralnej lub na obrzeżu

zmian. Badanie TK wykrywa więcej szczegółów niż USG. Badanie rezonansu magnetycznego pozwala ocenić zmiany związane z wciągnięciem w proces chorobowy żyły wrotnej i żył wątrobowych. Cholangiografia klasyczna i cholangografia endoskopowa wsteczna lub przeskórna uwidaczniają typowe rozszerzenia dróg żółciowych, ich niedrożność lub przemieszczenie.

W badaniach dodatkowych często stwierdza się przyśpieszony odczyn opadania krwinek i hipergammmaglobulinemię, obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi, niską eozynofilię i wysokie wyniki prób wskazujących na cholestazę i cholangitis. W rozpoznaniu serologicznym najczęściej stosuje się testy Elisa z wyselekcjonowanymi antygenami Em2, Em2+ i Em18. Ich wartość diagnostyczna jest w granicach 90–100% i pozwala z dużym prawdopodobieństwem na serologiczne odróżnienie bąblowicy wielojamowej od jednojamowej [18].

Badanie biopsyjne zmian w wątrobie jest niewskazane z uwagi na możliwość spowodowania przerzutów. Jeżeli biopsja jest wykonana z innych wskazań, brak zmian typowych dla *E. multilocularis* nie wyklucza bąblowicy z uwagi na małą ilość materiału pobranego do badania. Badanie techniką PCR nie daje jeszcze wyników w pełni wiarygodnych. Ostateczne rozpoznanie inwazji *E. multilocularis* stawia się na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego na drodze operacyjnej lub w badaniu pośmiertnym. Stwierdza się wówczas typową strukturę nieregularnych, drobnych pęcherzyków PAS dodatnich (cecha wysoce charakterystyczna), znaczny odczyn tkanki łącznej i gdzieniegdzie ogniska martwicy. Zwykle nie znajduje się haków typowych dla *Echinococcus.*

Leczenie. Z uwagi na różnorodność obrazu i przebiegu klinicznego oraz wielorakość powikłań leczenie bąblowicy powinno przeprowadzać się w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych; dotyczy to również oddziałów chirurgicznych lub transplantacyjnych. Optymalnym leczeniem jest jak najwcześniejsza, odpowiednio rozległa resekcja zmian bąblowcowych (WHO). Z uwagi na delikatne niewidoczne wypustki pasożyta resekcji powinno dokonywać się dodając co najmniej 1 cm do widocznych zmian. Obecnie coraz częściej wykonuje się hemihepatoktomię lub rozległą resekcję 3 segmentów wątroby. Nawet po „radykalnej" resekcji obowiązuje stosowanie chemioterapii przez 2 kolejne lata. W przypadkach nieoperacyjnych lub niekompletnej resekcji zaleca się długotrwałą chemioterapię, niekiedy przez kilkanaście lat. W obecnej chwili nie ma możności wiarygodnej oceny czy po leczeniu pasożyt zachował inwazyjność. Obiecujące są wyniki badania przy pomocy tomografii rejestrującej emisję positronów 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) oceniające zużywanie glukozy przez tkanki pasożyta; sugerują one, że chemioterapia jest nietylko parazytostatyczna ale również parazytobójcza [19]. Nie mniej decyzja o odstawieniu chemioterapii jest zawsze ryzykowna [15,17]. Nie ma potrzeby podawania chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym, natomiast zabieg można przeprowadzić w każdym czasie u pacjenta leczonego zachowawczo o ile wystąpią po temu wskazania. Często powikłania bąblowicy wielojamowej wymagają paliatywnych zabiegów chirurgicznych np. udrażniania naczyń lub przewodów żółciowych, drenażu ognisk martwiczych lub ropni, likwidacji żylaków przełyku. Wskazania do przeszczepu wątroby, w przypadkach zmian rozległych, zlokalizowanych we wnęce wątroby, ale bez przerzutów do innych narządów, uległy ostatnio ograniczeniu z uwagi na znaczną częstość odrzutów transplantu, przerzutów i nawrotów bąblowicy oraz innych powikłań. We Francji na 21 pacjentów operowanych 6 nie przeżyło roku, a długość przeżycia pozostałych wynosiła od 6,5 do 11,5 lat po transplantacji [20].

Dzienne dawki albendazolu i mebendazolu są identyczne jak w bąblowicy jednojamowej. Podobnie obowiązują regularne kontrolne badania liczby leukocytów i poziomu aminotransferaz co najmniej raz na miesiąc. W przypadkach objawów ubocznych należy lek odstawić na 2 tygodnie lub przejść na podawanie drugiego preparatu. Albendazol wydaje się być nieco bardziej skuteczny w bąblowicy wielojamowej niż mebendazol. Ogólnie uważa się, że podobnie jak u zwierząt doświadczalnych, prazykwantel jest nieskuteczny w bąblowicy wielojamowej u ludzi. W przypadkach leczonych kliniczne badanie kontrolne powinno być przeprowadzane co 6 do 12 miesięcy, co najmniej przez 10 lat zanim pacjent zostanie uznany za wyleczonego. Badania nad wpływem immunostymulacji na przeżywalność *E. multilocularis* otwierają nowe perspektywy w leczeniu bąblowicy wielojamowej [21].

Ropień pełzakowy wątroby

Określenie. Ropień pełzakowy wątroby jest najczęstszym powikłaniem w pełzakowicy, wywołanej przez pierwotniaka, *Entamoeba histolytica.* Pełzakowica występuje dość często w rejonach tropikalnych; ropień rozwija się zwykle wolno w pewien czas po inwazji jelitowej. Nierozpoznany ropień może być przyczyną zgonu.

Pasożyt. *Entamoeba histolytica* jest pełzakiem, występującym w dwóch postaciach: trofozoitu, postaci wegetatywnej, czynnej, wywołującej owrzodzenia jelitowe i ropień wątrobowy oraz cysty, postaci przetrwalnikowej, służącej do przenoszenia zarażenia z jednego osobnika na drugiego. Morfologicznie identyczny gatunek *Entamoeba dispar* jest o wiele częstszy od *E. histolytica,* ale nie posiada własności patogennych. Człowiek jest podstawowym żywicielem *E. histolytica* i *E. dispar,* chociaż inwazje tymi pasożytami mogą występować u niektórych zwierząt doświadczalnych (gryzoni, kotów). Będąca źródłem zarażenia cysta *E. histolytica,* wydalana z kałem nosiciela, może przeżyć w wilgotnym środowisku zewnętrznym kilka tygodni lub miesięcy. Pełzakowica jest chorobą brudnych rąk, zanieczyszczonej wody i skażonego kałem pożywienia, głównie owoców i jarzyn spożywanych w stanie surowym.

Przyjmuje się, że na świecie około 500 milionów ludzi jest zarażonych *E. histolytica* lub 10-krotnie częstszą *E. dispar.* Spośród 40 milionów ludzi z objawami pełzakowicy (*E. histolytica*) rocznie umiera około 40.000. Najwyższą zapadalność na pełzakowicę obserwuje się w Ameryce Środkowej (Meksyk) i w północnej części Południowej Ameryki, w Afryce na południe od Sahary, w Indiach i w Indonezji. Pełzakowica może występować

epidemicznie w zakładach psychiatrycznych i w domach starców.

Pacjent. Pełzakowica może występować w każdym wieku, najczęściej w grupie wiekowej 20–40 lat. Ropień pełzakowy wątroby występuje wyraźnie częściej u mężczyzn, zwłaszcza u alkoholików i homoseksualistów. Do wyjątkowych należą przypadki zarażenia się w Polsce od osoby, która nabyła pełzakowicę w tropiku. Przyjmuje się, że 0,3% osób podróżujących do tropiku ulega zarażeniu *E. histolytica;* odsetek ten jest większy u imigrantów z terenów endemicznych.

Patogeneza i objawy. Ropień pełzakowy wątroby powstaje w wyniku przeniesienia pełzaka z owrzodzeń jelitowych do systemu krwionośnego i wątroby, rzadziej do mózgu i płuc. Proteolityczne działanie enzymów uwalnianych z trofozoitów *E. histolytica* trawi hepatocyty i w ten sposób powstaje mniejszy lub większy (5–15 cm) „ropień" z masami martwiczymi, z czasem otoczony warstwą przewlekłej ziarniny zapalnej oddzielającej ropień od warstwy uciśniętych hepatocytów. Początkowo ropień jest bakteryjnie jałowy, gdyż naczynia krwionośne i przewody żółciowe pozostają nienaruszone. Najczęściej powstaje jeden ropień w prawym płacie wątroby (65%), ale mogą być też ropnie mnogie występujące zwłaszcza u dzieci (16%).

Objawy ropnia pełzakowego wątroby występują najczęściej w 8–20 tygodni po powrocie z tropiku, ale mogą pojawiać się i w kilka-kilkanaście lat po powrocie. Gwałtownie występujące objawy najczęściej wiążą się z zakażeniem bakteryjnym ropnia i/lub jego pęknięciem do jamy opłucnowej (72%), przestrzeni podprzeponowej (14%), jamy otrzewnowej (10%), a rzadziej do worka osierdziowego, śródpiersia, przewodów żółciowych lub powłok brzusznych. Do tych objawów należą: gorączka, silne bóle brzucha w prawym podżebrzu, kaszel, nadmierne pocenie, wysoka leukocytoza (> 10.000/μl). Testy czynnościowe wątroby, a zwłaszcza fosfataza alkaliczna, bywają nieprawidłowe. Najczęściej nie stwierdza się żółtaczki i hiperbilirubinemii; wysoki poziom bilirubiny (>3,5 g/dL) i hipoalbuminemia (<2,0 g/dL) rokują niepomyślnie [22]. W innych mniej ostrych przypadkach występują niecharakterystyczne objawy ze strony prawego podżebrza, hepatomegalia, tkliwość uciskowa w prawym podżebrzu. Ropniom pełzakowym rzadko towarzyszy biegunka, a często nie ma jej nawet w wywiadzie. W przypadkach niepowikłanych, rozpoznanych i odpowiednio leczonych śmiertelność nie przekracza kilku procent przypadków; jest ona znacznie większa (do 20%) w przypadkach powikłań np. przebicie do jamy opłucnowej, przetok z jamy opłucnowej do drzewa oskrzelowego i w przypadku pełzakowicy worka osierdziowego, powstałej w wyniku przebicia ropnia z lewego płata wątroby.

Rozpoznanie. Ropień pełzakowy wątroby podejrzewa się u osób powracających z tropiku z dolegliwościami w prawym podżebrzu lub ze zmianami obrazowymi w wątrobie. Badanie obrazowe, najlepiej TK, potwierdza obecność kulistej, dobrze ograniczonej zmiany hipoechogenicznej, różnej wielkości, najczęściej pojedynczej. Badanie radiologiczne niekiedy wykrywa uniesienie prawej przepony i powikłania związane z przebiciem ropnia do klatki piersiowej. W rozpoznaniu różnicowym bierze się pod uwagę przede wszystkim ropień bakteryjny i bąblowicę wątroby. Tylko w przypadkach wątpliwych i naglących, niepopartych badaniem serologicznym, istnieją wskazania do nakłucia diagnostycznego ropnia. Charakterystyczna dla ropnia pełzakowego wątroby jest treść półpłynna koloru czekoladowego lub kremowego; w każdym przypadku treść poddaje się badaniu bakteriologicznemu. W bioptacie pełzaki stwierdza się rzadko, gdyż są one obecne raczej przy ścianie ropnia niż w jego zawartości.

Badanie kału na obecność trofozoitów lub cyst *E. histolytica/E. dispar* często wypada ujemnie biorąc pod uwagę czas, jaki minął od inwazji jelitowej. Obecność niepatogennej *E. dispar,* nierzadkiej w Polsce, może powodować trudności diagnostyczne. *E. histolytica* i *E. dispar* można różnicować przy użyciu technik isoenzymatycznych i molekularnych, nie zawsze dostępnych lub komercyjnych testów na obecność antygenów pasożyta w kale. Badanie serologiczne na obecność przeciwciał *E. histolytica* daje wynik dodatni w kilka tygodni po zarażeniu. Najczęściej stosuje się testy immunoenzymatyczne lub pośredniej hemaglutynacji (90–100% wyników dodatnich w ropniach pełzakowych, 75–90% w przypadkach pełzakowicy jelitowej i 5–50% w zarażeniach bezobjawowych). Inne testy jak dyfuzja w żelu agarowym i immunoelektroforeza są bardziej czułe, ale mniej specyficzne.

Leczenie. Większość ropni pełzakowych wątroby udaje się wyleczyć podając leki przeciwpełzakowe. Lekiem z wyboru jest metronidazol i inne pochodne nitroimidazolowe jak tinidazol, seknidazol i ornidazol. Leków tych nie stosuje się w pierwszym trymestrze ciąży. Metronidazol podaje się doustnie w jednorazowej dawce dziennej 2,4 g przez 2 dni; niektórzy wydłużają czas leczenia do 10 dni [22]. Chlorochina i dehydroemetyna są obecnie rzadziej stosowane w leczeniu ropni pełzakowych. Wskazaniem do nakłucia są ropnie znacznych rozmiarów, grożące pęknięciem lub usytuowane w lewym płacie, gorączka i bóle nie ustępujące po 3–5 dniach chemioterapii. Jama po ropniu pełzakowym resorbuje się wolno (6–12 miesięcy), stąd jej obecność w badaniu obrazowym krótko po leczeniu nie wymaga powtarzania kuracji. W ocenie skuteczności leczenia, poza ustąpieniem objawów, pomocne może być zanikanie w ciągu 6 tygodni specyficznych przeciwciał klasy IgM. Zabieg operacyjny jest wskazany po pęknięciu ropnia do jamy otrzewnowej w związku z potrzeba jej przepłukania oraz w niektórych przypadkach przebicia ropnia do klatki piersiowej.

Toksokaroza (zespół larwy wędrującej trzewnej – VLM)

Określenie. Toksokaroza jest inwazją, najczęściej wątroby, przez larwy glisty psiej lub kociej. Inwazje *Toxocara* są pospolite, ale najczęściej mało intensywne i bezobjawowe. Zespół larwy trzewnej wędrującej (VLM) stanowi jednostkę chorobową, występującą szczególnie często u dzieci, a cechującą się hepatomegalią, eozynofilią i hipergammaglobulinemią.

Pasożyt. Toksokaroza jest inwazja odzwierzęcą, wywołaną przez larwy glisty psiej (*Toxocara canis*) lub gli-

sty kociej (*T. cati*). W jajach pasożyta wydalanych z kałem zarażonego psa lub kota w ciągu kilku tygodni wykształca się inwazyjna larwa. Po przypadkowym połknięciu jaja przez człowieka larwy pasożyta nie dorastają do jelitowej postaci dorosłej, ale przez kilka lat w stanie anabiozy zatrzymują się w tkankach, głównie w wątrobie. Sporadycznie larwy mogą wędrować do innych narządów np. mózgu, gałki ocznej i mięśni. Larwy wędrujące mają długość około 0,5 mm.

W Polsce glistnica występuje często u psów (12–35%) i kotów (niekiedy pow. 40%), stąd środowisko zewnętrzne, przede wszystkim ziemia, zarówno na wsi jak i w mieście, są w znacznym stopniu skażone; niekiedy, aż 53% prób ziemi zawiera inwazyjne jaja glisty. Jaja glisty mogą zachować własności inwazyjne przez kilka lat. Źródłem zarażenia dla człowieka są jarzyny i owoce oraz ręce i przedmioty zanieczyszczone ziemią, zawierającą jaja pasożyta. Łatwość zarażenia i brak odporności sprawiają, że inwazje *Toxocara* są u ludzi pospolite; odczyny serologiczne w populacji są dodatnie od kilku do kilkunastu procent.

Pacjent. Zespół larwy trzewnej wędrującej, będący wyrazem intensywnej toksokarozy, występuje głównie u dzieci (najczęściej w wieku 2 lat). Toksokaroza narządu wzroku i zarażenia bezobjawowe są częste u młodzieży i osób dorosłych. Do grupy ryzyka należą osoby, mające kontakt z psem (szczeniakiem) lub kotem i środowiskiem zanieczyszczonym kałem tych zwierząt (podwórza i piaskownice). W szczególności narażone są dzieci wykazujące geofagię.

Patogeneza i objawy. Larwy glisty psiej lub kociej, antygenowo nader aktywne, wzbudzają silny odczyn ze strony żywiciela powodujący zatrzymanie larw w naczyniach krwionośnych przedkapilarnych i otoczenie ich naciekiem komórkowym. Z drugiej strony żywiciel z trudem likwiduje larwy z uwagi na ich grubą kutikulę, której powierzchnię cechuje znaczna zmienność i mimikra antygenowa. Stąd część larw przeżywa w organizmie człowieka ponad 10 lat i może przemieszczać się np. z wątroby do gałki ocznej lub mózgu, w którym odczyny komórkowe wokół żywych larw są nieznaczne. W skład nacieku wokół larwy lub fragmentów odrzuconej kutikuli w wątrobie wchodzą eozynofile, histiocyty, leukocyty i fibroblasty. Powstaje eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie wątroby o charakterze przewlekłym [23]. Ziarniniaki resorbują się z chwilą, kiedy larwie uda się z nich uwolnić i wędrować dalej lub tworzą po koło 6 miesiącach niewielką bliznę łącznotkanową wokół larw, które w nich giną [24].

Toksokarozę podejrzewa się u dzieci z wysoką eozynofilią i nieokreślonymi bólami brzucha. Objawy w toksokarozie należy traktować jako ostrą i/lub przewlekłą reakcję immunologiczną i zapalną na obecność alergenów i enzymów (proteaz) wydalanych lub wydzielanych przez larwy *Toxocara*. Stąd też w toksokarozie obserwuje się szerokie spectrum postaci klinicznych w zależności od gotowości do reakcji immunologicznych żywiciela, intensywności inwazji, powtarzanych ekspozycji na zarażenie oraz lokalizacji larw (neurotoksokaroza, toksokaroza narządu wzroku, toksokaroza układu mięśniowego, zespoły alergiczne towarzyszące toksokarozie). Lokalizacja larw *Toxocara* w wątrobie wywołuje objawy tylko w przypadkach inwazji intensywnych. Zespół larwy trzewnej wędrującej charakteryzuje się wysoką eozynofilią (ponad 1000/µl), leukocytozę (>10.000/µl), hepatomegalią i hipergammaglobulinemią. Zespołowi mogą towarzyszyć stany podgorączkowe, apatia, brak łaknienia (w przypadkach przewlekłych – niedobór wagi i wzrostu), nieokreślone bóle brzucha oraz odległe objawy alergiczne jak spastyczny nieżyt oskrzeli, przewlekła pokrzywka lub objawy neurologiczne jak ból głowy i zmiany w zachowaniu się. W inwazjach mniej intensywnych może występować niepełny zespół larwy trzewnej wędrującej (np. 2 z 4 zasadniczych objawów), wyrażone tylko niektóre z wymienionych objawów towarzyszących lub toksokaroza ukryta (*covered toxocarosis*) i bezobjawowa. Do powikłań toksokarozy należą: objawy ogniskowe, zapalenie mózgu lub opon mózgowych, toksokaroza gałki ocznej, zapalenie mięśnia sercowego eozynofilowe, przewlekające się stany spastyczne oskrzeli i myopatie.

Rozpoznanie. Podejrzenie zespołu larwy wędrującej trzewnej wynikające z wywiadu i objawów klinicznych potwierdza wysoka eozynofilia (w mniejszym stopniu leukocytoza i hipergammaglobulinemia) oraz wysokie wartości (miana lub gęstość optyczna – OD) odczynów serologicznych. W Wielkopolsce dodatnie odczyny serologiczne na obecność przeciwciał toksokarowych występują w 16% przypadków eozynofliii. Z drugiej strony w 55% dodatnich odczynów serologicznych nie ma eozynofilii. Można więc przyjąć, że wyrazem rozległości aktualnych zmian patologicznych jest eozynofilia, a odczyny serologiczne mogą wskazywać zarówno na czynną jak i dawniej przebytą toksokarozę. Wobec dość pospolitego występowania dodatnich odczynów serologicznych w populacji i ich niepełnej specyficzności (86%) sam dodatni wynik badania serologicznego nie decyduje o etiologii aktualnego schorzenia, którym może być np. włośnica, białaczka eozynofilową, schorzenie nowotworowe przebiegające z eozynofilią. W VLM eozynofilia przekracza 1.000/µl, a OD wartości >1.800. Wartości OD między 1.200 i 1.800 są obserwowane w niepełnych zespołach VLM lub w toksokarozie „ukrytej". Wartości OD poniżej 1.200 w teście ELISA z antygenem S/E wskazują najczęściej na dawno przebytą toksokarozę [25].

Leczenie. Wskazania do leczenia są dwojakie: kliniczne i prewencyjne. Lekiem z wyboru jest albendazol, podawany doustnie w dawce dziennej 10–15 mg/kg m.c. przez 5 dni; w przypadkach zespołu larwy wędrującej trzewnej leczenie zwykle powtarza się kilkakrotnie z przerwami co najmniej 2 tygodniowymi. Z uwagi na objawy uboczne obecnie rzadko stosuje się dietylkarbamazynę lub tiabendazol. Poza leczeniem parazytologicznym w zespole larwy wędrującej trzewnej stosuje się leczenie objawowe (np. leki antyhistaminowe, rozszerzające oskrzela, rzadziej kortykosteroidy). Ocena skuteczności leczenia jest trudna; za skutecznością przemawia wzrost eozynofilii obwodowej w pierwszym tygodniu po leczeniu, odpowiadający liczbie likwidowanych larw, a po pewnym czasie ustępowanie objawów klinicznych oraz eozynofilii, podwyższonego poziomu immunoglobulin klasy IgE i wysokich odczynów serologicznych. Z uwagi na możliwość wędrówki larw *Toxocara* do mó-

zgu i gałki ocznej należy w przypadkach bezobjawowych lub skąpo objawowych rozważyć jednorazowe zastosowanie kuracji albendazolem dla ewentualnego zmniejszenia ryzyka powikłań.

Przy ograniczonych możliwościach leczenia ważną staje się profilaktyka polegająca na regularnym odrobaczaniu psów (zwłaszcza suk i szczeniąt) i kotów w otoczeniu oraz na przestrzeganiu zasad higieny osobistej (mycie rąk) i higieny żywienia (mycie jarzyn i owoców).

Zespół larwy wędrującej trzewnej może być sporadycznie wywołany larwami innych gatunków nicieni np. *Lagochilascaris, Bayliascaris, Porrocaecum, Hexametra.*

Schistosomoza (bilharcjoza)

Określenie. Schistosomoza jest po malarii najpoważniejszą chorobą pasożytniczą w świecie. Zmiany w wątrobie (*Schistosoma mansoni* i *S. japonicum*) polegają na powstawaniu ziarniniaków wokół licznych jaj pasożyta prowadzących do marskości wątroby z wszystkimi jej następstwami.

Pasożyt. Spośród pięciu gatunków *Schistosoma* cztery wywołują zmiany w wątrobie: *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* i *S. intercalatum.* Najbardziej pospolite są dwa pierwsze gatunki, które zostaną omówione. Schistosomy przechodzą złożony cykl rozwojowy w ślimakach. Postać larwalna – cerkaria jest uwalniana ze ślimaka i pływając w zbiornikach słodkiej wody przez kilka godzin jest inwazyjna dla człowieka. Cerkarie wnikają do organizmu człowieka poprzez skórę i już jako schistosomule, dostają się do naczyń krwionośnych i osiedlają w dorzeczu żyły wrotnej, gdzie dojrzewają do postaci dorosłych. Dorosłe schistosomy bytują w żyle krezkowej dolnej, zaopatrującej jelito grube (*S. mansoni*) lub w żyłach krezkowych górnej i dolnej (*S. japonicum*). Większość jaj pasożyta rodzonych przez dorosłe schistosomy wraz z prądem krwi dostaje się do wątroby, rzadziej do innych narządów, a część po przebiciu się przez tkanki jelita jest wydalana z kałem na zewnątrz, stając się źródłem zarażenia dla kolejnych ślimaków.

Postacie dorosłe *Schistosoma* są cylindryczne, długości do 2 cm, cerkaria mierzy 1 mm, a owalne jaja 60x100–140 μm. Jedna samica *S. mansoni* płodzi około 250 jaj dziennie, a samica *S. japonicum* aż 3500 jaj dziennie. Schistosomy żyją średnio 3–5 lat. *S. mansoni* może występować u niektórych małp, psów i gryzoni. *S. japonicum* ma epidemiologicznie liczący się rezerwuar u wielu gatunków zwierząt domowych i dzikich.

Schistosoma mansoni występuje głównie w Afryce Północnej, Środkowej i Południowej, na Bliskim Wschodzie, na Karaibach i w północnej części Ameryki Południowej (w tym w Brazylii). *S. japonicum* występuje w Chinach, Indonezji, na Filipinach i w Tajlandii.

Pacjent. Schistosomoza występuje wyłącznie u osób, które powróciły z terenów endemicznych i mogły ulec zarażeniu kąpiąc się w lokalnych zbiornikach słodkowodnych. Najczęściej są to ludzie młodzi, mężczyźni. W Polsce rozpoznaje się sporadyczne przypadki schistosomozy; bywa ona nierzadka u imigrantów.

Patogeneza i objawy. Schistosomoza ma dwa stadia kliniczne: ostre związane z rozsiewem jaj i przewlekłe będące następstwem osiedlenia się jaj pasożyta w wątrobie. Natężenie zmian i objawów zależy od liczby jaj docierających do wątroby; jest ich znacznie więcej w inwazjach *S. japonicum.* Jaja *Schistosoma,* którym udaje się minąć filtr wątrobowy, mogą trafiać do wielu narządów wewnętrznych i są przyczyną np. karłowatości przysadkowej, porażenia poprzecznego rdzenia kręgowego. Jaja przenikające z żył krezkowych do światła jelita mogą powodować zmiany zapalne jelit, zwłaszcza grubego i biegunki; są to objawy przewlekłe, ale nie dominujące w schistosomozie.

Ostry okres schistosomozy powodowany jest gwałtowną reakcją immunologiczną na przenikające do wątroby jaja *Schistosoma.* Występuje ona zwykle w miesiąc po zarażeniu trwa przez pierwsze dwa tygodnie składania jaj wydzielających znaczne ilości proteaz i toksyn. Objawy mają charakter choroby posurowiczej z gorączką, poczuciem ciężkiej choroby, bólami mięśni i stawów, kaszlem, biegunką, hepatomegalią i wysoką eozynofilią. Po kilku tygodniach objawy ostrej schistosomozy znikają ale śmiertelność ostrej schistosomozy wywołanej przez *S. japonicum* (gorączka Katayama) sięga 25%. Przewlekłe objawy schistosomozy wynikają z codziennej inwazji wątroby przez setki jaj pasożyta; są one przyczyną tworzenia się ziarniniaków i bliznowacenia dokonanych zmian. Naciek wokół jaj pasożyta składa się z eozynofilii (do 50%), makrofagów, limfocytów, fibroblastów i komórek tucznych. Po około 2 tygodniach, z chwilą gdy zawarta w jaju larwa pasożyta (miracidum) ginie, stymulacja antygenowa ustaje i ziarniniaki ulegają inwolucji w blizny łącznotkankowe. Po kilku latach powstaje przedsinusoidalna marskość Symmersa i zespół objawów nadciśnienia wrotnego z wszystkimi jego konsekwencjami. Ponadto schistosomozie może towarzyszyć nefropatia wywołana odkładaniem się kompleksów immunologicznych; często występuje immunosupresja sprzyjająca zakażeniom Salmonella i wikłająca przebieg m.in. wirusowego hepatitis B i C.

Rozpoznanie. Schistosomozę podejrzewa się u „turysty" lub imigranta skarżącego się na dolegliwości ze strony wątroby i przewodu pokarmowego (biegunki). Rozpoznanie stawia się po stwierdzeniu jaj pasożyta w kale lub w bioptacie błony śluzowej jelita grubego. Obraz endoskopowy jelita grubego z naciekami zapalnymi wokół ubytków błony śluzowej i polipów nasuwa podejrzenie schistosomozy. Biopsja wątroby może nie trafić na ziarniniaka z jajami *Schistosoma.* Badania obrazowe wątroby i badania endoskopowe przełyku potwierdzają marskość. Badanie serologiczne bywa pomocne w rozpoznawaniu schistosomozy, ale testy są w Polsce na ogół niedostępne.

Leczenie. Lekiem z wyboru jest prazikwantel, podawany doustnie przez jeden dzień w 3 porcjach w ogólnej dawce dziennej 60 mg/kg m.c. Prazikwantel znacznie zmniejsza liczbę pasożytów dorosłych i produkowanych przez nie jaj (80–100%). Po skutecznym leczeniu w ciągu kilku lat poprawia się stan chorego o ile marskość nie była daleko zaawansowana.

Fascioloza

Określenie. Fascioloza jest choroba odzwierzęcą wywołaną przez motylicę wątrobową (*Fasciola hepatica*).

Fascioloza występuje w dwóch stadiach: ostrym – wędrówki pasożyta przez torebkę wątroby do przewodów żółciowych i przewlekłym – pobytu postaci dorosłych *Fasciola* w drogach żółciowych. W Polsce fascioloza występuje sporadycznie.

Pasożyt. Motylica wątrobowa należy do przywr; w postaci dojrzałej jest ona robakiem płaskim, o kształcie listkowatym, długości do 5 cm. Jaja motylicy, wydalane z kałem przez wiele gatunków zwłaszcza przeżuwaczy np. krów, rozwijają się dalej w złożonym cyklu rozwojowym u ślimaka. Zarażony ślimak po pewnym czasie wydala wolno pływające cerkarie, które po otorbieniu się stają się metacerkariami – postaciami inwazyjnymi dla zwierząt i człowieka. Metacerkarie są to kuliste „młode" przywry, średnicy około 1 mm i najczęściej otarbiają się na roślinach. W Azji i Afryce występuje podobny gatunek *Fasciola gigantica.* Przyjmuje się, ze łącznie w świecie zarażonych tymi dwoma motylicami jest 2,4 miliona ludzi.

W Polsce fascioloza występuje głównie u krów i owiec, inwazje motylicy u ludzi są sporadyczne. Natomiast fascioloza jest częsta np we Francji, gdzie do zarażenia dochodzi przez zjadanie surowej, zarażonej metacerkariami rzeżuchy.

Pacjent. Fascioloza występuje najczęściej u ludzi dorosłych. Nie ma określonych grup ryzyka poza tymi, którzy spożywają surowe sałatki z roślin lub żują trawy, które mogą posiadać metacerkarie. Metacarkarie mogą też być obecne na niektórych importowanych roślinach nieodpowiednio oczyszczonych lub umytych.

Patogeneza i objawy. Po spożyciu metacerkarii, młoda motylica przebija się poprzez ścianę jelita oraz torebkę wątroby i w poszukiwaniu przewodów żółciowych drąży w miąższu wątroby nieregularne kanały, często tworzące małe ogniska martwicy lub ropnie. Ten cykl wędrówki w wątrobie trwa ponad 6 tygodni. Po inwazji dróg żółciowych motylica zaczyna produkować jaja, wydalane wraz kałem. Drażniona wydalinami i wydzielinami pasożyta ściana przewodów żółciowych ulega procesowi zapalnemu i w krótkim czasie znacznemu pogrubieniu i zwłóknieniu. Postacie dorosłe motylicy żyją kilka lat. Okres wędrówki pasożyta cechuje się gorączką, hepatomegalią, eozynofilią i leukocytozą. W okresie przewlekłym dominują objawy ze strony dróg żółciowych.

Rozpoznanie. W okresie wędrówki pasożyta można podejrzewać motylicę na podstawie badania obrazowego wykazującego zaczynające się podtorebkowo ślady wędrówki pasożyta i małe rozsiane ropnie. Wówczas też stają się dodatnie odczyny serologiczne. Po 2–3 miesiącach można stwierdzić obrazowo lub endoskopowo niedrożność i pogrubienie niektórych większych przewodów żółciowych. Ostatecznie rozpoznanie potwierdza się znajdując w treści dwunastniczej lub w kale typowe duże jaja motylicy. Jaja *Fasciola* znajdowane jednorazowo w kale mogą być „tranzytowe" i pochodzić ze spożytej zarażonej motylicą wątroby [26].

Leczenie. Do niedawna leczenie fasciolozy było mało skuteczne (Bitionol). Obecnie stosuje się o wiele bardziej skuteczny triclabendazol w dawce 500 mg dziennie przez 2 dni [27].

Leiszmanioza trzewna

Określenie. Leiszmanioza trzewna jest jedna z nierzadko śmiertelnych form leiszmanioz. Jest ona wywołana wewnątrzkomórkowym pierwotniakiem blokującym układ siateczkowo-śródbłonkowy, głównie wątroby i śledziony. Choroba często przewlekła charakteryzuje się gorączka, hepatomegalią, limfadenopatią, niedokrwistością, leukopenią, trombocytopenią i postępującym wyniszczeniem.

Pasożyt. Leiszmanioza trzewna może być wywołana przez kilka gatunków *Leishmania: L. donovani* (Indie, Pakistan, Chiny, Afryka na południe od Sahary), *L. infantum* (kraje środkowego Wschodu, południowej Europy jak np. Hiszpania, Francja, Włochy oraz północnej Afryki i terenów położonych na południe od Sahary), *L. archibaldi* (Afryka Wschodnia), *L. Chagasi* (Ameryka Łacińska) oraz *L. tropica* (kilka przypadków w czasie wojny w Zatoce Perskiej).

Leiszmania występuje w dwóch postaciach. Jedna z nich to ruchliwy, posiadający wić promastigot, który rozwija się w jelicie przenosiciela moskita (*Phlebotomus, Lutzomyia*) i jest postacią inwazyjną dla człowieka. Niewielkich rozmiarów moskit atakuje człowieka w czasie dnia w pobliżu swych miejsc lęgowych (ciepłe i wilgotne nory gryzoni, kopalnie, zbiornice odpadków, wysypiska śmieci, szczeliny w ścianach domów). Rezerwuarami *Leishmania* mogą być psy (Chiny, Europa, Brazylia) lub gryzonie (Afryka). Drugą postacią to amastigot – forma wewnątrzkomórkowa, bezwiciowa, kulista, zaopatrzona w jądro z charakterystycznym kinetoplastem.

Ocenia się, że na świecie występuje rocznie około 400.000 nowych przypadków leiszmaniozy w tym 1.000--5.000 śmiertelnych. Leiszmanioza występuje przede wszystkim endemicznie, ale znane są epidemie leiszmaniozy trzewnej np. w Indiach, w Sudanie i w północno--wschodniej Brazylii.

Pacjent. Leiszmanioza występuje głównie u ludzi młodych. Są to osoby, które spędzały wakacje nad Morzem Śródziemnym, służyły w jednostkach wojskowych na Bliskim Wschodzie, brały udział w pracach terenowych w Indiach lub Sudanie. Okres wylęgania wynosi zwykle 2–6 miesięcy, ale może przedłużać się do 3 lat. U pacjentów z immunosupresją (zakażenie HIV, transplantacje) może dojść do aktywizacji przez wiele lat bezobjawowego zarażenia. Ocenia się, że 1–5% pacjentów z AIDS na południu Francji choruje również na leiszmaniozę trzewną. Człowiek może zarazić się nie tylko przez kontakt z kałem przenosiciela w czasie ukłucia, ale również przez przetoczenie zarażonej krwi, używanie niesterylnego sprzętu do wkłuć dożylnych (narkomani) oraz na drodze płciowej.

Patogeneza i objawy. Obraz kliniczny leiszmaniozy trzewnej zależy w dużej mierze od odporności i cech genetycznych człowieka. Na terenach endemicznych znaczna część populacji jest odporna na zarażenie. Odporność wyraża się w likwidacji postaci inwazyjnych – promastigota zanim wnikną one do makrofagów. Po wniknięciu do makrofagów pasożyt rozwija się w fagolyzozomach makrofagów i staje się „nietykalny" dla przeciwciał odpornościowych. Amastigota mnożą się w makrofagach i po pęknięciu ich przenoszą do innych ma-

krofagów lub komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego. Mało intensywne inwazje mogą być bezobjawowe, ale inwazje intensywne, u pacjentów nieodpornych, są nie tylko objawowe, ale nierzadko śmiertelne. U podłoża objawów leży blokada układu siateczkowo-śródbłonkowego wyładowanego pasożytami. Wokół zarażonych makrofagów w okresie zdrowienia powstają ziarniniaki z przewagą histiocytów. Śledziona znacznie powiększa się, staje się miękka; duża i twarda śledziona przemawia przeciwko leiszmaniozie. Podobnie wątroba powiększa się, prowadząc niekiedy do hepatitis z żółtaczką. Pojawia się limfadenopatia, gorączka, trombocytopenia prowadząca do rozległych krwawień, niedokrwistość, skóra ciemnieje (Kala-azar). Z czasem dochodzi do biegunek, hipoproteinemii, utraty masy ciała i wyniszczenia. Proces chorobowy jest na ogół przewlekły, ale niekiedy przebiega ostro. Narastające wyniszczenie chorego i dalsze obniżenie odporności prowadzi często do zapalenia płuc lub zapalenia ucha środkowego.

Rozpoznanie. Rozpoznanie ustala się znajdując makrofagi wypełnione typowymi formami amastigota (wielkość < 2 u, jądro z charakterystycznym kinetoplastem, wyraźnie widocznym po barwieniu Giemzą). Amastigota są widoczne w 60% bioptatów wątroby i w 98% bioptatów śledziony (biopsja śledziony w leiszmaniozie trzewnej obciążona jest dużym ryzykiem). Ujemny mikroskopowo materiał biopsyjny posiewa się na pożywkach sztucznych lub wstrzykuje chomikom; na wyniki hodowli *in vitro* lub *in vivo* trzeba czekać niekiedy kilka tygodni. Badania serologiczne są zwykle pozytywne, ale test śródskórny z leiszmaniną (próba Montenegro) w ostrym okresie choroby jest ujemny. Badania przy pomocy PCR są zwykle dodatnie.

Leczenie. Lekiem z wyboru w leszmanionie trzewnej są preparaty 5-wartościowego antymonu: stiboglukonat sodu (Pentostam) lub megluminian antymonu (Glucantine). Z uwagi na znaczną toksyczność leków i konieczność ich podawania dożylnego przez dłuższy czas (4 tygodnie) leczenie powinno być prowadzone w szpitalu. W przypadkach nietolerancji podaje się amfoterycynę B lub pentamidynę. Do leków o niepotwierdzonej w pełni skuteczności należą: ketokonazol, allopurinol i paromomycyna. Dla stymulacji układu odpornościowego podaje się szczepionkę BCG lub interferon gamma. Po leczeniu mogą występować hiperergiczna reakcja w postaci zapalenie skóry (post Kala Azar dermatitis) lub późne nawroty choroby.

Glistnica dróg żółciowych i wątroby

Określenie. Glistnica, wywołana przez glistę ludzka (*Ascaris lumbricoides*), jest parazytozą jelita cienkiego. Najczęstszym jej powikłaniem, obok niedrożności jelita, jest glistnica dróg żółciowych i wątroby [28]. W Polsce glistnica zdarza się sporadycznie, ale w tropiku jest częstą przyczyną hospitalizacji i zgonów.

Pasożyt. Glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*) jest jednym z większych nicieni pasożytniczych. Samica mierzy do 40 cm długości, a samiec do 30 cm. Jajo glisty ludzkiej jest wydalane z kałem osoby zarażonej ale staje się inwazyjne dopiero gdy wewnątrz niego rozwija się larwa; trwa to kilka tygodni. W skażonej ziemi jajo może zachować własności inwazyjne przez kilka lat. Po połknięciu jaja, larwa odbywa wędrówkę poprzez wątrobę i płuca i rozwija się do postaci dojrzałej po ponownym dostaniu się do jelita cienkiego. Dorosła glista żyje około rok.

Pacjent. Przyjmuje się, że 1/3 ludności świata zarażona jest glistą ludzką, stąd glistnica nierzadka jest u imigrantów. W Polsce glistnica występuje jeszcze lokalnie w niektórych nieskanalizowanych wsiach lub ogródkach działkowych, nawożonych kałem ludzkim. Głównym źródłem zarażenia są brudne ręce, zanieczyszczoną ziemia, nie myte jarzyny i owoce np. truskawki. Glistnica dróg żółciowych może wystąpić w każdym wieku, szczególnie jednak u dzieci i kobiet w średnim wieku, ale może zdarzyć się i w najmniej spodziewanych przypadkach np. u profesorów uniwersytetu.

Patogeneza i objawy. Glista ludzka ma skłonność do zbijania się w kłęby, wędrowania, (niekiedy jest ona wymiotowana) i do wnikania do niewielkich otworów. Przyczyną jej wędrówki może być gorączka, spożywanie ostrych pokarmów, niektórych leków, poszukiwanie partnera przez glisty samotne. Wszelkie choroby (przewlekłe cholangitis, cholecystektomia) i zabiegi (sfinkterotomia) mające wpływ na rozszerzenie się zwieracza Oddiego ułatwiają penetrację glisty do przewodu żółciowego wspólnego. Bardzo często glista wycofuje się z dróg żółciowych samoistnie, czasem – zwłaszcza przy intensywnej inwazji kilku glist – pasożyt zawędruje zbyt daleko i z drobnych przewodów żółciowych może wnikać do miąższu wątroby. Wówczas staje się ona przyczyną ropnia lub ropni wątroby. Glista w przewodach żółciowych zwykle nie przeżywa 2 tygodni.

Mało intensywna glistnica może być bezobjawowa; większa liczba pasożytów powoduje nieokreślone bóle brzucha, brak łaknienia, nudności, wymioty. Glistnicy dróg żółciowych zwykle towarzyszą gwałtowne objawy kolki żółciowej i wymiotów. Objawy ustępują po wycofaniu się samoistnym glisty z dróg żółciowych lub jej usunięciu. O ile to nie nastąpi po kilku dniach rozwija się ostre zapalenie dróg żółciowych, z bólami w podżebrzu, gorączką, żółtaczką, leukocytozą, wysokim poziomem bilirubiny, fosfatazy alkalicznej i fosfatazy alaninowej. Stan pacjentów pogarsza się, może wystąpić wstrząs endotoksyczny, spadek ciśnienia krwi i objawy kwasicy metabolicznej, prowadzące do zgonu (kilka procent przypadków). W przypadkach o mniej gwałtownym przebiegu występują objawy niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych lub nawracającego zapalenia dróg żółciowych, niekiedy z gorączka i wymiotami. Objawy ropnia wątroby na tle glistniczym zwykle są poprzedzone gwałtownym przebiegiem glistnicy. Jaja glisty ludzkiej lub fragmenty martwej glisty są często przyczyną powstawania kamieni w drogach żółciowych [29].

Rozpoznanie. Przez wiele lat wsteczna cholangiografia (ERCP) była podstawową techniką potwierdzającą obecność glist w drogach żółciowych (linijny ubytek cienia, lokalne poszerzenie przewodów żółciowych). Ostatnio jest ona zastępowana przez „real time" ultrasonografię, pozwalającą ocenić liczbę, ruchliwość pasożytów oraz stan przewodów żółciowych i ewentualnych powikłań wewnątrz wątrobowych. Badanie USG pozwala

również ocenić wycofywanie się glist lub ich nieruchomość sugerująca martwą glistę. Badanie kału na obecność jaj *Ascaris* często pomaga w rozpoznaniu, jakkolwiek nieobecność jaj nie wyklucza pojedynczej glisty w drogach żółciowych. Rozpoznanie glistnicy utrudnia fakt, że w 1/3 przypadków nie bierze się pod uwagę możliwości tej inwazji pasożytniczej.

Leczenie. Postępowanie terapeutyczne jest w zasadzie zachowawcze i polega na podawaniu dożylnym płynów, środków przeciwbólowych i rozkurczających, antybiotyków i anthelmintyków: albendazolu, mebendazolu, pyrantelu). O ile usunięcie glist z jelita cienkiego jest wskazane, o tyle podawanie leków przeciwpasożytniczych do dróg żółciowych budzi kontrowersje, gdyż może zmniejszać szansę spontanicznego wycofania się glisty. Wskazaniami do usunięcia pasożyta na drodze endoskopowej (1/3 przypadków) są: glistnica dystalnych odcinków przewodu żółciowego wspólnego, brak cofania objawów przy leczeniu zachowawczym, podejrzenie o obecność martwych glist, współistnienie kamicy żółciowej. Zabieg chirurgiczny jest wskazany w rzadkich przypadkach, kiedy interwencja endoskopowa zawodzi, np. w ropniach wątroby.

Rzadkie inwazje pasożytnicze dróg żółciowych i wątroby

Typowymi pasożytami dróg żółciowych są przywry rodzaju *Opisthorchis* i *Clonorchis. Clonorchis sinensis* występuje w Chinach i na Dalekim Wschodzie; *Opisthorchis viverrini* jest dość pospolity w Tajlandii, Laosie i Kambodży; *Opisthorchis felineus* zdarza się na Syberii i był niegdyś opisywany nad Zalewem Wiślanym. Źródłem zarażenia tymi przywrami są surowe ryby słodkowodne zawierające metacerkarie. Po ich spożyciu pasożyt dostaje się do drobnych obwodowych przewodów żółciowych, gdzie dorasta do postaci dojrzałej, żyjącej od kilku do kilkunastu lat. Obecność pasożyta wywołuje stany zapalne i pogrubienie, a z czasem zwłóknienie ściany przewodów. Najbardziej groźnym następstwem tych zmian jest rozwój cholangio-carcinoma. W intensywnych inwazjach występują: uczucie osłabienia, utrata masy ciała, dolegliwości bólowe w prawym podżebrzu, biegunka, rzadko żółtaczka. Inwazji zwykle towarzyszy eozynofilia i podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej. Badanie obrazowe wykazuje pogrubienie i rozszerzenie licznych drobnych przewodów żółciowych. Rozpoznanie stawia się na podstawie stwierdzenia charakterystycznych jaj pasożyta w treści dwunastniczej lub w kale. Leczenie prazykwantelem jest skuteczne.

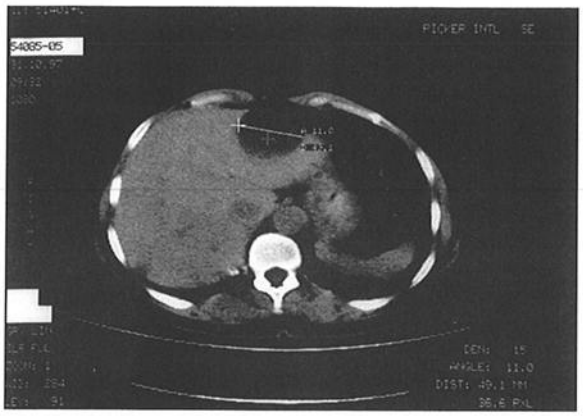
Wśród „turystów" i imigrantów z Azji może zdarzyć się inwazja nicienia rodzaju *Gnatostoma.* Człowiek zaraża się spożywając larwy tego pasożyta obecne w tkankach surowych ryb, węży, żab oraz pijąc niepewną wodę. Larwy *Gnatostoma,* wielkości do 2 cm, wędrują w tkance podskórnej, w mózgu, gałce ocznej, rdzeniu kręgowym, klatce piersiowej i w wątrobie. W tym ostatnim przypadku, obok objawów ze strony innych narządów, mogą wystąpić bóle brzucha, gorączka i wysoka eozynofilia. Rozpoznanie stawia się przez bezpośrednie stwierdzenie obecności pasożyta w oku lub w materiale biopsyjnym i pośrednio poprzez badania obrazowe i serologiczne. Leczenie albendazolem jest skuteczne.

Capillaria hepatica jest typowym pasożytem wątroby gryzoni na całym świecie, w tym i w Polsce. Sporadyczne przypadki inwazji zdarzają się u człowieka (opisanych jest około 30 przypadków) i wielu gatunków ssaków. Człowiek zaraża się przez kontakt z ziemia lub wodą zanieczyszczoną kałem gryzoni. W przyrodzie pasożyt częściej przenosi się przez kanibalizm niż drogą kałową. Nicień ten, w postaci dojrzałej długości 2–8 cm, pasożytuje w miąższu wątroby, ale żyje krótko – około 2 miesiące. Jaja pasożyta, składane do tkanki wątrobowej, powodują powstawanie ziarniniaków i ognisk nekrotycznych co w inwazjach intensywnych prowadzi do zwłóknienia wątroby, hepatosplenomegalii i wysokiej eozynofilii. Do dróg żółciowych i kału trafiają nieliczne jaja pasożyta. Rozpoznanie ustala się najczęściej badaniem materiału biopsyjnego miąższu wątroby. Brak skutecznego leczenia sprawia, że śmiertelność w rozpoznanych intensywnych inwazjach jest wysoka.

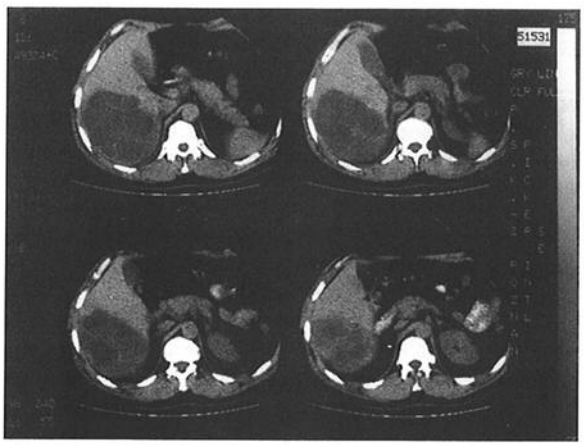
W niektórych inwazjach pasożytniczych przewodu pokarmowego np. w strongyloidozie, zmiany błony śluzowej mogą doprowadzić do obrzęku brodawki Vatera ze wszystkimi jego następstwami. Zaczopowanie przewodu żółciowego wspólnego może nastąpić w wyniku penetracji dróg żółciowych przez bardzo ruchliwe pojedyncze człony tasiemca *Taenia saginata.* W wyjątkowych przypadkach intensywnej strongyloidozy dochodzi do wnikania larw pasożyta do miąższu wątroby i ziarniniakowego zapalenia wątroby.

Wątroba w malarii, giardiozie i we włośnicy

Rozwój *Plasmodium* w stadium schizogonii przedkrwinkowej odbywa się w hepatocytach i po niej dopiero następuje schizogonia krwinkowa. W przypadku *P. falciparum* trwa to do 15 dni po zarażeniu; w inwazjach *P. vivax* i *P. ovale* okres pasożytowania w hepatocytach przedłuża się do wielu miesięcy poprzez tworzenie się t.zw. hypnozoitów. W obu wypadkach zniszczenie licznych hepatocytów po rozsadzeniu ich przez namnażające się wewnątrz nich merozoity nie pociąga za sobą konsekwencji klinicznych. W intensywnej malarii zarażone erytrocyty są bardzo liczne w naczyniach zatokowych wątroby, a fragmenty pasożyta i zniszczonych krwinek, łącznie z pigmentem składającym się głównie z hemofuscyny, wypełniają komórki Kupfera i makrofagi. Pigment wolno ulega rozkładowi i jest świadectwem przebytej malarii jeszcze długi czas po zarażeniu. U osób przebywających na terenach hipermalarycznych może rozwinąć się nadreaktywna splenomegalia i hepatomegalia. Jest to prawdopodobnie wynik nieprawidłowej reakcji immunologicznej; wielkość śledziony (indeks śledzionowy) była przez długi czas miarą przewlekłej malarii. Konsekwencje kliniczne hepatomegalii są nieznaczne. Leki stosowane w malarii są w znacznej części hepatotoksyczne i mogą doprowadzać do zaburzeń czynności hepatocytów ale nie pociąga to za sobą znacznych zmian morfologicznych. Występująca niekiedy hiperbilirubinemia i żółtaczka mają najczęściej tło hemolityczne, podobnie jak niedokrwistość. Najpoważniejsze zmiany w wątrobie występują w ciężkiej malarii złośli-



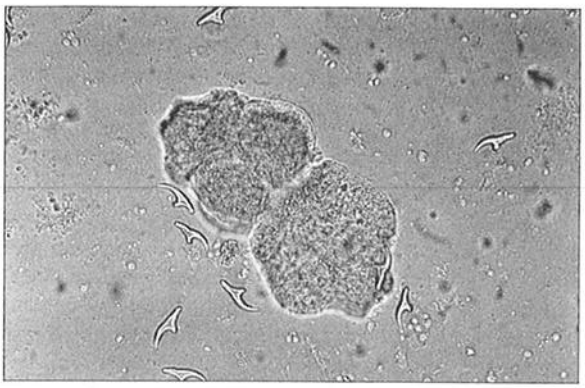
Rycina 1. Niepasożytnicza torbiel prosta wątroby w TK (J. Stefaniak) (54885)



Rycina 2. Torbiel Echinococcus granulosus z torbielami potomnymi (51531) wewnątrz w TK (J. Stefaniak)

wej, wywołanej przez *P. falciparum,* w której dochodzi do zwolnienia przepływu krwi przez wątrobę, niedotlenienia większości narządów wewnętrznych, hipoglikemii i kwasicy mleczanowej; znajduje to wyraz w martwicy śródzrazikowej wątroby. O ile pacjent przeżyje malarię zmiany cofają się bez przechodzenia w marskość. Stąd też nie ma dowodu na to, że przebyta malaria zostawia dłużej trwające upośledzenie stanu zdrowia ze strony wątroby [30].

Giardioza występuje w Polsce dość często nie tylko u dzieci, ale również u dorosłych. *Giardia intestinalis* pasożytująca w dwunastnicy i w jelicie cienkim może wnikać do dróg żółciowych i pęcherzyka (*de facto* została tam zaobserwowana po raz pierwszy przez Dr Duszana Lambla w Szpitalu Świętego Ducha w Warszawie w połowie XIX stulecia). Penetracja przewodu wspólnego przez pasożyta wiąże się – podobnie jak w glistnicy – z dysfunkcją brodawki Vatera i/lub nienaturalnym rozszerzeniem zwieracza Oddiego. Przemawia za tym fakt, że w giardiozie hepatopatia występuje najczęściej u kobiet starszych z obciążonym wywiadem pęcherzykowym. Należy tu podkreślić, że zmiany ze strony trzustki (*pancreatitis lambliosa latens* wg Grotta) dają dolegliwości kliniczne częściej i bardziej dotkliwe jak hepatopatia. W każdym przypadku przewlekającej się hepatopatii lub



Rycina 3. Protoskoleksy i haki Echinococcus granulosus w materiale biopsyjnym 400x (J. Stefaniak)

pancreatopatii, zwłaszcza u kobiet, wskazane jest badanie treści dwunastniczej lub kału na obecność *Giardia.*

We włośnicy hipoalbuminemia i zaburzenia enzymatyczne są wynikiem uszkodzenia układu mięśniowego. Zmiany w wątrobie w postaci hepatomegalii i podwyższenia niektórych enzymów mogą być następstwem ciężkiej gorączkowej choroby oraz znacznych zmian związanych z uszkodzeniem tkanki mięśniowej.

Piśmiennictwo:

1. Stark ME, Herrington DA, Hillyer GV et al: An international traveler with fever, abdominal pain, eosinophilia, and a liver lesion. Gastroenterology, 1993; 105: 1900-1908
2. Scott JC, Stefaniak J, Pawlowski ZS et al: Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of Echinococcus granulosus. Parasitology, 1997; 114: 37-43
3. Kędra AH, Świderski Z, Tkach VV et al: Genetic analysis of Echinococcus granulosus from humans and pigs in Poland, Slovakia and Ukraine. A multicenter study. Acta Parasitol, 2000; 44: 248-254
4. Pawłowski ZS: Bąblowica u ludzi w świecie i w Polsce. Wprowadzenie do sesji nt echinokokkozy. Wiad Parazytol, 1999; 45: 211-215
5. Frider B, Larrieu E, Odriozola M: Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. J Hepatol, 1999; 30: 228-231
6. Pawłowski ZS: Critical points in the clinical management of cystic echinococcosis. A revised review. In Compendium on cystic echinococcosis in Africa and middle eastern countries with special reference to Morocco. (FA Andersen et al:, ed.). Birgham Young University, Provo UT, 1997; 119-135
7. Von Sinner WN: Imaging of cystic echinococcosis. Acta Tropica, 1997; 67: 67-89
8. Stefaniak J, Lemke A: Clinical aspects of the hepatic cystic echinococcosis. Differential diagnosis of Echinococcus cysts in the liver by ultrasonography and fine needle aspiration biopsy. Hepatologia Polska, 1995; 2: 33-38
9. Paul M, Stefaniak J: Detection of specific Echinococcus granulosus antigen 5 in liver cyst bioptate from human patients. Acta Tropica, 1997; 64: 65-77
10. Pawłowski ZS: Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia bąblowicy. Wiad Parazytol, 1999; 45: 217-223
11. World Health Organisation Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bull WHO, 1996; 74: 231-242

12. Lewall DB, Nyak P: Hydatid cysts of the liver: two cautionary signs. B J Radiol, 1998; 71: 37-41
13. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B et al: Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by Echinococcus granulosus. Trop Med Intern Health, 1998; 3: 462-466
14. Abu Zeid M, El-Eibiedy G, Abu-El-Einien A et al: Surgical treatment of hepatic hydatid cysts. Hepato-Gastroenterol, 1998; 45: 1802-1806
15. Ammann RW, Fleiner Hoffmann A, J Eckert et al: Schweizerische Studie fuer Chemotherapie der alveolaeren Echinokokkose - Rueckblick auf ein 20 jaehriges klinisches Forschungsprojekt. Schweiz Med Wochenschr, 1999; 129: 323-332
16. Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P et al: HLA and alveolar echinococcosis. Tissue Antigens, 1998; 52: 124-129
17. Ammann RW, Eckert J: Cestodes. Echinococcus. Gastroenterology Clinics of North America, 1996; 25: 655-689
18. Ito A, Ma Liang, Paul M et al: Evaluation of Em18-, Em16- Antigen B-Western Blots, Em2plus- ELISA and four other tests for differential serodiagnosis of alveolar and cystic echinococcosis patients in Poland. Parasitology International, 1998; 47: 95-99
19. Reuter S, Schirrmeister H, Kratyer W et al: Pericystic metabolic activity in alveolar echinococcosis: assessment and follow-up by Positron Emission Tomography. Clin Infect Dis, 1999; 29: 1157-1163
20. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I et al: Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients. Hepatology, 1999; 30: 857-864
21. Vuitton DA: New trends in the treatment of echinococcosis. Helminthologia, 1999; 36: 167-170
22. Sharma MP, Dasarathy S, Verma N et al: Prognostic markers in amebic liver abscess: a prospective study. Am J Gastroenterol, 1996; 91: 2584-2588
23. Overgaauw PAM: Aspects of Toxocara epidemiology: human toxocarosis. Critical Rev Microbiol, 1997; 23: 215-231
24. Kayes SG: Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. Chem Immunol Basel Karger, 1997; 66: 99-124
25. Łużna-Lyskov A, Andrzejewska I, Lesicka U et al: Clinical interpretation of eosinophilia and ELISA values (OD) in toxocarosis. Acta Parasitol, 2000; 45: 35-39
26. Han JK, Choi BI, Cho JM et al: Radiological findings of human fascioliasis. Abdom Imaging, 1993; 18: 261-264
27. Lopez-Velez R, Dominguez-Castellano A, Garron C: Successful treatment of human fascioliasis with triclabendazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999; 18: 525-526
28. Pawłowski ZS, Davis A: Morbidity and mortality in ascariasis. W Ascariasis and its prevention and control (Crompton DWT, Nesheim MC, Pawlowski ZS, ed.) Taylor & Francis, Londyn, 1989; 71-86
29. Sandoul F, Haffar S, Zada MZ et al: Pancreatic-biliary ascariasis: experience of 300 cases. Am J Gastroenterol, 1997; 92: 2264-2267
30. Cook GC: Malaria in the liver. Postgrad Med J, 1994; 780-784

Nadciśnienie wrotne – postęp w leczeniu powikłań

Bogdan Michałowicz, Jacek Pawlak, Piotr Małkowski, Tadeusz Wróblewski

Wstęp

Nadciśnienie wrotne nie jest ani jednostką chorobową, ani jednolitym pod względem etiologii zespołem. Wzrost ciśnienia w układzie wrotnym bywa spowodowany różnymi przyczynami i powstaje w różnym patomechanizmie. Objawy nadciśnienia wrotnego są więc następstwami patologii stanowiącej z kolei następstwo innej patologii. Sam fakt podwyższonego ciśnienia krwi w układzie wrotnej może nie byłby niepokojący, gdyby nie jego groźne dla życia następstwa, wymagające intensywnego leczenia. Przez długie lata leczenie to w olbrzymiej większości przypadków było objawowe i miało na celu albo bezpośrednie oddziaływanie na na zmiany patologiczne powstające w następstwie nadciśnienia wrotnego, albo na łagodzenie tych zmian przez odbarczenie układu wrotnego. Dopiero od niedawna najczęstsza przyczyna nadciśnienia, marskość wątroby, może być leczona przeszczepieniem.

Postęp w dziedzinie leczenia nadciśnienia wrotnego i jego powikłań wyznaczany jest przez wprowadzanie kolejnych nowych metod diagnostycznych i nowych sposobów leczenia. Kolejne „kamienie milowe" w dziedzinie diagnostyki to:

- splenoportografia (lata 50-te), umożliwiająca zakontrastowanie żył układu wrotnego i różnicowanie pomiędzy wewnątrzwątrobowym i przedwątrobowym blokiem przepływu;
- opracowanie techniki cewnikowania żył wątrobowych (lata 60-te), umożliwiającej pomiar gradientu ciśnień między układem wrotnym i żyłami wątrobowymi oraz badanie radiologiczne żył wątrobowych;
- stopniowe udoskonalanie aparatury rentgenowskiej, pozwalające na zastosowanie techniki uwidaczniania żył układu wrotnego w późnej fazie arteriografii trzewnej;
- upowszechnienie, w latach 70-tych, giętkich wzierników, pozwalających na stwierdzenie obecności żylaków przełyku i ocenę ich wielkości oraz na wykrycie towarzyszących zmian patologicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego; podczas czynnego krwotoku wziernikowanie pozwoliło na dokładne określenie źródła krwawienia;
- wprowadzenie nowych technik tomografii komputerowej (spiralna TK, angio-TK) umożliwiających ocenę morfologii układu naczyniowego wątroby;
- zastosowanie ultrasonografii z wykorzystaniem efektu Dopplera do badania przepływów naczyniowych w układzie wrotnym, umożliwiające nieinwazyjną diagnostykę hemodynamiki w układzie wrotnym, tętniczym i w żyłach wątrobowych.

Istotne etapy w dziedzinie leczenia, to:

- wprowadzenie w latach 40-tych żylnych zespoleń wrotno-układowych, stanowiących przez wiele lat podstawową metodę odbarczania nadciśnienia wrotnego;
- zastosowanie w latach 70-tych fibroskopu do endoskopowej sklerotyzacji żylaków przełyku; metoda ta pozwoliła na profilaktykę nawrotu krwotoku z żylaków przełyku u chorych znajdujących się poza zasięgiem możliwości leczenia chirurgicznego, a następnie została uznana za najskuteczniejszy sposób tamowania czynnego krwotoku z żylaków;
- opracowanie na przełomie lat 70-tych i 80-tych nowych technik operacji typu „non-shunt" jako alternatywnego sposobu postępowania leczniczego;
- upowszechnienie w latach 80-tych przeszczepiania wątroby jako metody leczenia przewlekłych chorób wątroby, powodujących nadciśnienie wrotne; transplantacja, w odróżnieniu od metod polegających na leczeniu objawowym, dała możliwość leczenia przyczyny nadciśnienia wrotnego;
- wprowadzenie do praktyki klinicznej na początku lat 90-tych metody nieoperacyjnego wytwarzania odbarczających wewnątrzwątrobowych zespoleń wrotno-układowych (TIPS); zespolenia te, powodujące skutki podobne do zespoleń chirurgicznych, pozwalają na uniknięcie ryzyka związanego z dużą operacją i mogą być wykonywane nawet u chorych z bardzo zaawansowaną marskością.

Podczas ostatnich kilku lat nie dokonały się w leczeniu nadciśnienia wrotnego i jego powikłań żadne radykalne zmiany: nie wynaleziono nowej metody diagnostycznej ani nie wprowadzono nowego sposobu leczenia. Nie oznacza to jednak, że nic się w tej dziedzinie nie zmienia. Coraz szersze stosowanie uprzednio wynalezionych technik diagnostycznych umożliwiło rozpoznawanie w coraz większym zakresie patologii uznawanych dawniej za bardzo rzadkie i trudne do wykrycia. Doświadczenie nabyte w trakcie stosowania różnych metod leczniczych zmodyfikowało wskazania do stosowania tych metod i w wielu przypadkach zmieniło pogląd na ich skuteczność.

Zakrzepica wrotna

Zarówno splenoportografia, jak i arteriografia trzewna z fazą żylną umożliwiały stwierdzenie niedrożności żyły wrotnej lub któregoś z jej dużych dopływów.

Tzw. blok przedwątrobowy był w większości przypadków spowodowany zejściem przebytej zakrzepicy żylnej. Świeża zakrzepica, w swojej ostrej czy podostrej postaci, rozpoznawana była czasem przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego lub znajdowana na stole sekcyjnym jako przyczyna zgonu pacjenta. Dopiero wprowadzenie dopplerowskiej ultrasonografii i udoskonalenie techniki tomografii komputerowej umożliwiło wczesne rozpoznawanie tej patologii [1–4]. Ostatnie lata przyniosły wyraźny wzrost liczby rozpoznań zakrzepicy układu wrotnego, co oznacza stworzenie szansy uratowania wielu chorych, którzy bez wczesnego rozpoznania choroby i bez natychmiastowego leczenia nie rokowaliby wyleczenia. Choć w wielu przypadkach wcześnie przeprowadzone leczenie trombolityczne może prowadzić do całkowitego udrożnienia układu wrotnego, to jednak często efekt leczenia jest niepełny i prowadzi do rozwinięcia się mniej lub bardziej nasilonego zespołu nadciśnienia wrotnego [5].

Powszechnie wiadomo, że jednym ze stanów predysponujących do zakrzepicy wrotnej jest marskość wątroby [1,4,6]. Rozpoznanie tzw. „podwójnego bloku" w mechanizmie powstawania nadciśnienia wrotnego jest znane od dawna, jednak dopiero w ostatnich latach rutynowe okresowe wykonywanie badań dopplerowskiech pozwoliło na wykrywanie świeżej zakrzepicy u chorych leczonych z powodu marskości. Jest to niezwykle ważne przy kwalifikacji chorych do różnego typu odbarczeń układu wrotnego oraz do przeszczepienia wątroby. Niejednokrotnie zdarza się, że do zakrzepicy dochodzi już w okresie oczekiwania biorcy na przeszczep i wykonane tuż przed rozpoczęciem przeszczepienia badanie chroni chirurgów przed trudną sytuacją, kiedy to w trakcie operacji okazuje się, że przeszczepienie nie może być wykonane, lub wymaga zastosowania skomplikowanej techniki rekonstrukcji żyły wrotnej.

Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari) uchodzi do dziś za rzadką patologię. O ile w przypadkach podostrego przebiegu rozpoznanie to udawało się po pewnym czasie ustalić, o tyle w przypadkach ostrej pełnej zakrzepicy wszystkich żył wątrobowych chorzy najczęściej ginęli bez przyżyciowo ustalonego rozpoznania. Obecnie wprawny ultrasonografista potrafi nawet u chorego z masywnym wodobrzuszem stwierdzić niedrożność żył wątrobowych, zaś spiralna tomografia komputerowa uwidacznia zakrzepicę oraz typowy dla tej patologii obraz miąższu wątroby [7]. Dzięki temu z roku na rok wzrasta częstość rozpoznawania zespołu Budd-Chiari, stwarzając szansę skutecznego leczenia [8].

Przetoki tętniczo-żylne w zakresie układu wrotnego o różnej etiologii (jatrogenne, wrodzone, pourazowe, samoistne itp. [9–12]) uważane były za wielką rzadkość, zaś ich rola w powstawaniu nadciśnienia wrotnego była często kwestionowana. Obecnie rozpoznanie nieprawidłowego przecieku tętniczo-żylnego podczas badania dopplerowskiego nie przedstawia większych trudności, zaś technicznie dobra arteriografia potrafi precyzyjnie określić ich lokalizację [12,13]. O ile tzw. nadciśnienie hiperkinetyczne spowodowane nadmiernym napływem krwi tętniczej do układu wrotnego [9,10] jest nadal zjawiskiem rzadkim, o tyle wykrycie przetoki tętniczo-żylnej u chorych z nadciśnieniem wrotnym spowodowanym marskością wątroby (często jest to przetoka w obrębie rozwijającego się w marskiej wątrobie nowotworu [11]) zdarza się coraz częściej. Ma to istotne znaczenie w planowaniu leczenia, gdyż w przypadku istniejącej przetoki wykonanie zespolenia odbarczającego może przynieść fatalne skutki, podobnie, jak próba chemioembolizacji pierwotnego nowotworu wątroby.

Żylaki przełyku

Żylaki przełyku (którym często towarzyszą trudniejsze do rozpoznania żylaki żołądka) są najczęstszym i najbardziej zagrażającym życiu następstwem nadciśnienia w układzie wrotnym. Jednocześnie, z klinicznego punktu widzenia, stanowią one podstawowy objaw nadciśnienia wrotnego, patognomoniczny dla tej patologii – u wielu chorych wystąpienie krwotoku lub tylko stwierdzenie obecności żylaków przy okazji wykonywanej z różnych wskazań endoskopii jest pierwszą oznaką nie ujawnionej uprzednio choroby. Choć istnieją doniesienia o istnieniu tzw. spontanicznych żylaków przełyku, to praktycznie można uznać, że stwierdzenie obecności żylaków przełyku jest równoznaczne z rozpoznaniem nadciśnienia wrotnego [14,15].

Krwotok z żylaków przełyku jest od dawna uznany za najcięższe i najgroźniejsze powikłanie nadciśnienia wrotnego. Pomimo niewątpliwego postępu w rozpoznawaniu i leczeniu tego dramatycznego powikłania, ciągle powraca w literaturze informacja o śmiertelności sięgającej 50% [14,15]. Niezależnie od tego, czy odsetek ten dotyczy wszystkich chorych krwawiących, czy tylko tych, u których nie zdążono wdrożyć właściwego leczenia, zagrożenie życia w przypadku każdego wystąpienia krwotoku z żylaków przełyku należy uznać za bardzo poważne. Nawet w grupie chorych, u których wdrożono bez opóźnienia właściwe leczenie, dochodzi czasem do zgonu, jeżeli nie z powodu wykrwawienia, to z powodu występującej po krwotoku niewydolności wątroby. Dla strategii postępowania z chorymi z żylakami przełyku istotne znaczenie mają dane, mówiące, że: spośród wszystkich chorych ze stwierdzonymi żylakami przełyku u 30% wystąpi krwotok, a 70% nie będzie nigdy krwawiło oraz, że każdy chory który przeżył pierwszy krwotok, zakrwawi ponownie w ciągu najbliższych kilku miesięcy, jeżeli nie tygodni [14].

Chorzy, którzy dotychczas nie krwawili czyli profilaktyka krwotoku.

Pomimo dużego zasobu wiedzy i doświadczenia z zakresu patologii nadciśnienia wrotnego, nie udało się dotychczas jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie: dlaczego żylaki przełyku krwawią? Co za tym idzie, próby wypracowania systemu diagnostycznego pozwalającego na przewidzenie wystąpienia krwotoku, dotychczas nie doprowadziły do zadowalających rezultatów. Zapoczątkowane przez Palmera (1951) pomiary ciśnienia w żylakach, kontynuowane następnie przez innych badaczy przy użyciu różnych technik, nie doprowadziły do ustalenia zależności między ciśnieniem wewnątrzylakowym (czy ciśnieniem w układzie wrotnym w ogóle) a gotowością do krwotoku. W latach 80-tych, korzystając z no-

wych możliwości technicznych, podjęto ponownie badania ciśnień w żylakach przełyku zarówno metodami bezpośrednimi, jak i pośrednimi. Jednak i te udoskonalone pomiary potwierdziły jedynie dawne ustalenia [16].

Udoskonalenie techniczne aparatury endoskopowej, a zwłaszcza łatwość uzyskiwania zapisów obrazu, umożliwiły śledzenie ewolucji żylaków w powtarzanych badaniach i przewidywanie na jej podstawie możliwości wystąpienie krwotoku. Doświadczony endoskopista potrafi ocenić, z dość dużym prawdopodobieństwem, zagrożenie krwotokiem. Wskazują na to: szybkie powiększanie się żylaków oraz ich wygląd – ciemnosine zabarwienie, cienkość pokrywającej je śluzówki, obecność nadżerek i wybroczyn w śluzówce [17,18].

Dużą pomocą w ocenie żylaków stała się ultrasonografia. Badania przezprzełykowe pozwalają na bardzo dokładne uwidocznienie żylaków oraz ocenę ich wielkości i stosunku do warstw ściany przełyku. Dopplerowskie badania przepływów w układzie wrotnym dają możność prześledzenia dróg żylnego krążenia obocznego; stwierdzenie w kolejnych badaniach dużej dynamiki rozwoju odwątrobowego krążenia skierowanego w stronę przełyku może być uważane za zwiastun krwotoku [19].

Wprawdzie w wielu przypadkach przewidywanie możliwości krwotoku okazało się słuszne, to jednak w stosunku do większości chorych nadal nie potrafimy odpowiedzieć na pytanie, którzy z nich zakrwawią w przewidywalnym czasie. Problem profilaktyki krwotoku pozostaje nadal nierozwiązany [20].

Większość ośrodków zajmujących się leczeniem chorych z nadciśnieniem wrotnym stoi na stanowisku, że u chorych, którzy nie krwawili, nie należy profilaktycznie stosować ani leczenia chirurgicznego, ani zabiegów endoskopowych, gdyż oznaczałoby to podejmowanie niepotrzebnego leczenia u ok. 70% chorych. Coraz częściej jednak zdarzają się wyjątki od tej zasady w przypadkach uzasadnionych podejrzeń zagrażającego krwotoku. Należy się spodziewać, że w miarę udoskonalania diagnostyki postępowanie profilaktyczne (głównie zabiegi endoskopowe) może być wdrażane coraz częściej.

Powszechnie uznawana jest zasadność profilaktycznego podawania leków obniżających ciśnienie wrotne u chorych z żylakami przełyku. Działanie takie posiadają beta-blokery, spośród których najczęściej stosowany jest propranolol, ostatnio pisze się też o nadololu i carvedilolu. Istnieją doniesienia o korzystnym efekcie łączenia beta-blokerów z nitratowymi lekami rozszerzającymi naczynia [20–23,]. Istnieją doniesienia o dobrych wynikach stosowania pentoksyfiliny. W postępowaniu profilaktycznym zaleca się także stosowanie środków alkalizujących i osłaniających śluzówkę a w przypadkach chorych z hipersekrecją żołądkową i refluksem żołądkowo-przełykowym także środki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego.

Krwotok z żylaków przełyku ma zwykle charakter masywny i zwykle przebiega z burzliwymi objawami hipowolemii. Niewielkie krwawienie, czy przewlekłe „podkrwawianie" pochodzi zwykle z innego źródła, pomimo istniejących żylaków przełyku. Powszechnie przyjmuje się, że warunkiem rozpoczęcia leczenia krwotoku z żylaków przełyku jest endoskopowa ocena przełyku i żołądka [14,15,24,25]. Wykonywanie kontrastowego radiologicznego badania przełyku u chorego krwawiącego może być uzasadnione tylko w wyjątkowych wypadkach przy absolutnej niemożności wykonania endoskopii.

Spotykany w literaturze postulat, by chory z krwotokiem z żylaków przełyku trafiał do wyspecjalizowanego ośrodka, musi być w warunkach polskich traktowany z rezerwą. Postulat ten jest słuszny w przypadku, gdy wyspecjalizowany ośrodek znajduje się w tym samym mieście, błędnym natomiast byłoby transportowanie chorego we wstrząsie do takiego ośrodka odległego o 200 czy 300 km. W Polsce należałoby raczej postulować, by w każdym mieście była przynajmniej jedna pracownia endoskopowa posiadająca możliwość przeprowadzenia doraźnej skleroterapii. Pozwoliłoby to w większości przypadków opanować krwotok i dopiero po poprawie stanu pacjenta przewozić go na dalsze leczenie.

Za podstawową metodę tamowania krwotoku uważa się endoskopową skleroterapię [14,15,17,24–27]. Kilkanaście lat doświadczeń z jej doraźnym stosowaniem potwierdziło jej wysoką (90–95%) skuteczność oraz minimalną możliwość groźnych dla życia powikłań. Kilkuprocentowa śmiertelność spowodowana jest bądź nieodwracalnym wstrząsem krwotocznym powstałym przed wdrożeniem leczenia, bądź ciężką niewydolnością wątroby postępującą pomimo zatrzymania krwotoku.

Zabieg skleroterapii przeprowadza się w miejscowym znieczuleniu gardła lignokainą, w miarę możności po wypłukaniu zawartości krwistej z żołądka przez zgłębnik. W przypadku chorego nieprzytomnego czy niewspółpracującego korzystne może być krótkotrwałe znieczulenie ogólne z intubacją dotchawiczą. Do zabiegów stosuje się giętki fibroptyczny endoskop operacyjny, zapewniający możliwość dobrego płukania i odsysania. Lansowany w początkach ery skleroterapii pogląd, że podczas krwotoku lepiej jest korzystać ze sztywnego ezofagoskopu, przeszedł już do historii. Oleisty środek drażniący tkanki i powodujący zakrzepicę (w Polsce dostępny jest etoksysklerol) wstrzykiwany jest do światła żylaka, lub podśluzówkowo w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Choć istnieją ośrodki preferujące jeden lub drugi sposób wstrzykiwania, to ich wyniki są porównywalne. Zresztą wykonywanie obliteracji żylaków w trudnych warunkach podczas czynnego krwotoku daje niewielkie szanse precyzyjnego wykonania wstrzyknięcia do lub obok żylaka.

W ostatnich latach coraz częściej wykorzystuje się do doraźnej obliteracji żylaków histoakryl – klej zastygający w momencie wstrzyknięcia. Powoduje on spektakularne zatrzymanie krwawienia, a umiejętne jego stosowanie przy zachowaniu niezbędnej ostrożności nie grozi uszkodzeniem wziernika. Korzystne jest uzupełnienie zabiegu wstrzyknięciem konwencjonalnego środka obliterującego w bezpośrednie sąsiedztwo nastrzykniętego histoakrylem żylaka – zapobiega to nawrotowi krwawienia po wydzieleniu się czopa kleju do światła przewodu pokarmowego.

Konkurencyjna w stosunku do skleroterapii metoda endoskopowego zakładania podwiązek gumowych na żylaki (banding) [28] miała być skuteczniejsza w tamowaniu krwotoku, jednak w ostatnich kilku latach przekonanie o jej wyższości osłabło. Stosowanie tej metody wymaga posiadania odpowiedniego sprzętu i dużej wprawy ze strony wykonującego zabieg.

Skuteczność metod endoskopowych nie umniejsza znaczenia leczenia farmakologicznego środkami obniżającymi ciśnienie wrotne poprzez zmniejszenie napływu tętniczego [24]. Stosowana niegdyś wazopresyna ustąpiła miejsca skuteczniej i bezpieczniej działającym: glipresynie i terlipresynie (Remestyp). Podobnie somatostatyna zastępowana jest oktreotydem (Sandostatin). Wprawdzie istnieją doniesienia o zatrzymaniu się krwawienia po samym leczeniu farmakologicznym, to powszechnie uważa się to leczenie za wspomagające przy stosowaniu innych metod. Jego zaletą jest możliwość rozpoczęcia w momencie przyjęcia chorego do szpitala i kontynuowania przez dłuższy czas po zatrzymaniu krwotoku np. przy pomocy skleroterapii. Jest to napewno postępowanie „pierwszego rzutu" i może być zastosowane w każdym oddziale szpitalnym.

Tamponada zgłębnikami zaopatrzonym w balony (Sengstaken-Blakemore, Linton-Nachlas, Minnesota) była przez dziesiątki lat podstawową metodą tamowania krwotoku. Obecnie stała się ona wprawdzie metodą „rezerwową", ale często bardzo użyteczną [15,24]. Wskazaniami do tamponady są: niemożność wykonania doraźnego zabiegu endoskopowego lub brak efektu takiego zabiegu, wczesny (po kilku godzinach) nawrót krwawienia, czy inne sytuacje nietypowe. Dlatego też każdy szpital powinien być wyposażony w zgłębniki i posiadać personel umiejący się nimi posługiwać.

Doraźna interwencja operacyjna była w latach sześćdziesiątych uważana przez niektóre ośrodki za najlepszy sposób postępowania w krwotoku z żylaków [15]. W miarę rozpowszechnienia się skleroterapii liczba zwolenników doraźnej operacji zmniejszała się coraz bardziej, a w ostatnich latach prawie wszyscy uznali, że leczenie chirurgiczne wskazane jest tylko w rzadkich przypadkach nieskuteczności mniej inwazyjnych metod leczenia. O ile niegdyś propagowano doraźne wykonywanie zespoleń żylnych (wrotno-czczego czy krezkowo-czczego) o tyle obecnie chirurdzy wolą w takich przypadków wykonywać prostsze technicznie operacje typu non-shunt np. instrumentalną transsekcję przełyku uzupełnioną odnaczynieniem wpustu i dna żołądka [29–32].

Coraz większa dostępność wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS) spowodowała, że zabieg ten jest także wykonywany doraźnie podczas krwotoku. O ile jednak niektórzy chcieliby stosować ten sposób leczenia w każdym przypadku krwotoku, o tyle inni skłonni są uważać go za sposób postępowania zarezerwowany, podobnie jak doraźna operacja, dla przypadków niepowodzenia zabiegu endoskopowego. Ci ostatni podkreślają możliwość niekorzystnych następstw TIPS-u, np. nasilenia encefalopatii [27,33].

W większości ośrodków zajmujących się leczeniem krwotoku z żylaków przełyku przyjęta jest taka mniej więcej kolejność postępowania w krwotoku z żylaków:

1. Resuscytacja krwawiącego chorego, założenie zgłębnika do żołądka, wypłukanie treści krwistej, podłączenie wlewu terlipresyny lub oktreotydu;
2. Endoskopia diagnostyczna połączona z zabiegiem leczniczym (skleroterapia lub banding), następowe leczenie farmakologiczne prze 24 godziny;
3. W razie niemożności zatrzymania krwawienia – tamponada i leczenie farmakologiczne w oczekiwaniu na;
4. doraźne wykonanie TIPS-u. W razie niemożności wykonania zabiegu lub jego nieskuteczności;
5. leczenie chirurgiczne.

Profilaktyka nawrotu krwotoku

Ponieważ wiadomo, że chory po pierwszym krwotoku z żylaków przełyku bez leczenia nieuchronnie zakrwawi ponownie, oczywista jest potrzeba postępowania zapobiegawczego. Od czasu wprowadzenia do praktyki klinicznej na przełomie lat 40-tych i 50-tych odbarczających zespoleń żylnych, przez wiele lat były one jedynym skutecznym sposobem zapobieżenia nawrotom krwotoku i stosowano je na szeroką skalę pomimo budzących się zastrzeżeń co do ich wpływu na rozwój encefalopatii i innych skutków ubocznych. Endoskopowa skleroterapia, która odżyła w latach 70-tych z chwilą wprowadzemia światłowodowych endoskopów, miała być początkowo wykorzystywana tylko w tych przypadkach, w których wykonanie zespolenia żylnego było niemożliwe. Wkrótce jednak okazało się, że ta prosta i łatwo dostępna metoda może skutecznie konkurować z leczeniem chirurgicznym. Ostatecznie utrwaliło się stanowisko, że chorzy po krwotoku winni być kwalifikowani do skleroterapii (a ostatnio także innych metod endoskopowych), zaś leczenie chirurgiczne należy rezerwować dla tych pacjentów, u których metody endoskopowe zawodzą [15,24].

Planową skleroterapię rozpoczyna się wkrótce po zatrzymaniu krwotoku. W okresie hospitalizacji zabiegi powtarzane są kilkakrotnie w 3–4 dniowych odstępach; ich liczba zależy od wielkości i rozległości żylaków. Sygnałem do przerwania serii zabiegów może być wystąpienie dysfagii spowodowanej obrzękiem śluzówki w miejscu obliteracji. Leczenie jest kontynuowane zwykle przez kilka miesięcy w kilkutygodniowych odstępach aż do całkowitej eradykacji żylaków. W ośrodkach posiadających duże doświadczenie w stosowaniu tej metody leczenia ocenia się jej skuteczność na ok. 90% [17]. Osiągnięcie eradykacji żylaków nie oznacza, że niebezpieczeństwo nawrotu krwawienia zostało całkowicie wyeliminowane – chorzy wymagają do końca życia okresowej kontroli endoskopowej i, w razie potrzeby, uzupełniającej skleroterapii. Niepowodzenie leczenia, wyrażające się wystąpieniem masywnego krwotoku pomimo prawidłowo prowadzonej skleroterapii, oceniane jest w najbardziej doświadczonych ośrodkach na 5–10%, jednak według innych danych może ono sięgać aż 30%. Stanowi ono wskazanie do podjęcia leczenia chirurgicznego lub TIPS-u. Ciężkie powikłania po skleroterapii zdarzają się bardzo rzadko. Należy do nich uszkodzenie ściany przełyku bądź na drodze mechanicznego urazu, bądź wskutek powstałej w miejscu obliteracji martwicy ściany narządu. Następstwem wielokrotnie powtarzanych obliteracji może być zbliznowacenie nadwpustowego odcinka przełyku, prowadzące do utrudnienia połykania, a w bardzo rzadkich przypadkach do afagii. Przejściowe utrudnienie połykania spowodowane obrzękiem śluzówki występuje dość często, ale zwykle ustępuje po kilku dniach [26].

Endoskopowe podwiązywanie żylaków przełyku (banding) zyskuje sobie coraz więcej zwolenników [24,28]. Jego zaletą jest mniejsza niż w przypadku skle-

roterapii inwazyjność w stosunku do ściany przełyku – podwiązany żylak ulega zakrzepicy i martwicy wraz z pokrywającą go śluzówką, podczas gdy położone poza żylakiem tkanki nie ulegają uszkodzeniu. Wynika stąd znacznie mniejsza możliwość przedziurawienia, powstania martwicy ściany przełyku czy głębokiego bliznowacenia. Taktyka leczenia tą metodą nie różni się zasadniczo od taktyki prowadzenia skleroterapii: kilkakrotne zabiegi po krwotoku, potem powtarzane cyklicznie aż do osiągnięcia eradykacji żylaków. Trudno jest porównywać skuteczność tej metody i skleroterapii, gdyż wyniki licznych badań porównawczych nie są jednoznaczne [28]. Zresztą szereg ośrodków zajmujących się endoskopowym leczeniem żylaków przełyku stosuje banding uzupełniany zabiegami skleroterapii. Wystąpienie masywnego krwotoku w trakcie leczenia jest oceniane jako niepowodzenie i stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego lub TIPS-u.

Leczenie chirurgiczne

Od chwili wprowadzenia odbarczających zespoleń żylnych uważano, że leczeniem z wyboru w przypadkach nadciśnienia wrotnego spowodowanego blokiem wewnątrzwątrobowym jest zespolenie wrotno-czcze lub proksymalne zespolenie śledzionowo-nerkowe, zaś w przypadku bloku przedwątrobowego zespolenie krezkowo-czcze bezpośrednie (spos. Mariona) lub z użyciem pomostu (spos. Drapanasa). Począwszy od końca lat 60-tych coraz częściej wykonywane były dystalne zespolenia śledzionowo-nerkowe (spos. Warrena) [34]. W latach 80-tych rozpoczęto wykonywanie kalibrowanych (z użyciem wąskiej protezy naczyniowej) zespoleń wrotno-czczych. W początkach ery skleroterapii zespolenia żylne uważane były za metodę alternatywną wobec obliteracji. Za wyborem leczenia chirurgicznego przemawiała jego radykalność w porównaniu z długotrwałym i nie do końca radykalnym leczeniem skleroterapią. Jednoznacznie dyskwalifikowano od operacji jedynie chorych z marskością w grupie „C" w-g klasyfikacji Childa i chorych, u których nie było technicznych możliwości wykonania zespolenia żylnego. Obecnie olbrzymia większość ośrodków rezerwuje stosowanie chirurgicznych odbarczeń żylnych dla chorych, u których nie powiodły się próby leczenia metodami endoskopowymi [15,24,34].

W latach 80-tych coraz bardziej popularne stały się zabiegi chirurgiczne typu non-shunt, których zasadą jest całkowite oddzielenie spływu żylnego skierowanego z przełyku w stronę żył nieparzystych od układu wrotnego [30,31,32]. Różne modyfikacje takich operacji łączyły przecięcie wpustu lub przełyku, odnaczynienie zewnętrzne i splenektomię. Operacje tego typu miały mieć znacznie mniejszą niż zespolenia żylne możliwość nasilania encefalopatii. Podobnie jednak, jak w przypadku zespoleń odbarczających, wskazania do operacji typu „non-shunt" ustala się najczęściej w przypadkach niepowodzenia innych metod leczenia. Wyjątek stanowią przypadki, w których ciężki hipersplenizm wymaga usunięcia śledziony – wówczas operacja tego typu staje się postępowaniem z wyboru.

Wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe (TIPS) dzięki użyciu rozprężalnych protez umożliwiających trwałe utrzymanie drożności wytworzonej przetoki żylno-żylnej stało się w latach 90-tych metodą odbarczenia nadciśnienia wrotnego skutecznie konkurującą z odbarczeniami chirurgicznymi [27,33,35]. Uważany początkowo za sposób leczenia zarezerwowany dla chorych z ciężką niewydolnością wątroby, został TIPS w krótkim czasie uznany za godny polecenia we wszystkich przypadkach nadciśnienia wrotnego spowodowanego blokiem wewnątrzwątrobowym, choć wskazania do jego stosowania ustalane są różnie w różnych ośrodkach. Powszechny jest pogląd, że powinien być wykonywany w przypadkach niepowodzenia leczenia metodami endoskopowymi. W wielu ośrodkach uważany jest za metodę alternatywną do skleroterapii czy bandingu w przypadku olbrzymich żylaków nie rokujących szybkiej eradykacji. Poza oczywistymi zaletami posiada TIPS także swoje wady. Najważniejsze z nich to: 1. możliwość powodowania zmian w hemodynamice wrotnej, prowadzących do nasilania się encefalopatii, 2. skłonność do powstawania zwężeń w obrębie wprowadzonego do kanału przetoki stentu, co może prowadzić do niewydolności hemodynamicznej. Dlatego też dyskusyjna jest celowość stosowania tej metody jako leczenia ostatecznego, natomiast nie pozostawia wątpliwości jej zasadność w przypadkach konieczności czasowego odbarczenia nadciśnienia wrotnego np. w okresie oczekiwania na przeszczepienie wątroby [27]. Nic więc dziwnego, że większość ośrodków zajmujących się transplantacją wątroby chętnie korzysta z TIPS-u u potencjalnych biorców narządu.

Transplantacja wątroby

Przeszczepienie stało się rutynową metodą leczenia nieodwracalnych postępujących zmian chorobowych wątroby, spośród których większość powoduje zastój i nadciśnienie w układzie wrotnym. Jest to pierwsza metoda, przy pomocy której można trwale usunąć przyczynę nadciśnienia wrotnego, a nie tylko łagodzić jego skutki. Dla chorych z żylakami przełyku spowodowanymi marskością wątroby, czy zespołem Budd-Chiari, stanowi skuteczne zabezpieczenie przed występowaniem krwotoków.

Gastropatia wrotna

Specyficzne dla nadciśnienia wrotnego zmiany w błonie śluzowej żołądka, określane nazwą gastropatii wrotnej (Portal Hyperaemic Gastropathy, gastropathia portalis) przez wiele lat nie wzbudzały większego zainteresowania. Zaczęto na nie zwracać uwagę w latach 80-tych, stwierdzając ich obecność u ponad połowy chorych z nadciśnieniem wrotnym o różnej etiologii [35,36]. Występują one przede wszystkim w trzonie i dnie żołądka w postaci „poletkowania" czy „mozaiki" w łagodnej postaci, przybierając wygląd „wiśniowych plamek" w postaci bardziej nasilonej, wreszcie nadżerek i wybroczyn w postaci ciężkiej. W następnych latach badania nad mikrokrążeniem w śluzówce przewodu pokarmowego przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat tej patologii. Stwierdzono, że zmiany w śluzówce żołądka powstają zarówno wskutek przekrwienia biernego spowo-

dowanego zastojem w układzie wrotnym, jak i przekrwienia czynnego spowodowanego hiperkinetycznym krążeniem tętniczym typowym dla marskości wątroby, choć dotychczas nie ustalono do końca jaka jest rola obu tych czynników w patomechanizmie gastropatii w różnych postaciach nadciśnienia wrotnego. Histologicznie stwierdza się zmiany przekrwienne bez cech zapalnych, co odróżnia gastropatię od zwykłego nieżytu błony śluzowej żołądka.

Według danych pochodzących z różnych ośrodków częstość występowania gastropatii określa się na ok 70% wszystkich chorych z nadciśnieniem wrotnym, przy czym odsetek chorych z jej ciężką postacią wynosi od 10% do 30%. Nie stwierdzono wyraźnego związku występowania gastropatii ani z sekrecją soku żołądkowego, ani z infekcją *Helicobacter pylori*. Kliniczne znaczenie gastropatii związane jest przede wszystkim ze skłonością do krwawień, mogących czasem przybierać charakter masywnego krwotoku [35,36]. Świadomość tego skłania do dokładnej weryfikacji źródła krwawienia u każdego chorego z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku (nota bene zauważono częstsze występowanie gastropatii u chorych z dużymi żylakami)

Na uwagę zasługuje wpływ, jaki różne sposoby leczenia żylaków przełyku wywierają na gastropatię. Endoskopowe metody eradykacji żylaków, podobnie jak operacje non-shunt, mogą powodować nasilenie się zmian w śluzówce żołądka, podczas gdy po różnego typu odbarczeniach żylnych zmiany te ulegają regresji, podobnie jak po przeszczepieniu wątroby. Wyrażany jest pogląd, że stwierdzenie ciężkiej postaci gastropatii stanowi przeciwwskazanie do stosowania skleroterapii [36].

Leczenie farmakologiczne stosowane w profilaktyce krwawień z żylaków przełyku wywiera dobroczynny wpływ na gastropatię – opisywane jest zmniejszanie się nasilenia zmian śluzówkowych po długotrwałym stosowaniu beta-blokerów. Poważnym problemem jest leczenie masywnego krwotoku ze śluzówki żołądka. Brak możliwości zastosowania jakichkolwiek zabiegów endoskopowych zmusza do ograniczenia się do podawania terlipresyny czy oktreotydu wraz z beta-blokerami. W wyjątkowych przypadkach mogą zaistnieć wskazania do wykonania doraźnego TIPS-u lub chirurgicznego odbarczenia układu wrotnego, a w razie ich niepowodzenia nawet gastrektomii. Ciężka postać gastropatii z powtarzającymi się epizodami krwawień jest uważana za wskazanie do planowego wykonania TIPS-u.

Wodobrzusze

Wymienianie wodobrzusza wśród następstw nadciśnienia wrotnego jest pewną nieścisłością, gdyż nie jest do końca ustalone, w jakim stopniu podwyższone ciśnienie w układzie wrotnym przyczynia się do powstawania przesięku do jamy otrzewnowej. W wielu przypadkach należałoby raczej mówić, że wodobrzusze towarzyszy nadciśnieniu wrotnemu; znane są przypadki patologii wątroby z masywnym wodobrzuszem, a bez cech nadciśnienia wrotnego. Niezależnie od związków skutkowo-przyczynowych w grupie chorych leczonych z powodu nadciśnienia wrotnego u wielu istnieje poważny problem leczenia wodobrzusza [9,37].

Wodobrzusze powstaje w następstwie bloku odpływu z wątroby (w zespole Budd-Chiari stanowi ono, obok hepatomegalii, objaw dominujący) [9], bloku wewnątrzwątrobowego w przebiegu przewlekłych i ostrych chorób wątroby [38], a także nagłego przedwątrobowego bloku przepływu wrotnego np. w ostrej zakrzepicy wrotnej [5].

Stwierdzenie niewielkiej ilości wolnego płynu w jamie otrzewnowej u chorego z patologią wątrobową nie jest jeszcze wskazaniem do wdrażania intensywnego leczenia, ale wymaga ze strony lekarza czujności, wyrażającej się wykonaniem badań (poziom białka, zawartość elektrolitów w surowicy, poziom mocznika i kreatyniny) oraz pilną obserwacją chorego. W razie stwierdzenia nagłego powiększania się obwodu brzucha czy wzrostu wagi ciała należy od razu przystąpić do leczenia środkami moczopędnymi wraz z uzupełnieniem ewntualnych niedoborów białkowych przy pomocy wlewów albuminy. Nie czekając na ocenę skutków leczenia po kilku dniach, należy od razu wdrożyć dokładną kontrolę diurezy, prowadzić bilans wodno-elektrolitowy i co najmniej raz dzienne ważyć chorego [38]. Taki sposób postępowania w wielu przypadkach pozwala opanować sytuację i nie dopuścić do powstania masywnego wodobrzusza.

Z doświadczenia wynika, że wielu chorych trafia do lekarza już z dużym wodobrzuszem. W większości przypadków leczenie farmakologiczne spironolaktonem i furosemidem (czasem bardzo wysokie dawki!) wraz z uzupełnieniem niedoborów białka pozwala na uzyskanie zadowalającego efektu w postaci obfitej forsowanej diurezy i szybkiego ubytku płynu z jamy otrzewnowej. Należy unikać nakłuwania brzucha w celu upustu płynu, gdyż prowadzi to do znacznej utraty białka i powstania „błędnego koła": każdy upust pogłębia niedobory białkowe i przyczynia się do coraz szybszego narastania wodobrzusza. Wielokrotnie powtarzane nakłucia prowadzą ponadto nieuchronnie do zakażenia wodobrzusza. Paracenteza usprawiedliwiona jest w przypadku, gdy nie poddające się leczeniu wodobrzusze powoduje poważne utrudnienie oddychania. Wskazaniem do niej może też być sytuacja, gdy pomimo stosowania maksymalnych dawek środków moczopędnych nie udaje się uzyskać diurezy – w niektórych przypadkach po wypuszczeniu płynu diureza dramatycznie wzrasta, pozwalając na dalsze prowadzenie skutecznego leczenia.

„Oporne wodobrzusze", nie poddające się opisanemu wyżej leczeniu, zdarza się na szczęście rzadko [37]. Czasem udaje się je opanować, usuwając jego przyczynę, jak to ma miejsce w przypadku skutecznego leczenia ostrej zakrzepicy żył wątrobowych, czy w przypadku przeszczepienia wątroby. Znacznie częściej jednak leczenie przyczynowe jest niemożliwe i trzeba uciekać się do leczenia objawowego. Niezależnie od charakteru wzajemnych zależności nadciśnienia wrotnego i wodobrzusza, doświadczenie uczy, że obniżenie ciśnienia w układzie wrotnym prowadzi jeżeli nie do ustąpienia wodobrzusza, to przynajmniej do jego zmniejszenia. Zaobserwowano to już w epoce leczenia nadciśnienia, spowodowanego marskością wątroby, operacyjnym wykonywaniem zespoleń wrotno-systemowych (zespolenia „centralne" dawały lepszy efekt niż „selektywne"). W la-

tach 90-tych ich miejsce zajął TIPS. Wprawdzie głównym wskazaniem do jego zastosowania są krwotoki z żylaków przełyku, istnieją doniesienia o wykonywaniu TIPS-u właśnie z powodu opornego wodobrzusza [37,38]. W wodobrzuszu występującym jako objaw zespołu Budd-Chiari znaczną poprawę osiąga się wykonując zespolenie krezkowo-czcze (operacja Drapanasa) lub krezkowo-przedsionkowe [9].

W rzadkich przypadkach, kiedy wodobrzusze jest oporne na leczenie farmakologiczne, zaś odbarczenie układu wrotnego jest niemożliwe, należy rozważyć założenie zastawki otrzewnowo-żylnej [38]. Najczęściej stosowana jest zastawka Le Veena. Wszyta pod pochewkę mięśnia prostego brzucha, zastawka ta umożliwia jednokierunkowy przepływ płynu puchlinowego drenowanego z jamy otrzewnowej w kierunku przeprowadzonego pod skórą aż do żyły szyjnej (zewnętrznej lub wewnętrznej). Uzyskuje się w ten sposób stały odpływ płynu z jamy brzusznej do układu żylnego. Warunkiem powodzenia jest niezakażony i rzadki płyn puchlinowy, oraz współpracujący pacjent, od którego oczekuje się aktywności fizycznej i systematycznego wykonywania głębokich wdechów. U chorego unieruchomionego i płytko oddychającego bardzo szybko dochodzi do uniedrożnienia urządzenia. Modyfikacja zastawki typu Denver, wyposażona we wszytą pod skórę pompkę, nie okazała się wiele skuteczniejsza od zastawki Le Veena. Implantacja zastawki otrzewnowo-żylnej musi być traktowana jako metoda wyłącznie paliatywna, ograniczona tylko do przypadków, w których nie ma żadnej innej możliwości leczenia. Czas jej funkcjonowania jest ograniczony, większość zastawek jest niedrożna już po roku, a zaledwie 18% pozostaje czynnych przez 2 lata [38].

Lecząc chorego z wodobrzuszem należy pamiętać o możliwości zakażenia puchliny brzusznej nietylko w następstwie nakłuć czy implantacji zastawki. Znane jest występowanie tzw. samoistnie zakażonego wodobrzusza [38] bez wykrywalnej drogi zakażenia. Dlatego też wystąpienie u chorego z puchliną stanów gorączkowych, czy objawów posocznicy, jest wskazaniem do diagnostycznego nakłucia, badania bakteriologicznego uzyskanego płynu i odpowiedniej antybiotyloterapii.

U chorych z wodobrzuszem często obserwuje się powstawanie przepuklin. Szczególnie często występująca przepuklina pępkowa, wypełniająca się płynem puchlinowym i pokryta ścieńczałą skórą, nietylko stanowi dużą niedogodność dla chorego, ale grozi pęknięciem, powstaniem nie gojącej się przetoki i zakażenia. Dlatego też należy starać się zoperować taką przepuklinę, wykorzystując pierwszy moment opanowania wodobrzusza. Podobny problem stanowią przepukliny pachwinowe i częste w tej grupie chorych wodniaki jąder.

Splenomegalia i hipersplenizm

Powiększenie śledziony towarzyszy nieodłącznie nadciśnieniu wrotnemu, choć jego stopień bywa różny [18]. W nadciśnieniu spowodowanym marskością wątroby jest ono zwykle umiarkowane, przy zakrzepicy układu wrotnego – znacznie bardziej nasilone (widujemy śledziony sięgające dolnym biegunem do poziomu talerza biodrowego). Splenomegalii towarzyszą zazwyczaj objawy nadmiernej aktywności śledziony: niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia, choć nasilenie hipersplenizmu nie pozostaje w żadnej zależności od stopnia powiększenia śledziony.

O ile często spotykany spadek liczby leukocytów nawet poniżej 2 tys. zwykle nie powoduje niepokojących objawów klinicznych, o tyle znaczne obniżenie liczby płytek (nierzadko poniżej 50 tys.) prowadzi do wystąpienia obfitych krwawień z nosa, wybroczyn w skórze i innych objawów skazy krwotocznej, budząc obawy co do losów chorego w razie wystąpienia krwotoku z żylaków przełyku lub gastropatii. Nic więc dziwnego, że w przypadku bardzo nasilonej i manifestującej się objawami klinicznymi trombocytopenii może dojść do konieczności usunięcia śledziony. Splenektomia u chorego z nadciśnieniem wrotnym nie jest zabiegiem ani łatwym ani bezpiecznym, wymaga zwykle przetoczenia krwi i oczywiście koncentratu płytek. Jeżeli podejmuje się decyzję usunięcia śledziony, to należy splenektomię potraktować jako element operacji non-shunt i przy okazji wykonać odnaczynienie wpustu i dna żołądka, a w miarę możności także transekcję przełyku [31,32].

Na szczęście splenektomia nie jest jedynym sposobem leczenia hipersplenizmu. Odbarczenie nadciśnienia wrotnego, ułatwiając odpływ krwi żylnej ze śledziony, prowadzi do stopniowego zmniejszania się śledziony i ustępowania cech hipersplenizmu. Najbardziej spektakularny efekt osiąga się po wykonaniu obwodowego zespolenia ż. śledzionowej z ż. nerkową – po operacji można obserwować niemal z dnia na dzień zmniejszanie się śledziony i, nieco wolniej postępujący, wzrost liczby leukocytów i płytek [34]. Nieco wolniej następują zmiany rozmiarów i czynności śledziony po innych rodzajach zespoleń odbarczających, do których należy coraz częściej w ostatnich latach wykonywany TIPS [27,33,37]. Kontrola ultrasonograficzna funkcjonowania wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej jest okazją do jednoczesnej oceny rozmiarów śledziony, stąd ewolucja zmian w śledzionie po TIPS jest zwykle bardzo dobrze udokumentowana.

Uwagi końcowe

Wymienione na początku nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne wyznaczały kolejne etapy w taktyce leczenia następstw nadciśnienia wrotnego. W dziejach tej dziedziny medycyny można wyodrębnić co najmniej trzy „ery":

- „era zespoleń żylnych", kiedy to w leczeniu panowała tendencja do leczenia operacyjnego wszystkich chorych z nadciśnieniem wrotnym, zaś cały wysiłek skupiał się na wypracowaniu najskuteczniejszej i najbezpieczniejszej metody odbarczenia układu wrotnego;
- „era skleroterapii", która cechowała się stopniowym odwrotem od dużych operacji na rzecz mniej inwazyjnych endoskopowych metod leczenia;
- „era transplantacji", w której istnieje tendencja do rozpatrywania każdego chorego z nadciśnieniem wrotnym (poza chorymi z blokiem przedwątrobowym przepływu wrotnego) jako potencjalnego kandydata do przeszczepienia wątroby. Przy takiej per-

spektywie każdy inny sposób leczenia jest traktowany jako etap przejściowy na drodze do transplantacji, a co za tym idzie, unika się takich metod, które mogłyby tę transplantację utrudnić.

Nie należy jednak zapominać o realiach. Spośród tysięcy chorych z nadciśnieniem wrotnym tylko część może spełniać warunki potencjalnego biorcy przeszczepu, a jeszcze mniejsza część ma szansę doczekać przeszczepienia. Dlatego też, nie unikając możliwości zakwalifikowania pacjenta do transplantacji, należy go leczyć możliwie najskuteczniej, aby uniknąć fatalnych skutków krwotoku z żylaków przełyku i innych powikłań nadciśnienia wrotnego.

Piśmiennictwo:

1. Vorhees AB, Price JB: Extrahepatic portal hypertension. A retrospective analysis of 127 cases and associated clinical implications. Arch Surg, 1974; 108: 338
2. Gertsch P, Matthews J, Lerut J et al: Acute thrombosis of the splanchnic veins. Arch Surg, 1993; 128(3): 341-345
3. Małkowski P, Michałowicz B, Pawlak J et al: Venous thrombosis of the portal system. Etiology, diagnosis and treatment - analysis of 225 cases. Radiol Oncol, 1995; 29(3): 198-202
4. Małkowski P (red.): Zakrzepica układu wrotnego wyd. PWN-Springer Warszawa 1998
5. Małkowski P, Pawlak J, Michałowicz B et al: Leczenie fibrynolityczne zakrzepicy żyły wrotnej. Przegl Flebolog, 1994; 2: 22-29
6. Belli L, Romani F, Sansalone CV et al: Portal Thrombosis in Cirrhotics. A Retrospective Analysis. Ann Surg, 1986; 203(3): 286-291
7. Miller WJ, Federle MP, Straub WH, Davis PL: Budd-Chiari Syndrome: imaging with pathologic correlation. Abdomin Imaging, 1993; 18(4): 329-335
8. Henderson MJ, Warren WD, Millikan WDJr et al: Surgical options, hematologic evaluation, and pathologic changes in Budd-Chiari Syndrome. Am J Surg,1990;159: 41-50
9. Orloff MJ, Orloff MS: Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease. w: Blumgart L. H. ed. Surgery of the liver and biliary tract. wyd Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1725-1755
10. Rich NM, Hobson RW, Collins GJ: Traumatic arteriovenous-fistulas and false aneurysms. A review of 558 lesions. Surgery. 1975; 78: 817-821
11. Morse SS, Sniderman KW, Galloway S et al: Hepatoma, arterioportal shunting and hyperkinetic portal hypertension: therapeutic embolization. Radiology, 1985; 155: 77-80
12. Isik FF, Greenfield AJ, Guben J et al: Iatrogenic arterioportal fistulae: diagnosis and management. Ann Vasc Surg, 1989; 3: 52-55
13. Redmond PL, Kumpe DA: Embolization of an intrahepatic arterioportal fistula: case report and review of the literature. Cardiovasc Intrvent Radiol, 1988; 11: 274-278
14. Rikkers LF: The changing spectrum of treatment for variceal bleeding. Ann Surg, 1998; 228(4): 536-546
15. Wolf DC: The management of variceal bleeding: past, present and future. Mt Sinai J Med, 1999; 66(1): 1-13
16. Gertsch P: Measurement of variceal pressure. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone Edinbourgh, 1994; 1: 1613-1619
17. Terblanche J: Injection sclerotherapy in the management of cirrhosis and portal hypertension. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone Edinbourgh, 1994; 1: 1649-1661
18. Summerfield JA: Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone Edinbourgh, 1994; 1: 1603-1618
19. Małkowski P, Michałowicz B, Pawlak J et al: Echo-Doppler evaluation of flow in portal collateral circulation (PCC) as a reliable factor of oesophageal bleeding in patients with portal vein thrombosis (PVT) *8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club, Monduzzi Editore, Bologna. 1998; 833-837
20. Burrhoughs AK, Mc Cormick PA: Medical management of bleeding varices. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1637-1647
21. Shashidar J, Langhans N, Grand RJ: Propranolol in prevention of portal hypertensive haemorrhage in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999; 29(1): 12-17
22. Fleig WE: Non-surgical treatment of variceal bleeding. Hepatogastroenterology, 1999; 46(26): 746-752
23. Banares R, Moitinho E, Piquers B at al: Carvedilol, a new non-selective beta-blocker with intrinsic Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. Hepatology, 1999; 30(1): 79-83
24. Mc Cormack G, Mc Cormick PA: A practical guide to the management of esophageal varices. Drugs, 1999; 57(3): 327-335
25. Bohnacker S, Maydeo A, Soehendra N: Variceal bleding and portal hypertension: still a therpeutic Challenge? Endoscopy, 1999; 31(1): 26--37
26. Paluszkiewicz R. (red) Skleroterapia żylaków przełyku wyd. PWN-Springer Warszawa 1999
27. Paluszkiewicz R, Małkowski P, Wroblewski T et al: Endoscopic sclerotherapy (ES) and TIPS in the experience of the centre commencing liver transplantation. *8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club, Monduzzi Editore, Bologna. 939-942
28. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M et al: Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. N Engl J Med, 1999; 340(13): 988-993
29. R Paluszkiewicz, B Michałowicz, P Małkowski, J Pawlak: Leczenie chorych z nadciśnieniem wrotnym spowodowanym blokiem przedwątrobowym. Pol Przegl Chir
30. Mercado MA, Orozco H, Vasquez M et al: Comparative study of 2 variants of a modified oesophageal transsection in the Sugiura-Futagawa operation. Arch Surg, 1998; 133(10): 1046-1049
31. Johnston GW: Operative devascularization and oesophageal transection. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1663-1671
32. Smadja C, Mariette D: Devascularization - modified Sugiura procedure. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1675-1679
33. Garcia-Villareal L, Martinez-Lagares F, Sierra A et al: TIPS versus edoscopic sclerotherapy for prevention of variceal rebleeding after recent variceal haemorrhage. Hepatology, 1999; 29(1): 27-32
34. Sutton R, Shields R: Place of portasystemic shunting. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1687-1703
35. Toyonaga A, Iwao T: Portal-hypertensive gastropathy. J Gastroenterol Hepatol, 1998; 13(9): 865-877
36. Schaeffer M, Michałowicz B, Pawlak J et al: Clinical aspects of portal gastropathy. Med Sci Monit, 1999; 5(suppl. 1): 52-56
37. T Wróblewski, O Rowiński, I Grzelak et al: TIPS w leczeniu chorych z nawracającymi krwotokami z żylaków przełyku. Wiad Lek, 1997; L: 420-423
38. Johnson AG, Triger DR: Management of ascites in cirrhosis and portal hypertension. w: Blumgart LH ed. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 1994; 1: 1629-1636

Wybrane problemy cholestazy u dorosłych

Zbigniew Gonciarz, Włodzimierz Mazur

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Cholestaza (cholestasis) jest określeniem pochodzenia greckiego i oznacza zastój żółci (chole – żółć, stasis – zastój). Z patofizjologicznego punktu widzenia cholestazę definiuje się jako zmniejszenie ilości żółci dopływającej z wątroby do przewodu pokarmowego – w prawidłowych warunkach anatomicznych, niezmienionych zabiegami chirurgicznymi – do dwunastnicy. W warunkach klinicznych wykazanie, że do dwunastnicy przedostaje się mniejsza niż prawidłowo ilość żółci, tym bardziej jeśli to zmniejszenie jest niewielkiego stopnia, jest bardzo trudne, czasami niemożliwe. Dla specjalistów z różnych dziedzin medycyny cholestaza może mieć nieco różne znaczenia – ale wszystkie one dotyczą nie tyle samej jej istoty co następstw. Tak więc w technikach obrazowania dróg żółciowych i wątroby (usg, CT, NMR, cholangiografia bezpośrednia) cholestaza manifestuje się poszerzeniem dróg wewnątrz i/lub zewnątrzwątrobowych. Dla klinicysty obrazem cholestazy jest świąd skóry i wykazanie wzmożonej aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi a dla histolopatologa oceniającego bioptat wątroby cholestaza oznacza obecność złogów barwnika czy też złogów białka wiążącego miedź, wybarwiających się orceiną. Wszystkie te objawy, jak wspomniano wcześniej, są wynikiem pierwotnego zaburzenia, mianowicie zmniejszonego przepływu żółci do przewodu pokarmowego. Z różnych względów ważnych klinicznie, ale przede wszystkim w związku z różnym podejściem terapeutycznym, wyróżnia się cholestazę zewnątrzwątrobową i cholestazę wewnątrzwątrobową.

Cholestaza zewnątrzwątrobowa jest wynikiem utrudnionego pasażu żółci przez zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, a do cholestazy wewnątrzwątrobowej dochodzi na skutek zmian w sekrecji żółci przez samą wątrobę (komórki wątrobowe, kanaliki żółciowe i drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe międzyzrazikowe i płatowe).

Aspekty molekularne cholestazy

Mechanizm zaburzeń przepływu żółci może być związany z upośledzeniem wychwytu kwasów żółciowych i innych anionów organicznych przez hepatocyty (cholestaza wątrobowokomórkowa – ang. *hepatocellular cholestasis*) jak również z zaburzeniem wydzielania kanalikowego i przepływu żółci w obrębie przewodów (cholestaza przewodowa – ang. *ductular/ductal cholestasis*). W ciągu ostatnich 10 lat dokonał się istotny postęp w wyjaśnianiu mechanizmów powstawania żółci a znaczenie cholangiocytów w tym procesie jest dość szczególne, jeśli wziąć pod uwagę, że stanowią one tylko 3–5% komórek wątroby, przyczyniając się do powstania żółci prawie w 40%. Dodatkowo, dzięki aktywnej absorbcji i sekrecji wody, elektrolitów, glukozy, aminokwasów, glutationu oraz soli żółciowych modyfikują skład żółci kanalikowej. Wyniki dotychczasowych badań nakreślają bardzo skomplikowany obraz anatomicznych i czynnościowych różnic w poszczególnych segmentach dróg żółciowych. Wychwyt i sekrecja kwasów żółciowych w obrębie wątroby i dróg żółciowych odbywa się za pośrednictwem skomplikowanego systemu białek transportowych, z których większość udało się sklonować.

Dzięki amfipatyczności, kwasy żółciowe tworzą micelle z tłuszczami i cholesterolem, co pozwala na utrzymanie ich w roztworze wodnym. Przedostając się do przewodu pokarmowego wraz z żółcią, ponad 90% kwasów żółciowych ulega wchłanianiu w jelicie krętym, skąd poprzez krew żyły wrotnej dostają się do zatok wątrobowych [1]. Tu, na biegunie naczyniowym hepatocyta zostają wychwytywane i transportowane do wnętrza komórki. Dzieje się to za pośrednictwem transporterów białkowych, z których jeden określany u szczura jako ntcp, a u ludzi NTCP (ang. *N^+ taurocholate cotransport polypeptide*) wychwytuje głównie kwasy żółciowe estryfikowane, w mniejszym stopniu nieestryfikowane [2]. Czynność tego polipeptydu jest związana z transportem jonów sodowych, a energia dla tych procesów jest czerpana z hydrolizy ATP [3]. Drugi transporter określony jako oatp1 u szczura i OATP u człowieka (ang. *organic anion transporting protein*) jest zaangażowany w wychwyt anionów organicznych i jego czynność nie zależy od jonów sodowych [4]; nie poznano jeszcze źródła energii czerpanej dla aktywności OATP. Poza kwasami żółciowymi OATP transportuje również bromosulfoflateinę i pochodne estrogenów. Do bieguna żółciowego hepatocyta kwasy żółciowe przemieszczają się za pośrednictwem transporterów cytozolowych, głównie dehydrogenazy 3-α-hydroksysteroidów [5]. Wydzielanie do kanalika żółciowego dokonuje się również za pośrednictwem odpowiednich transporterów jak cBAT (ang. *canalicular Bile Acid Transporter*), cMOAT (ang. *canalicular Multi Organic Anion Transporter*) i innych; cMOAT odpowiada prawdopodobnie białku MRP1 (*multidrug resistance-associated protein* 1) i poza udziałem w sekrecji kwasów żółciowych bierze też udział w wydzielaniu glutationu i jego pochodnych oraz estrów bilirubiny [5]. W sekrecji frakcji żółci niezależnej od kwasów żółciowych najważniejsze znaczenie ma transport glutationu oraz wodorowęglanów. Na biegunie żółciowym hepatocyta zidentyfikowano transporter R_cG_5HT biorący udział w wydzielaniu glutationu niezależnie od zaangażowanego w ten proces transportera c MOAT. Fosfolipidy są przemieszczane przez hepatocyty w stronę bieguna żółciowego

przy udziale białka transportującego P CTP (ang. *Phosphatidylocholine Transfer Protein*), a w wydzieleniu do kanalika żółciowego zaangażowany jest transporter MDR 3 (ang. *Multidrug Resistant Glycoprotein*). Dawcą energii dla tego procesu jest hydroliza cząsteczek ATP [3].

Komórki nabłonka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych biorą głównie udział w wzbogacaniu żółci w jony chlorkowe i wodorowęglany w wyniku aktywności kanału chlorkowego. Pomimo znacznego postępu, proces sekrecji żółci w zespołach cholestatycznych nie został w pełni poznany.

Zmniejszoną ekspresję swoistych białek transportowych („down regulation") wykazano w niektórych zespołach cholestatycznych u ludzi ale przede wszystkim w modelach eksperymentalnych. Prowadzi to np. do zmniejszenia absorbcji kwasów żółciowych przez hepatocyty, co może mieć znaczenie ochronne dla komórki, przeładowanej już – w warunkach cholestazy – toksycznymi kwasami żółciowymi [5]. Czynniki prowadzące do wystąpienia cholestazy mogą powodować zaburzenie ekspresji i czynności białek transportowych, które w warunkach fizjologicznych warunkują utrzymanie prawidłowej objętości komórek, odpowiedniego pH oraz efektywnego wychwytu i wydzielania substancji przez komórki wątrobowe oraz komórki nabłonka dróg żółciowych. Przypuszczalne patomechanizmy obejmują zmiany w szybkości transkrypcji genów kodujących białka transportowe poprzez modyfikacje w strukturach odpowiednich promotorów, zaburzenia mechanizmów potranskrypcyjnych (nieprawidłowe przetwarzanie mRNA, zmniejszona stabilność oraz wydajność translacyjna) jak i potranslacyjnych (zaburzony transport wewnątrzkomórkowy, nieprawidłowa aktywacja białek przez procesy fosforylacji/defosforylacji oraz nasilona ich degradacja) [6]. Ponieważ okres półtrwania białek transportowych sięga kilku dni, zaburzenia mechanizmów potranslacyjnych z reguły wywierają efekt krótkotrwały, podczas gdy za długotrwałe utrzymywanie się cholestazy mogą być odpowiedzialne czynniki modyfikujące mechanizmy potranskrypcyjne [5]. Jednym z przykładów zaburzeń funkcji układów transportowych może być rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny, recesywny. Podobnie jak w łagodnej nawracającej cholestazie wewnątrzwątrobowej, zespół cholestatyczny rozwija się na skutek mutacji genów kontrolujących układ transportu wewnątrz komórek wątrobowych i zaangażowanych w wytwarzanie żółci. Choroba ujawnia się w dzieciństwie, charakteryzując się postępującą cholestazą prowadzącą ostatecznie do niewydolności wątroby, z reguły we wczesnej młodości. W oparciu o obraz kliniczny rozpoznano 3 typy tej jednostki chorobowej. Typ 1 (znany także jako choroba Byler'a) charakteryzuje się niską aktywnością GGT i wysokim stężeniem kwasów żółciowych (z wyjątkiem kwasu chenodezoksycholowego) oraz prawidłowym stężeniem cholesterolu w surowicy krwi. U chorych z tą postacią cholestazy wykazano punktową mutację w genie kodującym typ P ATP-azy, zlokalizowanym w chromosomie 18q21-22. Rezultatem jest zaburzony transport aminofosfolipidów w obrębie błony komórkowej hepatocytów [7]. W przeciwieństwie do łagodnej cholestazy wewnątrzwątrobowej, mutacja w typie 1 prowadzi do pełnego upośledzenia funkcji genu, a nie tylko do częściowej jego inaktywacji, co znajduje odbicie w odmiennym przebiegu klinicznym.

Chorzy, u których rozpoznano typ 2 postępującej wewnątrzwątrobowej cholestazy rodzinnej cechują się również niską aktywnością GGT w surowicy krwi. Wydaje się, iż zasadniczy defekt u tych chorych dotyczy siostrzanego genu kodującego glikoproteinę P, będącą białkiem transportowym soli żółciowych w obrębie kanalików. Mutacja dotyczy genu zlokalizowanego w chromosomie 2q24 [7]. W typie 3 postępującej cholestazy dorosłych aktywność GGT w surowicy krwi jest wysoka, a badanie histopatologiczne wątroby wykazuje proliferację przewodzików żółciowych oraz naciek zapalny w przestrzeniach wrotnych. Chorzy ci charakteryzują się całkowitym brakiem białka transportowego dla fosfolipidów (ang. MDR3 – *multidrug-resistance-3 P-glycoprotein*) w błonie komórkowej na biegunie żółciowym hepatocytów od strony kanalików żółciowych [5]. W warunkach fizjologicznych fosfolipidy wykazują działanie protekcyjne w stosunku do komórek nabłonkowych wyścielających kanaliki żółciowe przed toksycznym działaniem soli żółciowych. Znaczne zmniejszenie stężenia fosfolipidów w żółci u tych chorych warunkuje uszkodzenie nabłonka dróg żółciowych. Defekt genetyczny w typie 3 wynika z mutacji punktowej lub delecji 7 par zasad w obrębie genu kodującego MDR3 zlokalizowanego w chromosomie 7q21 [8].

Objawy kliniczne i powikłania cholestazy

Do zasadniczych objawów klinicznych cholestazy należy świąd skóry, osłabienie i żółtaczka. Świąd skóry może mieć różne nasilenie, do nieznośnego, utrudniającego życie. W cholestazach zewnątrzwątrobowych, gdy uda się udrożnić przepływ żółci do przewodu pokarmowego, świąd skóry zanika już po kilkunastu godzinach. W cholestazie wewnątrzwątrobowej leczenie świądu skóry stanowić może trudny problem, często jest nieefektywne.

Patogeneza świądu skóry w cholestazie nie jest w pełni wyjaśniona. Przez długi okres czasu postulowano, że istotną rolę odgrywa retencja kwasów żółciowych w skórze; przemawiać za tym mogła (u niektórych chorych) skuteczność podawania rezyny wiążącej kwasy żółciowe – cholestyraminy [9]. Cholestyramina znajduje zresztą i dzisiaj zastosowanie w leczeniu świądu skóry.

Według innej koncepcji, agoniści opoidowi mają wchodzić w interakcje z receptorami opoidowymi w centralnym układzie nerwowym co ma wywoływać świąd. Za tą koncepcją przemawia szereg danych eksperymentalnych uzyskanych na zwierzętach jak i możliwość uzyskania efektu przeciwświądowego przez podanie antagonisty opoidowego – naloksonu czy nalmefenu [10,11].

Patomechanizm jednego z najczęściej [12] występującego w cholestazie objawu – osłabienia, nie znalazł pełnego wyjaśnienia. Dane eksperymentalne wskazują na udział zaburzeń reaktywności układu podwzgórze-przysadka-nadnercza. Zaburzona może być stymulacja serotoninergiczna wydzielania podwzgórzowego czynnika uwalniającego ACTH (*corticotropin releasing factor* – CRF) [13].

Żółtaczka w zespołach cholestatycznych jest wynikiem nadmiaru we krwi bilirubiny estryfikowanej. Żółtaczka może być objawem występującym późno, np. w przebiegu pierwotnej marskości żółciowej. Lub też występuje wcześnie, np. po ataku kolki spowodowanej kamicą przewodową [13].

Wśród powikłań zespołów cholestatycznych dość często występują: biegunka tłuszczowa, niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, osteopenia i osteoporoza.

Przyczyną biegunek tłuszczowych jest zmniejszony dopływ kwasów żółciowych do jelita cienkiego, co prowadzi do zmniejszenia w nim ilości micelli, koniecznych dla trawienia tłuszczów. Ponadto wykazywano zmniejszone wydzielanie soku trzustkowego po stymulacji sekretyną [14].

Niedobory witaminy A, K i E mogą się manifestować odpowiednimi dla tych niedoborów objawami. Zaburzenia adaptacji do widzenia nocą są charakterystyczne dla niedoboru witaminy A. Niedobór witaminy K związany jest z przedłużeniem czasu protrombinowego. Niedobór witaminy E u ludzi dorosłych zwykle nie daje objawów klinicznych, natomiast u dzieci objawia się ataksją móżdżkową, neuropatią obwodową i zmianami degeneracyjnymi siatkówki. [9].

Osteopenia i osteoporoza należa do typowych powikłań przewlekłych zespołów cholestatycznych i choć zaburzenia wchłaniania witaminy D są często stwierdzane, to jednak osteomalacja występuje rzadziej niż osteoporoza. Istotą osteoporozy jest ubytek zarówno elementów białkowych jak i mineralnych kości, mniej więcej proporcjonalny.

W etiopatogenezie osteoporozy wikłającej zespoły cholestatyczne postuluje się udział niedoboru wapnia w pożywieniu, witaminy D, kalcytoniny, czynników hormonalnych, niedożywienia i zmniejszenia aktywności fizycznej [9].

Leczenie świądu skóry

Leczenie świądu skóry w przewlekłych zespołach cholestatycznych jest zwykle mało efektywne. Lekiem o stosunkowo najdłuższej historii jest cholestyramina – rezyna wiązaca w jelitach między innymi kwasy żółciowe. Dobowa dawka wynosi zwykle 12–16 g. Większą dawkę podaje się rano (część przed, część po śniadaniu), potem przed obiadem i kolacją. Ze stosowaniem cholestyraminy wiązać się może szereg objawów niepożądanego działania jak stolce tłuszczowe, hipoprotrombinemia, hipokalcemia, hipowitaminozy dotyczące witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Nie powinno podawać się innych leków w bezpośrednim związku czasowym z cholestyraminą ze względu na możliwość ich absorpcji (na cholestyraminie) i gorszym w związku z tym wchłanianiem [9]. Antagoniści opioidowi – nolokson podawany parenteralnie i nalmefen – doustnie przynoszą niekiedy poprawę [10,13]. Ponadto próbowano terapii rifampicyną jednak bez większego efektu [15]. Donoszono też o korzystnym działaniu selektywnego antagonisty receptora 5-HT_3 serotoniny – ondansetronu [9], jednak obserwacje te wymagają potwierdzenia na większym materiale chorych.

Do najczęstszych przyczyn cholestazy zewnątrzwątrobowej należą: kamica żółciowa przewodowa, nowotworowe i nienowotworowe (często jatrogenne) zwężenie dróg żółciowych, rak głowy trzustki, rak brodawki dwunastniczej Vatera i inne.

Przyczyny cholestazy wewnątrzątrobowej są również liczne. Zmiany dotyczyć mogą głównie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: pierwotna marskość żółciowa wątroby, nowotwory pierwotne, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, idiopatyczna duktopenia dorosłych, jak również samych komórek wątrobowych.

Typ wątrobowokomórkowy obejmuje szereg chorób genetycznie uwarunkowanych jak niedobór α-1 antytrysyny, łagodną nawracającą cholestazę wewnątrzwątrobową, porfirie.

Wśród przyczyn nabytych (niektóre mogą mieć jednak uwarunkowania genetyczne, jeszcze nie w pełni poznane) wymienia się tzw. czystą cholestazę (w obrazie histopatologicznym nie ma cech zapalenia wątroby), cholestazę polekową, cholestazę w przebiegu wirusowych i alkoholowych zapaleń wątroby, w przebiegu infekcji bakteryjnych, całkowitego żywienia pozajelitowego, cholestazę paraneoplazmatyczną (w raku nerki i chorobie Hodgkina – bez przerzutów do wątroby).

W niniejszym artykule przedstawiono wybiórczo tylko kilka zespołów cholestazy wewnątrzwątrobowej. Inne, w sposób bardzo zwięzły omówiono w podręczniku „Gastroenterologia i hepatologia kliniczna" pod red. S. Konturka (PZWL, w druku).

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. Primary biliary cirrhosis – PBC)

Istotą choroby jest przewlekły postępujący proces zapalno-destrukcyjny przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych średniego kalibru, a więc przewodów międzyzrazikowych i płatowych, oraz zapalenie w przestrzeniach wrotnych z postępującym włóknieniem. Określenie „pierwotna marskość żółciowa" (coraz częściej używa się w piśmiennictwie polskim skrótu angielskiego PBC) jest określeniem mało precyzyjnym, gdyż sugeruje, że istotą choroby jest marskość, podczas gdy rozwija się ona dopiero po latach trwania procesu zapalnego. Dlatego PBC jest zaliczana do przewlekłych zapaleń wątroby stosownie do współczesnej ich kwalifikacji zaakceptowanej przez grupę ekspertów w roku 1994 [16]. Najczęściej, bo w około 50% chorują kobiety w średnim wieku (30–65 lat) choć rozpiętość wieku, w którym rozpoznawano PBC jest bardzo duża – od 21 do 91 lat [17].

Dane epidemiologiczne są niepewne, gdyż pochodzą z różnych krajów i kręgów geograficznych różniących się dostępnością badań diagnostycznych. Spodziewaną chorobowość szacuje się na 40–150 na jeden milion populacji [10]. Wśród zgonów spowodowanych marskością wątroby, w 0,6–2% przypadków stwierdza się PBC [18]. W Polsce, dzięki dostępniejszej w ostatnich latach diagnostyce immunologicznej (oznaczanie przeciwciał przeciwmitochondrialnych – AMA) liczba rozpoznawanych przypadków PBC rośnie, co nie musi być jednak jednoznaczne ze wzrostem zachorowań (choć tego wykluczyć nie można).

Występowanie choroby wśród krewnych pierwszego stopnia jest około 500 [10] do 1000 [18] razy częstsze niż w ogólnej populacji. U około 30% chorych stwierdza się antygen głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy II – HLA DR3, a haplotyp DQA1* 0102 charakteryzować ma chorych opornych na leczenie [17].

Etiologia choroby, pomimo wielu badań, jest nadal nieznana. Udział reakcji autoimmunologicznych w patogenezie PBC wydaje się być dobrze udokumentowany, choć i tu istnieje wiele niejasności. Na autoimmunologiczny charakter schorzenia wskazuje (a) obecność w surowicy krwi wielu auto przeciwciał, spośród których przeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA) mają największe znaczenie diagnostyczne, oraz (b) współistnienie szeregu innych chorób autoimmunologicznych jak zapalenie tarczycy typu Heshimoto, sklerodermia, zespół Sjogrena, reumatoidalne zapalenie stawów i kwasica kanalikowa [17].

Udział AMA w patogenezie PBC wydaje się dość prawdopodobny [19]. Antygenami rozpoznawanymi przez AMA są kompleksy enzymatyczne dehydrogenazy pirogranianowej (PDC), dehydrogenazy rozgałęzionych 2-oksy kwasów i dehydrogenazy kwasu 2-oksy glutarowego, które zlokalizowane są w wewnętrznej błonie mitochondriów [17]. Wszystkie te trzy kompleksy enzymatyczne zawierają podjednostkę E2, w stosunku do której AMA wykazują największą reaktywność. W zdrowej wątrobie AMA wiążą się głównie z nabłonkiem dróg żółciowych, o wiele słabiej z hepatocytami, pomimo że w nabłonku dróg żółciowych jest mniej mitochondriów niż w hepatocytach. Jeszcze silniej reakcja ta jest wyrażona w wątrobie chorych na PBC [19]. Badania eksperymentalne na zwierzętach pośrednio wskazują na udział AMA w patogenezie PBC, jednak dowodzą również, że samo wyindukowanie AMA nie wystarcza dla wywołania zmian charakterystycznych dla PBC. Nie wyjaśniono do tej pory, w jaki sposób u chorych na PBC dochodzi do „odkrycia" auto antygenów i stymulacji układu immunologicznego do wytworzenia auto przeciwciał. Możliwość taką stwarza uszkodzenie tkanki (różnymi czynnikami) z uwolnieniem antygenu, co prowadzi do powstania auto przeciwciał i wtórnie do uszkodzenia komórek przez powstające kompleksy immunologiczne. Obserwuje się to w reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczeniu rumieniowatym. W tych przypadkach zaostrzenia procesu chorobowego idą w parze ze wzrostem miana przeciwciał, nie obserwuje się tego jednak w przebiegu PBC. W przeciwieństwie też do innych chorób autoimmunologicznych, PBC nie ma odpowiednika u dzieci. U zwierząt doświadczalnych istnieje możliwość wyindukowania autoprzeciwciał poprzez zakażenia bakteryjne lub wirusowe. Doniesienia o etiologicznej roli *E. coli* i wirusów w PBC nie zostały jednak potwierdzone, choć takiej roli nie można też wykluczyć [19].

W przebiegu PBC stwierdza się również inne, swoiste dla tej choroby auto przeciwciała, skierowane przeciwko antygenom błony jądrowej. Są to: białko kompleksu porowego otoczki jądrowej gp 210 (Nuclear Pore Protein gp 210), białko kompleksu porowego otoczki jądrowej p 62 (Nuclear Pore Protein p 62) i białko blaszki wewnętrznej otoczki jądrowej – receptor dla laminy B (*Inner Nuclear Membrane Protein – Lamin B Receptor – LBR*).

Częstość występowania tych auto przeciwciał jest stosunkowo niewielka (anty gp 210 i anty p62 – około 25% ze swoistością ponad 99%, a anty LBR – około 1%, też z duża swoistością) [19].

W naciekach komórkowych w obszarze uszkodzonych przewodzików żółciowych wykazano obecność limfocytów CD 8 i CD 4, i choć brak jest bezspornych dowodów na udział tych komórek w destrukcji dróg żółciowych, to jednak niektóre z nich wykazują swoistą reaktywność z składową E2 kompleksów enzymatycznych, rozpoznawaną przez AMA [20]; ponadto na powierzchni nabłonka dróg żółciowych udało się wykazać epitopy odpowiadające składowej E2. Wykazano również, że przewody żółciowe u chorych na PBC wykazują ekspresję antygenu BB1/B7 i międzykomórkowej molekuły adhezyjnej typu 1 (ang. intercellular adhesion molecule-1 ICAM-1) [21], co stwarza duże prawdopodobieństwo destrukcji nabłonka dróg żółciowych przez limfocyty T [22].

Przez wiele lat choroba przebiegać może bezobjawowo i w tym czasie na rozpoznanie naprowadza przypadkowe wykazanie laboratoryjnych wskaźników cholestazy, przede wszystkim wzrostu surowiczej aktywności fosfatazy zasadowej. Najczęstszymi objawami klinicznymi, z którymi chory zgłasza się po poradę są osłabienie i świąd skóry. Osłabienie podaje 65% [10] do około 80% [18] chorych, świąd skóry ponad 50% [17]. W podobnym odsetku (55% i 50%) stwierdza się hiperpigmentację skóry i powiększenie wątroby. Żółtaczkę i splenomegalię w czasie pierwszej wizyty lekarskiej stwierdza się u około 30% chorych [10,17]. Świąd skóry, jeden z najwcześniejszych przejawów cholestazy często jest mylnie rozpoznawany jako objaw choroby skóry. (Autorzy znają przypadek chorego leczonego na domniemaną chorobę alergiczną skóry przez 5 lat do momentu kiedy ustalono rozpoznanie PBC).

Stosunkowo rzadko bo u około 20% chorych stwierdza się na skórze, szczególnie na powiekach, żółtaki. W okresie zmian marskich występują inne objawy marskości i jej powikłań jak „pajączki" skórne, wodobrzusze, obrzęki, krwotoki z żylaków przełyku, encefalopatia.

Rozpoznanie choroby, poza obrazem klinicznym, opiera się na wykazaniu laboratoryjnych cech cholestazy i obecności AMA w surowicy krwi. Aktywność fosfatazy zasadowej zwykle przekracza 3 krotną wartość normy, natomiast wzrosty aktywności aminotransferaz są niewielkie. Gdy wartość aktywności ALT przekracza 200 U/L należy rozważyć współistnienie innej choroby wątroby, np. wirusowego zapalenia [18]. Podobnie jak w innych zespołach cholestatycznych stwierdzić można hipercholestelemię. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy krwi, a narastanie żółtaczki jest złym objawem prognostycznym. Stężenia powyżej 10 mg/dL rokują średni czas przeżycia około 2 lata [17]. Stężenie IgM w surowicy jest zwykle podwyższone. Decydujące znaczenie rozpoznawcze ma wykazanie obecności AMA, szczególnie gdy ich miano jest wyższe niż 1:40. Wykazanie AMA w tym (lub wyższym) mianie przemawia za

PBC nawet jeśli nie ma żadnych objawów klinicznych choroby, a aktywność fosfatazy zasadowej mieści się jeszcze w granicach normy [22].

Badanie histopatologiczne bioptatu wątroby może być pomocne w diagnostyce, ma jednak większe znaczenie dla wykazania stadium choroby, a szczególnie zmian marskich. Histopatologicznie wyróżnia się cztery stadia choroby, jednak stwierdzane zmiany często mają charakter ogniskowy i w jednym bioptacie wykazać można patologię odpowiadającą różnym stadiom. W stadium pierwszym dominują zmiany ziarninowo-zapalne wokół przewodów żółciowych i ich niszczenie. W drugim dochodzi do proliferacji przewodów żółciowych i nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych. W stadium trzecim stwierdza się włóknienie w miejscu zniszczonych przewodzików żółciowych oraz w miejscach martwicy z tworzeniem przegród łącznotkankowych. Stadium czwarte to marskość [23].

W diagnostyce różnicowej PBC należy uwzględnić choroby przebiegające z cholestazą. Decydujące znaczenie może mieć wykazanie obecności AMA, szczególnie o mianie powyżej 1:40. AMA mogą być jednak stwierdzane w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (AIH), w niższym mianie, a u około 20% chorych wykazać można destrukcję przewodów żółciowych. W takich przypadkach, gdy wykaże się ANA i/lub SMA, a ponadto obecność AMA rozpoznaje się zespół nakładania (AIH/PBC). Wskazana jest wtedy próbna terapia kortykosterydami, która może być efektywna.

U niektórych chorych obraz kliniczny, cechy cholestazy oraz wynik badania histopatologicznego wątroby odpowiadają PBC jednak nie wykazuje się AMA, natomiast stwierdza się obecność ANA i/lub SMA. Dla tego typu przypadków rezerwuje się określenie „PBC-AMA negatywne" lub „autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych (ang. *autoimmune cholangitis* – AICH)" [13]. Chorych tych powinno się leczyć podobnie jak chorych, u których wykazano obecność AMA, natomiast gdy w obrazie histopatologicznym dominują cechy zapalenia autoimmunologicznego należy rozważyć terapię kombinowaną kortykosterydami i kwasem ursodezoksycholowym. Różnicowanie AICH z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC) opiera się na obrazie cholangiografii bezpośredniej.

W różnicowaniu PBC i uszkodzeń polekowych szczególną wartość mają dokładnie zebrane wywiady chorobowe. Estrogeny, androgeny, fenotiazyny, sulfonamidy i kwas klawulonowy obarczone są szczególną możliwością wyindukowania cholestazy [18].

Obraz histopatologiczny bioptatu wątroby wykazujący zmiany ziarniniakowe (co częste w PBC) nakazuje różnicowanie z innymi chorobami, mogącymi przebiegać z cechami cholestazy, głównie sarkoidozą i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W sarkoidozie najczęściej zajęte są węzły chłonne śródpiersia, co łatwo wykazać w badanie rtg klatki piersiowej, a w zapaleniu wirusowym typu C, natomiast występują przeciwciała anty HCV i materiał genetyczny wirusa – HCV-RNA – co wykazać można technikami biomolekularnymi. W obu tych przypadkach nie stwierdza się AMA w surowicy krwi.

Leczenie

Na przestrzeni ostatnich lat dokonano ewaluacji stosowanych wcześniej metod leczenia, co pozwala dość jednoznacznie negatywnie ocenić leczenie penicilaminą, cyklosporyną, azatiopryną i kolchicyną. Te dwa ostatnie leki być może wykazują minimalny korzystny efekt, jednak zbyt mały, by można je rekomendować. Kortykosterydy mogą poprawić zarówno niektóre objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, a nawet obraz histopatologiczny wątroby [24], jednak leczenie jest ryzykowne, ze względu na możliwość znacznego pogłębienia zmian kostnych. Nie ma jeszcze ostatecznej oceny skuteczności leczenia metotreksatem (badania w toku), jednak ze względu na toksyczność, lek nie będzie przydatny do leczenia długotrwałego [10].

Lekiem z wyboru, choć o ograniczonej skuteczności jest kwas ursodezoksycholowy (UDCA). Stosowany długotrwale w dawkach 13–15 ng/kg masy ciała/dobę poprawia wskaźniki laboratoryjne cholestazy, objawy kliniczne i obraz histopatologiczny wątroby [10,17]. Korzystny mechanizm działania UDCA jest złożony i polega na hamowaniu absorpcji jelitowej bardziej toksycznych hydrofobowych kwasów żółciowych, stabilizacji błon komórkowych hepatocytów, wyparciu pewnej ilości endogennych kwasów żółciowych o właściwościach hepatotoksycznych, zmniejszeniu ekspresji antygenów głównej zgodności tkankowej klasy I i klasy II, działaniu choleretycznym. Istnieją przesłanki by sądzić, że długotrwałe leczenie przedłuża życie chorych [17,18,22].

UDCA jest zwykle dobrze tolerowany, co pozwala na prowadzenie wieloletniej terapii. Jednak wobec niepełnej skuteczności leczenia podjęto próby terapii skojarzonej z kolchicyną, z kortykosterydami i z metotreksatem. Wyniki nielicznych badań klinicznych oceniających leczenie skojarzone nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Wydaje się, że leczenie skojarzonym podawaniem UDCA i metotreksatem może być skuteczniejsze niż monoterapia [10].

Ocenę leczenia UDCA i kortykosterydami przeprowadzono na zbyt małej liczbie pacjentów, częściowo retrospektywnie, co nakazuje podchodzić do tych ocen z dużą ostrożnością i raczej sceptycznie [25].

Podczas gdy leczenie farmakologiczne zmienić może w niewielkim stosunkowo stopniu naturalny przebieg PBC, skuteczność transplantacji wątroby jest bezdyskusyjna. Do transplantacji wątroby kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi cechami marskości, a więc ci, u których stężenie bilirubiny w surowicy krwi przekracza 8,5 mg/dL lub chorzy z objawami dekompensacji, takimi jak krwotoki z żylaków przełyku (trudne do opanowania technikami endoskopowymi) oporne na leczenie wodobrzusze, lub encefalopatia. Samodzielnym wskazaniem do transplantacji wątroby może być również uporczywy, nie zmniejszający się pod wpływem stosowanych leków świąd skóry. W renomowanych ośrodkach transplantacyjnych jednoroczne przeżycie sięga 90%, a pięcioletnie – 85% [18].

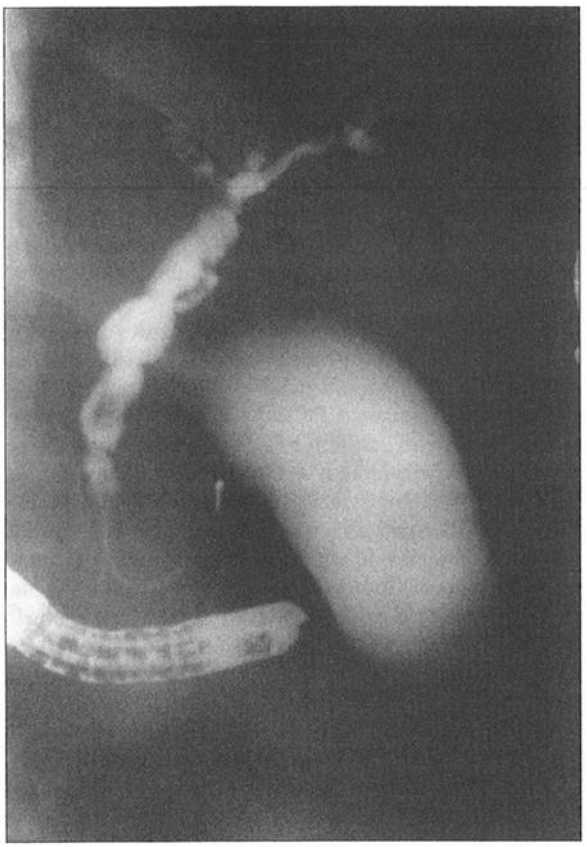
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary sclerosing cholangitis – PSC)

Istotą choroby jest przewlekłe zapalenie wewnątrz i/lub zewnątrz wątrobowych dróg żółciowych z postępującym włóknieniem, co prowadzi do ich obliteracj i marskości z powikłaniami [26]. Etiologia choroby, pomimo wielu badań, jest nieznana. Wśród czynników etiopatogenetycznych rozważa się udział zaburzeń immunologicznych, bakteremię wrotnego łożyska naczyniowego, absorbcję toksyn z jelita grubego, niedokrwienie, infekcje wirusowe oraz toksyczne działanie kwasów żółciowych. Czynniki te mogą mieć znaczenie etiopatogenetyczne u osób predysponowanych genetycznie [27]. Podobnie jak w innych chorobach autoimmunologicznych u chorych na PSC wykazuje się często haplotypy HLA-8 i DR3 a haplotyp DR4 stanowić ma marker szybkiej progresji zmian [27,28]. Wykazać też można szereg krążących autoprzeciwciał jak przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), przeciw mięśniom gładkim (SMA), przeciw cytoplaźmie granulocytów obojętnochłonnych (p ANCA) i inne, nie występują natomiast AMA, co stanowi ważny element różnicowania z PBC. Częsta jest hipergammaglobulinemia ze wzrostem stężenia IgM. Koincydencja PSC z *colitis ulcerosa* (ang. *ulcerative colitic* – UC) legła u podstaw badań nad rolą bakteremii i endotoksemii w układzie wrotnym. Choć wstępne badania mogły wskazywać na udział bakteremii i endotoksemii w etiopatogenezie PSC, późniejsze nie pozwoliły na potwierdzenie tych obserwacji. Podobnie, nie udało się udowodnić roli infekcji wirusowych, ani roli hepatotoksycznych metabolitów kwasów żółciowych, ani też udziału niedokrwienia [27].

Choroba występuje u około 2,4–7,5% chorych na UC, a ponieważ w Stanach Zjednoczonych AP, chorobowość szacuje się na 40–225 przypadków na 100.000 populacji, chorobowość PSC oblicza się na 2–7 na 100.000 populacji [28] UC odnotowuje się u około 70% chorych na PSC. Związek występowania PSC z UC jest od lat dobrze udokumentowany. Zwykle choroba jelita grubego wyprzedza pojawienie się PSC, jednak w niektórych przypadkach rozpoznaje się te dwie choroby równocześnie, a nawet UC może wystąpić w przebiegu wcześniej rozpoznanego PSC [28,29]. Na własnym, niewielkim jednak materiale chorych, tak częstego występowania UC u chorych na PSC nie udało się nam zaobserwować [30].

Szereg innych chorób o podłożu autoimmunologicznym może towarzyszyć PSC jak np. zapalenie tarczycy Riddle'a, zwłóknienie pozaotrzewnowe i inne.

Chorują głównie mężczyźni w młodym wieku (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi jak 2:1), średnio 40 lat, jednak w dużym zakresie od 1 do 90 lat. Choroba przebiegać może asymptomatycznie lub też obraz kliniczny jest dość bogaty, na co składają się objawy cholestazy (świąd skóry, osłabienie), bóle jamy brzusznej, gorączka, ubytek masy ciała. Badaniem przedmiotowym (przy pierwszej wizycie lekarskiej) wykazuje się u około 55% chorych hepatomegalie, u około 45% – żółtaczkę, a u około 35% – hiperpigmentację skóry [28]. Badania laboratoryjne wskazują na cholestazę, wzrosty aktywności aminotransferaz są zwykle niewielkie.



Rycina 1. Chory K.B. lat 20. Typowy obraz PSC w zakresie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

W niektórych, rzadko obserwowanych przypadkach PSC nie stwierdzano wzrostów aktywności fosfatazy zasadowej [31]. Poziomy bilirubiny mogą wykazywać fluktuacje – wzrosty związane są zwykle z zaostrzeniem procesu zapalnego na skutek powikłań infekcją bakteryjną.

Kluczowe znaczenie dla rozpoznania ma obraz cholangiografii bezpośredniej, uzyskany za pomocą endoskopowej pankreatocholangiografii wstecznej (EPCW), który uważa się za „złoty standard" w diagnostyce PSC.

Obraz ten wykazuje charakterystyczne segmentarne przewężenia i poszerzenia dróg żółciowych co nadaje im wygląd paciorkowaty – Ryc. 1. Mimo dużej sugestywności zmian w obrazie EPCW, należy je różnicować z innymi chorobami, powodującymi podobną deformację dróg żółciowych, jak np. przerzuty nowotworowe, zaawansowane zmiany marskie, wielotorbielowatość wątroby, chłoniak [17] Najpewniej w miarę upowszechniania, „złotym standardem" stanie się cholangiografia uzyskana techniką rezonansu magnetycznego. Jest to metoda nieinwazyjna, ponadto pozwala uwidocznić drogi wewnątrz wątrobowe, co nie zawsze jest możliwe w EPCW, ze względu na krytyczne zwężenie dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. Uwidocznienie dróg żółciowych jest również ważne dla wykluczenia (potwierdzenia) raka dróg żółciowych i kamicy żółciowej. Chorobowość szacuje się na 4–20%, natomiast badania autopsyjne wykazują występowanie raka dróg żółciowych w granicach 30–42% [27].

Diagnostyka cholangiocarcinoma w okresie zmian mało zaawansowanych u chorych na PSC jest wyjątkowo trudna. Zarówno badania cytologiczne (materiał pobrany w czasie EPCW) jak i TK zwykle w tym stadium zaawansowania raka zawodzą. Pomocne może być oznaczanie markerów nowotworowych w surowicy krwi (Ca 19-9, CEA, CA-125) [28]. Długi okres trwania UC, starszy wiek chorych i palenie tytoniu stwarzają wzmożone ryzyko rozwoju cholangiocarcinoma [28], dlatego w tych przypadkach diagnostyka różnicowa winna być szczególnie staranna.

Biopsja wątroby jest wskazana u każdego chorego na PSC (jeśli nie ma przeciwwskazań) dla określenia stadium choroby (stopień zwłóknienia) – jest więc badaniem uzupełniającym EPCW [27]. Marskość wątroby będąca końcowym stadium PSC daje typowe powikłania związane z nadciśnieniem wrotnym (krwotoki z żylaków przełyku). Wodobrzusze dość często wikła się spontanicznym zapaleniem otrzewnej, dlatego płyn puchlinowy winien być zawsze badany dla określenia liczby granulocytów obojętnochłonnych (> 220/mm^3) i pobrany na podłoża płynne dla hodowli bakteryjnej. Swoistym powikłaniem PSC są rzuty bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych dające typowe objawy: gorączka, żółtaczka, świąd skóry.

Do tej pory nie udało się wypracować skutecznych sposobów leczenia PSC. Ogólne zasady terapii polegają na poszerzaniu zwężeń w drogach żółciowych przy użyciu metod endoskopowych. Skuteczność tego sposobu leczenia zależy w znacznej mierze od lokalizacji zwężeń, a tym samym ich dostępności dla procedur endoskopowych. Zwykle leczenie miejscowe kojarzy się z terapią ogólną UDCA. Bardzo trudno ocenić, czy terapia taka jest w stanie przedłużyć życie chorym, ale panuje w tym względzie raczej sceptycyzm. [27]. Terapię UDCA prowadzi się w dawkach 10–15 mg/kg masy ciała/dobę – jeśli nie ma poprawy, leczenie należy przerwać.

Leczenie epizodów bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych winno być od początku intensywne. Z antybiotyków stosować można ciprofloksacynę w monoterapii lub terapię kombinowaną: cefalosporyny trzeciej generacji z aminoglikozydami i metronidazolem (zamiast cefalosporyny może być ampicilina lub mezlocylina); konieczna może być interwencja endoskopowa dla poszerzenia zwężeń i założenia protezy [17,26,27].

Jedynym sposobem terapii, który jest skuteczny i przedłuża życie chorych jest transplantacja wątroby. Czas przeżycia chorych po transplantacji jest podobny jak u chorych na PBC. Określenie czasu, w którym chory powinien być poddany transplantacji nie jest zadaniem łatwym. Na pewno nie powinien to być okres zbyt zaawansowany.

Posocznica i cholestaza

Wieloletnie obserwacje wskazują na istnienie ścisłego związku pomiędzy uogólnionymi zakażeniami bakteryjnymi a wystąpieniem klinicznych zaburzeń funkcji wątroby i nieprawidłowych t.zw. prób wątrobowych. Wykazano, że zaburzenia funkcji wątroby mogą być spowodowane bakteriemią wywołaną różnymi czynnikami patogennymi; szczególne znaczenie w tym zakresie przypada bakteriom Gram ujemnym choć i w przebiegu zakażeń bakteriami Gram dodatnimi wystąpić może cholestaza. Stosunkowo często bakteriemia ma charakter przejściowy, ustępując samoistnie, co uwarunkowane jest bakteriobójczymi właściwościami krwi. Jednak w niektórych sytuacjach nieswoiste mechanizmy obronne organizmu przed zakażeniami są niewystarczające (np. ciężkie zakażenia, szczególnie u chorych ze zmniejszoną odpornością) i dojść może do posocznicy. Konsekwencją tego może być zaburzenie funkcji wątroby z wystąpieniem żółtaczki. Spośród przyczyn żółtaczki wymienia się nasiloną hemolizę, zaburzenia przepływu wątrobowego, zaburzenia konjugacji i wydalania bilirubiny do żółci. Żółtaczka w przebiegu zakażenia może być jednym z objawów zespołu cholestatycznego, który obserwuje się u około 1–30% chorych z posocznicę [32]. Najczęściej cholestaza towarzyszy zakażeniom bakteriami z rodzaju *Staphylococcus, Pneumococcus, Eschericha, Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus, Bacteroides.* Spośród pierwotnych ognisk zakażenia wymienia się układ oddechowy, przewód pokarmowy, wsierdzie, drogi moczowe oraz narządy miednicy małej [33]. Patomechanizm występowania zespołów cholestatycznych w przebiegu posocznicy nie jest dokładnie poznane. Badania ostatnich lat wskazują, że w przebiegu posocznicy bakteriami G ujemnymi podstawowe znaczenie ma endotoksemia i związane z nią uwalnianie prozapalnych cytokin [34]. Wiele różnorodnych czynników może powodować lokalną lub uogólniona aktywację układu prozapalnych cytokin, co ostatecznie prowadzić może do wystąpienia klinicznego zespołu wewnątrzwątrobowej cholestazy. Endotoksyny stanowią kompleks makromolekularny składający się z substancji lipopolisacharydowych zlokalizowanych w ścianie bakterii Gram ujemnych i są często uwalniane do krążenia z obwodowych ognisk zapalnych, nawet gdy nie stwierdza się bakteriemii. Spośród uwalnianych cytokin największe znaczenie wydaje się mieć czynnik martwiczy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor* – TNF α). Okazuje się, że zarówno ogniska zakażenia jak i endotoksyny są silnymi induktorami syntezy prozapalnych cytokin, szczególnie TNF-α, IL-1 oraz IL-6 [35]. Uważa się, że cytokiny te są głównymi mediatorami warunkującymi cholestazę u chorych z posocznicą [34].

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że endotoksyny oraz TNF-α, IL-1 oraz IL-6 zmniejszają transport kwasów żółciowych zarówno w obrębie przestrzeni zatokowych jak i w kanalikach żółciowych [36]. Zaburzenia transportu korelują ze spadkiem poziomu białek transportowych oraz odpowiadającego im mRNA w hepatocytach [37]. Dochodzi do zahamowania kanalikowego transportu anionów organicznych, spowodowanego zmniejszoną syntezą MOAT, cMRP i MRP2. Spada przepływ żółci zależny od kwasów żółciowych. Zaburzenia dotyczą zarówno wychwytu kwasów żółciowych na biegunie zatokowym hepatocytów jak i ich sekrecji kanalikowej. TNF-α oraz IL-1 zmniejszają stężenie mRNA przenośnika NTCP; wymienione powyżej cytokiny modulują funkcję wątroby w szerokim zakresie, są jednak szczególnie zaangażowane w indukowanie cholestazy. Wykazano, że w rezultacie działania tych cytokin występuje nasilona ekspresja

antygenów klasy II układu zgodności tkankowej MHC jak również ma miejsce ekspozycja nowych determinant antygenowych na powierzchni komórek nabłonkowych międzyzrazikowych przewodów żółciowych [32]. Spaczona ekspresja białek klasy II układu MHC na powierzchni cholangiocytów uaktywnia nieprawidłową odpowiedź komórkową limfocytów T swoistych wobec antygenów komórek nabłonkowych, co wtórnie (poprzez aktywację lokalnego układu cytokin) nasila gromadzenie się granulocytów obojętnochłonnych w przestrzeniach wrotnych i prowadzi do lokalnej destrukcji tkankowej i spotęgowania zaburzeń czynnościowych [37].

Endotoksemia prowadzi do gromadzenia się granulocytów głównie w przestrzeniach zatokowych, w niewielkim zaś stopniu w przestrzeniach wrotnych [32]. Jest to uwarunkowane kilkoma czynnikami. Endotoksyny zwiększają w sposób bezpośredni ekspresję molekuł adhezyjnych, a w szczególności białka ICAM-1 na powierzchni zarówno komórek nabłonkowych w przestrzeniach zatokowych jak również, chociaż w mniejszym stopniu, na powierzchni komórek Kupffera co prowadzi do nasilonej migracji i adhezji granulocytów obojętnochłonnych [38]. Endotoksyny pośrednio (najprawdopodobniej przy współudziale TNF-α) zwiększają ekspresję białka Mac-1 (CD11b/ CD18) integryny odpowiedzialnej za wiązanie z ICAM-1 zarówno na powierzchni krążących granulocytów obojętnochłonnych jak i tych nagromadzonych w tkance wątrobowej. Wynikiem wzajemnych interaakcji pomiędzy komórkami Kupffera i komórkami endotelialnymi wyścielającymi zatoki z jednej strony, a neutrofilami z drugiej jest nasilone uwalnianie wolnych rodników jak również prozapalnych cytokin [39]. Uwolnione wolne rodniki oraz elastaza powodują uszkodzenie komórek wątrobowych oraz komórek nabłonkowych dróg żółciowych. Lokalnie działające cytokiny (głównie IL-6 oraz TNF-α) hamują wychwyt kwasów żółciowych w obrębie bieguna naczyniowego hepatocytów oraz kanalikowe wydzielanie żółci.

Endotoksemia prowadzi do rozszerzenia lub skurczu naczyń i utraty integralności śródbłonków. Konsekwencją zmian naczyniowych jest niedokrwienie zrazików wątrobowych oraz hipoksja tkankowa. Prowadzi to do zaburzeń czynnościowych hepatocytów i cholangiocytów co jest jednym z elementów patogenetycznych cholestazy w przebiegu posocznicy [33].

Jednak w około 30% przypadków cholestazy związanej z posocznicą jej przyczyną są zakażenia wywołane bakteriami nie wytwarzającymi endotoksyn, co sugeruje występowanie jeszcze innych mechanizmów patogenetycznych [37].

Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny. Dominują objawy związane z podstawowym procesem zapalnym, w przebiegu którego rozwija się zespół cholestatyczny. Jego pierwszym objawem jest często żółtaczka, która pojawia się już po kilku dniach trwania choroby; świąd skóry występuje stosunkowo rzadko, wątroba jest często powiększona. Badania laboratoryjne wykazują typowe zmiany dla cholestazy. Aktywność Alat i Aspat z reguły jest nieznacznie podwyższona. Stężenie bilirubiny w surowicy krwi waha się w zakresie 5 do 10 mg/dl. Wykazano istnienie związku pomiędzy stężeniem bilirubiny a nasileniem procesu zapalnego i posocznicy, nie stwierdzono jednak korelacji pomiędzy natężeniem i długością trwania hiperbilirubiemii a śmiertelnością, która sięga nawet 50% [33]. Wysoka śmiertelność uwarunkowana jest występowaniem w przebiegu ciężkich zespołów septycznych takich powikłań narządowych jak ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność oddechowa dorosłych czy też zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [33]. Chorzy bez żółtaczki, u których stwierdza się tylko biochemiczne parametry cholestazy oraz nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz mają lepsze rokowanie. Ważne by zlokalizować pierwotne źródło zakażenia jak również wykluczyć inną patologię wątroby i dróg żółciowych, oraz zidentyfikować patogen (patogeny) odpowiedzialny za wystąpienie posocznicy. Dlatego przed rozpoczęciem antybiotykoterapii należy przeprowadzić wielokrotne posiewy krwi oraz inne standardowe badania bakteriologiczne. Optymalna jest antybiotykoterapia celowana. Poprawa ogólnego stanu chorego oraz eliminacja czynnika etiologicznego zakażenia i posocznicy z reguły powodują normalizację parametrów funkcji wątroby.

Cholestatyczne zespoły u ciężarnych

Choroby wątroby występują stosunkowo rzadko u kobiet w ciąży; zaburzenia funkcji wątroby obserwuje się nie częściej niż u 0,1% ciężarnych [40]. Opisuje się jednak dość znaczne różnice w zapadalności na poszczególne choroby. Opublikowane doniesienia podają występowanie żółtaczki w zakresie od 1 na 1500 do 1 na 5000 kobiet w ciąży. Jedna z klasyfikacji chorób wątroby występujących w ciąży dzieli je, w zależności od mechanizmów patogenetycznych, na cholestatyczne oraz hepatocellularne [41]. W grupie pierwszej tj. chorób cholestatycznych dominują zaburzenia sekrecji żółci, co klinicznie objawia się żółtaczką i świądem skóry z typowymi zmianami w badaniach laboratoryjnych (wzrost aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny w surowicy krwi z reguły nie są znaczne).

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ang. intrahepatic cholestasis of pregnency – IHCP).

Chorobę opisano po raz pierwszy już w ubiegłym stuleciu, jednak dopiero badania przeprowadzone w Skandynawii w latach 50-tych pozwoliły na jej bardziej precyzyjne zdefiniowanie [42]. Choroba charakteryzuje się występowaniem uogólnionego świądu skóry u kobiet uprzednio zdrowych, u których stwierdza się równocześnie laboratoryjne cechy cholestazy. Z reguły świąd skóry ustępuje po kilku (najczęściej dwóch) dniach po porodzie. Choroba ujawnia się zwykle w trzecim trymestrze ciąży, może jednak wystąpić w każdym czasie. Średnia zapadalność waha się w granicach 0,5–1%, przy czym w niektórych krajach (Kanada) wynosi 0,1%, a wśród ludności indiańskiej Chile sięga aż 12–22% [43]. Zwiększoną zapadalnością charakteryzują się kobiety z obciążającym wywiadem rodzinnym oraz te, które stosowały środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny. Cechą dość charakterystyczną jest nawracanie cholestazy w kolejnych ciążach. Patogeneza choroby nie jest dokładnie poznana. Sugeruje się predyspozycję genetyczną

(większa częstotliwość występowania alleli HLAB8, HLA-BW16 oraz HLA-DPB1*0402) a spośród innych czynników etiologicznych wskazuje się na zwiększoną wrażliwość na estrogeny, zaburzenie aktywność ATP-azy w błonie komórkowej hepatocytów oraz zmniejszoną płynność błon komórek wątrobowych uwarunkowaną zwiększonym wychwytem cholesterolu [44]. W obrazie klinicznym dominuje świąd skóry, szczególnie nasilony w obrębie kończyn i tułowia. Jego intensywność zwiększa się w porze nocnej. W kilka (2–4) tygodni od pojawienia się świądu może wystąpić ściemnienie moczu, odbarwienie stolca oraz zażółcenie powłok ciała i białkówek; żółtaczkę stwierdza się u około 20–40%. Jej natężenie nie jest znaczne, stężenie bilirubiny rzadko przekracza 5 mg/dl. Badanie fizykalne nie wykazuje odchyleń od stanu prawidłowego, w niektórych tylko przypadkach na skórze występują przeczosy z zadrapań. Żółtaczka i świąd utrzymują się aż do momentu porodu; później z reguły w ciągu kilku dni ustępują. Badaniami laboratoryjnymi stwierdza się kilkukrotny wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (1–4–krotny) i GGT, aminotransferaz (2–10-krotny) oraz bilirubiny (do 5–6 mg/dl). Odnotowuje się znaczny (30–100-krotny) wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi. Podwyższone są również stężenia cholesterolu oraz trójglicerydów. Istotne, szczególnie dla diagnostyki różnicowej, jest utrzymywanie się prawidłowych wartości stężenia kwasu moczowego, wskaźnika protrombiny oraz ilości płytek krwi. Badanie histopatologiczne bioptatu wątroby wykonywane jest u tych chorych stosunkowo rzadko, a rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym. W badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby Stwierdza się jedynie cechy niewielkiego zastoju żółci oraz minimalny odczyn zapalny i martwicę komórek wątrobowych. Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu środków zmniejszających świąd, głównie cholestyraminy i UDCA. W niektórych ośrodkach próbuje się również stosować preparaty sterydowe (deksametazon) [45]. Wewnątrzwatrobowa cholestaza ciężarnych stwarza zwiększone zagrożenie porodami przedwczesnymi, poronieniami jak również występowaniem poporodowych krwawień z macicy (prawie u 20% chorych). Profilaktycznie stosuje się preparaty witaminy K.

Piśmiennictwo:

1. Boyer J, Nathanson M: Bile formation W: Schiff's Diseases of the liver. eds.: Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999; 119-147
2. Hagenbuch B, Meier PJ: Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na+/bile acid cotransporter. J Clin Invest, 1994; 6: 1326-1331
3. Prall R, LaRusso NF: Biliary tract physiology. Cur Opin Gastronterol, 1999; 15: 423-429
4. Kullak-Ublick G, Hagenbuch B, Stieger B et al: Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptyde cloned from human liver. Gastroenterology, 1995; 109: 1274-1282
5. Trauner M, Meier P, Boyer J: Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. J Hepatol, 1999; 31: 165-175
6. McIntre N: Intrahepatic cholestasis. W: Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Red. Bircher J, Benhamou J-P, McIntrye N, Rizzeto M, Rodes J. Oxford Medical Publications, New York, 1999: 1571-1580
7. Trauner M, Meier P, Boyer J: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med, 1998; 339: 1217-1227
8. de Vrrees J, Jacquemin E, Sturm E e al: Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95: 282-287
9. Erlingen S: Cholestasis. W: Schiff's Diseases of the liver. eds.: Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999; 611-630
10. Lindor K, Dickson E: Primary biliary cirrhosis. W: Schiff's Diseases of the liver. Red. Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999; 679-692
11. Bergasa N, Schmitt J, Talbot T et al: „Open-label" trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. Hepatology, 1998; 27: 679--684
12. Couch-Dudek, Abbey S, Stewart D, Heathcote E: Fatique in primary biliary cirrhosis. Gut, 1998; 43: 705-710
13. Sherlock S, Heathcote J: Primary biliary cirrhosis. W: Oxford Textbook of Clinical Hepatology. eds.: Bircher J, Benhamou J-P, McIntrye N, Rizzeto M, Rodes J. Oxford Medical Publications, New York, 1999; 1089--1098
14. Moseley R: Bile secretion and cholestasis. W: Liver and biliary diseases. eds.: Kaplowitz N, Williams and Wilkins, Waverly Comp, 1996; 185-204
15. Pasha T, Linder K: Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. Med Clinics North Am, 1996; 80: 995-1019
16. International Working Party Report: Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol, 1995; 90: 181-189
17. Angelo P, Lindor K: Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. W: Clinics in liver disease. eds.: Jensen D, W B Saunders Comp. 1999; 3: 529-570
18. Kaplan M: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med, 1996; 335: 1570--1580
19. Neuberger J, Thomson R: PBC and AMA- What is the connection? Hepatology, 1999; 29: 271-276
20. Krams S, van der Vater J, Coppel R et al: Analysis of hepatic T lymphocyte and immunoglobulin deposits in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology, 1990; 12: 306-313
21. Adams D, Hubscher S, Shaw J et al: Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 on bile ducts of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 1991; 14: 426-431
22. Nishio A, Keefe E, Isibashi H, Gershwin E: Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. Med Sci Monit, 2000; 6: 181-193
23. Bardadin K: Patomorfologia wątroby. W: Choroby wątroby i dróg żółciowych. eds.: Brzozowski R, PZWL Warszawa, 1998: 13-52
24. Mitchison H, Palmer J, Bassenodine M et al: A controlled trial of prednisone treatment in primary biliary cirrhosis. Three year results. J Hepatol, 1992; 15: 336-344
25. Heathcote E: Evidence-based therapy of primary biliary cirrhosis. Europ J Gastroenterol Hepatol, 1999; 11: 607-615
26. Lee Y, Kaplan M: Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med, 1995; 332: 924-933
27. Angelo P, Lindor K: Primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 1999; 30: 325-332
28. Lazaridis K, Wiesner R, Porayko M et al: Primary sclerosing cholangitis. W: Schiff's Diseases of the liver. eds.: Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999; 649-670
29. Wiesner R, LaRusso N: Clinocipathological features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology, 1980; 79: 200-206
30. Besser P, Gonciarz Z: Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych: analiza kliniczna własnego materiału chorych. Gastroenterologia Polska, 1994; 1: 227-233

31. Balasubramanian K, Wiesner R, LaRusso N: Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. Gastroenterology, 1988; 95: 1395-1398
32. Crawford J, Boyer J: Clinicopathology conferences: inflammation-induced cholestasis. Hepatology, 1998; 28: 253-260
33. Vuitton D, Piarroux R, Bresson-Hadani S: Nonviral infectious diseases of the liver. W: Gastroenterology and Hepatology. eds.: Porro GB, McGraw-Hill International Ltd. London, 1999; 643-667
34. Moseley R: Sepsis associated cholestasis. Gastroenterology, 1997; 113: 255-264
35. Crawford J: Cellular and molecular biology of the inflammed liver. Curr Opin Gastroenterol, 1997; 13: 175-185
36. Whiting J, Green R, Rosenbluth A, Gollan J: Tumor necrosis factor-(decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. Hepatology, 1995; 22: 1273-1278
37. Moseley R: Sepsis and cholestasis. W: Clinics in liver disease. eds.: Jensen D, W B Saunders Comp, 1999; 3: 465-475
38. Ayres R, Neuberger J, Shaw J et al: Intercellular adhesion molecule-1 and MHC antigens on human intrahepatic bile duct cells: effect of pro-inflammatory cytokines. Gut, 1993; 34: 1245-1249
39. Sakamoto S, Okanoue T, Itoh Y et al: Intercellular adhesion molecule-1 and CD18 are involved in neutrophil adhesion and its cytotoxicity to cultured sinusoidal endothelial cells in rats. Hepatology, 1997; 26: 658-663
40. Schorr-Lesnick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal W: Liver disease unique to pregnency. Am J Gastroenterol, 1991; 86: 659-670
41. Gitlin N: Liver disorders in pregnency. Europ J Gastroenterol Hepatol, 1991; 3: 892-896
42. Svanborg A, Ohlsson S: Recurrent jaundince of pregnency. Am J Med, 1959; 27: 40-49
43. Reyes H: The enigma of intrahepatic cholestasis in pregnency: Lessons from Chile Hepatology, 1982; 2: 87-96
44. Fagan E: Intrahepatic cholestasis of Pregnency. W: W: Clinics in liver disease. eds.: Jensen D, W B Saunders Comp. 1999; 3: 529-570
45. Borroughs A: Liver disease in pregnency. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. eds.: Bircher J, Benhamou J-P, McIntrye N, Rizzeto M, Rodes J. Oxford Medical Publications, New York; 1999: 1901-1916

Chirurgia wątroby i dróg żółciowych w nowotworach i po urazach

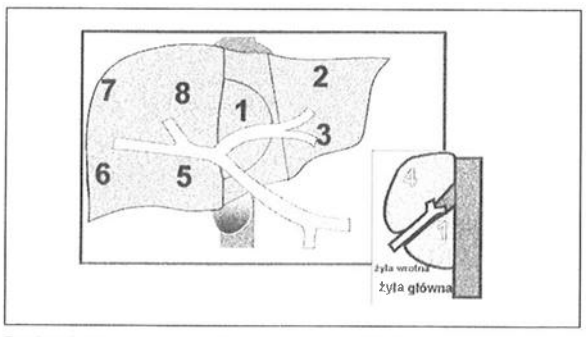
Jerzy Polański

Anatomia chirurgiczna

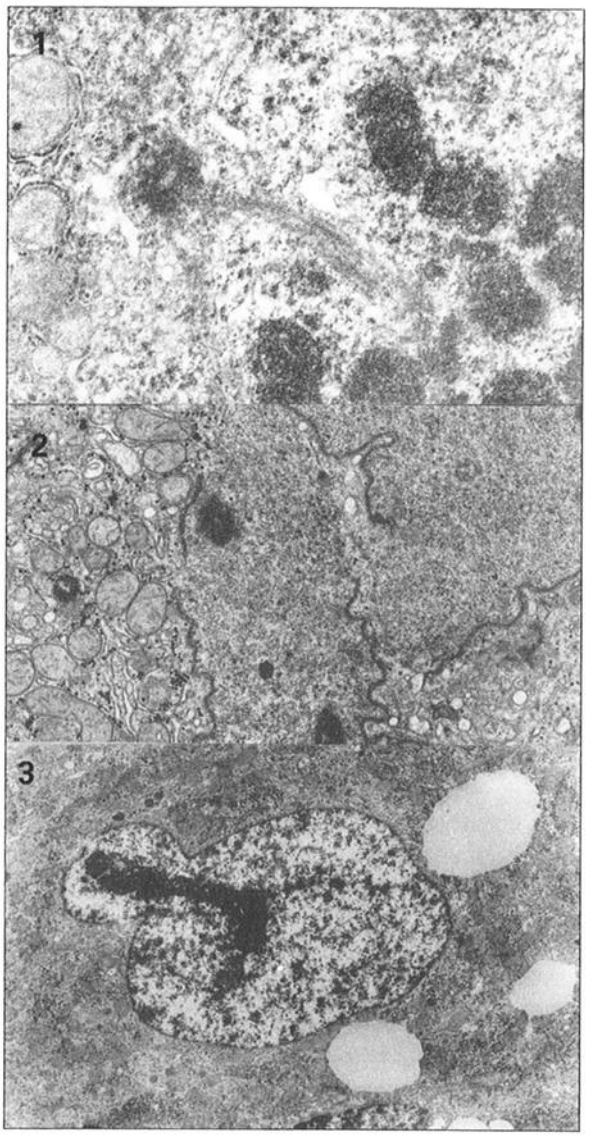
Anatomia chirurgiczna wątroby różni się od anatomii opisowej i opiera się na podziałach wg ukrwienia. Właściwie nie uległa zmianie od czasów Couinaud. Poznanie jej pozwoliło na znaczne rozszerzenie możliwości operacji z zamiarem radykalności. Obecnie przeważa pogląd, że powinno się wykonywać resekcje w zakresie anatomicznych segmentów. Okresowo opisywane były niewielkie modyfikacje tego podziału. Aktualne doniesienia skupiają się raczej na budowie mniejszych struktur komórkowych, jak gronka metaboliczne [12]. Schematy budowy segmentarnej wątroby przedstawiają wykresy (Ryc. 1).

Regeneracja wątroby

Regeneracja wątroby jest podstawowym procesem, który umożliwia leczenie operacyjne droga resekcji, czyli usunięcia części narządu wraz ze zmianami patologicznymi w nim się znajdującymi. Jest to proces odtwórczy, odbywający się w wątrobie w następstwie zmian uszkadzających komórki tego narządu. Stopień jej aktywności zależny jest przede wszystkim od stanu i liczby zdrowych hepatocytów. Regeneracja odbywa się dwoma drogami: poprzez podział komórkowy i poprzez powiększenie komórek [7,9]. W przypadku rozległych uszkodzeń miąższu lub rozległych resekcji oba te procesy są aktywne. Do niedawna uważano, że w przypadkach resekcji u ludzi dominuje przyrost masy narządu w następstwie powiększania się hepatocytów. Badania ostatnich lat wykazały dużą aktywność podziałów komórkowych, która nie jest zależna od wieku chorego, a jedynie od rozległości resekcji (fotografie 1, 2, 3). Zwykle w okresie 3 miesięcy od resekcji wielkość, a nie kształt wątroby powracają do wartości należnych dla wzrostu i wagi chorego. Wydaje się, że jedynym, statystycznie istotnym, samodzielnym czynnikiem, od którego zależy przyrost masy narządu jest rozległość resekcji [2,14,15]. Zostało to potwierdzone badaniami objętościowymi w TK, biopsja-



Rycina 1. Podział segmentarny wątroby wg Couinaud.



Fotografie 1, 2, 3. Regeneracja wątroby ludzkiej drogą podziału komórkowego. Obrazy biopsji wątroby pobranej w 7 dobie po resekcji (mikroskop elektronowy). Wrzeciono kariokinetyczne. Podział błony komórkowej. Podział jądra.

mi wątroby z badaniem preparatów w mikroskopie świetlnym i elektronowym oraz badaniami markerów wzrostu komórek.

Kwalifikacja chorego i zmian w wątrobie

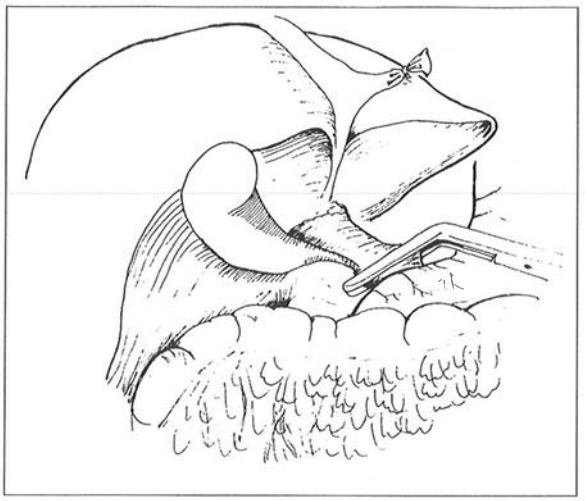
Ocena obrazowa zmian w wątrobie została omówiona w oddzielnym rozdziale. Chirurg kwalifikujący chorego z guzem wątroby musi jednak podjąć decyzje co do celowości i możliwości usunięcia zmian lub zmiany w granicach zdrowych tkanek. W praktyce bowiem wykonuje się resekcje z zamiarem radykalności. Próby resekcji paliatywnych dla zmniejszenia masy guza nie znalazły praktycznego zastosowania w chirurgii dorosłych. Symulowane resekcją czynniki wzrostu jak HGF i VEGF powodują nie tylko regenerację miąższu wątroby, ale i rozrost pozostawionych w organizmie chorego komórek nowotworowych. Aktualnie przyjmuje się następujące wskazania do leczenia operacyjnego drogą resekcji zmian ograniczonych do miąższu wątroby: a) pierwotny lub przerzutowy guz złośliwy, b) objawowy guz, c) guz, którego biologii nie jesteśmy pewni, d) guz rosnący (>0,5 cm w roku) lub większy niż 5 cm. Ostatnie wskazanie jest szczególnie istotne w przypadkach lokalizacji we wnęce wątroby, podziale naczyniowym i żółciowym lub w spływie żył wątrobowych i żyły głównej dolnej. Decyzja co do możliwości usunięcia nowotworu wymaga precyzyjnej oceny wielkości i lokalizacji guza lub guzów, właściwej oceny rozległości ewentualnej resekcji i oceny wydolności i możliwości regeneracyjnych pozostawione fragmentu wątroby. W niektórych ośrodkach powszechnie stosuję się klasyfikację Child'a w różnych modyfikacjach. Zalecane jest wykonywanie resekcji u chorych w grupie A, w grupie B jedynie ograniczonych do jednego segmentu, a grupie C nie wolno wykonywać programowych resekcji wątroby w żadnym przypadku [4,15]. Inni uważają ją za zbyt powierzchowną. Ponieważ przedoperacyjne nie da się wyizolować planowanego do pozostawienia fragmentu do oceny jego rezerwy metabolicznej to badania przeprowadza się w stosunku do całego narządu (Powszechnie stosowane są badania: klirens zieleni indocjaninowej – ICG, wskaźnik ketonowy – AKBR lub klirens lidokainy – Megex). Nie wszyscy autorzy uznają ich wartość prognostyczną dla oceny możliwości regeneracji. Jednak przeprowadzane rutynowo badani u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego pozwoliły na zdyskwalifikowanie pewnej grupy chorych nie rokujących przeżycie rozległych resekcji wątroby, a tym samym znacznie zmniejszyć śmiertelność okołooperacyjną i szpitalną w tych ośrodkach. W ośrodku autora z dobrym skutkiem stosuje się ocenę wskaźnika ketonowego i w tym obok nabytego doświadczenia upatrujemy przyczynę radykalnego zmniejszenia śmiertelności okołooperacyjnej. Właściwa ocena przedoperacyjna rozległości wymaganej resekcji oraz możliwości regeneracyjnych miąższu wątroby pozwoliły w kilku ośrodkach na świecie wprowadzić technikę dwuetapowych resekcji wątroby. Jest ona wykorzystywana w leczeniu zmian wymagających rozległych resekcji (zwykle ponad 4 segmentów wg Couinaud). Pierwszy etap terapii polega na zamknięciu operacyjnym lub przezskórnym (endowaskularnym) perfuzji wrotnej przez płat, który ma być wycięty w przyszłości z pozostawieniem przepływu tętniczego, co zapobiega powstaniu martwicy płata. Jednocześnie zwykle mały płat, który zamierzamy zostawić przerasta, zwiększając swoją masę, często o kilkanaście lub kilkadziesiąt procent. Proces ten trwa 4 do 6 tygodni. Pozwala to na wykonanie rozległe resekcji bez obawy o ostrą niewydolność wątroby w okresie pooperacyjnym. Jest ona stale wiodącą przyczyną zgonów w okresie pooperacyjnym po rozległych resekcjach. Rozległość resekcji z zachowaniem marginesu zdrowego miąższu od linii cięcia wydaje się mieć bezpośredni związek z przeżyciem odległym chorych operowanych z tych samych wskazań. Stąd decyzje o możliwości i celowości resekcji wątroby powinny być podejmowane w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie (zdaniem autora wymogiem stawianym wobec takiego ośrodka poza wyposażeniem bloku operacyjnego jest 2–3 chirurgów samodzielnie wykonujących resekcje anatomiczne i liczba wykonanych w ośrodku resekcji co najmniej 50).

Miejsce biopsji guza wątroby w diagnostyce przedoperacyjnej

Biopsja guza wątroby stale jest wykonywana w ośrodkach albo nie operujących, albo o małym doświadczeniu w resekcjach. Na podstawie doniesień lat 90-tych wiadomo, że biopsja, czy to cienką, czy grubą igłą pociąga za sobą ryzyko powikłań w granicach 2–8%. Należą do nich: a) wszczepienie komórek nowotworowych do kanału biopsji lub rozsiew w jamie otrzewnowej (szczególnie w mięsakach), b) fałszywie dodatni wynik zmuszający często operatora do znacznie rozleglejszych resekcji niż to wynika z biologii guza, c) krwotok lub hemobilia, d) fałszywie ujemny wynik, e) mało precyzyjny wynik biopsji, np. *cellulae carcinomatose.* W ośrodkach o dużym doświadczeniu resekcje małe (1 segment wątroby) są obciążone śmiertelnością w granicach 1%, a w rozległych (dwa lub więcej) 5%. W tej sytuacji narażanie chorych na dodatkowe ryzyko, często większe niż ryzyko operacji jest zdaniem wielu autorów nieusprawiedliwione. Mimo to stale obserwujemy istnienie ośrodków podających olbrzymie liczby wykonanych biopsji guzów wątroby przy minimalnej liczbie chorych zakwalifikowanych do jakiejkolwiek formy leczenia w następstwie tego zabiegu! Stąd uważam, że biopsja guza wątroby powinna być zarezerwowana do przypadków pierwotnie zdyskwalifikowanych od leczenia drogą resekcji, czy to w następstwie rozsiewu czy uszkodzenia miąższu wątroby lub chorób współistniejących uniemożliwiających wykonanie resekcji wątroby.

Czynniki ryzyka. Choroby współistniejące

Wiek w wielu analizach wielowariantowych nie jest samodzielnym czynnikiem ryzyka, szczególnie w statystykach japońskich. W Europie częstość współistnienia innych chorób u osób w podeszłym wieku jest duża i stąd często wiek powyżej 80 lat wykazywany jest jako samodzielny czynnik ryzyka zgonu i powikłań w okresie pooperacyjnym. Do innych czynników ryzyka zaliczane są czynna choroba wieńcowa, poważne zaburzenia ryt-



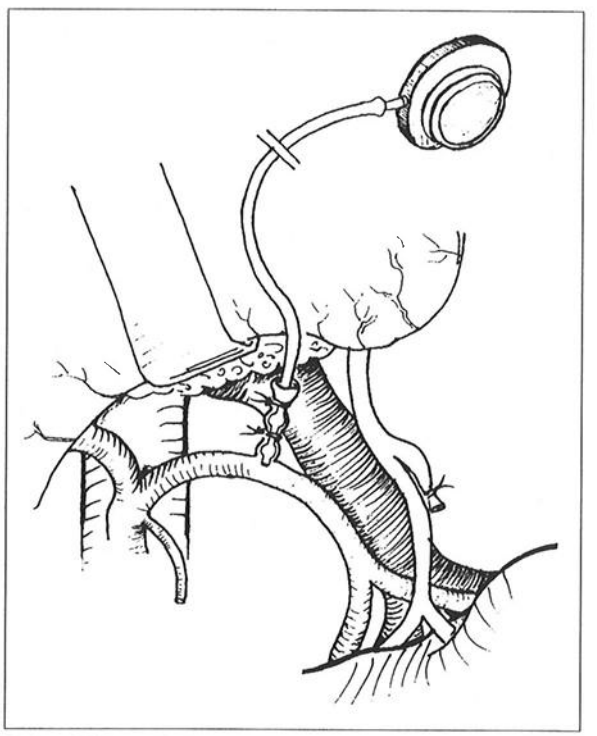
Rycina 2. Manewr Pringle'a.

mu serca, poważne ograniczenia wydolności oddechowej. Badania hemodynamiczne wykonywane u chorych po resekcjach wątroby wykazały, że rzut serca u nich wzrasta od 20 nawet do 40% w 2 i 3 dobie pooperacyjnej. Brak rezerwy czynnościowej u takich chorych prowadzi do zgonów z powodu zawału serca lub niewydolności krążeniowo-oddechowej. Dla właściwej oceny kardiologicznej takich chorych są skale, z których najczęściej stosowana jest klasyfikacja Goldberga. W niektórych ośrodkach rutynowo oceniana jest nieinwazyjnie frakcja wyrzutu lewej komory serca. Poważnymi obciążeniami są zaburzenia krzepnięcia i istniejąca żółtaczka. Szczególnie u chorych z guzem Klatskina i żółtaczką, ośrodki japońskie i z dalekowschodniej Azji zalecają przedoperacyjny drenaż przezskórny (PTBD) dla normalizacji czynności wątroby [13].

We wszystkich analizach wielowariantowych publikowanych z różnych ośrodków samodzielnym czynnikiem śródoperacyjnym mającym wpływ na bezpośrednie przeżycie chorych jest utrata krwi w okresie resekcji. Stąd krzywa nauki ma tak wielkie znaczenie dla przeżycia operowanych chorych w nowopowstających ośrodkach chirurgii wątroby. Natomiast dobre wyniki w ośrodkach o dużym doświadczeniu pozwalają na rozszerzanie wskazań.

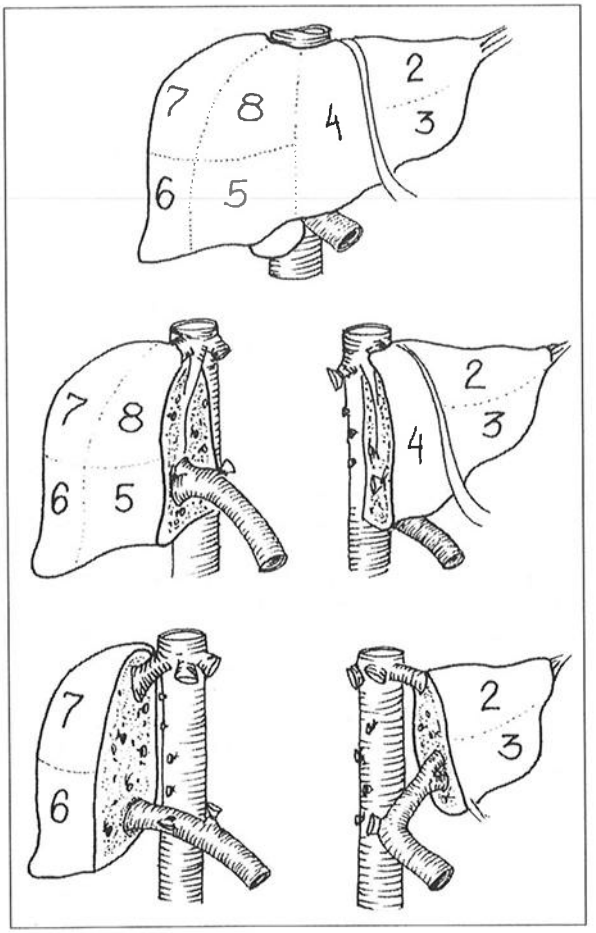
Technika operacji

W niektórych ośrodkach dla właściwej oceny zaawansowania zmian i możliwości wykonania resekcji wykonuje się laparoskopię diagnostyczną. Pozwala to na wykrycie zmian przeoczonych w badaniach obrazowych lub stwierdzenie rozsiewu do jamy otrzewnowej. Nie jest to jednak postępowanie standardowe. Natomiast przyjętą zasadą jest wykonywanie śródoperacyjnej ultrasonografii dla oceny zmian w wątrobie, położenia guza w stosunku do struktur naczyniowych i dróg żółciowych z oceną ich naciekania lub obecności zmian w ich świetle. Obowiązuje zasada oceny węzłów chłonnych i otrzewnej przed rozpoczęciem resekcji. W niektórych ośrodkach rutynowo ocenia się śródoperacyjne węzły chłonne na obecność komórek nowotworowych. Bowiem resekcja wątroby stymuluje nie tylko regenerację, ale i rozwój, i implantację komórek nowotworowych. Stąd w nielicznych ośrodkach stosuje się chemioterapię śródoperacyjną lub w bezpośrednim okresie po operacji. Zasadą natomiast jest stosowanie szerokiego dostępu w nadbrzuszu z możliwością rozszerzenia na klatkę piersiową (thorakophrenolaparotomia lub sternotomia). Odpowiednie cięcie zapewnia bezpieczeństwo operacji, możliwość zaopatrzenia żył wątrobowych czy żyły głównej dolnej, zastosowania całkowitego wyłączenia naczyniowego wątroby, a tym samym zmniejszenia utraty krwi czy ryzyka zatoru powietrznego. Na profilaktykę tego ostatniego powikłania pozwala również odpowiednie ułożenie chorego z uniesioną miednicą ku górze (pozycji Trendelenburga 15°) lub stosowanie podwyższonego ciśnienia wydechowego w okresie samej resekcji. Podstawową techniką zmniejszającą utratę krwi jest wykonywanie resekcji anatomicznych u chorego z podwiązanymi naczyniami doprowadzającymi lub w trakcie trwania manewru Pringle'a (ryc. 2). Chory ze zdrowym miąższem wątroby toleruje ciepłe niedokrwienie trwające 60 minut, chociaż są doniesienia nawet o 120 minutach, ale przy stałych przerwach co 20 minut. Technika operacji – samej resekcji zależy od wyposażenia ośrodka i preferencji chirurga. Rozdzielanie miąższu wątroby może odbywać się palcami, diatermią, nożem ultradźwiękowym, harmonicznym lub wodnym. Te ostatnie sposoby znacznie wydłużają operację, a w przypadku noża wodnego wymagana jest odpowiednio przystosowana sala operacyjna i ubiory zespołu operacyjnego. W nielicznych ośrodkach stosowane są inne urządzenia, jak specjalne klemy zakładane na miąższ wątroby dla zmniejszenia krwawienia z linii cięcia. Sposób zaopatrzenia przecinanych naczyń i dróg żółciowych nie ma większego znacze-

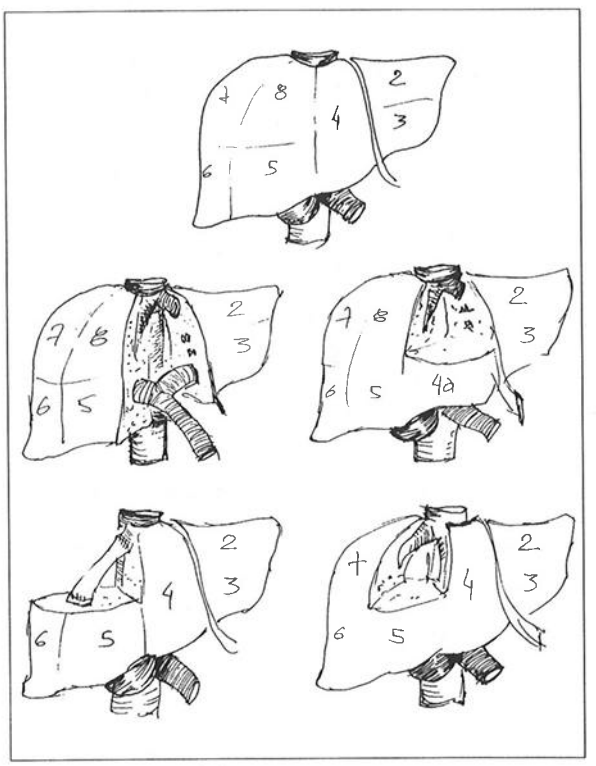


Rycina 3. Wszczepienie portu do lokalnej chemioterapii.

nia, byle by były wykonane szczelnie i dokładnie. Cześć chirurgów nie stosuje klipsów metalowych i woli podwiązki z powodu „świecenia" klipsów metalowych w badaniach obrazowych pooperacyjnych. Osobną sprawą jest szczelność dróg żółciowych. Przetoka żółciowa lub zbiornik krwi i żółci przy powierzchni przekroju, tzw. biloma, należą do najczęstszych powikłań pooperacyjnych. Dlatego część ośrodków wykonujących resekcję rutynowo zaleca sprawdzanie szczelności dróg żółciowych poprzez podawanie pod ciśnieniem płynu do przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych przy zamknięciu drogi odpływu. Większość ośrodków zaopatruje powierzchnię przekroju wątroby czy to poprzez zastosowanie klejów tkankowych czy różne formy koagulacji argonem, podczerwienią czy wreszcie laserem. Sprawa drenażu pooperacyjnego jamy otrzewnowej czy okolicy przekroju wątroby pozostaje sprawą otwartą i jest zależna od preferencji ośrodka. Cześć autorów zaleca jednodobowy drenaż, inni zakazują motywując to możliwością wstępującego zakażenia. Osobiście przychylam się do pierwszego stanowiska uznając, że celowym jest możliwość i kontrola drenażu treści z okolicy przekroju wątroby w pierwszych 24 godzinach od resekcji. Aktualnie posiadany arsenał dodatkowego wyposażenia pozwala na wykonywanie dodatkowo przy resekcji: wyłuszczenia guza z pozostawianego fragmentu wątroby, alkoholizacji czy wreszcie zamrażania, aczkolwiek ten ostatni sposób jest raczej zalecany jako postępowanie paliatywne w odniesieniu do całej wątroby. Nieliczne ośrodki wszczepiają porty podskórne dla „loco regional" chemioterapii w okresie bezpośrednio po resekcji lub odległym (ryc. 3). Najczęściej wybieranym miejscem wszczepienia jest tętnica wątrobowa właściwa poprzez kaniulację od arteria pancreatico-duodenalis superior. Generalnie tam gdzie jest to możliwe zaleca się wykonywanie resekcji anatomicznych. Wykonywane z zabezpieczeniem naczyniowym pozwalają na znaczne zmniejszenie utraty krwi. Nieliczni autorzy uważają, że takie postępowanie daje lepsze wyniki odległe. Resekcje nieanatomiczne, głównie klinowe, powinny być zastrzeżone do operacji izolowanych zmian na obwodzie wątroby i urazów. Generalnie w oparciu o podział segmentarny Couinaud rozróżniamy następujące resekcje anatomiczne: segmentektomie, hemihepatektomie i rozszerzone hemihepatektomie jak to zostało uwidocznione na schematach (ryc 4 i 5).



Rycina 4. Rodzaje anatomicznych resekcji wątroby.



Rycina 5. Rodzaje resekcji

Powikłania śródoperacyjne, pooperacyjne, wyniki odległe

Powikłania śródoperacyjne to przede wszystkim krwawienie lub wręcz masywny krwotok (Tabela 1). To ostanie powikłanie występuje rzadko, głównie w przypadkach oderwania ujścia żyły wątrobowej od żyły głównej dolnej. Może to mieć miejsce w przypadku guza zlokalizowanego w miąższu wątroby między żyłą wątrobową prawą i żyłą główną dolną, lub dodatkową prawą a VCI.

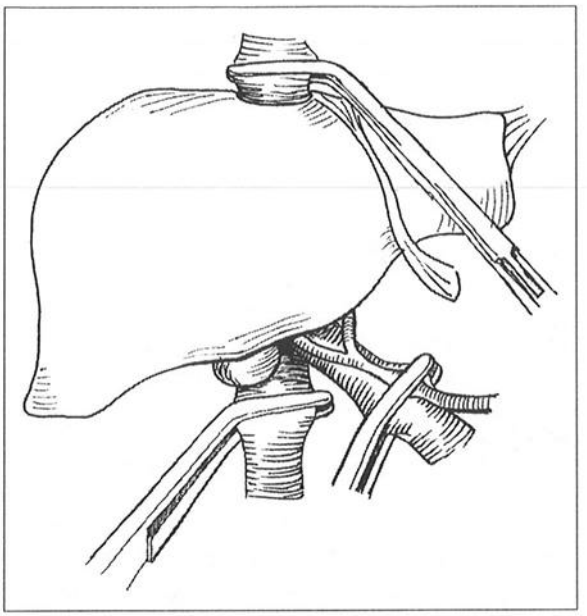
Taka lokalizacja guza znacznie utrudnia wypreparowanie tych żył i ich zaopatrzenie. O ile takie powikłanie wystąpi, należy się liczyć, poza znaczna utratą krwi, także z możliwością wystąpienia zatoru powietrznego. W niektórych ośrodkach przy takiej lokalizacji zmiany

Tabela 1. Typowe powikłania po resekcjach wątroby.

Czas wystąpienia	Przyczyna	Rodzaj powikłania
Śródoperacyjne	Mobilizacja wątroby i jej przecinanie, w tym naczyń i dróg żółciowych	Krwotok, zator powietrzny, odma opłucnowa, uszkodzenie (ciągłości i drożności) naczyń i dróg żółciowych
Pooperacyjne	Związane z samą operacją	Krwawienie, biloma, przetoka żółciowa, wysięk w opłucnej, ropień podprzeponowy, niewydolność wątroby (żółtaczka, wodobrzusze, obrzęki, zaburzenia krzepnięcia, śpiączka wątrobowa).
	Związane z masywnymi przetoczeniami krwi	Żółtaczka, zaburzenia krzepnięcia, posocznica
Odległe	Związane z chorobą zasadniczą	Nawrót procesu nowotworowego w wątrobie lub innych narządach

zaleca się stosowanie bio-pompy i operacje z zaklemowaną żyłą główną dolną. Do znacznie rzadziej występujących i o mniej istotnych następstwach, o ile rozpoznane śródoperacyjnie, należą przecięcie lub zawiązanie dróg żółciowych i otwarcie opłucnej. Pierwsze jest przyczyną przetoki żółciowej, najczęściej dochodzi do niego w trakcie operacji guzów zlokalizowanych we wnęce lub przy reoperacjach (resekcja przerzutów, reresekcja czy drugi etap operacji po zawiązaniu gałęzi żyły wrotnej). Łatwo rozpoznawane przy kontroli szczelności dróg żółciowych. Znacznie trudniej rozpoznać zawiązanie dróg żółciowych przy zmienionej anatomii wnęki, co może być przyczyną mechanicznej żółtaczki pooperacyjnej i zwykle wymaga reoperacji. Powinna ona się odbyć w chwili poszerzenia dróg żółciowych co znacznie ułatwia naprawienia uszkodzenia. Do otwarcia opłucnej dochodzi przy mobilizacji zmian na kopule wątroby chwytających przeponę. Osobiście wolę planowo otworzyć opłucną wycinając część przepony wciągnięta przez guz niż uwalniać przeponę z możliwością pozostawienia komórek nowotworowych. Zwykle udaje się zamknąć przeponę szczelnie na „rozprężonym płucu".

Powikłania pooperacyjne można podzielić na związane z samą wątrobą, dostępem do wątroby i ogólne. Do pierwszej grupy należy zaliczyć przede wszystkim niewydolność wątroby, a dalej krwawienie z powierzchni przekroju wątroby, przetokę żółciową, biloma, ropień okołowątrobowy, zakrzepicę żyły wrotnej. Niewydolność wątroby jest najpoważniejszym powikłaniem, które często jest nieodwracalne i poprzez zespół wątrobowo-nerkowy może być przyczyną zgonu chorego w kilka tygodni po operacji. Sporadycznie udaje się uratować chorego wykonując przeszczep wątroby. Pierwszym objawem jest zwykle narastająca żółtaczka bez cech zastoju w drogach żółciowych wewnątrzwątrobowych. Krwawienie z powierzchni przekroju występuje rzadko, przy prawidłowych przedoperacyjnych poziomach czynników krzepnięcia krwi. Przyczyną może być spełznięcie podwiązki lub martwica ściany kikuta naczynia. W takich przypadkach drenaż pooperacyjny pozwala na szybką interwencję bez narażania chorego na dużą utratę krwi. Przetoka żółciowa manifestuje się wyciekiem dużej ilości żółci, o ile pozostawiony jest dren w otrzewnej. W innym przypadku prowadzi do żółciowego zapalenia otrzewnej lub wycieku żółci poprzez powłoki zwykle krętym kanałem. Żółciowe zapalenie otrzewnej wymaga reoperacji i jest poważnym powikłaniem obciążonym wysoką śmiertelnością, zwykle tym wyższą, im później chory jest reoperowany. Przetoka żółciowa może być leczona endoskopowo, zwykle z dużą szansą na zamknięcie przy dekompresji dróg żółciowych i drenażu dodwunastniczym. Biloma, zbiornik przy powierzchni przekroju zdarza się w około 5% przypadków i zwykle, o ile nie ulegnie zakażeniu, nie wymaga interwencji. Dla całkowitego wchłonięcia się treści płynnej niezbędny jest czas, czasem kilka miesięcy. W przypadkach wystąpienia ropnia okołowątrobowego postępowaniem z wyboru jest drenaż przezskórny, rzadko drogą reoperacji. Zakrzepica żyły wrotnej jest poważnym powikłaniem pooperacyjnym obciążonym wysoką śmiertelnością z powodu niewydolności pozostawionego fragmentu wątroby. Jest szczególnie niebezpieczna u chorych po rozszerzonych hemihepatectomiach. Do powikłań związanych z dostępem operacyjnym należy zaliczyć wysięk w opłucnej, który w różnym nasileniu występuje według publikowanych statystyk od 1,5 do 38% przypadków. Sporadycznie wymaga interwencji, zwykle wchłania się samoistnie. Zawsze należy go oczekiwać w przypadkach rozległej mobilizacji wątroby i odchodzeniu od przepony poprzez przecinanie więzadeł lub zrostów. Agresywnego leczenia wymaga jedynie w przypadku niewydolności oddechowej, zakażenia lub hypoproteinemii. Drugim opisywanym powikłaniem związanym z dostępem jest upośledzenie odpływu żylnego z pozostawionego fragmentu wątroby w mechaniźmie zaginania żyły wątrobowej. Zjawisko to opisywane jest w przypadkach po rozszerzonej hemihepatektomii prawostronnej, kiedy pozostawione segmenty 2 i 3 są drenowane jedynie poprzez żyłę wątrobową lewą. Technika operacji z usunięciem 5–6 segmentów często wymaga uwolnienia więzadeł anatomicznego lewego, który po operacji zawieszony na żyle, przemieszcza się jak wahadło pod wpływem działania siły ciężkości, powodując zagięcie żyły i upośledzenie odpływu. W przypadku wykonywania takiej resekcji konieczna jest profilaktyka drogą pozostawienia więzadeł wieńcowych lub w przypadku ich wcześniejszego przecięcia, przyszycia ich dla unieruchomienia fragmentu wątroby. Szczęśliwie tego typu resekcje są wykonywane jedynie w ośrodkach o bardzo dużym doświadczeniu gdzie takie postępowanie jest przestrzegane. Do najczęściej występujących powikłań ogólnych należą: zakażenie (miejscowe lub sporadycznie posocznica), zapalenie płuc, powikłania kardiologiczne, choroba zakrzepowo-zatorowa, krwawienie z przewodu pokarmowego. Z pośród nich zdecydowanie najczęściej występującym jest zapalenie płuc związane z hypowentylacją po operacji w okolicy podprzeponowej, często z mniejszym lub



Rycina 6. Całkowite wyłączenie naczyniowe wątroby.

większym jej upośledzeniem w okresie uwalniania, pociąganiem czy nawet zakładaniem klemów (całkowite wyłączenie naczyniowe wątroby, ryc. 6). Inne występują rzadziej i zwykle zależne są od współistnienia chorób towarzyszących. Powikłania kardiologiczne mogą być przyczyną zgonów w mechaniźmie rozległego zawału serca czy ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej. Powikłania odległe to przede wszystkim wznowa choroby nowotworowej czy to pod postacią wznowy w wątrobie czy rozsiewie do innych narządów.

Reresekcje – wskazania i wyniki

W odniesieniu do przypadków guzów złośliwych, szczególnie przerzutowych można rozważać ich wykonanie.

Reresekcje w przypadkach, kiedy wznowę ograniczoną do wątroby obserwujemy wiele miesięcy po pierwszej resekcji przynoszą podobne wyniki jak pierwotne resekcje. Nawrót choroby nowotworowej bezpośrednio po pierwszej resekcji zwykle jest następstwem pierwotnie złej kwalifikacji do resekcji. w takich przypadkach nie należy rozważać reresekcji.

Urazy wątroby

Wraz ze wzrostem ciężkości urazu zwiększa się ryzyko śmierci chorego i poważnych powikłań w postaci uogólnionego zakażenia i niewydolności wielonarządowej [5]. W przypadkach niestabilnego krążenia z zaburzeniami przepływu obwodowego (kwasica, oziębienie i zaburzenia krzepnięcia) należy zabieg ograniczyć do zahamowania wykrwawiania się chorego – tamponada (packing). Ma to szczególne znaczenie w przypadkach urazów wielonarządowych i mnogich, gdzie często należy wykonywać operacje w kilku zespołach, dążąc do utrzymania chorego przy życiu w pierwszej kolejności (drożność i ciągłość dróg oddechowych, zatrzymanie masywnego krwotoku, odbarczenie krwiaka śródczaszkowego). Resekcje wątroby w tym okresie obarczone są wysoką śmiertelnością stąd wydaje się, że powinny być zarezerwowane dla powikłań i operacji w trybie planowym, odroczonym w ośrodkach specjalistycznych [11]. Dyskusja wokół drenowania dróg żółciowych i ran urazowych wątroby trwa w dalszym ciągu. Wydaje się, że ciągły drenaż ssący zmniejsza ryzyko wystąpienia żółciowego zapalenia otrzewnej lub powstania biloma i ropni. Ogólne zasady postępowania w zależności od przyjętego na świecie podziału przedstawiają tabele.

Tamponada serwetami może być stosowana w pierwszych pięciu stopniach uszkodzenia wątroby, przy trudnościach z opanowaniem krwawienia. Serwety powinny ułożone wokół wątroby i jama brzuszna zamknięta szczelnie. Serwety muszą być usunięte po 48 godzinach. Po tym okresie zwykle dochodzi do zakażenia. Zawsze należy liczyć się z wtórnym krwotokiem przy usuwania

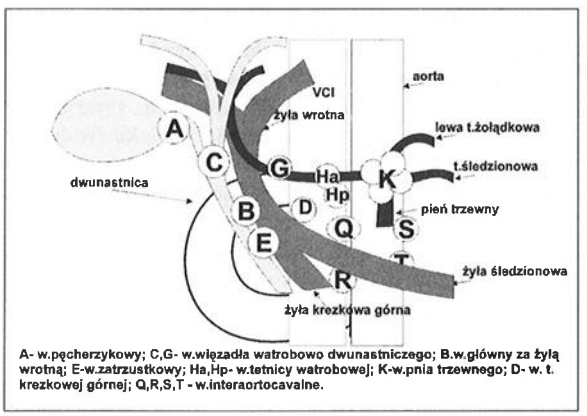
Tabela 2. Klasyfikacja urazów wątroby wg. Organ Injury Scaling, Committee of the American Association for the Surgery of Trauma, 1994 [8].

Stopień	Rodzaj uszkodzenia	Opis uszkodzenia narządu
I*	Krwiak	Podtorebkowy, nie narastający, <10% powierzchni
	Rana	Rozerwanie torebki, bez krwawienia, <1 cm głębokości
II*	Krwiak	Podtorebkowy, nie narastający, 10–50% powierzchni,
	Rana	Śródmiąższowy, nie narastający, < 2 cm średnicy <3 cm głębokości i < 10 cm długości
III*	Krwiak	Podtorebkowy, > 50% powierzchni lub narastający, pęknięty z czynnym krwawieniem,
	Rana	śródmiąższowy > 10 cm lub narastający o głębokości > 3 cm
IV	Krwiak	Pęknięty, położony centralnie
	Rana	Rozerwanie miąższu wątroby obejmujące od 25 do 75% płata lub 1 do 3 segmentów płata wątroby wg Couinaud.
V	Rana	Uszkodzenie miąższowe ponad 75% płata lub ponad 3 segmenty wątroby wg Couinaud.
	Naczynia	Śródmiąższowe uszkodzenie żył (pozawątrobowego odcinka żyły głównej dolnej i żył wątrobowych)
VI	Naczynia	Oderwanie wątroby.

* w przypadku urazu mnogiego należy stopień skali podnieść o jeden

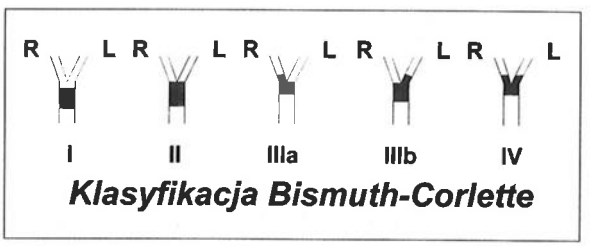
Tabela 3. Sposób postępowania zalecany w zależności od stopnia urazu wątroby oraz możliwości ośrodka leczącego.

Stopień urazu	Sposób postępowania w ośrodku podstawowym	Sposób leczenia w ośrodku specjalistycznym
I	Obserwacja hemodynamicznie stabilnego chorego lub laparotomia z zatrzymaniem krwawienia, oburęczny ucisk	Jak w oddziale ogólnym z możliwością zaopatrzenia klejem tkankowym koagulacją w argonie, podczerwieni czy laserem
II	Jak w I°, zaopatrzenie krwawienia szwami, siatką lub tamponada serwetami gazowymi.	Jak w I°, zaopatrzenie krwawienia szwami, siatką lub tamponada serwetami gazowymi.
III	Jak w II° i ewakuacja chorego do ośrodka specjalistycznego	Resekcja martwiczych tkanek, zaopatrzenie naczyń i dróg żółciowych
IV	Jak w III°	Hepatotomia dla zaopatrzenia uszkodzonych naczyń i dróg żółciowych, resekcja anatomiczna
V	Jak w III°	Skomplikowane zabiegi na żyłach z wykorzystaniem całkowitego wyłączenia naczyniowego wątroby, biopompy i cell-savera
VI		Przeszczep wątroby

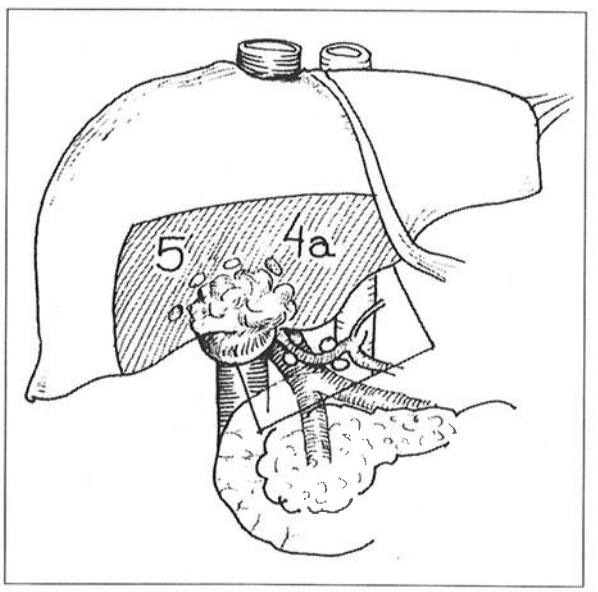


A- w.pęcherzykowy; C,G- w.więzadła watrobowo dwunastniczego; B.w.główny za żyłą wrotną; E-w.zatrzustkowy; Ha,Hp- w.tetnicy watrobowej; K-w.pnia trzewnego; D- w. t. krezkowej górnej; Q,R,S,T - w.interaortocavalne.

Rycina 7. Drenaż chłonny z pęcherzyka żółciowego ukazujący zakres przerzutów w raku pęcherzyka.



Rycina 8. Klasyfikacja raka bliższego odcinka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (Klatskin tumor).



Rycina 9. Zakres radykalnej resekcji zalecany w raku pęcherzyka żółciowego.

serwet (packing'u). Siatka z materiałów wchłanianych, u chorych z przebiegiem pooperacyjnym bez powikłań może być pozostawiona. O ile obejmuje całą wątrobę (po uwolnieniu więzadeł) lepiej ją naciąć dla zmniejszenia ucisku na regenerujący narząd.

Najczęściej występujące wskazania do leczenia operacyjnego drogą resekcji wątroby w poszczególnych rodzajach guzów.

Guzy łagodne

Aczkolwiek istnieje wiele postaci histologicznych łagodnych guzów wątroby to w praktyce jako wskazania do resekcji mają znaczenie cztery najczęściej występujące postacie. Są to naczyniak jamisty (*hemangioma cavernosum*), gruczolak z komórek wątrobowych (*adenoma hepatogenes* lub *hepatis*), gruczolak z komórek dróg żółciowych (*adenoma cholangiogenes*) oraz ogniskowy rozrost guzkowy (FNH – focal nodular hyperplasia).

Naczyniak wątroby

Jest najczęściej występującym guzem łagodnym wątroby, stwierdzanym w 3–8% autopsji. U dzieci mają odmienną budowę, niż u dorosłych i mogą prowadzić do powstania zespołu zaburzeń krzepnięcia (zespoł Kasabach-Merritt). U dorosłych najczęściej obserwujemy naczyniaki jamiste, w kilkunastu procentach z nich jako mnogie. Zdecydowanie częściej stwierdzane u młodych kobiet. Trudno ocenić czy jest to związane z częstszym występowaniem czy także z częstszymi badaniami wykonywanymi u młodych kobiet, np. w ciąży. Wiodącym objawem są niesprecyzowane bóle brzucha, najczęściej jako uczucie rozpierania w nadbrzuszu. W dużym procen-

cie przypadków trudno ocenić, czy są związane z naczyniakiem, czy współistniejącymi chorobami jak kamica pęcherzyka żółciowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, infekcja *Helicobacter pylori*. Znacznie rzadziej występują u dorosłych zaburzenia krzepnięcia, a samoistne pęknięcie naczyniaka należy do kazuistyki (opisane około 50 przypadków w literaturze). Naczyniaki o rozmiarach 4 i więcej centymetrów opisywane są jako „olbrzymie". Właśnie takie mogą dawać objawy uciskowe ze strony innych struktur lub narządów: zastój żółci, zakrzepica żyły wrotnej, zespół Budd-Chiari czy wysoką niedrożność – dwunastnicy. Większość naczyniaków ma wielkość do 2 cm. Zwykle są okrągłe lub owalne, zbudowane z dużych przestrzeni naczyniowych wyścielonych śródbłonkiem naczyniowym i oddzielonych łącznotkankowymi przegrodami. Zmiana najczęściej rozpoznawana jest w badaniach obrazowych (patrz rozdział na temat obrazowania wątroby), z których największą swoistość ma scyntygrafia z zastosowaniem krwinek czerwonych znakowanych izotopem technetu (^{99}Tc). Zdecydowana większość naczyniaków powinna być obserwowana, z kontrolą ultrasonograficzną w 3–6 miesięcznych okresach. W przypadkach wątpliwości należy wykluczyć możliwość nowotworu poprzez badania diagnostyczne jak gastroskopia, kolonoskopia, oznaczenie markerów nowotworowych. Wskazaniami do leczenia operacyjnego są następujące przypadki naczyniaków: a) szybko powiększające się (>5mm na rok), szczególnie przy centralnej lokalizacji, b) olbrzymie, objawowe, c) budzące niepewność co do biologii guza. Należy jednak pamiętać o tym, że zgodnie z statystykami światowymi tylko u 50% chorych po resekcji uzyskujemy całkowite ustąpienie objawów. Trudno powiedzieć do końca, czy jest to następstwo złej przedoperacyjnej kwalifikacji chorych czy też następstwo przebytej, czasem rozległej, operacji (wysięk w opłucnej, zbiorniki płyny przy powierzchni przekroju, zrosty, przemieszczenie trzewi do jamy po resekowanej części wątroby). W przypadku naczyniaków objawowych u osób z mnogimi chorobami towarzyszącymi można rozważać leczenie drogą embolizacji. Wprowadzenie do leczenia naczyniaków kapilarnych i z komórek śródbłonkowych u dzieci radioterapii i leczenia farmakologicznego z zastosowaniem steroidów i interferonu, a zmniejszyło dynamikę wzrostu tych guzów, a tym samym konieczność leczenia operacyjnego.

Gruczolak z komórek wątrobowych

Jest to nowotwór, którego częstość występowania znacznie wzrosła od czasu wprowadzenia doustnej antykoncepcji, stąd występuje najczęściej u kobiet. Spotyka się go także u mężczyzn przyjmujących metotestosteron, oraz w zaburzeniach spichrzeniowych glikogenu. Występuje jako guzek pojedynczy dochodzący nawet od dużych rozmiarów (10–20 cm), czasem uszypułowany, rzadziej jako guzki mnogie. Zwykle jest objawowy, główne dolegliwości to bóle brzucha. Drugim pod względem częstości występowania, ale poważnym objawem są krwotoki wewnętrzne w następstwie pęknięcia. Częstość tego powikłania oceniana jest wg różnych statystyk od 10 do 30%. Sprawa zezłośliwienia gruczolaków wątrobowokomórkowych nie jest jasna do końca. Wg światowych ekspertów zdarza się sporadycznie (WHO), inni podają, że ma to miejsce częściej. Trudno jednak ocenić, czy jest to zezłośliwienie czy pierwotnie złe rozpoznanie. Cameron podaje, że aż 10% przypadków pierwotnie rozpoznawanych jako adenoma (gruczolak) w badaniu pooperacyjnym okazało się rakiem wątrobowokomórkowym. Potwierdza to raczej stanowisko tych autorów, którzy kwestionują celowość biopsji cienkoigłowej w przypadkach podejrzenia gruczolaka, motywując to trudnościami diagnostycznymi w ocenie tak małego skrawka. W przypadku małych gruczolaków stwierdzonych u kobiet stosujących doustną antykoncepcję należy podjąć próbę odstawienia środków hormonalnych i obserwacji guza. W przypadku zmniejszenia się jego wielkości zalecana jest dalsza obserwacja. Duże guzy 5 i więcej cm powinny być usunięte, najlepiej z zachowaniem marginesu onkologicznego.

Gruczolak z nabłonka dróg żółciowych

Są to małe biało-szare guzki o zbitej konsystencji, łatwo przyjmowane za przerzuty nowotworowe. Najczęściej rozpoznawane śródoperacyjnie. Ze względu na rozmiar na ogół nierozpoznawalne w badaniach obrazowych. W przypadku wątpliwości śródoperacyjnych należy je wyciąć do badania histologicznego. Nie znane są przypadki przemiany nowotworowej. Odmianą tej postaci jest gruczolakotorbielak, który może uzyskiwać duże rozmiary, często występuje w postaci mnogiej i może ulegać przemianie nowotworowej do *cystadenocarcinoma muciparum.*

Ogniskowy rozrost guzkowy (FNH)

Jest to łagodna zmiana hyperplastyczna z komórek wątrobowych, z centralną blizną i patologicznym unaczynieniem. Ocenia się, że w populacji może występować w u około 4% osób. Częściej występuje u kobiet (2,5:1) niż u mężczyzn. Na ogół wiąże się obecność zmiany z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych. Opisano pojedyncze przypadku samoistnego pęknięcia z krwotokami do wolnej jamy otrzewnowej. Nie ulega przemianie złośliwej. Ponieważ większość chorych nie ma żadnych dolegliwości i testy biochemiczne są na ogół prawidłowe podstawowym obowiązkiem jest wykluczenie procesu złośliwego. Opisane są przypadki, szczególnie mnogich, zmian FNH współistniejących ze zmianami naczyniowymi, a nawet złośliwych guzów mózgu. W przypadkach przekraczających 5 cm mogą występować objawy uciskowe, z dominacją objawów ze strony uciśniętych sąsiednich narządów sugerujących chorobę wrzodową lub kamicę pęcherzyka żółciowego. W przypadkach objawowych lub rozmiarów równych lub przekraczających 5 cm należy rozważyć resekcję wątroby.

Pierwotne nowotwory wątroby

Rak wątrobowokomórkowy – jest najczęstszym nowotworem złośliwym wątroby. W niektórych częściach świata, jak Południowo-wschodnia Azja i Afryka, należy do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących

na tych terenach. Na ogół współistnieje z marskością wątroby (60–85%). Podobnie przyjmuje się, że wieloletnie przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby powoduje powstawanie raka wątrobowokomórkowego. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. W ostatnim okresie pojawiają się doniesienia o zaobserwowaniu większej częstości występowania raka watrobowo-komórkowego w Ameryce [3].

Najczęściej występującymi objawami są powiększenie wątroby i ból w nadbrzuszu. Wyczuwalny guz, wyniszczenie występują rzadziej. Żółtaczka występuje u 30–40% chorych. Jeszcze rzadziej obserwuje się wodobrzusze, które może być krwiste. Wyjątkowo występuje samoistne pęknięcie guza prowadzące do krwotoku wewnętrznego. Odchylenia laboratoryjne w surowicy krwi zwykle są następstwem współistniejącej marskości. Diagnostycznie istotnymi testami oznaczanymi we krwi są des-gamma-carboxyprothrombina i alfa-fetoproteina. Pierwsza występuje w 50–80% przypadków, druga w 40–70%. Stwierdzenie ich obecności przy istniejących innych objawach praktycznie przesądza o rozpoznaniu. Testy dla oznaczenia zakażenia wirusem B i C są często pozytywne, częstotliwość zależy od geograficznego regionu świata. Diagnostyka obrazowa pozwala na uwidocznienie zmian ogniskowych, często w marskiej wątrobie (patrz rozdział o diagnostyce obrazowej). Ze względu na fakt występowania często mnogich zmian w marskiej wątrobie możliwości radykalnego leczenia są ograniczone. W przypadkach zmian małych ograniczonych do wątroby należy rozważać leczenie drogą transplantacji wątroby. Dobry wynik odległy uzyskuje się przede wszystkim w postaci fibrolamellare. Przy pojedynczych zmianach można przy dobrej funkcji narządu podjąć próbę leczenia drogą resekcji wątroby. W innych przypadkach należy rozważać leczenie paliatywne jak embolizacja tętnicy wątrobowej czy alkoholizacja guzów.

Rak z komórek dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych

Nowotwór stosunkowo częsty w krajach orientalnych, u chorych z wywiadem zapalenia dróg żółciowych. Nie ma zależności częstości występowania od płci. Najczęściej występującymi objawami są bóle w nadbrzuszu i wyczuwalna guz w nadbrzuszu i prawym podżebrzu. Rzadziej obserwuje się brak apetytu, utratę wagi czy wodobrzusze. Żółtaczka występuje zwykle w okresie schyłkowym. W badaniach dodatkowych najwcześniej stwierdza się wzrost poziomu markerów nowotworowych CEA i Ca 19.9. Inne zmiany obserwuje się w zaawansowanym okresie choroby. W badaniach obrazowych stwierdzamy poszerzenie dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych w odcinku powyżej, zwykle małego, guza. Występuje w postaci różnej wielkości twardych guzków w obrębie naogół normalnej wątroby. Rzadko obserwuje się postać torbielowatą. Za choroby predysponujące uważa się zakażenia pasożytnicze, kamicę wewnątrzwątrobową, zaciskające zapalenie dróg żółciowych oraz chorobę Caroli'ego. Rokowanie jest na ogół złe ze względu na późne rozpoznanie. Opisywane są przypadki odległych przeżyć po resekcji wątroby wykonanej we wczesnym okresie choroby.

Gruczolakorak pęcherzyka żółciowego – jest najczęstszym nowotworem złośliwym tego narządu. Występuje głównie u starszych kobiet, w grupie osób siedemdziesięcio- i osiemdziesięcioletnich. Bardzo często (90–92%) współistnieje z kamicą pęcherzyka żółciowego. U wielu chorych w żółci stwierdzana jest obecność zakażenia *Salmonellą*. W niektórych grupach etnicznych, szczególnie rdzennych mieszkańców obu Ameryk, stwierdza się większą zachorowalność na raka pęcherzyka. W Polsce, podobnie jak innych krajach Europy Centralnej (Niemcy, Czechy, Węgry) notuje się podwyższone ryzyko zachorowalności i śmiertelności w porównaniu do innych państw na kontynencie. Nie ma typowych objawów raka pęcherzyka żółciowego. W okresie początkowym są nietypowe, w późnym żółtaczka, utrata wagi, a nawet wyczuwalny opór w rzucie pęcherzyka żółciowego. Prawidłowo rozpoznawany jest przedoperacyjne jedynie u 9–10% chorych i to zwykle w zaawansowanym okresie choroby. Pociąga to za sobą złe wyniki odległe i wysoką śmiertelność okołooperacyjną szczególnie w przypadkach, gdzie wykonano jedynie laparotomię. Mimo tego większość badaczy nie widzi wskazań do profilaktycznego usuwania pęcherzyka żółciowego. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest ultrasonografia, w której można stwierdzić pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego, powiększenie węzłów chłonnych, naciek przylegającego miąższu wątroby, przerzuty w wątrobie, poszerzenie dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Podobną czułość ma spiralna TK i NMR, ale są znacznie droższe. Mniejsze znaczenie ma ECPW, ale w przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych z żółtaczką można jednoczasowo podjąć próbę założenia protezy lub stentu dla udrożnienia dróg żółciowych. Pojedyncze polipy w pęcherzyku żółciowym mniejsze niż 1 cm i nie powiększające się wymagają jedynie obserwacji. W okresie bez przerzutów lub przerzutów jedynie do węzłów chłonnych więzadła, radykalna cholecystectomia z resekcją miąższu wątroby i lymphadenektomią aż do węzłów interaorto-cavalnych daje szansę na radykalne wyleczenie [1]. Przy przejściu zmian na niższe piętra węzłów chłonnych leczenie radykalne nie daje poprawy wyników odległych, a jedynie zwiększa śmiertelność okołooperacyjną. Na podstawie nielicznych doniesień prospektywnych z analizami wielowariantowymi można przyjąć, że wiek, rodzaj guza i stopień zaawansowania jego rozwoju są samodzielnymi czynnikami prognostycznymi w leczeniu raka pęcherzyka żółciowego [1]. Generalnie w literaturze spotyka się doniesienia o przeżyciach pięcioletnich od 0 do 30% na podstawie dużych zestawień.

Gruczolako-torbielak dróg żółciowych

Rzadka postać nowotworu torbielowatego wychodzącego z wydzielającej błony śluzowej dróg żółciowych. Na ogół występuje u kobiet w średnim wieku. Manifestuje się jako guz w nadbrzuszu. Objawy zwykle są zależne od ucisku na sąsiednie narządy i wypełnienia nadbrzusza. Może prowadzić do wystąpienia żółtaczki. W badaniach laboratoryjnych odchylenia biochemiczne

są typowe dla żółtaczki zastoinowej. Badania obrazowe ujawniają zmiany torbielowate we wnęce wątroby, zwykle mnogie i zastój w drogach żółciowych. Leczenie operacyjne jest jedynym postępowaniem z zamiarem radykalności i zwykle daje, w ośrodkach specjalistycznych, dobre wyniki bezpośrednie i odległe.

Guz Klatskina – obejmuje przewód wątrobowy wspólny czasem razem z przewodami płatowymi i segmentarnymi wątroby zawsze obejmuje drogi żółciowe do segmentu I, stąd powstała koncepcja resekcji segmentu I zawsze w przypadku resekcji dróg żółciowych z zamiarem radykalności. W większości ośrodków na świecie przyjęto klasyfikację podziału anatomicznego raków bliższego, odwątrobowego odcinka dróg żółciowych wg Bismutha. Większość publikacji mówi o tym, że ze względu na rozległość zmian, często rozpoznawanych późno należy liczyć się z koniecznością rozszerzonej resekcji wątroby, dróg żółciowych i pankreatoduodenektomią jednoczasowo. Jedynie w Japonii i to w wybranych ośrodkach tego typu operacje przynoszą dobre wyniki odległe. W Europie i Ameryce najczęściej obciążone są bardzo wysoką śmiertelnością okołooperacyjną z powodu przede wszystkim zawałów serca, nie poddającej się leczeniu niewydolności krążenia i niewydolności pozostawionego fragmentu wątroby. W poszukiwaniu łatwiejszej drogi zaproponowano wykonywanie resekcji segmentów I i IV wraz z resekcją dróg żółciowych we wnęce. Jednak ilość przypadków leczonych tą metodą jest jeszcze zbyt mała, aby można było ocenić wyniki odległe [6].

Piśmiennictwo:

1. Białek P: Czynniki prognostyczne w leczeniu chirurgicznym raka pęcherzyka żółciowego. Praca doktorska AM Warszawa 2000.
2. Chen MF, Hwang TL, Hung CF: Human liver regeneration after major hepatectomy. Ann Surg, 1991; 213: 227-9
3. El-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med, 1999; 340: 745-50
4. Lau H, Man K, Fan ST et al: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Brit J Surg, 1997; 84: 1255-59
5. Letoublon C, Lachachi F, Arvieux C et al: Current treatment of closed injuries of the liver: benefits and pitfalls. Chirurgie, 1999; 124: 20-30
6. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K et al: Segment I and IV resection as a hepatic hilar cholangiocarcinoma. Am J Surg, 1998; 175: 229-31
7. Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. 1997; 276: 60--66
8. Moore EE, Cobgill TH, Linet MS et al: Organ injury scaling: splin and liver (1994 revision). J Trauma, 1995; 38: 323-4
9. Polański JA: Regeneracja miąższu wątroby po resekcji Hepatologia Polska, 1999; 6(1): 15-20
10. Polański JA, Białek P, Biejat Z et al: Surgical treatment for carcinoma of the gallbladder. Materia Medica Polona, 1995; 27(1 (92)): 11-14
11. Polański JA: Urazy brzucha. Urazy wątroby i śledziony. W Postępy w chirurgii. Mnogie obrażenia ciała. Jota Rzeszów, 1997; 43-49
12. Saxena R, Theise ND, Crawforg JM: Microanatomy of the human liver – exploring the hidden interface. Hepatology, 1999; 30: 1339-46
13. Singh V, Kapoor VK, Saxena R et al: Recovery of liver function following surgical biliary decompression in obstructive jaundice. Hepato--Gastroenterology, 1998; 45: 1075-81
14. Szubert A: Analiza wielowariantowa czynników ryzyka po rozległych, anatomicznych resekcjach wątroby. Praca doktorska: AM Warszawa, 1998
15. Trooskin SZ, Berger D: Factors affecting morbidity of liver surgery. W „Current Surgical Therapy" pod ed. Cameron JC, Mosby St Louis, 1998; 368-72

Przerzuty do wątroby – leczenia operacyjne

Jerzy Polański

Przerzuty raka jelita grubego, nowotworów endokrynnych, nerki i innych

Przerzuty do wątroby są najczęstszymi guzami wątroby. Do najczęstszych punktów wyjścia należą zmiany w przewodzie pokarmowym, sutku, płucach, gruczołach wydzielania wewnętrznego, nerce. Wśród nowotworów przewodu pokarmowego dających przerzuty do wątroby poczesne miejsce zajmuje gruczolakorak jelita grubego i odbytnicy. Od lat też stanowi główne wskazanie do resekcji wątroby w Europie i Ameryce [5,13]. Postępy w poznaniu historii naturalnej przerzutów do wątroby, nowe techniki stosowane w diagnostyce, postępy w leczeniu operacyjnym oraz prowadzeniu pooperacyjnym chorych pozwoliły na uzyskanie dobrych wyników bezpośrednich i odległych. Spowodowało to także znaczne rozszerzenie wskazań zarówno w zakresie rozległości zabiegu jak i kwalifikacji do resekcji przerzutów pochodzących z innych narządów. Generalnie w chwili obecnej przyjmuje się, że resekcja anatomiczna części wątroby z przerzutami jest postępowaniem z wyboru w leczeniu z zamiarem radykalności. Coraz szerzej podejmowane są także próby leczenia paliatywnego drogą embolizacji naczyń dających ukrwienie guza lub zabiegi cytoredukcyjne z wykorzystaniem krioterapii i innych technik destrukcji komórkowej. Uzupełniająca chemioterapia regionalna drogą dotętniczą w doniesieniach niektórych autorów znacznie przedłuża okres wolny od wznowy i przeżycia w stosunku do chorych z przerzutami raka jelita grubego, u których stosowano jedynie resekcję lub uzupełniającą chemioterapię do żyły wrotnej [1,4]. Pomimo pojedynczych odległych przeżyć agresywne leczenie chorych z przerzutami do wątroby i płuc z raka jelita grubego, nie przynosi poprawy wyników leczenia na dużych grupach chorych [8]. Z przerzutów z innych lokalizacji pierwotnych zdecydowanie najlepsze wyniki odległe uzyskujemy u chorych z nowotworów endokrynnych [2]. W ostatnich 5 latach rośnie liczba doniesień o dobrych wynikach odległych po resekcjach wątroby z powodu przerzutów raka nerki.

Przerzuty z raka jelita grubego i odbytnicy

Wg dostępnych statystyk u chorych zmarłych z powodu raka jelita grubego u 39 do 70% stwierdza się istnienie przerzutów do wątroby. Około 20% z nich spełnia wymogi kwalifikujące do leczenia operacyjnego drogą anatomicznej resekcji wątroby. W większości opracowania podaje się, że 10% wszystkich chorych z rakiem jelita grubego w różnym okresie choroby zasadniczej powinno być kwalifikowane do leczenia tą metodą. Rokowanie u chorych z przerzutami do wątroby, a nie leczonych resekcyjnie jest złe i większość statystyk nie podaje 5-letnich przeżyć takich chorych. Większość doniesień na temat odległych przeżyć chorych z przerzutami do wątroby na podstawie odległych obserwacji pochodzi z przed 20–30 lat. W literaturze podaje się najczęściej okres 6–9 miesięcy jako średni czas przeżycia w tej grupie chorych bez leczenia. Większość doniesień na temat odległych przeżyć chorych leczonych drogą resekcji podaje 30–50% w okresie 5 lat, przy kilkuprocentowej śmiertelności i kilkunastoprocentowej liczbie powikłań okołooperacyjnych [5,7,14]. Rozpoznanie synchronicznych przerzutów do wątroby na ogół nie stanowi trudności przy dokładnej inspekcji jamy brzusznej przed rozpoczęciem operacji zmiany pierwotnej. W niektórych ośrodkach zalecane jest rutynowe stosowanie śródoperacyjnej oceny wątroby głowicą usg 7 lub 10 MHz, u chorych z nowotworem jelita grubego. Rozpoznanie małych (poniżej 4mm) przerzutów synchronicznych, zlokalizowanych głęboko w miąższu wątroby może być palpacyjnie, a nawet ultrasonograficznie niemożliwe. Fakt ten musi być brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o celowości rozszerzania operacji ogniska pierwotnego o resekcję wątroby. Rozpoznanie przerzutów metachronicznych powinno być dokonane przy systematycznych kontrolach chorych po operacjach nowotworów jelita grubego. W wielu ośrodkach są prowadzone badania w poszukiwaniu metody wcześniejszego wykrycia przerzutów metachronicznych (oznaczenie wskaźnika perfuzji = stosunek przepływu przez tętnicę wątrobową do całkowitej objętości krwi przepływającej przez ten narząd) lub wyłonienia grupy chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia przerzutów w wątrobie (cytometria przepływowa i badania molekularne pozwalające na oznaczenie czynników i receptorów wzrostu i zasiedlenia).

Aktualnie przyjmuje się, że do leczenia operacyjnego z zamiarem radykalności drogą anatomicznej resekcji wątroby kwalifikują się chorzy z procesem nowotworowym ograniczonym do wątroby, po usunięciu ogniska pierwotnego. Większość ośrodków skłania się do dwuetapowego leczenia chorych z synchronicznymi przerzutami [11]. Powodem takiego postępowania są trudności z pewną oceną małych przerzutów w wątrobie nawet przy pomocy śródoperacyjnego usg oraz konieczność oceny zaawansowania zmian w węzłach chłonnych. W żadnym przypadku chorych z przerzutami do wątroby i zajętymi węzłami chłonnymi nie obserwowano 5-letnich przeżyć chorych po resekcji. Liczba przerzutów do wątroby jest często podnoszonym tematem w publikacjach. Za graniczną podawana jest najczęściej liczba czterech, ograniczonych do jednego płata. Doniesienia z ośrodków dysponujących dużym materiałem podkreślają, że nie liczba, ale masa zajętego miąższu wątroby oraz możliwość uzyskania marginesu zdrowych tkanek

w linii cięcia jest rokowniczo istotna. W ostatnim okresie możliwość stymulowania przerostu wolnej od przerzutów części wątroby drogą embolizacji z wykorzystaniem technik radiologii interwencyjnej lub operacyjnego podwiązania gałęzi żyły wrotnej do obszaru zajętego przez przerzuty pozwala na rozszerzenie wskazań do resekcji [3]. Osobiście preferuję tą drugą metodę bowiem pozwala ona na ocenę histologiczną pobranych śródoperacyjnie węzłów chłonnych oraz usunięcie pojedynczych zmian w regionie przyszłego przerostu drogą tumorektomii w granicach zdrowych tkanek. Pozostawienie małych lub nierozpoznanych zmian w symulowanym do regeneracji płacie wątroby powoduje większy przerost pozostawionych przerzutów niż samego miąższu wątroby [3].

Przerzuty do wątroby pochodzące z innych odcinków przewodu pokarmowego są rozpoznawane najczęściej w okresie zaawansowanej choroby zasadniczej i stąd rzadko są rozważane jako wskazanie do leczenia operacyjnego. Pewnie z tego powodu doświadczenia w wielu ośrodkach jest znacznie mniejsze, a wyniki odległe gorsze niż w przypadku nowotworów jelita grubego.

Przerzuty do wątroby pochodzące z nowotworów nie z układu pokarmowego obejmują szeroką gamę możliwości. Generalnie te, które są rozpatrywane jako możliwe do leczenia drogą resekcji wątroby są metachroniczne. Doświadczenie poszczególnych ośrodków jest mniejsze niż z nowotworami jelita grubego. Najczęściej podawane są mięsaki, czerniaki, raki tarczycy, nadnercza, sutka, jądra, jajnika i nerki. Na podstawie wyników pochodzących z wielu ośrodków przyjmuje się, że przeżycie chorych z przerzutami pochodzącymi z nowotworów z gruczołów endokrynnych leczonych resekcją wątroby jest lepsze niż pacjentów z przerzutami pochodzącymi z innych niż jelito grube pierwotnych lokalizacji raka [6]. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień na temat dobrych wyników odległych leczenia reskcją wątroby metachronicznych przerzutów pochodzących z raka jasnokomórkowego nerki. W tej grupie chorych wyniki są podobne, do chorych z przerzutami pochodzącymi z nowotworów jelita grubego [6,10,12].

Pismiennictwo:

1. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al: Adjuvant regional chemotherapy after hepatic resection for colon metasteses. Br J Surg, 1999; 86: 1025-31
2. Berney T, Mentha G, Roth AD et al: Results of surgical resection of liver metasteses from non-colorectal primaries. Br J Surg, 1998; 85: 1423-27
3. Elias D, de Baere T, Roche A et al: During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid then that of the liver parechyma. Br J Surg, 1999; 86: 184-88
4. Geoghengan JG, Scheele J: Treatment of colorectal metastases. Br J Surg, 1999; 86: 158-69
5. Harmon KE, Ryan JA, Biehl ThR et al: Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg, 1999; 177: 402-404
6. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S et al: Hepatic resection of noncolorectal neonneuroendocrinic metastases. Liver Transpl, 2000; 6: 97--101
7. Krawczyk M, Nyckowski P: Chirurgia wątroby i dróg żółciowych. w Przegląd piśmiennictwa chirurgicznego 1998. Fundacja Pol Przegl Chir Warszawa, 1999; 172-91
8. Lehnert T, Knaebel HP, Duck M et al: Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. Br J Surg, 1999; 86: 241-43
9. Polański JA: Przerzuty do wątroby. W książce pod ed. M Nowackiego: Nowotwory jelita grubego. Wiedza i Życie, Warszawa, 1995
10. Polański J, Rutkowski A, Biejat Z et al: Anatomiczna resekcja wątroby w leczeniu izolowanych przerzutów raka nerki. Polski Przegląd Chirurgiczny, 1996; 5: 463-466
11. Sato T, Konishi K, Yabushita K et al: The time interval between primary colorectal carcinoma resection to occurence of liver metastases is the most important factor for hepatic resection. Analysis of total course following primary resection of colorectal cancer. International Surg, 1998; 83: 340-2
12. Stief ChG, Jahne J, Hagemann JH et al: Surgery for metachronous solitary liver mestastases of renal cell carcinoma. J Urol, 1997; 158: 375-377
13. Uryszek M, praca doktorska AM Warszawa 1998
14. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg, 199; 86: 332-7

Transplantacja wątroby

Jacek Pawlak, Piotr Kaliciński, Urszula Ołdakowska-Jedynak

Akademia Medyczna w Warszawie

Historia przeszczepiania wątroby ma już 36 lat. Pierwsze, zakończone niepowodzeniem przeszczepienie wątroby miało miejsce 1 marca 1963 roku w Szpitalu Uniwersytetu w Denver. Mimo, iż wprowadzenie tego sposobu leczenia krańcowej, nieodwracalnej niewydolności wątroby poprzedzone było wieloletnimi doświadczeniami na zwierzętach, większość przeszczepień wykonywanych w ośrodkach amerykańskich, brytyjskich, francuskich kończyło się niepowodzeniami. Okres przeżycia biorców nie przekraczał kilku, kilkunastu dni. Pierwsze ponad roczne przeżycie uzyskał pionier chirurgii transplantacyjnej wątroby Thomas E. Starzl po operacji wykonanej 23 lipca 1967 roku. Udoskonalenie techniki chirurgicznej, wprowadzenie nowych preparatów immunosupresyjnych zwłaszcza cyklosporyny, oraz nowych generacji antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych doprowadziło do szybko rosnącej liczby wykonanych z powodzeniem przeszczepień wątroby. Wzrost liczby biorców prowadził do zmian w kryteriach kwalifikacyjnych, rozszerzając listę wskazań. Obecnie w ośrodkach amerykańskich, europejskich i japońskich wykonuje się rocznie kilka tysięcy przeszczepień wątroby. Według Raportu Światowego Rejestru Przeszczepów w 1997 roku wykonano 7183 transplantacje wątroby. Ogólna liczba biorców wątroby przekracza na świecie 70 000 osób. W Polsce, pierwsze zakończone powodzeniem przeszczepienie wątroby miało miejsce w Centrum Zdrowia Dziecka w marcu 1990 roku. Kolejne próby podejmowały zespoły w Szczecinie (1987), Zabrzu (1987), Warszawie (1989) i Wrocławiu (1993). Pierwsze zakończone sukcesem przeszczepienie u dorosłego miało miejsce 30 grudnia 1994 roku w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby A.M. w Warszawie. Do chwili obecnej jest to najdłuższa obserwacja w Polsce po ortotopowym przeszczepieniu wątroby. Do chwili obecnej w Polsce wykonano ponad 90 transplantacji u dorosłych i 40 u dzieci. Wprowadzana jest procedura przeszczepienia fragmentu wątroby od dawcy żywego. Wyniki przeszczepień są porównywalne z danymi z renomowanych ośrodków światowych w okresie ich pierwszych lat działalności.

Ocena dotychczasowych wyników pozwoliła na sprecyzowanie wymagań stawianych ośrodkowi chirurgicznemu realizującemu program przeszczepiana wątroby. Niezbędne jest posiadanie zespołu chirurgicznego zajmującego się chirurgią wątroby, nadciśnienia wrotnego i dróg żółciowych. Realizacji programu wymaga ścisła współpraca interdyscyplinarna z hepatologami, anestezjologami, immunologami, radiologami, ultrasonografistami, lekarzami chorób zakaźnych, bakteriologami i patomorfologiami. Niezbędne jest wysokospecjalistyczne zaplecze laboratoryjne. Ośrodek zajmujący się przeszczepianiem wątroby musi dysponować w pełnym zakresie możliwościami intensywnej terapii, hemodializy, krwiolecznictwa. Specyfika chirurgii wątroby wymusza posiadanie odpowiedniego instrumentarium chirurgicznego (nóż ultradźwiękowy, nóż wodny, koagulacja argonowa), anestezjologicznego (bio-pompa, selseiver, wysokiej klasy respiratory i kardiomonitory) i diagnostycznego (ultrasonograf śródoperacyjny z przystawką dopplerowska, mobilny aparat rentgenowski, analizatory biochemiczne). Spełnienie tych minimalnych wymagań pozwala na bezpieczne przeprowadzenie operacji przeszczepienia wątroby i pozwala na uzyskiwanie porównywalnych ze światowymi wyników leczenia.

Przeszczepianie wątroby u dorosłych

Jacek Pawlak

Akademia Medyczna w Warszawie

Aktualne zapotrzebowanie i wyniki transplantacji wątroby

Mimo zaakceptowania operacji przeszczepienia wątroby jako metody definitywnego leczenia wraz ze wzrostem transplantacji wydłuża się okres oczekiwania biorcy na narząd. Deficyt narząd ów prowadzi do znacznego wydłużenia okresu oczekiwania. Według statystyk amerykańskich średnio biorca elektywny obecnie oczekuje 159 dni. Także w krajach europejskich nie ma możliwości pełnego pokrycia zapotrzebowania na narządy. Zapotrzebowanie to określa się w stosunku do liczby mieszkańców danego kraju. W warunkach europejskich wynosi ono średnio 5 przeszczepień na 1 milion mieszkańców. Przodujące miejsce wśród krajów europejskich mają Francja, Hiszpania, Niemcy gdzie wskaźnik ten waha się od 9 do 11 przeszczepów rocznie na 1 milion mieszkańców. Dla porównania wskaźnik ten w Polsce nie przekracza 0,25 przy realnych potrzebach 14–16 transplantacji na milion. Prosty rachunek mówi, że w naszym kraju powinno być wykonywanych rocznie około 450–600 przeszczepień.

Powstanie wielu specjalistycznych ośrodków pozwoliło na znaczny wzrost liczby wykonanych przeszczepień elektywnych i poprawę wyników. Roczne przeżycie pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi obecnie w Europie 80% a pięcioletnie 65%.

Wśród zgonów po przeszczepieniu 40% ma miejsce w pierwszym miesiącu, a 60% w pierwszym półroczu. Długoletnie przeżycie po przeszczepieniu uzależnione jest od podstawowej choroby, która była wskazaniem do transplantacji. Według danych Europejskiego Rejestru Przeszczepów pięcioletnie przeżycie po przeszczepie wątroby wynosi 69% dla pacjentów z marskością, 55% dla operowanych ze wskazań ostrych i 40% dla raka. W grupie chorych na marskość żółciową obserwacja pięcioletnia wynosi 75%, z marskością poalkoholową – 69% i pozapalną – 67%. Nie ma istotnych różnic w grupach leczonych przeszczepieniem co do przyczyny infekcji. Pięcioletnie przeżycie u chorych z marskością po infekcji wirusem B wynosi – 63% a wirusem C – 64%.

Znacznie gorsze wyniki obserwuje się u pacjentów przeszczepianych w trybie doraźnym. W doniesieniach autorów śmiertelność około operacyjna sięga od 25 do 50%. Dwuletnia obserwacja wykazuje, że przeżycia u pacjentów wypisanych ze szpitala sięgają 84%. W grupie chorych, u których wykonano przeszczepienie niezgodne w grupie ABO u 48% konieczne było wykonanie retransplantacji. Obserwacja 3-letnia tych pacjentów wykazała 80% przeżycie.

Wskazania do przeszczepienia wątroby u dorosłych

Przeszczepienie wątroby jest przede wszystkim wskazane w leczeniu przewlekłych chorób wątroby, prowadzących nieuchronnie do nieodwracalnej niewydolności tego narządu. Uważa się, że kwalifikowani do przeszczepienia winni być pacjenci, u których przebieg choroby wątroby nie rokuje, mimo intensywnego leczenia (farmakoterapia, leczenie endoskopowe, radiologiczne zabiegi interwencyjne) dłuższego niż roczne przeżycie. Spośród chorób tych należy wymienić przede wszystkim: różne postacie marskości wątroby, choroby metaboliczne, olbrzymie nowotwory łagodne, rozległą torbielowatość, zespół Budd-Chiari, niektóre choroby pasożytnicze, hemochromatozę, chorobę Wilsona, atrezję i zwłókniające zapalenie dróg żółciowych (Tab. 1). Warunkiem podjęcia decyzji o przeszczepie wątroby chorych z łagodnymi guzami jest określenie stopnia potencjalnych powikłań leczenia zachowawczego. Dotyczy to możliwości śmiertelnych krwotoków do jamy brzusznej (naczyniaki), nieodwracalnej niewydolności komórki wątrobowej (torbielowatość). Oczywistym wskazaniem do przeszczepienia wątroby może być jej pierwotny nowotwór. Usunięcie całego narządu wraz z nowotworem jest niewątpliwie postępowaniem radykalnym, ale jego

Tabela 1. Wskazania do elektywnego przeszczepienia wątroby

Marskość wątroby pozapalna	zakażenie wirusem typu B, C, D, G
Marskość poalkoholowa	
Marskość kryptogenna	
Marskość autoimmunologiczna	
Choroby cholestatyczne	pierwotna marskość żółciowa zarostowe zapalenia dróg żółciowych wtórna marskość żółciowa
Choroby metaboliczne	choroba Wilsona hemochromatoza niedobór alfa - 1 antytrypsyny hipercholesterolemia rodzinna amyloidoza rodzinna pierwotna hiperoksaluria
Zmiany ogniskowe w wątrobie	torbielowatość wątroby nowotwory łagodne rak wątrobowo - komórkowy wtórne zmiany ogniskowe
Pozostałe	zespół Budd - Chiari

radykalizm jest poważnie zagrożony przez stosowane po transplantacji leczenie immunosupresyjne. Dlatego też zarówno częstość nawrotów, jak i ich bardzo ekspansywny rozwój, spowodowały stopniowe ograniczanie kwalifikacji do przeszczepienia chorych z rakiem wątroby. mimo, że wczesne wyniki transplantacji u chorych z rakiem wątrobowo-komórkowym są zachęcające, to obserwacja 3-letnie mówią o 45% przeżywalności. Jeszcze gorsze wyniki uzyskiwano przy przeszczepieniach z powodu gruczolakoraka dróg żółciowych. Istnieją doniesienia mówiące o leczeniu wtórnych ogniskowych zmian w wątrobie, jej przeszczepieniem. Głównym wskazaniem są guzy neuroendokrynne (carcinoid, insulinoma) lub pochodzenia gruczołowego (okrężnica, trzustka, sutek). Mimo zachęcających wyników wczesnych wieloletnie obserwacje mówią o przeżyciu 3-letnim 40%, a 5-letnim 24% biorców.

Oparte na wielu tysiącach przypadków doświadczenie uczy, że szansę wieloletniego przeżycia chorych po przeszczepieniu wątroby są znacznie większe, niż przy stosowaniu postępowania zachowawczego, będącego przecież w olbrzymiej większości przypadków zaledwie leczeniem objawowym. Dane oparte na zbiorczych zestawieniach (7467 transplantacji) pokazują procentowy rozkład wskazań do transplantacji: marskość – 54%, nowotwory – 12%, ostra niewydolność wątroby – 12%, niedorozwój dróg żółciowych – 7%, choroby cholestatyczne – 5%, choroby metaboliczne – 5%, pozostałe – 5%.

Istnieje wiele skal oceny stopnia niewydolności wątroby, będącej konsekwencją toczącego się procesu chorobowego. Najczęściej używana jest do oceny zaawansowania skala Childa–Pugha, pozwalająca w prosty punktowy sposób opierając się na ocenie klinicznej i wybranych danych biochemicznych określić stan zaawansowania choroby wątroby. Uzyskano zgodne stanowisko, że uzyskanie poziomu 8–10 punktów w tej skali jest wskazaniem do przeszczepienia narządu (Tab. 2).

Wskazaniem do przeszczepienia może być ostra niewydolność wątroby spowodowana piorunującym zapaleniem wirusowym, uszkodzeniem toksycznym lub jakąkolwiek inną rzadszą przyczyną. Coraz częściej wskazaniem do doraźnego przeszczepienia wątroby jest jej uraz. Należy jednak zdawać sobie sprawę z nieporównanie wyższego ryzyka samej transplantacji oraz ze znacznie większych możliwości poważnych powikłań, co w sumie powoduje znacznie gorsze wyniki w porównaniu z grupą chorych z chorobami przewlekłymi. Wśród czynników pogarszających rokowanie w przebiegu ostrej niewydolności wątroby wymienia się: obrzęk mózgu, niewydolność nerek, posocznicę bakteryjną lub grzybiczą, śpiączkę wątrobową, szybki ubytek masy miąższu wątroby i szybko narastającą niewydolność wielonarządową. Dlatego też kwalifikacja chorych z ostrą niewydolnością wątroby do przeszczepienia wymaga wielkiej ostrożności i rozwagi.

Wiodące światowe ośrodki starają się opracować standardy kwalifikacyjne do doraźnego przeszczepienia u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Zespół Kings College w Londynie prezentuje pogląd, że spełnienie przez potencjalnego dopiero trzech z pięciu prezentowanych objawów upoważnia do podjęcia decyzji o doraźnym przeszczepie (Tab. 4).

Tabela 2. Klesyfikacja Childa i Pugha zaawansowania niewydolności wątroby

Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne	Punktacja		
	1	2	3
Stopień encefalopatii	brak	I - II	III - IV
Puchlina brzuszna	brak	łagodna	nasilona
Poziom albumin (g%)	>3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Czas protrombinowy (s)	1 - 4	4,1 - 6	> 6
Poziom bilirubiny (mg%)	1 - 2	2,1 - 3	> 3
Punktacja	A (5 - 6)	B (7 - 9)	C (10 - 15)

Tabela 3. Wskazania do doraźnej operacji przeszczepienia wątroby.

Wirusowe zapalenie wątroby	piorunujące zakażenie wirusem B, C, A, E, CMV, EBV, HSV, non A, non B
Choroby metaboliczne	ostra postać choroby Wilsona ostra tyrozynemia
Toksyczne uszkodzenie wątroby	polekowe (paracetamol, inhibitory MAG, halotan, leki przeciwgruźlicze itp.) grzybicze (amatoksyna)
Retransplantacja	pierwotne niepodjęcie funkcji przez przeszczep zakrzepica tętnicy graftu
Uraz	
Ostra postać Budd - Chiari	
Ostre stłuszczenie wątroby u ciężarnych	

Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do doraźnego przeszczepu

1	wywiad ostrej niewydolności zapalnej typu C lub polekowej
2	wiek w przedziale 10–40 lat
3	czas trwanie żółtaczki ponad 7 dni od pojawienia się encefalopatii
4	czas protrombinowy >50 s
5	poziom bilirubiny w surowicy >17,6 mg% (300 mmol/l)

Stwierdzenie minimum 3 z ocenianych parametrów jest wskazaniem do doraźnej transplantacji niezależnie od stopnia nasilenia encefalopatii

Stwierdzenie minimum 3 z ocenianych parametrów jest wskazaniem do doraźnej transplantacji niezależnie od stopnia nasilenia encefalopatii.

Wskazaniem do transplantacji jest wreszcie niewydolność przeszczepionej wątroby. Może ona być spowodowana niepodjęciem czynności przez przeszczepiony narząd, nadostrym odrzuceniem, zakrzepicą naczyniową, powikłaniami ze strony dróg żółciowych oraz szeregiem innych przyczyn. Dane Europejskiego Rejestru Przeszczepień Wątroby podają, że aż 12% pacjentów z grupy 7467 wymagało retransplantacji.

Przeciwwskazania do transplantacji

Naturalną koleją losu, uzyskiwanie coraz lepszych wyników doraźnych jak i odległych prowadziło do rozszerzania wskazań. Także zakres przeciwwskazań ulegał stopniowemu ograniczeniu w miarę postępu wiedzy i nabytego doświadczenia. Obecnie wydzielono dwie grupy przeciwwskazań do przeszczepienia wątroby. Są to przeciwwskazania bezwzględne do których należą:

1. współistniejące ciężkie schorzenia, uniemożliwiające choremu przeżycie tak rozległej operacji: ciężka niewydolność krążenia, znacznego stopnia niewydolność oddechowa itp;
2. choroby, które przy stosowanym po przeszczepieniu leczeniu immunosupresyjnym ulegają zaostrzeniu, doprowadzając zwykle do zgonu chorego: nowotwory poza wątrobą, gruźlica, niemożliwe do usunięcia ogniska zakażenia, AIDS;
3. czynny alkoholizm i narkomania.

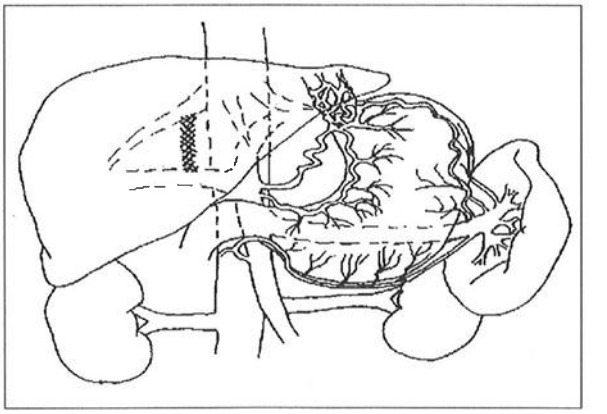
Drugą grupę stanowią tzw. przeciwwskazania względne. Do nich należą:

1. wiek powyżej 65 roku życia, co należy traktować bardzo liberalnie, niedostateczna motywacja do leczenia, nieodwracalna niewydolność nerek i inne schorzenia na przebieg których nie ma pozytywnego wpływu przeprowadzona transplantacja;
2. problemy techniczne związane z przebytymi operacjami na naczyniach układu wrotnego, drogach żółciowych, rozpoznana zakrzepica pnia żyły wrotnej, które zmuszają do wybrania indywidualnej taktyki operacyjnej;
3. obecność przeciwciał anty-HIV bez objawów choroby, a także stwierdzenie HbsAg wymagają rozszerzenia w okresie poprzeszczepieniowym farmakoterapii, a w przypadku obecności anty-HCV dodatkowego leczenia;
4. obecność nowotworów takich jak rak wątrobowokomórkowy lub gruczolakorak dróg żółciowych w ocenie niektórych ośrodków nie rokuje pomyślnego i długotrwałego przebiegu pooperacyjnego.

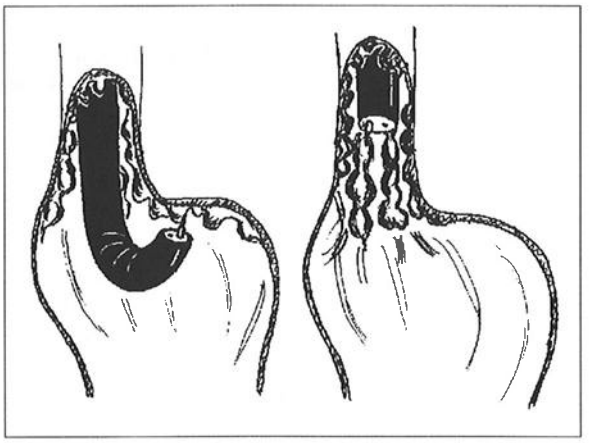
Prezentowana lista przeciwwskazań nie obejmuje wszystkich możliwych do spotkania w praktyce sytuacji i dlatego w przypadku istnienia wątpliwości co do zasadności przeszczepu, każdy biorca powinien być rozpatrywany indywidualnie. Równie niedobre jest zbyt szybkie zdyskwalifikowanie chorego od przeszczepienia jak i błędna, nie rokująca powodzenia pozytywna decyzja o przeszczepieniu.

Ocena biorcy – procedury kwalifikacyjne

Kandydatami do transplantacji są przede wszystkim chorzy leczeni w oddziałach chorób zakaźnych (gdzie trafiają chorzy nie tylko z w.z.w.) oraz w oddziałach gastroenterologicznych. Po wstępnej ocenie i konsultacji z ośrodkiem wykonującym przeszczepienia chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby przechodzą pełny cykl badań diagnostycznych oraz zabiegów przygotowawczych. Na diagnostykę składają się: badania laboratoryjne niezbędne dla dokładnej oceny podstawowej choroby wątroby, badania obrazowe (USG, TK, angiografia) wątroby i jej układu naczyniowego, badania psychometryczne niezbędne dla oceny encefalopatii wątrobowej oraz cała gama badań pozwalających na wykluczenie ewentualnych przeciwwskazań do transplantacji.



Rycina 1. TIPSS odbarczający nadciśnienie wrotne.



Rycina 2. Endoskopowa skleroterapia żylaków przełyku.

W ramach przygotowania do transplantacji u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i po przebytych krwawieniach z żylaków przełyku wykonuje się w miarę potrzeby szereg zabiegów: skleroterapię lub TIPSS (Ryc 1, 2) dla zabezpieczenia przed kolejnym krwotokiem, sanację jamy ustnej, usunięcie ropnych zmian w migdałkach lub zatokach obocznych nosa itp.

Dopiero chory w pełni przebadany i przygotowany może być zakwalifikowany do transplantacji i wpisany na listę oczekujących. Nie dotyczy to oczywiście chorych wymagających przeszczepienia w trybie natychmiastowym z powodu ostrej niewydolności wątroby – w tych przypadkach decyzja musi być podejmowana w ciągu kilku kilkunastu godzin.

Brak możliwości pokrycia zapotrzebowania na narząd do przeszczepu wymógł konieczność stworzenia kryteriów pilności elektywnego zabiegu. Opierając się na kilkudziesięcioletnich doświadczeniach dystrybucji narządów stworzono w 1997 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej klasyfikację stopnia pilności przeszczepu wątroby – UNOS (United Network for Organ Sharing). Określono pilność wykonania przeszczepu w zależności od stanu pacjenta.

Do zakwalifikowania chorego do przeszczepienia wątroby niezbędne są:

1. Ocena morfologii i hemodynamiki
   - USG + Doppler (kierunek i prędkość przepływów w układzie wrotnym, t. wątrobowej, żż. wątrobowych)
   - Tomografia Komputerowa
   - Arteriografia trzewna z fazą żylną
2. Badania wirusologiczne (wirusy A, B i C zapalenia wątroby, CMV)
3. Badania biochemiczne
4. Pełny koagulogram
5. Ocena histologiczna i immunopatologiczna bioptatu wątroby
6. Badania bakteriologiczne, próba tuberkulinowa
7. Konsultacje:
8. Szczepienia przeciwko wirusom B u chorych z anty-HCV
   - hepatologiczna (jeżeli chory nie jest kierowany przez hepatologa)
   - kardiologiczna (z echokardiografią i ew próbą wysiłkową lub koronarografią)
   - pulmonologiczna (ze spirometrią)
   - anestezjologiczna (anestezjolog biegły w znieczuleniach do transplantacji)
   - psychiatryczna/psychologiczna
   - stomatologiczna
   - laryngologiczna
   - ginekologiczna (z usg miednicy)
   - inne w razie potrzeby (okulistyczna, hematologiczna itp.)

ZGŁOSZENIE CHOREGO DO LISTY OCZEKUJĄCYCH
na przeszczepienie wątroby

Ośrodek .....
adres i telefon .....

Informacje o chorym
Płeć M / K Grupa krwi ___ Rh_____ kategoria UNOS _____

Imię..... nazwisko.....
Wiek __ __ lat. Dokładna data urodzenia: dzień __ __ miesiąc __ __ rok 19 __ __
Adres: ul.....nr.....m..... Miejscowość: .....
Województwo..... Kod __ __ __ __ __ Poczta .....
Gdzie chory obecnie przebywa
.....
Telefony kontaktowe : .....
Rozpoznanie .....
.....
Aktualny stan chorego:
Wodobrzusze ..... Bilirubina ..... Skaza krwotoczna..... .....
Encefalopatia .....Występowanie śpiączek .....
Hipersplenizm.....Krwotoki z żylaków przełyku.....
Inne cechy nadciśnienia.wrotnego.....
Ewentualne dodatkowe schorzenia mogące zwiększać ryzyko operacji
.....

Stan odżywienia chorego .....
Wynik biopsji wątroby.....
Wyniki badań: HbsAg....., anty-HBsAg....., anty-HCV .....
CMV..... HIV..... Próby tuberkulinowe..... AFP.....
Wzrost ..... Waga..... Obwód klatki piersiowej.....

W dniu..... uzyskano formalną zgodę chorego(w przypadku nieletniego lub nieprzytomnego – zgodę opiekunów prawnych) na leczenie przeszczepieniem wątroby. Chory (opiekun) został wyczerpująco poinformowany o tym, na czym polega transplantacja, jakie pociąga za sobą skutki i jakie jest jej ryzyko.

Komisja Kwalifikacyjna

Rycina 3. Wzór karty zgłoszenia biorcy wątroby do Poltransplantu

Poważnym problemem, szczególnie w początkach wykonywania transplantacji, jest wybór właściwego momentu do zakwalifikowania chorego do transplantacji. Powszechnie uważa się obecnie, że powinno się kwalifikować do transplantacji tych chorych, którzy mogą oczekiwać na przeszczepienie w domu, prowadząc w miarę możności normalne życie i będąc, oczywiście, pod stałą kontrolą lekarską. Przeszczepianie wątroby chorym z bardzo zaawansowaną niewydolnością, wymagającym stałej hospitalizacji, daje znacznie gorsze wyniki, zarówno bezpośrednie, jak i odległe.

Rozważając wskazania do przeszczepienia w przewlekłych chorobach wątroby, bierzemy pod uwagę nie tylko stopień zagrożenia życia, ale także spowodowane przez chorobę dolegliwości i uciążliwości takie, jak: uporczywy świąd skóry, lekooporne wodobrzusze, encefalopatia, nawracające krwawienia z żylaków przełyku itd. Często sam chory domaga się, by bez względu na ryzyko zakwalifikować go do przeszczepienia, gdyż dalsze życie z tymi dolegliwościami wydaje mu się nie do zniesienia.

Ostateczna decyzja o zakwalifikowaniu do transplantacji i wpisaniu chorego na listę biorców jest podejmowana przez wielospecjalistyczny zespół po zapoznaniu się jego członków z pełną dokumentacją pacjenta.

Ustalona w ośrodku transplantacyjnym lista biorców, zawierająca podstawowe informacje o każdym chorym, jest przekazywana do ośrodka koordynującego (w Polsce jest to Poltransplant), który włącza ją do listy centralnej, na podstawie której zawiadamia poszczególne ośrodki o możliwości pobrania narządu (Ryc. 3).

Ocena dawcy

Wstępna kwalifikacja potencjalnego dawcy wątroby (w większości przypadków jest to dawca wielonarządowy), opiera się na następujących przesłankach. Pierwszą z nich jest jednoznaczne stwierdzenie zgonu jako następstwa śmierci pnia mózgu. Druga, to spełnianie przez potencjalnego dawcę przyjętych przez dany ośrodek kryteriów ogólnych i szczegółowych.

Kryteria ogólne to:
- wiek poniżej 50 lat
- pobyt w OIOM nie dłuższy niż 5 dni
- negatywny wywiad w kierunku chorób wątroby i chorób nowotworowych

Kryteria szczegółowe dotyczące dawcy spełniane są kiedy:
- ciśnienie tętnicze krwi powyżej 100 mm Hg
- ośrodkowe ciśnienie żylne powyżej 5 cm H_2O
- prawidłowe wartości pO_2, pCO_2 i SaO_2
- diureza godzinowa nie mniejsza niż 50 ml na godzinę

Kryteria biochemiczne kwalifikujące wątrobę do pobrania spełnione są gdy:
- poziom hemoglobiny nie niższy niż 10 mg%
- prawidłowy poziom kreatyniny i mocznika
- poziom Na w surowicy nie wyższy niż 160 mEq/l
- poziom glukozy w surowicy nie przekraczający 160 mg%
- poziom GOT mniejszy niż 100 j.
- poziom GTP mniejszy niż 50 j.
- poziom bilirubiny nie przekraczający 1,0 mg%
- ujemny wynik badań w kierunku HBs i HIV

Bezwzględne przeciwwskazania do pobierania wątroby
- każdy incydent zatrzymania krążenia
- wielokrotne i/lub długotrwałe okresy hipotensji
- choroby i urazy wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie
- alkoholizm
- cukrzyca

Ze względu na niedobór narządów do przeszczepienia poszczególne ośrodki transplantacyjne stosują własne, mniej rygorystyczne oceny dawcy i narządu. Wprowadzono określenie „dawcy granicznego" to znaczy takiego, który nie spełnia wszystkich wyżej prezentowanych wymagań. Także obserwuje się inne podejście do oceny narządu w sytuacjach konieczności przeszczepienie wątroby w trybie doraźnym, uważając, że usprawiedliwione jest, przy ostrej niewydolności wątroby biorcy, wszczepienie teoretycznie gorszego narządu. W przypadkach wątpliwych, kiedy ocena makroskopowa narządu pobranego do przeszczepienia nie jest jednoznaczna konieczna jest doraźna weryfikacja histopatologiczna. Stwierdzenie w preparacie mrożonym stłuszczenia hepatocytów powyżej 50% uważane jest za dyskwalifikujące narząd od przeszczepienia. Podobnie obecność zwyrodnienia wodniczkowego powyżej 60%, rozległych ognisk marwicy (ponad 50% powierzchni ocenianego preparatu) oraz innych zmian ogniskowych decyduje o dyskwalifikacji narządu.

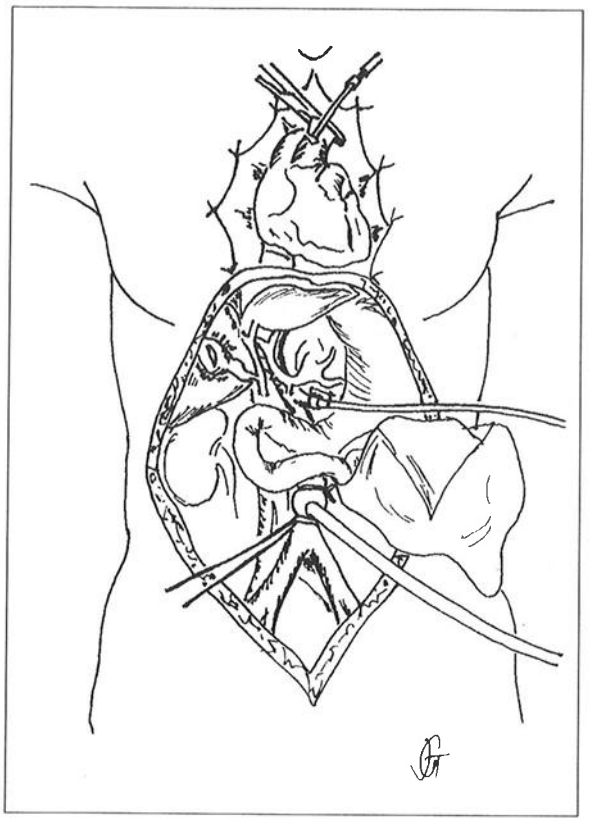
Technika pobrania i przygotowania wątroby do przeszczepienia

W znaczącej większości przypadków pobranie narządów od zmarłego jest wykonywane jako pobranie wielonarządowe. Pobierane są: serce lub serce z płucami, wątroba, nerki.

Większość pobrań wątroby odbywa się w oparciu o opracowaną przez Startza tzw. „szybką metodą pobrania".

Bardzo ważna, zazwyczaj decydująca o przydatności wątroby do przeszczepienia jest ocena makroskopowa narządu w początkowej fazie pobrania. Oceniany jest wygląd, spoistość, barwa, ostre krawędzie narządu, reakcja na ucisk. Bladożółta barwa, zwiększona spoistość, utrzymywanie się wycisku i zblednięcia w miejscu ucisku palcem oraz zaokrąglone brzegi narządu świadczą o stłuszczeniu znaczącym stłuszczeniu wątroby. Obecność istotnych z punku zaopatrzenia chirurgicznego pęknięć miąższu, zmian ropnych, ogniskowych oraz pozawątrobowych ognisk nowotworowych eliminuje narząd jako przydatny do przeszczepienia.

Szybka metoda Startzla polega na wstępnym wypreparowaniu naczyń do perfuzji wątroby *„in situ"* (aorta, żyła krezkowa dolna lub górna). Po rozpoczęciu perfuzji wątroba usuwana jest wraz z otaczającymi tkankami (przepona, nadnercze, fragment trzustki). Żyła główna dolna odcinana jest na granicy przedsionka od góry i tuż powyżej spływu żył nerkowych. Naczynia tętnicze, po identyfikacji ew. osobniczych odmian unaczynienia wątroby, pobierane są z fragmentem aorty w miejscu odej-



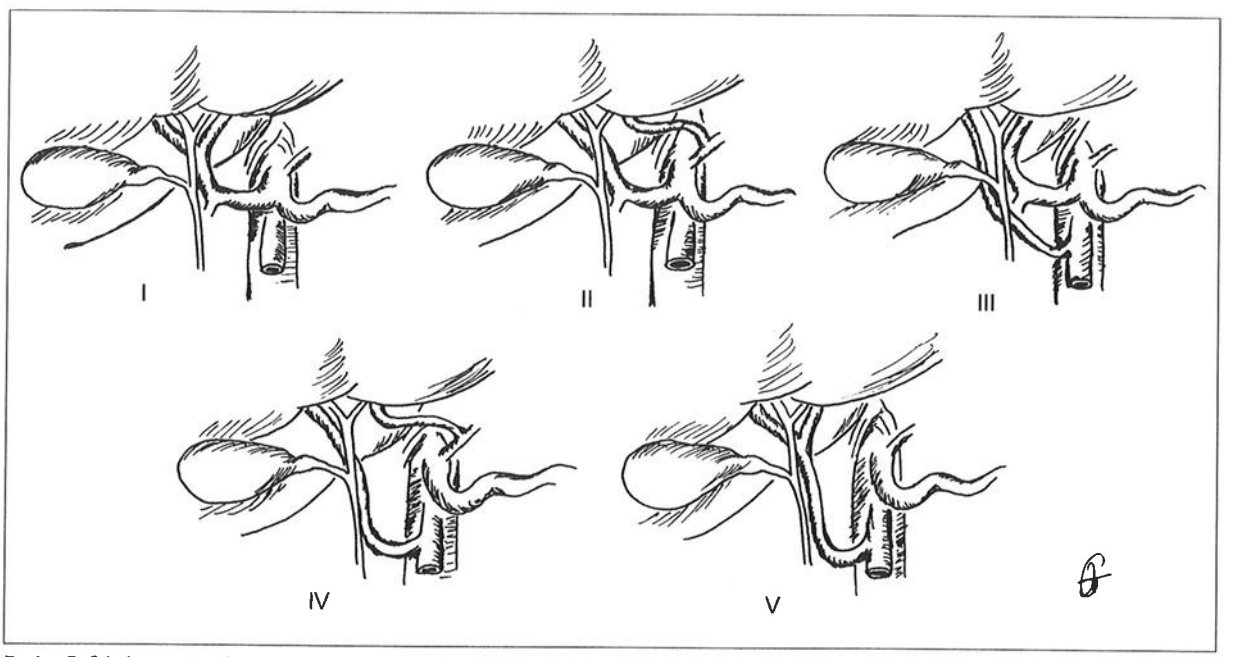
Rycina 4. Przygotowanie pola do pobrania wielonarządowego.

ścia pnia trzewnego i tętnicy krezkowej (jeżeli oddaje ona naczynie zaopatrujące wątrobę) (ryc. 4).

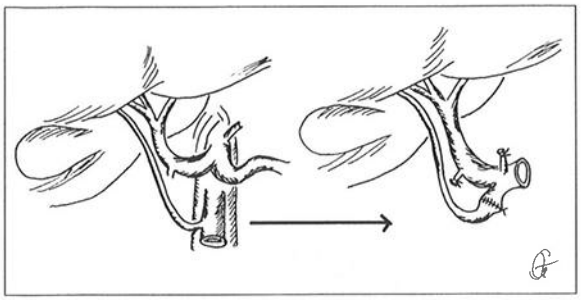
W przypadku jednoczesnego pobrania wątroby i trzustki technika pobrania jest inna i polega na dokładnym wypreparowaniu elementów naczyniowych zaopatrujących trzustkę, wątrobę, nerki. Perfuzja płynem konserwującym odbywa się przez aortę i żyłę krezkową górną. Po uwolnieniu otaczających tkanek pobierany jest cały blok narządowy składający się z: wątroby, trzustki, śledziony, fragmentu dwunastnicy, i nerek. Dopiero na „zimnym stoliku" dochodzi do separacji poszczególnych narządów.

Niedobór narządów, udoskonalenie technik operacyjnych i poznanie dokładnej anatomii naczyniowej wątroby doprowadziło w 1988 roku do wprowadzenia techniki podziału wątroby dla dwóch biorców. Takie postępowanie pozwala na przeszczepienie pobranego narządu dwóm biorcom. zazwyczaj większy fragment (segment V, VI, VII, VII) przeszczepiane są biorcy dorosłemu a segmenty II, III i IV (lewy płat) – dziecku. Procedura podziału wątroby odbywa się na „zimnym stoliku" i polega na dokładnym, opartym na podziale anatomicznym układu naczyniowego rozdzieleniu pobranego narządu. Coraz częściej publikowane są dane o wykonywaniu podziału na dwie części *in situ* tzn. w organizmie dawcy przy zachowanym krążeniu. Takie postępowanie ma znacząco skrócić czas niedokrwienia narządu i w efekcie zmniejszyć liczbę wczesnych powikłań. Wyniki tak leczonych biorców są bardzo zachęcające. Roczna obserwacja sięga 80% przeszczepów i 92% biorców. Technika ta pozwalająca na przeszczepienie dwóm biorcom obarczona jest w porównaniu z procedurą przeszczepienia całego lub zredukowanego narządu większą liczbą powikłań pooperacyjnych. Autorzy podają, że powikłania żółciowe obserwuje się u 17–25% biorców. Także częściej obserwowane są powikłania naczyniowe (zwężenie lub zakrzepica zespoleń)

Pobrany szybką metodą Startzla narząd wymaga po dostarczeniu do ośrodka przeszczepiającego dokładnego chirurgicznego opracowania łącznie z koniecznością rekonstrukcji naczyń tętniczych w przypadku stwierdzenia odmian anatomicznych. Badania nad unaczynieniem wątroby wykazały, że w około 17% przypadków wystę-



Rycina 5. Odmiany anatomiczne unaczynienia tętniczego watroby



Rycina 6. Przykład rekonstrukcji naczyń tętniczych graftu.

pują różnice osobnicze w przebiegu i podziale naczyń tętniczych. Najczęstsze odmiany anatomiczne przedstawia ryc. 5.

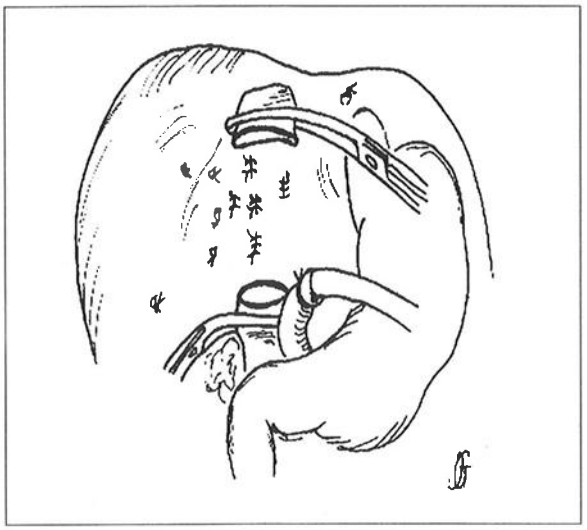
Stwierdzenia w czasie preparowania odmiany anatomicznej wymaga od chirurga przygotowującego wątrobę do przeszczepienia doprowadzenia do takiej sytuacji aby stworzyć wspólny pień naczyniowy dogodny do wykonania zespolenia tętniczego. Niektóre z rozwiązań przedstawiono na rycinie (ryc. 6)

Brak dostatecznej liczby dawców wymusza coraz liberalniejsze stosowanie kryteriów oceny wydolności kwalifikowanego do pobrania narządu. Większość ośrodków rozpoczynających programy przeszczepienia wątroby ostateczną kwalifikację narządu do przeszczepienia opierało o obraz histopatologiczny pobranego wycinka. Było to głównie spowodowane obawą przed wystąpieniem najgroźniejszego z wczesnych powikłań – pierwotnego niepodjęcia funkcji przeszczepu. Obecnie weryfikacja histopatologiczna narządu ma miejsce sporadycznie, kiedy ocena makroskopowa lub dane z wywiadu sugerują możliwość istotnego uszkodzenia komórki wątrobowej. Także w takich przypadkach o zrezygnowaniu z wykorzystania narządu decyduje bardzo szczegółowa analiza indywidualnego przypadku. Także kryteria oceny narządu przeszczepianego ze wskazań „ostrych" są zdecydowanie łagodniejsze niż u pacjentów leczonych w trybie elektywnym. Jest to związane z koniecznością natychmiastowego przeszczepienia wątroby oraz z możliwością jej retransplantacji w ciągu kilku najbliższych dni. Obserwacje oparte na ocenie bioptatów przeszczepionych fragmentów wątrób od dawców żywych pokazują po kilkudziesięciu godzinach od reperfuzji znacznie korzystniejszy niż w chwili pobrania obraz anatomopatologiczny.

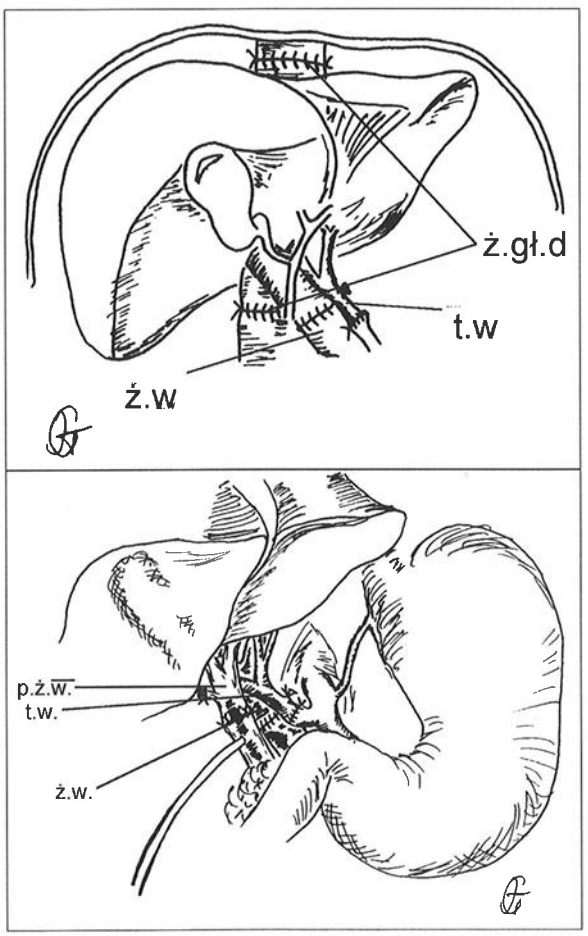
Technika przeszczepienia wątroby

Operacja przeszczepienia wątroby składa się z dwóch etapów. Pierwszy to usunięcie własnej wątroby biorcy, drugi to wszycie pobranego i przygotowanego narządu. W zależności od sposobu przeszczepiania (technika klasyczna, technika piggy-back, wszycie zredukowanego lub podzielonego narządu) stosowane są odmienne procedury techniczne. Zwolennicy każdej z metod prezentują jej zalety i nie ma w chwili obecnej przekonywujących dowodów o wyższości jednej z nich.

Technika klasyczna ortotopowego przeszczepienia wątroby polega na usunięciu wątroby biorcy wraz z wewnątrzwątrobowym odcinkiem żyły głównej dolnej i wszyciu w to miejsce pobranego i przygotowanego narządu. Ciągłość naczyń odtworzona jest w taki sposób jak w warunkach anatomicznych (ryc. 7, ryc 8).

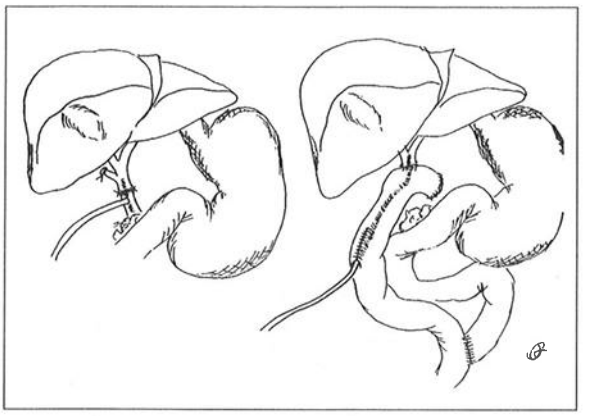


Rycina 7. Stan po usunięciu wątroby do przeszczepienia techniką klasyczną.



Rycina 8. Stan po wykonaniu zespoleń przeszczepu.

Istnieją jedynie różnice w zaopatrzeniu drzewa żółciowego graftu. Praktycznie wszyscy są zdania, że u bior-



Rycina 9. Stosowane techniki zespoleń dróg żółciowych.

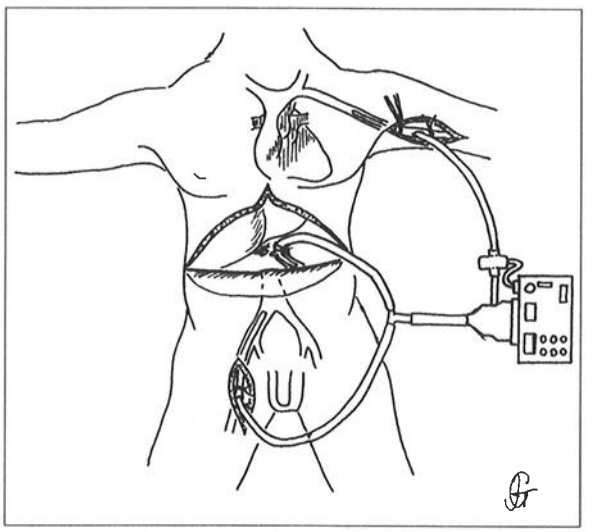
ców u których wskazaniem do transplantacji były choroby cholestatyczne przewód żółciowy wspólny graftu winien być zespolony z izolowaną pętlą jelitową. Dość ważne są obserwacje mówiące o tym, że nie ma konieczności szanowania wewnętrznego tego typu zespoleń (ryc. 9) W grupach pacjentów z takimi zespoleniami opisywana jest znacznie mniejsza liczba powikłań związanych z drogami żółciowymi.

Hepatektomia wykonywana techniką klasyczną w znacznym odsetku przypadków związana jest z koniecznością stosowania w tej części zabiegu omijającego krążenia żylno-żylnego (ryc. 10).

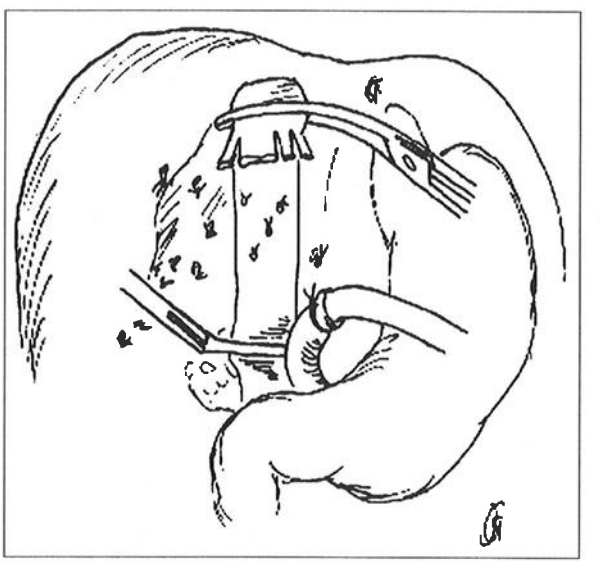
Zazwyczaj stosowane są biopompy o elekromagnetycznym wirniku pozwalające na płynna regulację objętości przepływającej krwi. W normalnych warunkach nie ma konieczności stosowania wyższych niż 2–3 l/min przepływów. Zastosowanie krążenia omijającego we wczesnej fazie hepatektomii u pacjentów z rozwiniętym nadciśnieniem wrotnym, w sposób znaczący zmniejsza śródoperacyjną utratę krwi. W czasie hepatektomii zapobiega zastojowi krwi żylnej w łożysku trzewnym, co ma duże znaczenie fizjologiczne. Także stosowanie biopompy w fazie anhepatycznej znacznie łagodzi hemodynamiczne skutki po reperfuzji narządu. W wielu ośrodkach włączenie wspomagającego krążenia żylno-żylnego uzależnione jest od śródoperacyjnej oceny reakcji hemodynamicznej biorcy na zamknięcie przepływu w żyle głównej dolnej i pniu żyły wrotnej. Według tych doświadczeń tylko 35–40% biorców dorosłych może być operowanych bez czasowego pomostu omijającego.

W przeciwieństwie do wcześniej stosowanych pomp mechanicznych, wirniki elektromagnetyczne praktycznie nie uszkadzają elementów morfotycznych krwi, a stosowanie heparynizowanych kaniul i drenów eliminuje możliwość powstawania skrzepów krwi.

Drugim obecnie stosowanym sposobem przeszczepiania wątroby jest technika zwana „piggy-back" oparta na pozostawieniu wewnątrzwątrobowego odcinka żyły głównej dolnej biorcy wraz z żyłami wątrobowymi, co pozwala na odmienny sposób wszycia graftu. W czasie wykonywania hepatektomii oddziela się na całej długości wątrobę od żyły głównej dolnej. Jest to technika bardziej pracochłonna, lecz pozwalająca na utrzymanie stałego przepływu przez żyłę główną dolną. Znaczna większość autorów stosujących tą technikę uważa za konieczne wykonanie czasowego zespolenia wrotno-czczego lub innego rodzaju odbarczenia żylnego zbiornika trzewnego. Po wykonaniu hepatektomii (ryc. 11) istnieją różnorakie sposoby zespolenia żylnego przeszczepu z żyłą główną biorcy. Mogą one być wykonane bok do boku, koniec do boku czy koniec do mankietu wytworzonego z żył wątrobowych biorcy (ryc 12)

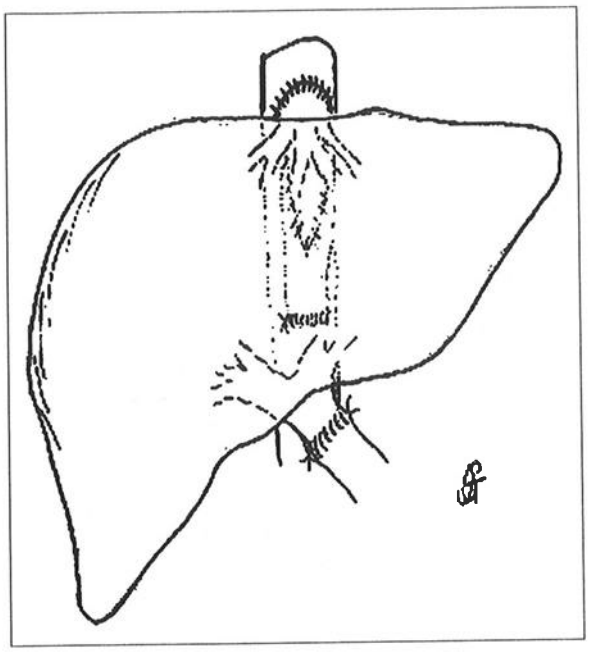


Rycina 10. Schemat czasowego omijającego krążenia żylno -żylnego.



Rycina 11. Stan po usunięciu wątroby biorcy przy zachowaniu ciągłości żyły głównej dolnej.

W czasie całego etapu wszczepiania wątroby zachowany jest odpływ z dolnej połowy biorcy. Stosowanie tej techniki pozwala także na wykonanie operacji przeszczepienia wątroby przy dużych dysproporcjach wielkości narządu, kalibru naczyń pomiędzy dawcą a biorcą. Ośrodki stosujące ten sposób przeszczepiania donoszą o znacznie lepszej toleracji przez biorców fazy poreperfuzyjnej, a co za tym idzie, mniejszej liczbie wczesnych powikłań. W oparciu o te dane podają, że u około 25% przypadków nie ma możliwości stosowania tej procedury operacyjnej (odmienne warunki anatomiczne, bardzo



Rycina 12. Jeden ze sposobów wszycia wątroby

nasilone nadciśnienie w układzie wrotnym). Toczące się spory nad wyższością jednej z prezentowanych technik przeszczepiania wątroby nie są istotne. Poszczególne ośrodki stosują preferowane przez siebie operacje, a także rozpoczynają prospektywne badania nad oceną stosowania tych odmiennych technik.

Operacje przeszczepienia wątroby po jej redukcji częściowej lub podziale wątroby dla dwóch biorców, oraz przeszczepienie fragmentu wątroby od dawcy żywego jest domeną chirurgii pediatrycznej i dlatego zostanie przedstawione w dalszej części tekstu.

Przeszczep dodatkowej wątroby wykonany po raz pierwszy w 1964 roku nie znalazł na stałe miejsca w praktyce chirurgicznej. Trudności z oceną wskazań do heterotopowego przeszczepienia wątroby, problemy techniczne z umiejscowieniem graftu w jamie brzusznej oraz mało zachęcające odległe obserwacje doprowadziły do przekonania o bardzo wąskich wskazaniach do stosowania tej techniki. Nadzieje związane z czasowym wspomagającym przeszczepem wątroby u pacjentów będących w fazie ostrej niewydolności wątroby częściowo potwierdziły przydatność tej metody leczniczej. Jednak coraz szersze wprowadzanie do praktyki klinicznej „sztucznej wątroby" wydaje się eliminować heterotopowy przeszczep wątroby.

Powikłania po przeszczepieniu wątroby

Ilość obserwowanych powikłań związanych z przeszczepieniem wątroby maleje wraz ze wzrostem liczby wykonywanych transplantacji. Dotyczy to zarówno powikłań chirurgicznych, następstw negatywnego wpływu immunosupresji, oraz innych powikłań narządowych zwią-

Tabela 5. Czas i rodzaje występowania powikłań.

Czas wystąpienia powikłań	Rodzaj
Powikłania śródoperacyjne	- krwotok śródoperacyjny - ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa - ostra niewydolność nerek
Powikłania wczesne (0–7 doba)	- pierwotne niepodjęcie funkcji przeszczepu - zakrzepica t. wątrobowej - przeciek żółci - niewydolność nerek - niewydolność oddechowa - zaburzenia CUN
Powikłania wczesne (0–14 dni)	- posocznica bakteryjna, grzybicza (płuca, drogi żółciowe, otrzewna) - niewydolność zespoleń naczyniowych (zakrzepica, zwężenie) - reinfekcja wirusowa - ostre odrzucanie (70–80%)
Powikłania wczesne (2–8 tydzień)	- masywne zakażenie bakteryjne i grzybicze - ostre odrzucanie - przewlekłe odrzucanie - zwężenia dróg żółciowych - uboczne działanie leków immunosupresyjnych - krwawienie z przewodu pokarmowego
Powikłania późne	- przewlekłe odrzucanie (10–15%) - zwężenia dróg żółciowych - nawrót choroby (marskość, reinfekcja CMV, EBV) - powikłania po lekach immunosupresyjnych (nefropatia, neuropatia, osteoporoza) - choroby rozrostowe układu chłonnego - nowotwory złośliwe

zanych z pooperacyjnym prowadzeniem tej grupy pacjentów.

Tabela 5 przedstawia obserwowane po przeszczepieniu powikłania oraz czas ich występowania.

Powikłania śródoperacyjne

Rozwój techniki operacyjnej oraz wzrost liczby wykonywanych transplantacji oraz dobór biorców do przeszczepu wątroby ma wyraźny wpływ na poprawę wyników transplantacji oraz znaczne zmniejszenie się liczby powikłań okołooperacyjnych. Obserwuje się wyraźne zmniejszenie liczby powikłań w ośrodkach transplantacyjnych, które wykonały ponad 50 przeszczepień wątroby. Także znacznie lepsze wyniki prezentują zespoły zajmujące się na co dzień chirurgią wątroby, nadciśnienia wrotnego i dróg żółciowych. Wprowadzenie nowego instrumentarium (nóż ultradźwiękowy, nóż wodny, elektromagnetyczne biopompy i aparaty do odzyskiwania krwi z pola operacyjnego) pozwoliło na stosowanie skuteczniejszej techniki chirurgicznej. Lupy i okulary operacyjne, stosowane przez większość chirurgów umożliwiają wykonanie dokładniejszych zespoleń naczyniowych i żółciowych. Poprawa techniki operacyjnej oraz wysokospecjalistyczna opieka anestezjologiczna prowadzą do znacznego spadku w ostatnich latach powikłań około operacyjnych. W danych z literatury nie ma istotnych różnic w charakterze i liczbie powikłań prezentowanych przez poszczególne ośrodki. Także zbliżone dane mówiące o wczesnych i odległych wynikach pochodzą z ośrodków amerykańskich i europejskich.

Powikłania naczyniowe

Wśród powikłań w układzie tętniczym związanych z ortotopowym przeszczepieniem wątroby w okresie pooperacyjnym najczęściej obserwuje się: zakrzepice lub istotne hemodynamicznie zwężenie tętnicy wątrobowej, tętniaki rzekome, przetoki tętniczo-żylne. Do powikłań żylnych zalicza się: zakrzepicę lub zwężenie żyły głównej dolnej zarówno w odcinku nad- jak i podwątrobowym, niedrożność lub zwężenie jednej lub kilku żył wątrobowych i zakrzepicę lub zwężenie pnia żyły wrotnej.

Zakrzepica tętnicy wątrobowej jest najczęstszym powikłaniem naczyniowym po przeszczepieniu wątroby i występuje w 12% u dorosłych biorców. Wśród czynników ryzyka wymienia się: małą średnicę zespalanych naczyń, czas zimnego niedokrwienia wątroby, brak zgodności grupowej krwi ABO, błędy techniczne i ostre odrzucanie przeszczepu. Niedrożność tętnicy wątrobowej w przeszczepionej wątrobie prowadzi do niedokrwienia śródbłonka przewodów żółciowych i jego martwicy. Pacjenci, u których wystąpiła zakrzepica pnia tętnicy wątrobowej narażeni są na ciężkie, zazwyczaj śmiertelne powikłania takie jak: piorunująca martwica wątroby, posocznica i martwica dróg żółciowych. W większości przypadków stwierdzenie niedrożności tętnicy wątrobowej jest wskazaniem do retransplantacji. Sporadycznie skuteczne bywa leczenie fibrynolityczne, trombektomia lub techniki radiologii interwencyjnej. Badanie dopplerowskie jest prostą, nieinwazyjną metodą pomocną w wykryciu zakrzepicy, kontrolowaniu skuteczności leczenia i selekcji biorców przed wykonaniem arteriografii. Ocenia się, że skuteczność diagnostyczna tej metody w zamknięciu tętnicy wątrobowej sięga 60–92%. W badaniu stwierdza się brak przepływu tętniczego we wnęce wątroby. Czasami rejestrowany jest sygnał dopplerowski wewnątrzwątrobowy, co uzależnione jest od otwierania się połączeń wrotno-tętniczych. Wskaźnik oporowości RI jest mniejszy od 0,55, a czas akceleracji skurczowej większy od 0,08 sekundy. W przypadkach wątpliwych spowodowanych obniżonym przepływem wskutek spadków ciśnienia, obrzęku wątroby, znacznej otyłości biorcy, wodobrzusza konieczne dla potwierdzenia zakrzepicy tętnicy wątrobowej jest wykonanie arteriografii.

Zwężenie tętnicy wątrobowej obserwuje się u około 11% biorców wątroby. Jest ono zazwyczaj zlokalizowane w miejscu zespolenia tętniczego. Najczęściej przyczyną zwężenia jest błąd techniczny powodujący uszkodzenie błony wewnętrznej naczynia, co prowadzi do jej marwicy i bliznowacenia. Także wykonywanie zbyt wąskich zespoleń prowadzi do spadku przepływu w obrębie narządu i może powodować narastającą zakrzepicę tętniczą. Duże zwężenia często wymagają retransplantacji. W niezbyt licznych przypadkach (19–28%) skuteczna jest przezskórna angioplastyka przy użyciu wysokociśnieniowego balonu lub rekonstrukcja chirurgiczna. Badanie dopplerowskie wykazuje w miejscu zwężenia i tuż za nim przyspieszenie przepływu do 2–3 m/s oraz turbulencje w spektrum obrazu.

Tętniaki rzekome nie są często obserwowane, natomiast mogą prowadzić do ciężkich powikłań w przypadku ich pęknięcia. Najczęściej powstają w miejscu zespolenia tętniczego. Ich położenie wewnątrzwątrobowe ma istotny związek z wykonywaniem biopsji przeszczepionej wątroby. Olbrzymie znaczenie w obu przypadkach ma infekcja bakteryjna lub grzybicza. Pęknięcie śródwątrobowego tętniaka rzekomego może prowadzić do powstania przetoki tętniczo-wrotnej, co w efekcie prowadzi do powstania hiperkinetycznego nadciśnienia wrotnego. W przypadku przebicia się do dróg żółciowych może doprowadzić do ciężkiego wstrząsu, a nawet zgonu pacjenta. Podejrzenie obecności tętniaka w miąższu wątroby (Doppler) jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania arteriografii, w trakcie której możliwa jest embolizacja lub założenie stentu. W przypadku niepowikłanych tętniaków położonych pozawątrobowo w większości przypadków konieczna jest interwencja chirurgiczna. Sporadycznie w przypadkach położenia wewnątrzwątrobowego omawianych nieprawidłowości konieczna jest częściowa resekcja wątroby.

Zakrzepicę i zwężenie pnia żyły wrotnej obserwuje się u 1–12% biorców wątroby, Nieprawidłowości przepływu w żyle wrotnej najczęściej powstają w wyniku błędu technicznego, zaburzeń krzepliwości, wcześniejszych operacjach na układzie wrotnym (np. splenektomia) oraz uszkodzenia śródbłonka żyły wrotnej w czasie jej kaniulizacji przy stosowaniu czasowego krążenia omijającego. Rozpoznanie zwężenia pnia żyły wrotnej w czasie przeszczepiania pozwala na doraźną rekonstrukcję zespolenia. W okresie pooperacyjnym znaczne zwężenie lub zakrzepica w obrębie pnia żyły wrotnej prowadzi do szybko narastającego nadciśnienia wrotnego, co manifestuje się narastaniem wodobrzusza i krwawieniami z ży-

laków przełyku. Potwierdzenie przy użyciu technik ultrasonograficznych i radiologicznych zwężenia lub zakrzepicy wymusza konieczność leczenia. Może ono być ograniczone do trombektomii, odcinkowej resekcji miejsca zwężenia i rezespoleniu, wytworzeniu zespolenia wrotno-czczego, trombolizie lub przezskórnym założeniu stentu. W krańcowych przypadkach jedyną metodą leczenia jest retransplantacja.

Zwężenie lub zakrzepica żyły głównej dolnej najczęściej dotyczy miejsc zespoleń. Podejrzenie utrudnionego przepływu żylnego może sugerować obecność obrzęków kończyn dolnych, hepatomegalia, puchlina brzuszna, i płyn w jamach opłucnych. Zwężenia najczęściej spowodowane jest dysproporcją pomiędzy średnicą zespalanych naczyń biorcy i przeszczepianego narządu. Postępowanie w takich przypadkach jest według większości autorów zachowawcze. Stosowanie terapeutycznych dawek niskocząsteczkowych heparyn umożliwia u biorców doprowadzenie do rekanalizacji skrzepliny. Tylko w powikłanych przypadkach (zatorowość opłucna, narastająca niewydolność nerek) zaleca się trombektomię, ostrzegając jednocześnie przed dużym ryzykiem powikłań śródoperacyjnych. Pozostawienie zbyt długich odcinków żyły głównej dolnej do zespolenia może powodować jego zaginanie i utrudnienie przepływu. Zakrzepica żyły wątrobowej może być spowodowana błędem technicznym, odmiana anatomiczną lub uciskiem z zewnątrz. Izolowaną zakrzepicę jednej z żył wątrobowych rozpoznaje się w trakcie rutynowych badań pooperacyjnych i nie ma ona istotnego odzwierciedlenia klinicznego. Dla potwierdzenia rozpoznania zwężenia i obiektywnej oceny jego stopnia konieczne jest wykonanie kavografii. W przypadku zwężenia w miejscach zespoleń skuteczna jest balonizacja i założenie stentu. W pozostałych przypadkach konieczna jest chirurgiczna rekonstrukcja zespolenia, a zakrzepica żył wątrobowych zazwyczaj wymusza retransplantację.

Istotnym dla uniknięcia powikłań pooperacyjnych jest ocena wydolności zespoleń naczyniowych po reperfuzji. Po zwolnieniu zacisków naczyniowych konieczna jest ocena drożności zespoleń naczyniowych zarówno subiektywna (oglądaniem) jak i obiektywna (badanie dopplerowskie). We wszystkich wątpliwych przypadkach konieczne jest ponowne wykonanie zespolenia naczyniowego, zapewniającego uzyskanie doraźnego jak i odległego dobrego efektu hemodynamicznego.

Powikłania żółciowe

Liczba obserwowanych powikłań żółciowych ze strony dorosłych biorców wątroby określana jest na 13–25%. Najczęściej obserwowane powikłania to: wyciek żółci poza światło dróg prowadzący do przetoki zewnętrznej lub tworzenia się zbiorników wewnątrzotrzewnowych. Najczęściej powikłanie to obserwowane jest u biorców po zespoleniu przewodowo-przewodowym. Miejscem nieszczelności jest okolica zespolenia lub miejsce wyprowadzenia drenu T. Ten typ powikłań obserwowany jest we wczesnym okresie pooperacyjnym (0–7 dni) i najczęściej spowodowany jest niedoskonałością techniczną zespolenia. Czasami obserwuje się wyciek żółci z okolicy loży po usuniętym pęcherzyku żółciowym. W większości przypadków wystarczające jest leczenie zachowawcze. Czasami konieczne jest przezskórne nakłucie i opróżnienie powstałych zbiorników.

Drugim obserwowanym powikłaniem są zwężenia dróg żółciowych ujawniające się klinicznie w dwa do ośmiu tygodni po przeszczepieniu. Zwężenia w obrębie dróg żółciowych najczęściej spowodowane są procesem bliznowacenia miejsca zespolenia. W przypadku niewielkich zwężeń możliwe jest ich rozszerzanie i szynowanie w oparciu o techniki endoskopii lub radiologii interwencyjnej. Częste nawracające wstępujące zapalenia dróg żółciowych będące konsekwencją przeszkody w odpływie żółci są wskazaniem do interwencji chirurgicznej i zamiany zespolenie przewodowo-przewodowego n zespolenia przewodowo-jelitowe na pętli Roux-Y. Podobnego postępowania wymaga rozpoznana kamica przewodowa w przeszczepionej wątrobie. W przypadku nieskutecznego postępowania endoskopowego, konieczne staje się operacyjne usunięcie złogów z dróg żółciowych.

Najpoważniejszym powikłaniem ze strony dróg żółciowych przeszczepionej wątroby jest będąca skutkiem niedokrwienia tętniczego martwica dróg żółciowych. Wśród innych czynników predysponujących do powstania tego groźnego powikłania wymienia się: zakrzepicę lub krytyczne zwężenie tętnicy wątrobowej, zbyt długi czas zimnego niedokrwienia, brak zgodności grupowej ABO, infekcja CMV i przewlekłe odrzucanie przewodowe. Rozpoznanie takiego powikłania jest jednoznaczne z koniecznością retransplantacji.

Sposób monitorowania skuteczności drenażu żółci w większości ośrodków transplantacyjnych oparty jest na technice ultrasonograficznej, radiologicznej oraz w wybranych przypadkach na technikach izotopowych. Wszyscy doceniają wartość ultrasonografii w bezpośredniej ocenie drzewa żółciowego we wczesnym okresie po przeszczepieniu. Pozwala na ocenę stopnia poszerzenia dróg żółciowych oraz wykrycie nieprawidłowych zbiorników płynowych w okolicy przeszczepu. Technika ta jednak nie pozwala na ocenę charakteru wykrytego zbiornika (krwiak, ropień, zbiornik żółci), dlatego w wybranych przypadkach musi być uzupełniona o biopsję przezskórną.

Cholangiografia jest uważana przez wielu autorów za najbardziej skuteczną technikę diagnostyczną pozwalającą na rozpoznawanie powikłań żółciowych. Ma ona zastosowanie w okresie około operacyjnym, kiedy istnieje dzięki pozostawionym w drogach żółciowych drenach możliwość swobodnego ich obrazowania. Taka przesłanka skłania część chirurgów do śródoperacyjnego drenowania dróg żółciowych bez względu na rodzaj wykonanego zespolenia, mimo iż inni zdecydowanie odchodzą od szynowania zespoleń żółciowych.

Dynamiczna scyntygrafia wątroby jest uważana za badanie szczególnie przydatne w ocenie zespoleń przewodowo-jelitowych. Pozwala na zrezygnowanie z wykonywania inwazyjnych badań przez skórnych.

Pozostałe techniki wizualizacyjne (TK, NMR, AT) stosowane są w wybranych przypadkach. Dość duże nadzieje wiązane są z techniką rezonansu magnetycznego dróg żółciowych, metodą porównywalna z badaniami kontrastowymi, lecz znacznie mniej inwazyjną.

Opieka nad biorcą narządu

Opieka nad pacjentem po ortotopowym przeszczepieniu wątroby w okresie pooperacyjnym obejmuje zarówno kontrolę funkcji życiowych biorcy jak i czynności przeszczepu. Ciągłe monitorowanie funkcji życiowych (ciśnienie, tętno, liczba oddechów, diureza), uzupełnianie niedoborów elementów morfotycznych krwi i czynników krzepnięcia, profilaktyka przeciwgrzybicza i bakteryjna prowadzone w oddziale intensywnego nadzoru nie różnią się od postępowania z pacjentem po rozległej operacji. Większość ośrodków zaleca utrzymanie pacjenta po przeszczepieniu wątroby w stanie pełnego znieczulenia ogólnego przez okres 24–48 godzin. Następnie utrzymując leki analgetyczne biorca jest stopniowo wybudzany, pozostając zaintubowany aż do momentu uzyskania wydolności oddechowej. Wielogodzinne znieczulenie w czasie zabiegu, czasami masywne przetoczenia, stres operacyjny mogą prowadzić do wielodniowego utrzymywania się niewydolności układu oddechowego.

Monitorowanie czynności przeszczepu możliwe jest dzięki ocenie parametrów biochemicznych (poziom bilirubiny, transaminaz, czynników krzepnięcia) w surowicy krwi. W przypadku drenowania zespolenia żółciowego możliwa jest ilościowa ocena wydzielanej przez przeszczepioną wątrobę żółci.

Ocena biochemiczna pozwala na śledzenie funkcji przeszczepu i wczesne wykrycie ostrego odrzucania. W tym przypadku znaczna większość autorów zaleca wykonanie biopsji wątroby i histopatologiczną weryfikację bioptatu.

Oczywiste jest stosowanie od okresu operacyjnego szerokiej profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Dobór i zmiany antybiotyków możliwe są dzięki systematycznym posiewom a w przypadku ich pozytywnych wyników oznaczeniu antybiotykooporności.

Od doby operacyjnej prowadzone jest leczenie immunosupresyjne w oparciu o przyjęte w określonym ośrodku schematy. Bardzo istotne jest systematyczne monitorowanie poziomu tych leków ze względu na ich wysoką toksyczność.

Każdy z ośrodków zajmujących się przeszczepianiem wątroby prezentuje wypracowany swój własny system prowadzenia pooperacyjnego pacjenta po przeszczepieniu wątroby. Większość jest zgodna, że niezbędny jest 7–14 dniowy pobyt w oddziale intensywnego nadzoru, po czym biorca może być przekazany do dalszej rekonwalescencji. Autorzy określają średni czas pobytu po niepowikłanym przeszczepie wątroby na 26 dni. Większość jest zdania, że ze względu na możliwość powikłań biorca nie powinien znajdować się przez pierwsze 8 tygodni od opuszczenia szpitala dalej niż 100 km od ośrodka transplantacyjnego. Założenia takie oparte są na własnych doświadczeniach obserwowanych powikłań krwotocznych i czasu dostarczenia biorcy do specjalistycznego ośrodka.

Opieka ambulatoryjna winna być prowadzona przez ośrodek przeszczepiający. Czas pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi wydłuża się wraz z mijającym okresem od chwili przeszczepienia. Pacjenci w 3 lata po transplantacji wymagają kontrolnych wizyt co 6 miesięcy.

Opieka ambulatoryjna pozwala na kontrolę funkcji przeszczepu, oznaczanie poziomu leków immunosupresyjnych i ewentualną modyfikację leczenia. Po 5 latach możliwe jest zmiana terapii trójlekowej na dwu lub jednolekową.

Piśmiennictwo:

1. Basqu S: Experience with piggy-back technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. Transplantation, 1998; 65: 77
2. Belzer F, O, D'Alessandro A, Hoffman R et al: Menagement of the common bile duct in extended preservation of the liver. Transplantation, 1992; 53: 1166-1167
3. Bismuth H, Adam R, Mathar S: Options for elektive treatment of portal hypertension in cirrhotic patients in the transplantation era. Am J Surg, 1996; 16: 105
4. Buckels JA: Liver transplantation: cuttent status, complications and prevention. [Review]. J Antimicrobial Chemotherapy, 1995; 36(Suppl B): 39
5. Calne RY: Liver transplantation. Grune&Stratton, New York, 1993
6. Colonna JO, Shaked A, Gomes AS: Biliary strictures complicating liver transplantation. Ann Surg, 1992; 216: 344-352
7. Dodd GD III, Memel D, Zajko A et al: Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. Radiology, 1994; 192: 657-661
8. Duran FG: Late orthotopic liver transplantation: indication and survival. The Transplantation Society XVII World Congress Montreal July 12-17. 1998. Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals
9. Ferris JV, Marsh JW, Little AF: Presurgical evaluation of the liver transplant candidate. [Review]. Radiol Clin N Am, 1995; 33: 497
10. Figueras J, gonzales B, Graben H: The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation, A multivariate analysis. Transplantation, 1996; 61: 410
11. Gillbert JR: Evolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis. The Transplantation Society XVII World Congress Montreal July 12-17. 1998. Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals
12. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil R: surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. Ann Surg, 1994; 200(1): 50
13. Klein AS, Savader S, Burdick JF et al: Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. Hepatology, 1991; 14: 818-823
14. Krawczyk M, Nyckowski P, Zieniewicz K et al: Pozaustrojowe, czasowe pomostowanie żylno - żylne w ortotopowym przeszczepieniu wątroby. Technika i wybrane aspekty hemodynamiczne. Pol Przegl Chir, 1998; 70: 2
15. Langas A, Marujo W, Stratta R et al: Vascular complications after orthotopic liver transplantation. Am J Surg, 1991; 161: 76-83
16. Lee J, Ben-Ami T, Yousefzadeh D et al: Extrahepatic portal vein stenosis in reciepients of living donor allografts: Doppler sonography. AJR, 1996; 167(1): 85-90
17. Małkowski P, Michałowicz B, Pawlak J et al: Anatomia wątroby. Aspekt chirurgiczny. Medical Science Monitor, 1995; 1(4): 434
18. Małkowski P, Paluszkiewicz R, Pawlak J et al: Ocena unaczynienia wątroby na podstawie 100 przypadków pobrań do przeszczepu ortotopowego. Pol Przegl Chir, 1994; 66(5): 466
19. Małkowski P, Paluszkiewicz R, Paczkowski P et al: Technika pobierania wątroby ze zwłok do przeszczepu ortotopowego u dorosłych. Pol Przegl Chir, 1994; 66(3): 285

20. McCaughan GW: Fulminant Hepatic Failure Post Liver Transplantation: Clinical Syndromes, Correlations and Outcomes. Transp Int, 1995; 8: 20
21. Maring JK, Norman W, benton M: Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affected outcome? An analysis of 125 adult primary transplantation. Clin Transplant, 1997; 11: 373
22. Mor E, Borcich A, Shwersenz A et al: Roux-en-Y anastomotic bleding following orthotopic liver transplantation: experience in our first 300 patients. Transplant Proc, 1993; 25(2): 1925-1926
23. Nuno J: Renal Failure After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors. Transp Proc, 1995; 27: 2319
24. Nyckowski P, Krawczyk M, Zieniewicz et al: Orthotropic liver transplantation in the experince of the centre commencing the program. ed. H Bismuth, JP Galmiche, M Hugurier, D Jaeck. Monduzzi Editore. Strasbourg France, 1998
25. Nyckowski P, Krawczyk M, Zieniewicz K et al: Technika zespoleń żylnych w transplantacji wątroby. Pol Przegl Chir, 1998; 70: 597-607
26. O' Brien JD, Ettinger NA: Pulmonary complications of liver transplantation. [Review] Clin Chest Med, 1996; 17: 99
27. Paluszkiewicz R, Małkowski P, Pawlak J et al: Wskazania do przeszczepienia wątroby. Pol Przegl Chir, 1994; 66(1): 89-95
28. Pawlak J, Małkowski P, Michałowicz B: Ortotopowy przeszczep wątroby z zachowaniem ciągłości żyły głównej dolnej biorcy. Pol Przegl Chir, 1996; 68(2): 188-193
29. Pawlak J, Małkowski P, Michałowicz B: Przyczyny niepowodzenia ortotopowego przeszczepienia wątroby. Pol Przegl Chir, 1995; 67(5): 521--526
30. Pawlak J, Małkowski P, Michałowicz B: Ortotopowy przeszczep wątroby z zachowaniem ciągłości żyły głównej dolnej biorcy. Pol Przegl Chir, 1996; 68(2):185-189
31. Pawlak J, Michałowicz B, Krawczyk M et al: Ortotopowe przeszczepianie wątroby w materiale kliniki. Gastroent Pol, 1998; 5 sup
32. Penn I: Sarcomas in organ allograft recipienta. [Review]. Transplantation, 1995; 60: 1485
33. Polański JA: Przeszczepianie wątroby. Pol Przegl Chir, 1995; 67(8): 761-764
34. Poves I, Rogers K, Ivander H: TIPSS: A Measure to Control Variceal Bleeding Before Liver Transplantation. Transpl Proc, 1995; 27: 2315
35. Rela M, Harisson K, Oventi G: Split liver transplantation: King's College Hospital experience Ann Surg, 1998; 227: 282
36. Rudich SM, Busuttil RW: Similar outcome, morbidity and moriality for orthotopic liver transplantation between very eldery and yound age--matched controls. The Transplantation Society XVII World Congress Montreal July 12-17. 1998. Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals
37. Shaw B, Iwatsuki S, Starzl TE: Alternative methods of arterialisation of hepatic grafts. S G O, 1994; 159: 491
38. Starzl TE, Martino R, Gabner IM: Evolution of liver transplantation. Hepatology, 1982; 2: 614
39. Starzl RE: The puzzle people. Memoirs of a transplant surgeon. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh, 1992
40. Startzl TE, Faks TI, Marchioro TL et al: Liver transplantation. Gastroenterogy, 1997; 112: 288-291
41. Steele DJ, Auchincloss H Jr: Xenotransplantation. [Review]. Ann Rev Med, 1995; 46: 345
42. Suc B, Bamdeni I, Yankin E: Intrahepatic Portocaval Shunt in Patients Waiting for Transplantation. Transpl Proc, 1995; 27: 17156
43. UNOS. Xenograft recipient dies: Variations in therapy failed to prevent sepsis. UNOS update, 1993; 9(2): 11-12
44. Wałaszewski J, Rowiński W: Przeszczepianie narządów Przegląd Piśmiennictwa Chirurgicznego 1998 IV Fundacja, Pol Przegl Chir, 1999
45. Wróblewski T, Małkowski P, Pawlak J et al: Problemy techniczne związane z występowaniem anomalii unaczynienia tętniczego wątroby na podstawie 29 pobrań wielonarządowych do przeszczepienia ortotopowego wątroby. Pol Przegl Chir, 1999; 71(2): 116-123
46. Wrzaszczyk R, Pawlak J, Kluge P et al: Korelacja między kryteriami klinicznymi a histopatologicznymi w doborze dawców w ortotopowym przeszczepie wątroby. Pol Tyg Lek, 1995; 1: 40-44

Przeszczepianie wątroby u dzieci

Piotr Kaliciński

Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Odmienność przeszczepiania wątroby u dzieci wynika z zasadniczych różnic w porównaniu do pacjentów dorosłych: począwszy od zupełnie innych z reguły przyczyn niewydolności wątroby, poprzez uwzględnienie we wskazaniach i kwalifikacji do transplantacji potrzeby rozwoju fizycznego dziecka i wpływu przewlekłej niewydolności wątroby na jego rozwój psychiczny, aż do odmiennych najważniejszych elementów przygotowania dziecka do przeszczepu. Nieco inne są także oczekiwania w stosunku do życia po transplantacji i sposób oceny wyników przeszczepiania wątroby u dzieci.

Całkowicie specyficznym zagadnieniem jest chirurgia przeszczepiania wątroby u dzieci, przynajmniej w połowie przypadków całkowicie odmienna niż u biorców dorosłych, bo oparta przede wszystkim na różnych tzw. technikach wariantowych przeszczepienia zależnych od rodzaju dawcy, różnicy rozmiarów dawcy i biorcy, a także wskazań i możliwości pozyskania dawcy narządu.

Wskazania do przeszczepienia wątroby u dzieci

Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności wątroby u dorosłych jest jej marskość na różnym tle, najczęściej pozapalna (wirusowe zapalenie wątroby), poalkoholowa, pierwotna marskość żółciowa, marskość w przebiegu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych czy też na innym, często nieznanym tle (tzw. marskość kryptogenna). Znacznie rzadziej przyczyną niewydolności wątroby u osób dorosłych są choroby metaboliczne, głównie niedobór alfa-1-antytrypsyny i choroba Wilsona.

Zupełnie inne są przyczyny przewlekłej niewydolności wątroby u dzieci. Dominują u nich choroby cholestatyczne, zwykle ujawniające się już w okresie niemowlęcym [1]. Najczęstszą wśród nich jest niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (NZDŻ) u niemowląt. Tylko ok. 25% dzieci z NZDŻ leczonych operacyjnie w okresie pierwszych 3 miesięcy życia (operacja wycięcia zwłókniałych zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z rekonstrukcją odpływu żółci z wnęki wątroby przez wytworzoną pętlę jelita czczego typu Roux-Y, tzw. hepato-porto-enterostomia sp. Kasai) nie wymaga w przyszłości transplantacji [2–6]. U pozostałych pacjentów stopniowo narasta cholestaza i marskość żółciowa, zwłaszcza jeśli dołączą się epizody nawracającego wstępującego zapalenia dróg żółciowych i stają się oni kandydatami do przeszczepienia wątroby w różnym czasie (miesiące-lata) od operacji hepatoportoenterostomii. Dzieci z tym zespołem stanowią największą grupę biorców dziecięcych przeszczepu, stanowią około 40–50% pacjentów pediatrycznych poddawanych transplantacji wątroby [7–10].

Do tej samej etiopatogenetycznej grupy zaliczyć należy pacjentów po przebytym tzw. noworodkowym idiopatycznym zapaleniu wątroby. Obraz zmian patomorfologicznych w wątrobie dzieci z NZDŻ i z. idiopatycznym noworodkowym zapaleniu wątroby niemal nie różni się. W obu chorobach stwierdza się ogniskowo martwicę hepatocytów, włóknienie dróg żółciowych oraz proliferację drobnych przewodów żółciowych, nacieki zapalne i tzw. transformację olbrzymiokomórkową hepatocytów. W obu chorobach dominuje klinicznie cholestaza. Obserwacje te skłoniły Landinga do wysunięcia najbardziej do dziś popularnej hipotezy o wspólnej etiologii zapalnej tych zespołów, różniących się jedynie ekspresją zmian w drogach żółciowych i określił je mianem tzw. „cholangiopatii zaporowej niemowląt" [11]. Chociaż większość noworodków z idiopatycznym zapaleniem wątroby zdrowieje bez istotnych odległych następstw, to jednak część z nich rozwija przewlekłą niewydolność wątroby stając się kandydatami do przeszczepu.

Trzecią, spotykaną praktycznie tylko u dzieci przyczyną niewydolności wątroby jest tzw. postępująca wewnątrzwątrobowa cholestaza rodzinna. Zespół ten tradycyjnie zwany też chorobą Bylera, występuje rodzinnie, dziedziczy się autosomalnie recesywnie i występuje z częstością ok. 1:90000 urodzeń, jakkolwiek w rodzinach dotkniętych jest chorobą często kilkoro dzieci. Objawy cholestazy pojawiają się zwykle już w 1 roku życia, rzadziej w późniejszym wieku. Dominującymi objawami są: żółtaczka, bardzo silny świąd skóry, wczesne i znaczne zahamowanie rozwoju fizycznego i zaburzenia odżywienia [12]. Charakterystyczną cechą w badaniach laboratoryjnych jest podwyższony poziom bilirubiny, fosfatazy alkalicznej oraz kwasów żółciowych przy jednocześnie niskim poziomie gammaglutamyltranspeptydazy (GGTP) i prawidłowym poziomie cholesterolu w surowicy.

Patogeneza choroby jest nieznana, przypuszcza się, że przyczyną cholestazy jest nieprawidłowy metabolizm i wydalanie kwasów żółciowych w efekcie prowadzące do marskości żółciowej. Choroba pomimo prób leczenia farmakologicznego (cholestyramina, kwas ursodeoxycholowy, fenobarbital, rifampicyna), ma charakter progresywny i zwykle prowadzi do niewydolności wątroby, a następnie zgonu dziecka w pierwszej dekadzie życia [1,12,13]. Do niedawna jedynym skutecznym leczeniem tych dzieci był przeszczep wątroby [9,10,14]. Whitington i wsp. zaproponował wykonanie u dzieci z chorobą Bylera częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (przetoka pęcherzykowo-skórna), co skutecznie zapo-

biegało postępowi włóknienia i marskości wątroby. Efekt ten najprawdopodobniej wynika z częściowego przerwania krążenia wątrobowo-jelitowo-wrotnego i eliminacji nadmiaru kumulujących się w wątrobie kwasów żółciowych [15]. W chwili obecnej dzięki stosowaniu w pierwszej kolejności częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci dzieci z postepującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową rzadziej są kwalifikowane do transplantacji. W doświadczeniach Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka gdzie leczono 46 dzieci z chorobą Bylera, 10 dzieci z 23 leczonych tylko farmakologicznie zmarło w wyniku niewydolności wątroby, u 8 wykonano przeszczep, w tym u jednego po wytworzeniu zewnętrznej przetoki żółciowej (2 zmarło, 6 żyje), u 16 wykonano zewnętrzną przetokę żółciową (z dobrym efektem u 14), 2 zakwalifikowano do przeszczepu. Wszystkie z dzieci dotychczas leczonych zachowawczo są w trakcie kwalifikacji do wytworzenia częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci lub do transplantacji w zależności od nasilenia zmian marskich w badaniu histopatologicznym wycinków wątroby [13,14,16]. Doświadczenia autora potwierdzają zatem bardzo zachęcające obserwacje Whitingtona, chociaż u niektórych chorych mimo wytworzenia przetoki żółciowej nie udaje się odwrócić postępu marskości. Po przeszczepianiu wątroby u dzieci z chorobą Bylera nie obserwuje się nawrotu choroby [14,15].

Innym, dość specyficznym dla dzieci wskazaniem do przeszczepienia wątroby są wrodzone błędy metaboliczne. W większości z tych chorób defekt enzymatyczny zlokalizowany jest w wątrobie i powoduje przewlekłą niewydolność wątroby (niedobór alfa-1-antytrypsyny, tyrozynemia, mukowiscydoza, wrodzona hemochromatoza, choroba Wilsona, glikogenozy), nieodwracalne uszkodzenie innych narządów i układów nerwowym (zespół Crigler-Najara, wrodzone hyperammonemie, wrodzona hypercholesterolemia), zwiększone zagrożenie rozwojem nowotworu (tyrozynemia) lub ostrą niewydolność wątroby (choroba Wilsona, wrodzona hemochromatoza). W rzadszych przypadkach wskazaniem do przeszzcepu wątroby mogą być: galaktozemia, choroba Gaucher, choroba Niemann-Picka i inne [16–19].

Pierwotne guzy wątroby stanowią marginalne wskazania do transplantacji u dzieci, chociaż w chwili obecnej obserwuje się jakby nawrót zainteresowania tą metodą leczenia nieoperacyjnych nowotworów wątroby, szczególnie najczęstszego u dzieci nowotworu wątroby – wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma). Dotyczy to szczególnie tych przypadków, w których mimo intensywnej chemioterapii wstępnej nie udaje się uzyskać możliwości radykalnej resekcji chirurgicznej nowotworu, a jednocześnie nowotwór nie rozprzestrzenił się jeszcze poza wątrobę. Radykalna hepatektomia i przeszczep na tym etapie leczenia daje lepsze wyniki niż nieradykalna resekcja guza co z reguły prowadzi do jego wznowy. Wykonywanie dopiero wtedy transplantacji jest według doświadczeń wielu autorów (również własnych) niecelowe ze względu na niemal 100% szanse ponownej wznowy nowotworu po transplantacji w warunkach leczenia immunosupresyjnego. Analizy prowadzone w ramach europejskiego programu badań nad optymalnym leczeniem guzów wątroby u dzieci (SIOPEL) wykazują, że połączenie wszystkich możliwości terapeutycznych tj. chemioterapii, chirurgii konwencjonalnej i transplantacyjnej pozwalają na uzyskanie ponad 80% wyleczeń w guzach zarodkowych wątroby typu hepatoblastoma [20,21,22].

Ostatnią grupę pacjentów pediatrycznych kwalifikowanych do przeszczepu wątroby są dzieci z ostrą niewydolnością tego narządu. Czynnikami etiologicznymi ostro przebiegającej niewydolności wątroby mogą być zakażenia wirusowe (nieA-nieB, A, B, C, E, CMV HSV i in.), toksyny (leki – najczęściej paracetamol, inne toksyny), wrodzone choroby metaboliczne (choroba Wilsona, wrodzona hemochromatoza), ciąża, autoagresja i inne [24–26].

Wynik leczenia konwencjonalnego ostrej niewydolności wątroby jest ściśle zależny od etiopatogenezy choroby. U dzieci nie udaje się jej ustalić u ok. 40–60% pacjentów. Według doświadczeń King's College Hospital w Londynie dość dobrze rokuje ostra niewydolność wątroby (ponad 50% przeżyć), w zapaleniu wątroby typu A lub B i w zatruciach paracetamolem. Na ogół złe jest natomiast rokowanie w przebiegu zapalenia wątroby typu nieA-nieB, chorobie Wilsona, hemochromatozie wrodzonej, zatruć lekami i innymi toksynami (poza paracetamolem) oraz autoagresji [27].

Czynnikami pogarszającymi rokowanie w przebiegu ostrej niewydolności wątroby są m. in. obrzęk mózgu, niewydolność nerek, zakażenie (posocznica bakteryjna i/lub grzybicza), śpiączka wątrobowa III i IV stopnia, niewydolność wielonarządowa, szybkie zmniejszanie się objętości wątroby [24,28].

W leczeniu piorunującej niewydolności wątroby za pomocą przeszczepienia narządu zasadnicze znaczenie ma właściwa kwalifikacja do transplantacji. Wiarygodne określenie, którzy pacjenci nie wyzdrowieją bez przeszczepu, ma największe znaczenie. Pozwala to na wczesne umieszczenie chorego na liście oczekujących do przeszczepu w trybie natychmiastowym. U dzieci nie powinno się czekać na wystąpienie zaawansowanej encefalopatii, gdyż w momencie wykonywania przeszczepu mogą mieć miejsce już nieodwracalne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. Dlatego spośród aktualnie stosowanych schematów prognostycznych chorych z ostrą niewydolnością wątroby autor stosuje kryteria King's College Hospital w Londynie pozwalające na kwalifikację do przeszczepu niezależnie od obecności i zaawansowania śpiaczki [29].

Podsumowując omówienie wskazań do przeszczepienia wątroby u dzieci warto przedstawić podział zaproponowany przez Whitingtona i Balistreri'ego [23], którzy sklasyfikowali konieczność transplantacji wątroby u dzieci wg podziału na:

a. pierwotne progresywne choroby wątroby prowadzące do niewydolności wątroby (np. niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z marskością, postępująca cholestaza rodzinna i in.),
b. przewlekłe choroby wątroby o nie-progresywnym charakterze, ale związane z powikłaniami i upośledzeniem jakości życia przewyższającymi ryzyko transplantacji (z. Alagille'a, i in.),
c. choroby metaboliczne o błędzie enzymatycznym zlokalizowanym w wątrobie i prowadzącym do jej nie-

wydolności (niedobór alfa-1-antytrypsyny, tyrozynemia typu I, hemochromatoza wrodzona, choroba Wilsona i in.),

d. wtórne uszkodzenia wątroby w przebiegu innych chorób (mukowiscydoza, marskość wątroby jako powikłanie długotrwałego całkowitego żywienia pozajelitowego niezależnie od przyczyny),
e. pierwotne nowotwory wątroby (hepatoblastoma, rak wątrobowokomórkowy, naczyniaki i in.),
f. choroby o przyczynie zlokalizowanej w wątrobie manifestujące się zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony innych narządów (np. zespół Crigler Najjar'a, rodzinna hypercholesterolemia, wrodzone hyperammonemie i in.),
g. choroby przebiegające w formie ostrej niewydolności wątroby (wzw A, B, nie-A nie-B, zatrucie paracetamolem, ostra ch. Wilsona i in.)

Przygotowanie dziecka do przeszczepu – terapia żywieniowa

W przygotowaniu dziecka do transplantacji olbrzymią rolę odgrywa wyrównanie niedoborów w stanie odżywienia. Dowiedziono, iż niedożywienie pogarsza wyniki przeszczepów wątroby: przedłuża okres pobytu w oddziale intensywnej terapii, czas hospitalizacji, zwiększa częstość zakażeń oraz podwyższa śmiertelność zarówno u dzieci jak i dorosłych w okresie pooperacyjnym [30,31].

U dzieci z niewydolnością wątroby i niedożywieniem dla ich wyrównania należy pokryć znacznie większe zapotrzebowanie kaloryczne niż u dorosłych (konieczna jest podaż nawet do ok. 140–180 kcal/kg m.c./dobę). Podaż białka u dzieci powinna być też odpowiednio większa w przeliczeniu na kg m. c. niż u dorosłych dla utrzymania odpowiedniego bilansu azotu białkowego. Wynika to z faktu, że względne niedobory żywienia wiążą się nie tylko z niską masą ciała, ale także z zahamowaniem wzrostu, a katabolizm u dzieci jest z reguły znacznie bardziej nasilony [32–34].

Niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) są równie istotne jak energetyczno-białkowe. Ich wyrównywanie powinno odbywać poprzez podaż preparatów roztworów wodnych lub parenteralnie. Oprócz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach także niedobór kompleksu witamin B oraz niektórych składników mineralnych i mikroelementów (żelazo, wapń, fosfór, cynk, magnez, miedź, mangan) wymagają intensywnego uzupełnienia, najlepiej pod kontrolą ich poziomu we krwi [35]. Podaż doustna może być uzupełniona u dzieci żywieniem dojelitowym przez sondę żołądkową, dwunastniczą, albo gastrostomię. Żywienie enteralne jest szczególnie zalecane w formie dokarmiania nocnego, nie kolidującego z aktywnościa fizyczną dziecka [32,34,35].

Techniki chirurgiczne przeszczepienia wątroby u dzieci

U dzieci, podobnie jak u dorosłych – o ile to możliwe – przeszczep wykonuje się używając standardowej techniki z wymianą chorego narządu na całą wątrobę dawcy z wykonaniem dwóch zespoleń żyły głównej dolnej, zespolenia ż. wrotnej, tętnicy wątrobowej oraz przewodu żółciowego (wszystkie zespolenia sposobem koniec do końca). U około 50% biorców pediatrycznych jednak różnica masy ciała między dostępnym dawcą a biorcą przekracza stosunek 2:1 i konieczne wówczas staje się zastosowanie różnych technik tzw. wariantowych polegających ogólnie na zmniejszeniu masy narządu przeszczepianego. Sposoby te opierają się ściśle na anatomiczno-czynnościowej koncepcji segmentarnej budowy wątroby zgodnie z podziałem zaproponowanym przez Couinoud'a [36].

Pierwsze opisy redukcji wątroby do lewego płata przed przeszczepieniem podali Bismuth i Strong [37,38]. Obecnie stosuje się dość powszechnie następujące sposoby przeszczepów wątroby o zmniejszonej masie: przeszczep zredukowany, przeszczep częściowy, przeszczep podzielony, przeszczep rodzinny [39,40]. Zabieg zmniejszenia wątroby wykonuje się na bocznym stole z wątrobą umieszczoną w zimnym płynie konserwującym o temp. 4°C.

Redukcja wątroby dawcy

Przeszczep „zredukowany" uzyskuje się wykonując prawą lobektomię, tj. usunięcie segmentów V, VI, VII i VIII wg Couinaud wzdłuż linii biegnącej od prawego brzegu ż. głównej dolnej nad wątrobą do środka loży pęcherzyka żółciowego. Linia cięcia na dolnej powierzchni biegnie wzdłuż prawego brzegu żyły głównej dolnej. Wraz z przeszczepem pozostawia się żyłę główną dolną w odcinku zawątrobowym oraz segmenty II, III i IV wątroby. Przed rozpoczęciem redukcji usuwa się nadmiar tkanek pobranych wraz z wątrobą od dawcy, preparuje żyłę główną nad i pod wątrobą, tętnicę wątrobową oraz żyłę wrotną i sprawdza ich szczelność, usuwa się pęcherzyk żółciowy. Po nacięciu nożem elektrycznym torebki Glissona rozdział miąższu wykonuje się najlepiej nożem ultradźwiękowym (CUSA), choć można to robić manualnie. Wszystkie drobne naczynia i przewody żółciowe są zamykane na lewej powierzchni klipsami. Większe naczynia należy podkłuć lub zeszyć na powierzchni resekcji unikając zbytniego preparowania we wnęce wątroby. Po zakończeniu redukcji sprawdzić należy szczelność zaopatrzenia powierzchni resekcji miąższu poprzez infuzję płynu konserwującego (ViaSpan, DuPont) do ż. wrotnej, t. wątrobowej, ż. głównej dolnej oraz przewodu żółciowego. Na koniec powierzchnię redukcji pokryć można warstwą kleju fibrynowego [39,40].

Operacja przeszczepienia wątrobą zredukowaną do lewego płata nie różni się od klasycznego przeszczepu ortotopowego całym narządem. Wszystkie zespolenia naczyniowe i żółciowe wykonuje się jak w technice standardowej. Czasem zespolenie tętnicze wykonuje się albo bezpośrednio do aorty tuż pod przeponą, albo do aorty biorcy poniżej odejścia tętnic nerkowych (z użyciem wstawki naczyniowej).

Przeszczep częściowy

Przeszczep „częściowy" uzyskuje się poprzez wykonanie poszerzonej prawej lobektomii (prawa trisegmen-

tektomia) na wątrobie dawcy, tj. usunięciu segmentów IV, V, VI, VII, VIII, a także I, wraz z zawątrobowym odcinkiem żyłu głównej dolnej. Po opracowaniu całego narządu rozdziela się struktury wnęki i przemieszcza je maksymalnie do lewej części, kolejno odcinając i zeszywając miejsce odejścia prawej gałęzi ż. wrotnej, podwiązując prawą tętnicę wątrobową oraz prawy przewód wątrobowy. Nad wątrobą zidentyfikowana zostaje i odcięta wraz z mankietem ż. głównej lewa ż. wątrobowa.

Rozdzielenie miąższu przebiega w tym przypadku od środka przedniej powierzchni ż. głównej nad wątrobą ok. 1 cm na prawo i wzdłuż więzadła sierpowatego i obłego. Na dolnej powierzchni podział biegnie wzdłuż linii wyznaczonej pod uruchomioną od miąższu ż. główną dolną, a następnie do przedniego brzegu na wysokości więzadła obłego, gdzie spotyka się z linią podziału na przednio-górnej powierzchni wątroby. Rozdzielanie, zabezpieczanie i sprawdzanie szczelności miąższu na powierzchni resekcji odbywa się tak jak przy przeszczepie zredukowanym. W efekcie uzyskuje się przeszczep złożony z dwóch segmentów II i III, z długimi fragmentami naczyń doprowadzających krew tętniczą i wrotną, oraz odpływem przez lewą ż. wątrobową.

Podczas wykonywania przeszczepu „częściowego" przy usuwaniu własnej wątroby biorcy konieczne jest pozostawienie w całości żyły głównej dolnej w odcinku zawątrobowym, gdyż spływ żylny z przeszczepu odbywa się po zespoleniu jego lewej żyły wątrobowej do wspólnego ujścia zwykle żż. wątrobowych prawej i środkowej biorcy. Emond i in. zaproponował plastykę ż. głównej dolnej polegającą na wycięciu ujścia żż. wątrobowych z ż. głównej i wytworzeniu szerokiego zespolenia w kształcie trójkąta z lewą ż. wątrobową przeszczepu, co ma zapobiegać zagięciu zespolenia i zaburzeniom odpływu krwi z przeszczepionych segmentów. Dodatkowo zabezpiecza się przeszczep przed nadmierną ruchomością poprzez niewielką rotację w osi ż. głównej dolnej przed wykonaniem zespoleń naczyniowych [41,42]. Zespolenie ż. wrotnej i t. wątrobowej wykonuje się jak przy przeszczepie zredukowanym, choć częściej wskazane jest zespolenie tętnicy dawcy (czasem przedłużonej wstawką z naczyń biodrowych dawcy), do aorty poniżej odejścia tętnic nerkowych. Naczynia dawcy przeprowadza się wówczas do przodu od trzonu trzustki. Problemem po transplantacji zbyt dużych narządów jest ucisk na przeszczep i jego niedokrwienie po zamknięciu rany. Lepiej wówczas pozostawić na kilka dni otwartą ranę pokrytą tylko siatką vicrylową, lub zamknąć tylko skórę, a dopiero po ustąpieniu obrzęku wątroby i ustabilizowaniu jej funkcji wykonać wtórne, warstwowe zeszycie powłok.

Podział wątroby dla dwóch biorców („split")

W 1988 roku Pichlmayr po raz pierwszy podzielił jedną wątrobę dla dwóch biorców, przeszczepiając prawy płat (zawierający segmenty V, VI, VII, i VIII) dorosłemu biorcy, a dwa segmenty lewego płata (II i III) dziecku [43,44]. Do tej pory wykonano ok. 1000 takich procedur na świecie i wynikiem tych doświadczeń jest kilka istotnych wniosków [45]:

a. masa przeszczepianego narządu nie może być mniejsza niż 0,6–0,7% masy biorcy,
b. żyła główna dolna pozostać musi zawsze z prawą częścią przeszczepu,
c. środkowa żyła wątrobowa pozostać powinna z prawym płatem, lewa żyła wątrobowa przy rozdziale powinna być wycięta z marginesem ż. głównej dolnej,
d. większa część IV segmentu powinna być usunięta ze względu na zaburzenia odpływu żylnego i ukrwienia tętniczego,
e. usunąć należy płat ogoniasty,
f. przewód żółciowy wspólny lepiej zachować z prawym płatem (ukrwienie),
g. główny pień żyły wrotnej pozostaje z lewą częścią narządu,
h. rozdział unaczynienia tętniczego oparty musi być na badaniu naczyniowym *ex vivo* (rozcieńczony kontrast, po badaniu należy go wypłukać z wątroby), dążyć należy do zachowania tętnicy wątrobowej wspólnej i pnia tętniczego z lewą częścią wątroby,
i. podział miąższu z pełnym zabezpieczeniem obu powierzchni resekcji,
j. konieczne jest pobranie naczyń biodrowych od dawcy – mogą być niezbędne jako wstawki naczyniowe przy transplantacji.

Przeszczep prawego płata wątroby podzielonej dla dwóch biorców wykonuje się techniką standardową, lewej części – techniką jak przy przeszczepie częściowym.

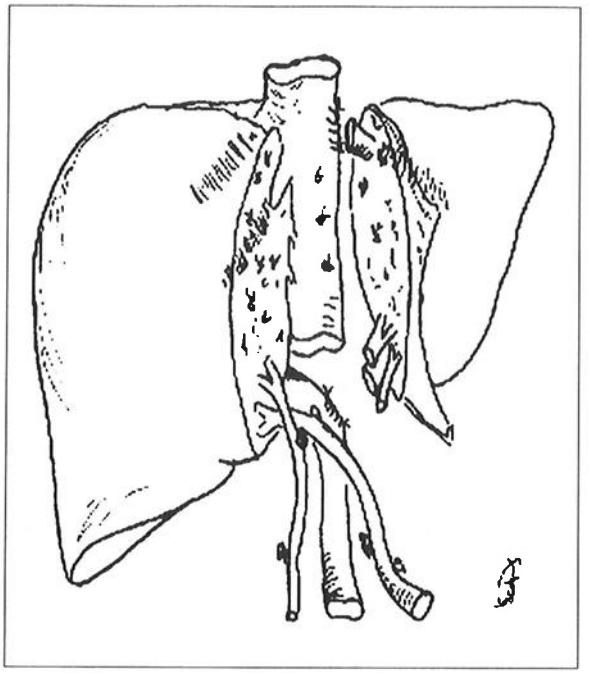
Przeszczep wątroby pobranej od żywego spokrewnionego dawcy

Koncepcja przeszczepu fragmentu wątroby pobranego od żywego dawcy chociaż bardzo atrakcyjna, to przez wiele lat wydawała się nierealna. Pierwsze przeszczepy wykonane przez Rai'a w Brazylii i Stong'a w Australi [46,47], a następnie ponad 1500 kolejnych „rodzinnych" transplantacji, udowodniły jednak, że przeszczep taki jest nie tylko technicznie możliwy, ale także zapewnia dobre, a nawet lepsze odległe wyniki od przeszczepów narządami pobranymi ze zwłok.

Do zalet przeszczepu „rodzinnego" należą m. in: zwiększenie puli dawców, szczególnie dla dzieci z masą ciała poniżej 20 kg, możliwość zaplanowania przeszczepu i optymalnego przygotowania biorcy, oraz dawcy, bardzo krótki (ok. 2–3 godzin) czas zimnego niedokrwienia narządu, niskie ryzyko pierwotnego braku czynności przeszczepu, zgodność immunologiczna między dawcą i biorcą.

Podstawową wadą przeszczepów „rodzinnych" jest problem etyczny związany z ryzykiem operacji chirurgicznej u „zdrowego" dawcy. Istotne powikłania u dawców występują z częstością ok. 1–10%. Do pozostałych wad należą: bardzo krótkie i drobne naczynia tętnicze i przewód żółciowy przeszczepu, znacznie bardziej „wymagająca" technika chirurgiczna przeszczepu, więcej powikłań chirurgicznych u biorcy, szczególnie naczyniowych i żółciowych.

Efektem wprowadzenia tej metody transplantacji wątroby jest zwiększenie liczby przeszczepień u dzieci, a zatem zmniejszenie ich śmiertelności na liście oczekujących, lepsze przeżycia odległe po przeszczepach „rodzinnych" poprawiają ogólne wyniki transplantacji wątroby u dzieci.



Rycina 1. Możliwości uzyskania różnych fragmentów wątroby od żywego dawcy.

Operacja rodzinnego dawcy wątroby

Po otwarciu jamy brzusznej i wstępnej ocenie wątroby i jej unaczynienia wykonuje się badanie kontrastowe dróg żółciowych, od którego zależy ostatecznie możliwość pobrania fragmentu wątroby od dawcy. Następnie dokonuje się wycięcia części lub całego lewego płata wątroby co stanowi 25–40% masy wątroby dawcy. Pobrany fragment lewego płata zawiera kikut lewej tętnicy wątrobowej o długości ok. 1 cm, kikut lewej żyły wrotnej o długości także ok. 1 cm oraz kikut pojedynczego lub dwóch segmentarnych przewodów żółciowych o długości ok. 2–3 mm wychodzący bezpośrednio z powierzchni resekcji wątroby. Wyjątkowo, dla biorcy dorosłego, można pobrać prawy płat wątroby od żywego dawcy, co jest jednak znacznie trudniejsze technicznie i bardziej obciążające dla dawcy. Pobraną wątrobę perfunduje się a następnie umieszcza w płynie konserwującym o temp. 4°C i przekazuje zespołowi operującemu biorcę (rycina 1).

Operacja biorcy

Przeszczep segmentów pobranych od dawcy rodzinnego poprzedza usunięcie „chorej" wątroby biorcy z pozostawieniem w całości żyły głównej dolnej w odcinku pozawątrobowym, gdyż przeszczep nie zawiera ż. głównej dolnej, a spływ żylny z przeszczepu odbywa się po zespoleniu jego lewej żyły wątrobowej do wspólnego ujścia żż. wątrobowych biorcy jak przy przeszczepie częściowym. Zespolenia żż. wrotnych i tt. wątrobowych dawcy i biorcy wykonuje się sposobem koniec do końca pojedynczymi szwami 7/0 i 8/0 PDS, używając lup powiększających lub mikroskopu operacyjnego. Zrezygnowano ze stosowania wstawek naczyniowych z własnej żyły biorcy, przeszczepów naczyń mrożonych itp, gdyż okazało się, że bezpośrednie zespolenia dają znacznie mniej powikłań zakrzepowych. Kikut lewego przewodu wątrobowego dawcy zespala się do pętli jelitowej (pętla Roux-Y) koniec do boku pojedynczymi szwami 6/0 lub 7/0 PDS. Powierzchnia resekcji nie wymaga żadnej hemostazy u biorcy, gdyż została ona wykonana już w czasie operacji dawcy [48,49].

W przeszczepianiu wątroby od żywych osób zasadnicze znaczenie ma właściwa kwalifikacja dawcy. Według statystyk poszczególnych ośrodków w procesie kwalifikacji ok. 20–80% potencjalnych dawców jest dyskwalifikowanych. Wstępnym warunkiem jest dobrowolna deklaracja dawcy po zapoznaniu się z zasadami przeszczepów rodzinnych, ryzykiem dla dawcy i rokowaniem u biorcy, a także zgoda współmałżonka. W kolejnym etapie wykonuje się wstępną ocenę potencjalnego dawcy w zakresie zgodności z biorcą w grupach krwi w układzie ABO, badanie psychologiczne, wywiad socjalny oraz ogólną ocenę stanu zdrowia. Następnie przeprowadza się już znacznie dokładniejsze badania stanu zdrowia potencjalnego dawcy, wydolności wątroby i innych narządów (serce, nerki, płuca), przebytych zakażeń wirusowych (np. zapalenia wątroby, zakażenie HIV), obecności ukrytych chorób np. cukrzycy, nadciśnienia, nowotworów itp. Stosując m.in. zestaw badań laboratoryjnych, badania radiologiczne, ultrasonograficzne, ekg, echo serca itp, gastroskopię, mammografię i np. próbę ciążową u kobiet, a także inne badania zalecone przez internistę lub konsultantów z poszczególnych specjalności (kardiolog, gastrolog, ginekolog, itp.). Ostateczna pozytywna opinia internistyczna kwalifikuje potencjalnego dawcę do badań inwazyjnych, tj. angiografii trzewnej i tomografii komputerowej wątroby. Dopiero po zakończeniu ww badań można ostatecznie zdecydować co do kwalifikacji „rodzinnego" dawcy wątroby. Bardzo ważna jest także ocena (w tomografii komputerowej) objętości planowanego do pobrania fragmentu wątroby. Optymalnie powinien on odpowiadać 1–2% masy ciała biorcy.

Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka stała się 14. ośrodkiem w Europie, który wykonuje przeszczepy wątroby pobranej od „żywego" dawcy w dniu 12 października 1999 roku z chwilą wykonania pierwszej udanej tego typu transplantacji u 4-letniej dziewczynki z niedrożnością zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Przeszczep ten był efektem współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby Akademii Medycznej w Warszawie (kierownik: prof. M. Krawczyk), gdzie dokonano pobrania fragmentu wątroby od ojca dziewczynki oraz współpracy z ośrodkami francuskimi: Szpitalem Neckera (prof. Y. Revillon) i szpitalem Beaujon w Paryżu. (prof. O. Farges).

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie wątroby u dzieci

W zależności od głównego leku immunosupresyjnego wszystkie schematy przewlekłego zapobiegania odrzucaniu przeszczepionej wątroby oparte są na stosowaniu jednego z dwóch leków: cyklosporyny lub takrolimus oraz zwykle sterydów i/lub antymetabolitów. W bezpo-

średnim okresie okołooperacyjnym w zależności od polityki ośrodka stosowane są czasem także różne (o różnym stopniu selektywności działania) przeciwciała antylimfocytarne, zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpienia w tym czasie epizodu ostrego odrzucania.

W ostatnich latach można zaobserwować dwa przeciwstawne trendy w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepie wątroby. Jeden z nich zakłada stosowanie minimalnej niezbędnej immunosupresji, zwykle początkowo dwulekowej (cyklosporyna lub takrolimus i prednison), a następnie po około 6–12 miesiącach wycofywanie się z podawania sterydów. Postępowanie to ma szereg zalet wynikających z mniejszego narażenia na zakażenia u biorcy i uniknięcia powikłań przewlekłej sterydoterapii, szczególnie w fazie rozwoju fizycznego dziecka.

Przedstawiciele odmiennych poglądów uważają, że skuteczne zapobieganie odrzucaniu ma najistotniejsze znaczenie po transplantacji, dlatego też zalecają silniejsza immunosupresję opartą na schematach trójlekowych, obecnie są to najczęściej cyklosporyna lub takrolimus razem z prednisonem i mykofenolanem mofetilu. Skojarzone działanie trzech leków pozwala również na znaczne ograniczenie dawek pojedynczych leków i przez to na zmniejszenie działań ubocznych.

Obecnie obserwuje się także, że coraz częściej u dzieci stosuje w podstawowym schemacie immunosupresyjnym takrolimus zamiast cyklosporyny. Jego silniejsze działanie immunosupresyjne powoduje, że nie stwierdzono żadnych korzyści z dodawania do takrolimus i sterydów trzeciego leku (mykofenolanu lub azatiopryny), a całkowite odstawianie sterydów i monoterapia takrolimusem wydaje się też bezpieczniejsza niż cyklosporyną [50–53].

Bardzo atrakcyjna wydaje się możliwość stosowania nowych humanizowanych przeciwciał antylimfocytarnych (daclizumab, basiliximab), dzięki którym uzyskuje się silną protekcję przed wczesnym ostrym odrzucaniem przeszczepu, nie zwiększając istotnie ryzyka zakażeń co jest bardzo istotną wadą „klasycznych" przeciwciał (ATG, ALG, OKT3). Autor stosuje od niedawna ww humanizowane przeciwciała w okresie okołooperacyjnym z dobrym efektem w skojarzeniu z podstawowym schematem opartym o podawanie cyklosporyny i prednisonu.

Warto jednak podkreślić, że coraz więcej pacjentów ma indywidualnie dobierane lub modyfikowane leczenie immunosupresyjne. Stało się to możliwe dzięki wprowadzeniu w ostatnich kilku latach wielu nowych leków (mykofenolan mofetilu, takrolimus, sirolimus i in.). I tak np. można z powodzeniem stosować konwersję cyklosporyny na takrolimus wobec powtarzających się w krótkim odstępie czasu epizodach ostrego odrzucania, oraz gdy wystąpi odrzucanie oporne na leczenie uderzeniowymi dawkami sterydów. Takrolimus jest wówczas włączany jako leczenie ostrego odrzucania i pozostaje po opanowaniu odrzucania jako podstawa immunosupresji, natomiast podawanie cyklosporyny jest zatrzymane. Takie postępowanie jest znacznie bezpieczniejsze niż stosowanie globulin antylimfocytarnych w leczeniu sterydoopornego odrzucania, co z reguły wiąże się z ciężkimi powikłaniami, przede wszystkim infekcyjnymi, m. in. z reaktywacją zakażenia wirusem cytomegalii. Przestrzec należy bowiem przed nadmierną immunosupresją u dzieci przede wszystkim ze względu na silną indukcję chorób rozrostowych układu limfatycznego.

Mykofenolan mofetilu wydaje się być zbyt słabym lekiem by stanowić podstawę immunosupresji, natomiast pozwala znacznie ograniczyć dawki cyklosporyny i przez to jej działanie nefrotoksyczne, co w perspektywie wieloletniego leczenia po przeszczepie w wieku dziecięcym ma olbrzymie znaczenie. W wyjątkowych przypadkach znacznego uszkodzenia nerek w wyniku długotrwałego leczenia cyklosporyną lub takrolimus można próbować zastąpienia tych leków przez mykofenolan mofetilu podawany wówczas zawsze ze sterydami. Pozwala to nieraz przynajmniej częściowo odwrócić uszkodzenie nerek. [50,51,53].

Takrolimus jest natomiast lekiem z wyboru u pacjentów z rozpoznanym przewlekłym odrzucaniem przeszczepu.

Przeszczepy od żywych spokrewnionych dawców nie zmniejszają w istotny sposób częstości epizodów ostrego odrzucania u dzieci (ok. 40–60% pacjentów ma przynajmniej 1 epizod w pierwszym roku po transplantacji). Co jest jednak korzystne, to fakt, że występuje u nich znacznie mniej odrzucań sterydoopornych oraz rzadziej obserwuje się rozwój przewlekłego odrzucania [40,52].

Wyniki przeszczepiania wątroby u dzieci

W doświadczonych ośrodkach uzyskuje się ok. 85–90% przeżyć dzieci przez pierwszy rok po przeszczepie, a ok. 70–80% przeżyć pięcioletnich. Wyniki przeszczepów „rodzinnych" są o kilka procent lepsze niż po przeszczepach narządami pobranymi ze zwłok.

Najczęstszą przyczyną śmiertelności po transplantacji wątroby u dzieci są pooperacyjne i późne zakażenia, powikłania chirurgiczne, nawrót nowotworu, choroby rozrostowe i przewlekłe odrzucanie przeszczepu.

Jakość życia dzieci po transplantacji wątroby jest dobra, rozwój fizyczny prawidłowy, a po kilku latach od transplantacji szanse życia zbliżają się do średniej w populacji dziecięcej

Piśmiennictwo

1. Świątkowska E, Pawłowska J, Socha J et al: Długofalowa obserwacja dzieci z cholestazą wewnątrzwątrobową okresu niemowlęcego. Ped Pol, 1990; Supl 1: 117-125
2. Millis JM, Vargas J, Busuttil RW: Transplantation for biliary atresia. WB Saunders Company, Philadelphia . Transplantation of the liver, pod ed. R. Busuttila i G Klintmalma, 1996; 186-197
3. Cedro A: Niedrożność dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. PZWL, Warszawa (1994). Choroby wątroby i dróg żółciowych u dzieci, pod ed. J Sochy, 1994; 95-101
4. Kaliciński P, Cedro A, Kamiński W: Niedrożność dróg żółciowych (NDŻ): patogeneza, rozpoznanie, leczenie operacyjne i rokowanie. Przegl Pediatr, 1986; 16: 39-43
5. Kasai M, Kimura S, Assakura Y: Surgical treatment of biliary atresia. J Pediatr Surg, 1968; 3: 665-671
6. Dessanti A, Falchetti D, Alberti D et al: Long term follow-up of portal hypertension in biliary atresia afer Kasai operation. ICOM Ass Inc. Biliary atresia, pod ed. R Ohi, Proceed 5th Int Symp on BA, Sendai, 1991; 238-242

7. Yamada R, Nishi T, Yamamoto H et al: Appriopriate timing of liver transplantation for biliary atresia. ICOM Ass Inc. Biliary atresia, pod ed. R Ohi, Proceed 5th Int Symp on BA, Sendai, 1991; 265-270
8. Millis MJ, Brems JJ, Hiatt JR: Orthotopic liver transplantation for biliary atresia-evolution and management. Arch Surg, 1988; 123: 1237-1239
9. Kaliciński P: Przeszczepienie wątroby u dzieci. PZWL, Warszawa. Choroby wątroby i dróg żółciowych u dzieci, pod ed. J Sochy, 1994; 249-255
10. Kaliciński P, Kamiński A, Prokurat A et al: 2.5 roku doświadczeń w przeszczepianiu wątroby u dzieci. Probl Chir Dziec, 1994; Supl. 1: 375-380
11. Landing BH: Considerations on the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst. The concept of infantile obstructive cholangiopathy. Progr Pediatr Surg 6, 1974, 113-139
12. Jankowska I, Pawłowska J, Kaliciński P et al: Diagnostyka i leczenie dzieci z postępującą cholestazą wewnątrzwątrobową, chorobą Bylera. Postępy w Pediatrii, 1996; 5: 48-54
13. Alonso EM, Snover DC, Montag A et al: Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994; 18: 128-133
14. Ismail H, Kaliciński P, Markiewicz M et al: Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transpl, 1999; 3: 219-224
15. Emond JC, Whitington PF: Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). J Pediatr Surg, 1995; 20: 1635-1641
16. Mieli-Vergani G, Mowat AP: Disorders of infancy and childhood. Churchill Livingstone, Edinburgh. The practice of liver transplantation, pod ed. R. Williamsa, B. Portmanna, KC Tana, 1995; 83-91
17. McDiarmid: Liver transplantation for metabolic disease. WB Saunders Company, Philadelphia. Transplantation of the liver, pod ed. R Busuttila i G Klintmalma, 1996; 198-215
18. Burdelski M, Rodeck B, Latta A: Treatment of inherited metabolic disorders by liver transplantation. J Inher Met Dis, 1991; 14: 604-618
19. Cohen A, O'Grady J, Mowat AP, Wiliams R: Liver transplantation for metabolic disorders. Clin Gastroeneterol, 1989; 3: 767-786
20. Busuttil RW, Farmer DG: The surgical treatment of primary hepatobiliary malignancy. Liver Transpl Surg, 1996; 2(Suppl 1): 114-130
21. Al-Qabandi W, Jenkinson HC, Buckels JA et al: Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma: a single center's experience. J Pediatr Surg, 1999; 34: 1261-1264
22. Achilleos OA, Buist LJ, Kelly DA et al: Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. J Pediatr Surg, 1996; 31: 1563-1567
23. Whitington PF, Balistreri WF: Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. J Pediatr, 1991; 118: 169-177
24. Jankowska I, Ryżko J, Socha J: Ostra niewydolność wątroby. PZWL, Warszawa. Choroby wątroby i dróg żółciowych u dzieci. Pod ed. J Sochy, 1994; 219-231
25. Heaton ND: Liver transplantation in children. Care Critic, 1997; 13: 58-62
26. Wendon J, Williams R: Transplantation for fulminant liver failure. WB Saunders Company, Philadelphia, Transplantation of the Liver pod ed. RW Busuttil i GB Klintmalm, 1996; 93-100
27. Corbally MT, Rela M, Heaton ND et al: Orthotopic liver transplantation for acute hepatic failure in children. Transpl Int, 1994; 7(Suppl 1): S104-S107
28. O'Grady JG, Schalm S, Williams R: Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 342, 1993, 273-275.
29 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology, 1989; 97: 439-445
30. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J et al: Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. Transplant Proceed, 1990; 22: 1560-1563
31. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN: Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. Transplantation, 1994; 57: 469-472
32. Pawłowska J: Dziecko z niewydolnością wątroby. Klinika, 1993; 2: 12-13
33. Alagille D: Liver transplantation in children. Acta Pediatr Japon, 1990; 22: 485-494
34. Guest JE, Hasse J: Nutritional aspects of pediatric liver transplantation. WB Saunders Company, Philadelphia. Transplantation of the liver, pod ed. R Busuttila i G Klintmalma, 1996; 227-230
35. Pawłowska J, Łyszkowska M, Rujner J et al: Wybrane zagadnienia z opieki nad dzieckiem z niewydolnością wątroby. Klinika, 1993; 2: 14-18
36. Couinoud C: Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. Paris. Masson, 1981
37. Strong R, Ong TH, Pillay P et al: A new method of segmental orthotopic liver transplantation in children. Surgery, 1988; 104: 104-107
38. Bismuth H, Houssin D: Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery, 1984; 95: 367-370
39. Kamiński A: Przeszczepianie segmentów wątroby. AM Warszawa, Poltransplant (1993). Zarys Chirurgii Transplantacyjnej pod ed. W Rowińskiego, J Wałaszewskiego. 1993; 150-154
40. Kaliciński P: Przeszczep wątroby – wybrane zagadnienia. Fund Pol Przegl Chirurg, 1997; 1-138
41. Hemptinne de B. Salizzoni M, Tan KC, Otte JB: The technique of liver size reduction in orthotopic liver transplantation. Transplant Proceed, 1988; 20(Suppl 1): 508-511
42. Emond JC, Heffron TG, Whitington PF, Broelsch CE: Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation. Surg Gyn Obstet, 1993; 176: 11-17
43. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G: Transplantation einer Spender-leber auf zwei Empfanger (Splitting-Transplantation)-Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Arch Chir, 1988; 373: 127
44. Bismuth H, Morino M, Castaing D: Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. Br J Surg, 1989; 76: 722
45. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D: The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. Surgery, 1990; 107: 605-607
46. Raia S, Nery JR, Mies S: Liver transplantation from live donors. Lancet, 1988; 497
47. Strong RW, Lynch SV, Ong TN: Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med, 1990; 322: 1505-1507
48. Broelsch CE, Emond JC, Whitington PF et al: Application of reduced-size liver transplants, split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg, 1990; 212: 368-377
49. Tanaka K, Uemoto S, Tkunaga Y et al: Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. Ann Surg, 1993; 217: 82-91
50. Morris PJ: Critical review of immunosuppressive regimens. Transplant Proceed, 1996; 28(Suppl 1): 37-40
51. Williams R, Neuhaus P, Bismuth H et al: Two-year data from the European multicentre tacrolimus (FK506) liver study. Transpl Int, 1996; 9(Suppl 1): S144-S150
52. Neuhaus P, Langrehr JM, Williams R et al: Tacrolimus- based immunosuppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low-dose oral regimens. Transpl Int, 1997; 10: 253--261
53. Klupp J, Bechstein WO, Platz KP et al: Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation - first results. Transpl Int, 1997; 10: 223-228

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Leszek Pączek, Marek Krawczyk

Akademia Medyczna w Warszawie

W ostatnim trzydziestoleciu transplantacja wątroby (OLT) stała się w pełni akceptowaną metodą leczenia zarówno ostrej jak i przewlekłej niewydolności wątroby. Znacząca poprawa wyników przeszczepiania wątroby wynika przede wszystkim z lepszej techniki chirurgicznej oraz istotnego postępu w zakresie leczenia immunosupresyjnego.

Obecnie stosowane preparaty po transplantacji wątroby można podzielić na dwie grupy. Pierwsza to leki nieswoiste, powodujące niespecyficzną immunosupresję układu immunologicznego takie jak glikokortykosteroidy (GS), azatiopryna czy mykofenolan mofetilu. Drugą grupę stanowią zaś specyficznie oddziałujące na limfocyty T preparaty jak: cyklosporyna, takrolimus, ATG i OKT3.

Prowadzone są nadal badania kliniczne i eksperymentalne w poszukiwaniu nowych rozwiązań w zakresie leczenia immunosupresjnego po OLT. Wszelkie starania zmierzają ku temu, by zaproponować optymalne leczenie, zapewniające nie tylko adekwatną immunosupresję układu immunologicznego biorcy ale jednocześnie po to by zredukować niepożądane działania uboczne oraz wczesne i późne powikłania leczenia immunosupresjnego. Najgroźniejsze z nich to zakażenia, stanowiące nadzwyczaj istotny problem u chorych po przeszczepieniu wątroby (bardziej niż po przeszczepieniu nerki czy serca) oraz zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej.

W naszym przekonaniu zastosowanie efektywnej, uwzględniającej nie tylko immunosupresyjny potencjał leku ale także jego zazwyczaj wąskie „okno" terapeutyczne i z tym związaną toksyczność, a także działania uboczne i interakcje z innymi lekami, supresji układu immunologicznego biorcy, zapobiegającej procesom ostrego odrzucania, a następnie zastosowaniu, obarczonego istotnymi powikłaniami intensywnego leczenia immunosupresyjnego (ATG, OKT3) to niezbędny warunek bezpiecznego prowadzenia chorych po przeszczepieniu nie tylko wątroby.

Immunosupresja farmakologiczna

1. Glikokortkosteroidy

Glikokortkorteroidy (GS) to pierwsze leki immunosupresyjne zastosowane w transplantologii klinicznej już w latach sześćdziesiątych. Stosowane współcześnie preparaty glikokortkosteroidów są syntetycznymi pochodnymi hormonów kory nadnerczy. Charakteryzują się silniejszym efektem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym oraz słabszym wpływem na przemianę białek, węglowodanów, lipidów oraz gospodarkę wodno-elektrolitową. Spośród wielu syntetycznych preparatów tylko nieliczne prednizon, prednizolon i methylprednizolon znalazły zastosowanie jako leki immunosupresyjne, stanowiąc nieodłączny składnik większości aktualnie stosowanych schematów leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby (OLT) zarówno w profilaktyce jak też leczeniu procesu ostrego odrzucania.

GS wiążą się z wewnątrzplazmatycznym receptorem (GSR)znajdującym się w nieomal wszystkich komórkach organizmu człowieka, także komórkach układu immunologicznego.

Ich działanie na układ immunologiczny jest następujące:

1. hamują syntezę i uwalnianie cytokin: IL-1 (odgrywa kluczową role w prezentacji antygenu, inicjującej proces ostrego odrzucania), 3, 6, 8, interferonu gamma, TNF;
2. hamują efekty działania niektórych cytokin IL-2, TNF (blokada czynników transkrypcyjnych);
3. hamują migracje komórek immunologicznie kompetentnych do miejsca odczynu zapalnego;
4. hamują rekrutację, proliferację i różnicowanie limfocytów T i B;
5. zmniejszają liczbę krążących limfocytów T i B oraz monocytów (redystrybucja);
6. osłabiają zjawisko fagocytozy i apoptozy;
7. zmniejszają przepuszczalność naczyń między innymi przez zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych (ICAM, selektyny E);
8. pobudzanie syntezy lipokortyn.

Prednizon jest metabolizowany w wątrobie do biologicznie aktywnego prednizolonu, zaś methylprednizolon jest hydrolizowany, powstają także aktywne metabolity, które wydłużają okres biologicznego półtrwania. GS inaktywowane są w wątrobie, wydalane przez nerki.

Dawki GS podawane doustnie i parenteralnie są ekwiwalentne. Nie jest jednak ostatecznie ustalona ani wysokość dawki ani też droga podania, stąd też różnice w sposobie ich stosowania w różnych ośrodkach transplantacyjnych. Ważne natomiast jest, by były podane nim dojdzie do uruchomienia reakcji immunologicznej ustroju na alloantygen.

Większość ośrodków podaje je w okresie okołooperacyjnym w sumarycznej dawce 1000 mg i.v., następnie

kontynuując leczenie doustnie w dawkach 20–40 mg/dobę, które są sukcesywnie zmniejszane, tak by po 3 miesiącach podawać 5–10 mg/dobę.

Wciąż ponawiane są próby odstawienia sterydów po przeszczepieniu wątroby. Można je podejmować po kilku przynajmniej 6 miesiącach po OLT, o ile nie istnieją wcześniej inne szczególne wskazania do ich odstawienia. Decyzję o ich odstawieniu podejmuje się indywidualnie analizując każdego chorego. W praktyce klinicznej bierzemy pod uwagę przede wszystkim immunologiczny przebieg potransplantacyjny, chorobę podstawową wątroby własnej (HBV, HVC), współistnienie obciążeń klinicznych (np. osteoproza) lub powikłań sterydoterapii (np. cukrzyca) oraz rodzaj stosowanego protokołu immunosupresyjnego. Coraz częściej mówi się także o zjawisku tolerancji immunologicznej rozwijanej przez ustrój biorcy wobec przeszczepionego narządu. Jest to temat obecnie animujący transplantologów zarówno klinicystów jak i teoretyków.

Generalnie niższe dawki GS stosuje się u starszych biorców powyżej 60 roku życia.

Z uwagi na farmakokinetykę prednizonu i prednizolonu (wprawdzie $T^1/_2$ wynosi 4 h, jednak okres blokady produkcji i uwalniania limfokin utrzymuje się 24 h) GS podaje się raz dziennie rano po śniadaniu.

Duże dawki GS 500–1000 mg podawane w postaci pulsów przez 3 dni są leczeniem pierwszego rzutu procesu ostrego odrzucania wątroby

Szeroki efekt ogólnoustrojowego działania sterydów jest odpowiedzialny za szereg działań ubocznych i powikłań ich stosowania. Zależą one od indywidualnej genetycznie uwarunkowanej wrażliwości ustroju na GS. Omawianie ich jednak wykracza poza ramy opracowania.

Zwrócić jednak należy uwagę na fakt obniżenia ogólnej obronności ustroju na zakażenia wirusowe, bakteryjne czy pasożytnicze oraz wprawdzie nie do końca udowodniony bezpośredni związek, ale niewątpliwy wpływ na wzrost ryzyka rozwoju choroby nowotworowej w przypadku długotrwałej sterydoterapii.

Istotne jest dla chorego leczonego przewlekle GS by posiadał przy sobie dokument informujący o dawkach stosowanych GS, bowiem w warunkach stresu, zwiększonego zapotrzebowania ustroju na sterydy (ustrojowa synteza GS wzrasta w prawidłowych warunkach dziesięciokrotnie) istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy (utajona niewydolność kory nadnerczy) w następstwie supresji naturalnej regulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza przez egzogenne GS. Po odstawieniu egzogennych GS z takim faktem należy się liczyć przez 2 lata po zakończenia leczenia GS. Zatem w sytuacji urazu, zabiegu operacyjnego czy zakażenia należy rozważyć konieczność podania małych dawek GS parenteralnie.

Z ważnych interakcji z lekami trzeba wspomnieć, iż preparaty indukujące układ enzymatyczny cytochromu P-450 skracają $T^1/_2$ sterydów. Lista takich leków podana jest w dalszej części opracowania. Jednoczesne stosowanie prednizolonu z cyklosporyną (CsA) zmniejsza jego osoczowy klirens, zaś methylprednizolon podnosi stężenie CsA we krwi. U podłoża tych interakcji leży mechanizm kompetycyjnej inhibicji enzymów mikrosomalnych wątroby.

2. Azatiopryna

Azatiopryna (AZA) to jeden z pierwszych leków immunosupresyjnych stosowany już od wczesnych lat 60-tych w transplantologii klinicznej. Jest nitroimidazolową pochodną 6-merkaptopuryny metabolizowaną po podaniu do aktywnego immunosupresyjnie metabolitu kwasu 6-tioinozynowego, który zastępuje cząsteczki zasad purynowych podczas syntezy kwasów nukleinowych DNA i RNA. Działanie AZA w wymiarze układu immunologicznego wyraża się:

1. zmniejszeniem liczby limfocytów T i B w grasicy i śledzionie
2. zmniejszeniem liczby komórek prezentujących antygen
3. zaburzeniem różnicowania liczby limfocytów T, B oraz monocytów.

Lek ten działa głównie na komórki dzielące się, wywiera także słabe działanie przeciwzapalne.

Wprowadzenie nowych leków immunosupresyjnych w szczególności mykofenolanu mofetilu nie wyeliminowało jej ze stosowanych obecnie schematów leczenia immnunosupresyjnego po OLT.

AZA znajduje nadal zastosowanie w profilaktyce odrzucania wątroby. Jest stosowana w skojarzeniu z cyklosporyną i sterydami. Jej zaletą jest łatwa dostępność i niskie koszty leczenia. Nie stosowano jej powszechnie w schemacie immunosupresyjnym opartym na tacrolimus (Prograf).

W leczeniu podtrzymującym podawana jest w jednorazowej dawce dobowej 1 mg/kg m.c. nie większej jednak niż 200 mg/dobę. Dawkę można zwiększyć do 1,5–2 mg/kg m.c. w uzasadnionych przypadkach (np. nietolerancja cyklosporyny). Kolejne dawki są uzależnione od składu morfologicznego krwi obwodowej (głównie leukocytozy i liczby płytek krwi).

Ponieważ AZA bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, dawki doustne i parenteralne są ekwiwalentne. Nie wymaga modyfikowania dawek w niewydolności wątroby i nerek, o ile klirens kreatyniny jest większy niż 10 ml/min.

Mielotoksyczność to jedno z działań ubocznych AZA. Dotyczy ono ok. 50% leczonych chorych. Jest ona zjawiskiem zależnym od dawki i odwracalnym po jej redukcji lub odstawieniu leku. Trudno jednak czasem jednoznacznie rozstrzygnąć, czy mielosupresja zależy od AZA, czy też subklinicznej manifestacji zakażenia wirusowego, zwłaszcza, że gancyklowirem nasila efekt mielotoksyczny AZA.

Hepatotoksyczność jest znacznie rzadszym problemem podczas stosowania AZA. Jeśli wystąpi ma biochemiczny obraz uszkodzenia cholestatycznego, ustępującego po odstawieniu leku. Opisano także pojedyncze przypadki zapalenia trzustki.

AZA przechodzi przez barierę łożyskową.

Wzmianki wymaga, iż allopurinol w istotny sposób hamuje szlak metaboliczny degradacji AZA (oksydację merkaptopuryny przez oksydazę ksantynową do kwasu tiomoczowego). Równoczesne stosowanie AZA i allopurinolu nie jest zalecane, a jeżeli już zastosowane to wymaga zmniejszenia dawki AZA.

3. Cyklosporyna

Cyklosporyna A (Neoral) wraz ze sterydami stanowi podstawowy lek immunosupresyjny w transplantologii wątroby. Jej wprowadzenie przed 18 laty do leczenia wyznacza nową erę w transplantologii klinicznej. Fakt ten w znaczący sposób poprawił wyniki przeszczepiania nie tylko wątroby.

Podstawowym mechanizmem supresyjnego wpływu CsA na układ immunologiczny jest hamowanie syntezy IL-2 przez limfocyty T. Dokonuje się to za pośrednictwem cytoplazmatycznego receptora wiążącego CsA w komórce zwanego cyklofiliną. Kompleks CsA-cyklofilina wiążąc się z kalcyneuryną blokuje jej aktywność enzymatyczną fosfatazy aktywującej czynnik transkrypcyjny (NF-AT) niezbędny dla ekspresji genu dla IL-2. CsA w pośredni sposób hamuje humoralną odpowiedź poprzez wpływ na limfocyty T pomocnicze. Nie zmniejsza, bądź tylko nieznacznie zaburza zjawisko ekspresji cząsteczek MHC klasy II na komórkach prezentujących antygen. CsA jest preparatem o selektywnym działaniu immunosupresyjnym wobec limfocytów T i B. Warte odnotowania jest, iż nie wywiera supresyjnego wpływu na linię erytroidalną i mieloidalną. CsA hamuje też zjawisko apoptozy.

CsA jest bardzo dobrym lekiem w profilaktyce odrzucania i stanowi podstawowy składnik protokołów immunosupresyjnych stosowanych dziś po OLT. W określonych przypadkach w leczeniu podtrzymującym może być stosowana w monoterapii. Pozostaje jednak bez istotnego wpływu na toczący się już proces odrzucania.

CsA podaje się doustnie i w uzasadnionych przypadkach dożylnie.

Pierwsza dawka CsA podawana jest pierwszego dnia po OLT, o ile funkcja nerek jest zadowalająca, w dawce 0,5–1 mg/kg m.c. z możliwością zwiększenia dawki do 1–2 mg/kg m.c. co 12 godzin w kilkugodzinnym wlewie kroplowym. W przypadku znacznej niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć.

Preparat doustny CsA może być wprowadzony w zależności od czynności przewodu pokarmowego, obecności drenu Kehra, aktualnego poziomu CsA oraz funkcji wątroby.

Ponieważ farmakokinetyka i farmakodynamika cyklosporyny są zmienne i podlegają wpływom szeregu czynników poziom leku we krwi powinien być starannie monitorowany, a dawki CsA odpowiednio modyfikowane nie tylko ze względu na utrzymanie terapeutycznego poziomu leku we krwi, ale też na eliminowanie istotnych powikłań leczenia CsA.

Biodostępność CsA waha się od 10–60% na początku leczenia i poprawia się wraz z upływem czasu leczenia. CsA uzyskuje najwyższe stężenia w wątrobie, trzustce, nerkach nadnerczach i tkance tłuszczowej. CsA przekracza także barierę łożyska i penetruje do mleka.

Miejscem metabolicznej eliminacji jest wątroba głównie poprzez monooksygenasę P-450. Tutaj powstaje w drodze metylacji i hydroksylacji ponad 17 metabolitów CsA, z czego 6 wykazuje minimalną aktywność immunosupresyjną. Metabolity usuwane są drogą żółci.

Eliminacja CsA jest wolniejsza u ludzi starszych natomiast znacznie szybsza u dzieci, prawie o 40%. Ponadto u dzieci z zespoleniem żółciowym typu choledocho-jejunostomii dawki wymagane są wyższe niż w przypadku zespolenia typu choledocho-choledochostomii.

Podobnie wolniej eliminują CsA kobiety niż mężczyźni.

Okres półtrwania cyklosporyny wynosi od 10–40 godzin. Szereg leków wykazuje interakcje z cyklosporyną przyspieszając lub zwalniając jej metabolizm. W tabeli 1 podane są najważniejsze spośród nich.

W tabeli 2 zostały wymienione leki nasilające nefrotoksyczność cyklosporyny. Ich stosowanie i dawkowanie wymaga szczególnej ostrożności.

Chociaż CsA stała się wyznacznikiem nowej epoki transplantologicznej, jest jednak lekiem trudnym do stosowania, drogim i obarczonym szeregiem działań ubocznych.

Podstawowym problemem napotykanym w trakcie leczenia CsA jest ostra i przewlekła nefrotoksyczność. Ostra odwracalna nefrotoksyczność ustępuje z chwilą

Tabela 1. Interakcje cyklosporyny

Leki zwiększające stężenie CsA	Leki zmniejszające stężenie CsA
ketokonazol	rifampicyna
amiodaron	karbamazepina
steroidy	isoniazyd
erytromycyna	fenytoina
dosycyklina	barbiturany
jozamycyna	kotrymoksazol i.v.
imipenem	alkohol
ranitydyna	fenylbutazon
isoptin	
diltiazem	
nikardypina	
kumaryna	
metoklopramid	
cymetydyna	
furosemid w dużych dawkach	
doustne leki antykoncepcyjne	
ibuprofen	

Tabela 2. Leki zwiększające nefrotoksyczność CsA

- aminoglikozydy
- amfoterycyna B
- trimetoprim
- acyklovir
- gancyklovir
- kolchicyna
- melfalan
- chionolony

redukcji dawek CsA. W przewlekłej CsA-zależnej nefropatii opisywane są morfologiczne zmiany o typie śródmiąższowego włóknienia oraz zmiany naczyniowe o typie arteriolopatii, które upośledzają frakcję filtracji kłębuszkowej na długo wcześniej niż jest to możliwe do uchwycenia oznaczaniem tylko stężenia kreatyniny w osoczu. W trakcie leczenia CsA opisywano przypadki zespołu hemolityczno-mocznicowego. Ze stosowaniem CsA wiążą się także inne powikłania jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, hyperuricemia, hirsutyzm, przerost dziąseł. Zależnie od wysokości dawek pojawiać się mogą także hyperkalemia, hypomagnezemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Parestezje, drżenia, bóle głowy, halucynacje oraz drgawki to zakres potencjalnej neurotoksyczności leku. Szczególnie hypomagnezemia jest stanem nasilającym zaburzenia neurologiczne. Znacznie rzadziej obserwowana jest hepatoksyczność CsA.

Leczenie cyklosporyną wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej.

Analogiem CsA, jej pochodną drugiej generacji jest cyklosporyna G (NVA-2 ciclosporine) produkt poszukiwań leku o podobnym potencjale immunosupresyjnym, ale mniejszej nefrotoksyczności. Lek znajduje się w III fazie badań klinicznych i należy oczekiwać, iż za rok będzie stosowany w codziennej praktyce. Jest w istocie mniej nefrotoksyczna, ale niestety w porównywalny sposób hepatotoksyczna.

CsA-mikroemulsja (MEF) to pochodna trzeciej generacji i nowa formuła CsA, charakteryzująca się poprawioną biodostępnością (rozpuszczalnością i absorpcją) w jelicie cienkim. Dodanie surfaktantu do preparatu CsA zwiększyło biodostępność leku. Lek wchłania się w przewodzie pokarmowym niezależnie od obecności żółci. Ma to ogromne znaczenie u chorych po przeszczepieniu wątroby.

4. Tacrolimus (Fk-506, Prograf)

FK-506 ma budowę antybiotyku makrolidowego wyizolowanego z hodowli kolonii promieniowca *Streptomyces tsukubaensis* w Japonii. Mechanizmem działania immunosupresyjnego przypomina cyklosporynę. Podobnie jak ona hamuje aktywność kalcineuryny, czego wynikiem jest zablokowanie transkrypcji genu dla IL-2.

Kompleksy tworzone z proteinami wewnątrzkomórkowymi z grupy immunofilin zarówno przez CsA jak też FK-506 konkurują o identyczne miejsce wiążące na strukturze utworzonej przez połączenie kalcyneuryny i kalmoduliny.

FK-506 wywiera silniejszy wpływ na limfocyty B. Porównawcze badania wykazały co najmniej porównywalne przeżycie pacjentów i przeszczepów leczonych CsA i FK-506. Zanotowano jednak znacznie mniejsza liczbę epizodów ostrego, zwłaszcza sterydoopornego odrzucania przeszczepu w grupie chorych leczonych FK-506.

Prograf zatem znalazł stałą pozycję w leczeniu immunosupresyjnym po OLT. Jest skuteczny zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ostrego odrzucania. Stosowany jest w skojarzeniu z glikokortykoidami, które często udaje się odstawić.

Konwersja z klasycznego schematu immunosupresji powinna być rozważana w przypadkach przewlekłego odrzucania.

Może być podawany doustnie i parenteralnie, w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin. Pierwsza dawka po OLT podawana jest w postaci ciągłego całodobowego wlewu w ilości 0,02–0,05 mg/kg m.c/24 h. Kolejne dawki podawane są doustnie w ilości 0,1–0,2 mg/kg m.c. na dobę w dwóch podzielonych dawkach a następnie modyfikowane zależnie od stężenia leku we krwi. Dzieci wymagają większych dawek doustnych niż dorośli. Biodostępność leku nie zależy od składu żółci i waha się od 5–67% podanej dawki doustnej (średnio 20%).

FK-506 jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P-450.

Wymaga stałego, częstego na początku leczenia monitorowania poziomu we krwi. Rozpiętość terapeutycznego stężenia leku we krwi jest szeroka od 5–25 ng/ml i ustalona jest zależnie od sytuacji klinicznej chorego, rodzaju preparatów immunosupresyjnych jednocześnie stosowanych oraz czasu po przeszczepieniu. Najczęściej jednak jest to poziom 10–15 ng/ml, a w późniejszym okresie 6–12 ng/ml.

Objawy niepożądane są podobne do tych, wywoływanych przez CsA. Należą do nich nefrotoksyczność i neurotoksyczność. Nasilenie ich wydaje się być zależne od wysokości dawki i ustępuje po jej zmniejszeniu lub odstawieniu. W wieloośrodkowych badaniach porównujących skuteczność Prografu i CsA u chorych po OTL, musiano zrezygnować z leczenia Prografem z powodu nasilonej nefrotoksyczności u 5,3% chorych. Należy pamiętać o szeregu lekach nasilających nefrotoksyczność prografu, należą do nich: aminoglikozydy, amfoterycyna B, cisplatyna, cyklosporyna i wankomycyna. Potencjalnie addytywny synergizm w zakresie działania neurotoksycznego leku wykazują: acyklowir, ciprofloxacyna, norfloksacyna, gancyklowir oraz imipenem.

Ponadto 10–20% chorych leczonych FK-506 rozwija insulino-wrażliwą cukrzycę. Pacjenci pediatryczni obciążeni są także tym ryzykiem.

Ze stosowaniem FK-506 wiąże się także występowanie zaburzeń lipidowych, hyperuricemii, zaburzenia elektrolitowe i szeregu innych działań niepożądanych.

Prograf podobnie jak cyklosporyna wchodzi w interakcje z szeregiem leków (patrz tabela 1) co wymaga modyfikacji dawek podczas ich równoczesnego stosowania.

Należy jednak oczekiwać, że podsumowanie wieloośrodkowych badań nad Prografem pozwoli zebrać dostateczne doświadczenia, by móc ustalić optymalne dawki immunosupresyjne oraz maksymalne bezpieczeństwo stosowania leku.

Wykazano, iż sterydy, cyklosporyna oraz takrolimus opóźniają gojenie się ran.

5. Rapamycyna (Sirolimus)

Sirolimus jest antybiotykiem z rodziny makrolidów, strukturalnie zbliżonym do FK-506.

Został wyizolowany w połowie lat 70-tych z hodowli promieniowca Streptomyces hygroscopicus. W badaniach eksperymentalnych przewyższa właściwościami

immunosupresyjnymi CsA i FK-506, skuteczniej zapobiegając odrzucaniu przeszczepów.

Wykazano tez synergistyczne działanie sirolimus i CsA. Istnieje natomiast antagonizm z FK-506(ten sam swoisty receptor –immunofilina FKBP12). Preparat jest znany także od kilkunastu lat jako lek hamujący wzrost niektórych nowotworów. Ten aspekt może mieć istotne znaczenie w transplantologii klinicznej.

Mechanizm supresyjnego działania na układ immunologiczny polega na hamowaniu proliferacji limfocytów T jednak bez wpływu na wydzielanie IL-2 i ekspresję receptora dla interleukiny 2. Hamuje też silnie proliferację limfocytów B.

Lek znajduje się w fazie badań klinicznych. Uzasadnionym skojarzeniem terapeutycznym jest podawanie niskich dawek CsA i RAPA z glikokortykoidami lub RAPA z glikokorykoidami.

Działania uboczne rapamycyny nie zostały dobrze poznane. W czasie krótkiego okresu jej stosowania obserwowano: zaburzenia lipidowe, trombocytopenię, wzrost aktywności transaminaz.

Dotychczasowe wyniki dowodzą braku nefrotoksyczności i neurotoksyczności. Nie ma też działania diabetogennego. Opublikowano interesujące pierwsze doniesienie z pilotażowego badania nad zastosowaniem RAPA po przeszczepieniu wątroby. Dalsze randomizowane badania z pewnością potwierdzą miejsce rapamycyny w leczeniu immunosupresyjnym po OLT szczególnie w aspekcie wpływu na proces przewlekłego odrzucania oraz nowotworzenia.

6. Mykofenolan mofetilu (Cell Cept)

Preparat uzyskiwany jest z hodowli grzybów rodzaju Penicillium, pochodna kwasu mykofenolowego (RS-61443). Lek blokuje syntezę zasad purynowych hamując jeden z kluczowych enzymów dehydrogenazę inozynomonofosforanu. Lek wykazuje szczególnie powinowactwo do enzymu, występującego w limfocytach. MMF hamuje proliferację limfocytów T i B oraz produkcję przeciwciał, blokuje limfocytów T-helper, hamuje indukcję komórek cytotoksycznych. W porównaniu do azatiopryny wykazuje bardziej selektywne działanie cytostatyczne wobec limfocytów niż w stosunku do innych komórek. W dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi preparat nie upośledza funkcji neutrofilów: chemotaksji i fagocytozy bakterii.

Jest prolekiem, metabolizowanym w wątrobie do czynnej postaci kwasu mykofenolowego.

CellCept znajduje zastosowanie w podstawowych schematach leczenia immunosupresyjnego w profilaktyce odrzucania. Posiada też własności, uzasadniające stosowanie w toczącym się procesie ostrego odrzucania. MMF wydaje się być również skuteczny w leczeniu opornego na leczenie ostrego odrzucania (tzw. „rescue therapy"). Ze względu na hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich stosowany jest w leczeniu przewlekłego procesu odrzucania (potencjalny wpływ na komponentę naczyniową tego procesu). Niezbędne są jednak dalsze badania dokumentujące skuteczność leku i ustalające rolę MMF w prewencji przewlekłego odrzucania.

Jest stosowany w kombinacji z cyklosporyną lub FK-506. W kombinacji z FK-506 pozwala na znaczna redukcję epizodów ostrego odrzucania oraz pozwalając na zmniejszenie dawki FK-506 wyraźnie minimalizuje problem nefrotoksyczności FK-506.

Warte podkreślenia jest także to, iż wprowadzenie MMF umożliwia konwersje leczenia klasycznego (GS+CsA+AZA) azatiopryna–MMF i odstawienie cyklosporyny w przypadkach udokumentowanej CsA-zależnej nefrotoksycznosci.

Zalecenia dotyczące dawkowanie MMF na podstawie obecnie dostępnych farmakokinetycznych danych mogą mieć charakter ogólny. Dawkowanie jest zmienne w różnych ośrodkach. Zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej i wskazań do zastosowania leku. W piśmiennictwie można spotkać dawki nawet od 1,75–2,25 g dwa razy dziennie, najczęściej jednak 1,5–2 g/dobę w leczeniu podtrzymującym.

W naszym ośrodku lek podajemy zaczynając od 1000 mg/dobę i zależnie od tolerancji chorego i funkcji wątroby (profil klirensu i metabolizmu leku zmienia się z upływem czasu po transplantacji) zwiększamy do 2 g/dobę. W obserwacji potransplantacyjnej stopniowo redukujemy dawkę do minimalnej a zarazem optymalnej dla chorego w stopniu również zależnym od stosowanego protokołu imunosupresyjnego.

Wiadomo już dziś bowiem, iż działania uboczne MMF zależne są od stosowanej dawki. Ta korelacja jest szczególnie ważna w aspekcie większej podatności na zakażenia oraz zwiększonego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Dlatego też zaleca się stosowanie raczej 2 g/dobę, a nie 3 g/dobę mykofenolanu mofetilu. Chorzy w starszym wieku otrzymujący MMF w terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi są szczególnie narażeni na wystąpienie działań niepożądanych.

Spośród innych objawów ubocznych najczęściej obserwowane to: biegunka, bóle brzucha objawy dyspetyczne, leukopenia, niedokrwistość. Mielotoksyczność ma charakter łagodny, niemniej dotyczy ok. 30% leczonych MMF chorych. MMF nie wykazuje nefrotosyczności ani neurotoksyczności.

Immunosupresja z zastosowaniem przeciwciał

W praktyce klinicznej znajdują zastosowanie głównie przeciwciała przeciwko limfocytom.

Do tej grupy leków należą przeciwciała poliklonalne takie jak: **surowica antylimfocytarna** (ALG) i **antytymocytarna** (ATG) oraz **przeciwciała monoklonalne** np. OKT3.

Przeciwciała poliklonalne jako leki immunosupresyjne zaczęto stosować już w latach siedemdziesiątych. **ATG** i **ALG** silnie hamują proliferacje i funkcję efektorową alloreaktywnych limfocytów biorących udział w procesie odrzucania przeszczepu. Zawierają przeciwciała specyficzne skierowane przeciwko cząsteczkom na powierzchni komórek T CD2, CD3, CD4, CD18, HLA-DR). Zawierają też cytotoksyczne i opsonizujące przeciwciała, które usuwają limfocyty T z krążenia.

ATG i ALG są stosowane w indukcji leczenia immunosupresyjnego oraz leczeniu procesu ostrego odrzucania. Podaje się je w wolnym 6–8 godzinnym wlewie do

żyły centralnej. Obowiązuje wykonanie próby śródskórnej przed rozpoczęciem leczenia. Leczenie odrzucania trwa 10 dni (może być krótsze przy bardzo dobrej odpowiedzi klinicznej) i wymaga stałego monitorowania bezwzględnej liczby limfocytów CD3 we krwi obwodowej. Można również używać do tego celu testu rozetowego, oznaczając liczbę limfocytów CD2. Zalecane dawkowanie surowic poliklonalnych różni się zależnie od producenta preparatu. Przed wlewem ATG czy ALG należy podać premedykację w postaci dożylnego wstrzyknięcia steroidów, leku przeciwhistaminowego, blokera receptora H2. Podczas leczenia ATG, ALG należy również zmniejszyć dawki cyklosporyny i azatiopryny.

Przeciwciała monoklonalne OKT3(wysoko oczyszczone monoklonalne mysie IgG 2a) zostały wprowadzone do leczenia w latach osiemdziesiątych. Stanowiły wówczas najnowszą generację leków immunosupresyjnych. Punktem docelowym OKT3 jest łańcuch c kompleksu CD3/TCR.

Blokowanie receptora CD3 uniemożliwia rozpoznanie alloantygenu przez limfocyty T.

Standardowo stosuje się je jako lek drugiego rzutu w leczeniu ostrego sterydoopornego odrzucania lub jako lek pierwszego rzutu w kolejnym epizodzie ostrego, potwierdzonego histopatologicznie odrzucania. Podawane są w dawce 5–10 mg dożylnie w krótkim 5 minutowym wstrzyknięciu. Podanie leku poprzedzone jest również premedykacją

Standardowy czas leczenia trwa 10, wyjątkowo 12 dni. Może być skrócony przy bardzo dobrej odpowiedzi klinicznej. Brak odpowiedzi terapeutycznej po 5 dniach leczenia wskazuje na oporne na lek odrzucanie. Wówczas lek należy najdalej po 7 dniach odstawić.

Leczenie jest również monitorowane za pomocą oznaczania bezwzględnej liczby limfocytów CD3 we krwi obwodowej. Jeśli pacjent był już leczony OKT3 należy obowiązkowo przed podaniem drugiego kursu leczenia sprawdzić ewentualną obecność przeciw OKT3. Około 33–100% chorych wytwarza po pierwszym podaniu OKT3 antymysie przeciwciała. Częstość ta jest zależna od równolegle stosowanej immunosupresji. Możliwość kolejnego zastosowania OKT3 zależy od poziomu miana przeciwciał.

Przed podaniem OKT3 należy też pamiętać o ocenie klinicznej i radiologicznej układu krążenia pacjenta. Bowiem związane z podaniem OKT3, uwolnienie cytokin (IL-2, TNF, interferonu alfa) może spowodować tzw. zespół uwolnienia cytokin: dramatyczne objawy uboczne: gorączka, duszność, bóle w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, bóle głowy oraz obrzęk płuc. Sprzyja temu istniejąca przed podaniem leku niestabilność hemodynamiczna u chorego po OTL oraz przewodnienie. Dlatego też przed włączeniem OKT3 należy chorego odwodnić (leki moczopędne lub ultrafiltracja) i ocenić radiologicznie układ krążenia. Zalecania odnośnie redukcji wagi ciała pacjenta w prewencji obrzęku płuc u chorych po OLT nie są wymierne ze względu na potransplantacyjną eliminację wodobrzusza. Zespół ten zazwyczaj występuje po pierwszym podaniu leku, choć może zdarzyć się przy kolejnych dawkach również.

Zarówno podczas leczenia OKT3 jak też ATG czy ALG obowiązuje profilaktyka zakażenia CMV.

Od niedawna w praktyce klinicznej stosowane są nowoczesne, humanizowane surowice monoklonalne, cechujące się wysoką specyficznością działania. Skierowane są przeciwko receptorom subpopulacji komórek immunologicznie kompetentnych (anty CD-25), kluczowych w inicjacji procesu ostrego odrzucania. Do nich należą: zenapax i simulekt. Oto krótka ich charakterystyka.

Zenapax to specyficzne humanizowane przeciwciała skierowane przeciwko podjednostce Tac(IL-2Ralfa) receptora dla IL-2 obecnej tylko na zaktywowanych limfocytach T. Hamuje ich aktywację i proliferację klonalną zależną od IL-2, kluczowego procesu odpowiedzi komórkowej w reakcji odrzucania przeszczepu. Zenapax powtórzony pięciokrotnie w odstępach dwutygodniowych wysyca receptor TAC na około 120 dni. Nie stwierdzono istotnych zmian w ilości limfocytów i ich fenotypie po podaniu zenapaxu.

W badaniach III fazy prowadzonych w 74 ośrodkach udowodniono skuteczność immunosupresyjną leku w skojarzeniu z cyklosporyną, mykofenolanem mofetilu (MMF) i sterydami. W opisanej analizie obserwowano także skuteczność schematu Zenapax, MMF ze sterydami u biorców przeszczepu nerki. Istnieją także doniesienia o skuteczności zenapaxu u chorych po transplantacji wątroby. Ich zastosowanie zmniejsza częstość ostrego odrzucania, poprawia przeżycie przeszczepów i pacjentów. Na podstawie dotychczasowych obserwacji nie stwierdzono by dodany do standartowych schematów immunosupresyjnych zwiększał częstość infekcji czy ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych.

Preparat podaje się w dawce inicjującej przed transplantacją w ilości 1 mg/kg w krótkim wlewie dożylnym. Liczba kolejnych dawek, jakie podaje się po przeszczepieniu wątroby, a także odstęp pomiędzy dawkami nie są ściśle ustalone i zależą od indywidualnych schematów stosowanych w różnych ośrodkach. Ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem zenapaxu lek wymaga dalszej oceny klinicznej.

Bezpieczeństwo stosowania preparatu oceniano u chorych otrzymujących jednocześnie dwu- lub trzylekowy schemat leczenia immunosupresyjnego. Nie stwierdzono dowodów toksyczności zenapaxu.

Simulekt (Basiliximab) to preparat monoklonalnych chimerycznych (człowiek/mysz) przeciwciał przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla IL-2. Preparat charakteryzuje się długim okresem półtrwania 1–2 tygodnie. Obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych. Pierwsza dawka jest podawana bezpośrednio po transplantacji. Kolejną zazwyczaj podaje się pomiędzy 1 a 5 dniem po transplantacji. Dawka całkowita wynosi 40 mg leku. W naszym ośrodku stosujemy simulekt w dwóch dawkach po 20 mg, podawanych w dniu 0 i 4 po przeszczepieniu wątroby. Simulekt podaje łącznie ze sterydami, cyklosporyną i azatiopryną lub Cell Ceptem (MMF).

Inne nowe leki immunosupresyjne

Wciąż trwają badania nad zwiększeniem skuteczności i ograniczeniem toksyczności dotychczas stosowanych preparatów. Poszukuje się jednakże wciąż nowych preparatów immunosupresyjnych. Szereg leków przechodzi pierwsze próby kliniczne zachęcające do dalszego stosowania. Oto niektóre z nich:

Mizorybina (bredinin) jest inhibitorem syntezy kwasów nukleinowych. Przypomina nieco azatioprynę, choć jest znacznie mniej mielo- i hepatotoksyczna. Stosowana głównie w Japonii. Wyparła tam prawie całkowicie azatioprynę.

Brekwinar (DUP 785) to bloker syntezy pirymidyn. Znajduje się w II fazie badań klinicznych. Skojarzenie z cyklosporyną nie wpływa na poziom żadnego z leków. Trombocytopenia, leukopenia i bóle głowy to znane efekty uboczne. Dziś za wcześnie wypowiadać się o jego miejscu w leczeniu po OTL. Wydaje się, iż wskazania będą ograniczone do leczenia odrzucania alloprzeszczepu.

Leflunomid hamuje odpowiedź limfocytów na cytokiny, hamuje proliferację limfocytow. Ma za sobą nadzwyczaj pozytywną ocenę na modelu zwierzęcym (skuteczność immunosupresyjna) i kliniczną u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Oceniono preparat jako skuteczny i bardzo dobrze tolerowany. Badania są w toku, a dane kliniczne, choć obiecujące, to wciąż są niekompletne.

15-Deoksyspergualina dotychczas stosowana w leczeniu indukcyjnym i w leczeniu ostrego odrzucania po przeszczepieniu nerki. W świetle dotychczasowych badań klinicznych leczenie procesu ostrego odrzucania to zasadnicze wskazanie do stosowania preparatu. Zalecany jest 5–10 dniowy okres leczenia. Jest mielotoksyczny i podrażnia przewód pokarmowy.

W badaniach ekperymentalnych uzyskano zachęcające resultaty nad możliwością stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom adhezyjnym: anty-LFA-1anty ICAM-1, anty-VCAM-1 czy anty VLA-4.

W ostatnich latach trwają intensywne badania nad nową generacją preparatów immunosupresyjnych, syntetycznymi peptydami odpowiadającymi strukturalnie cząsteczkom HLA. W modelu zwierzęcym udało się wywołać stan tolerancji na przeszczep.

Leczenie ostrego odrzucania

Ostre odrzucanie po przeszczepieniu wątroby występuje u 20–40% biorców i stanowi nadal istotny problem we wczesnym okresie potransplantacyjnym.

Po rozpoznaniu epizodu ostrego odrzucania wątroby stosowane jest tzw. intensywne leczenie immunosupresyjne. Leczenie rozpoczyna się od podawania 500–1000 mg dawek methylprednisolonu w postaci wolnych wlewów kroplowych raz na dobę. Zazwyczaj podaje się je przez trzy kolejne dni. Przy braku poprawy (zwykle w 75% przypadków dokonuje się po 24–48 h) przy potwierdzonym histopatologicznie odrzucaniu przeszczepu można podać kolejne 2–3 podobne pulsy do łącznej dawki 5–6 g. Sterydoterapia jest skuteczna w ponad 90% przypadków.

Jeśli jednak nadal nie uzyskano poprawy funkcji wątroby należy rozpoznać sterydooporne odrzucanie. Oznacza to konieczność leczenia przeciwciałami poli -(ATG lub ALG)- lub monoklonalnymi (OKT3).

Rozważyć można zastosowanie Prografu w leczeniu odrzucania z następczą konwersją leczenia podstawowego np. CsA-Prograf. Bowiem leczenie ATG lub OKT3 może być obarczone poważnymi bezpośrednimi lub odległymi powikłaniami jak np. reaktywację zakażenia CMV (wirus cytomegalii) lub EBV (wirus Epsteina –Barr) oraz indukcja rozwoju zespołu limfoproliferacyjnego.

Alternatywą w leczeniu nawracającego ostrego odrzucania jest także zastosowanie mykofenolanu mofetilu.

Leczenie przewlekłego odrzucania

Proces przewlekłego odrzucania po OLT dotyczy ok. 20–40% przeszczepionych narządów. Przy zastosowaniu leczenia indukcyjnego obniża się do 10–20%. Cechują go następujące zmiany morfologiczne między innymi obliteracyjna arteriolopatia, progresywne zanikanie kanalików żółciowych i zmiany o typie włóknienia okołowrotnego.

Proces przewlekłego odrzucania jest trudny do leczenia. Próbowano szeregu metod bez zadowalającego jak dotąd efektu. Stosowano pulsy solumedrolu, które często pogarszały ogólny stan chorego, przyspieszając konieczność retransplantacji. Zawiodły podawane przez dłuższy czas podwyższone dawki doustnych glikokortykoidów.

Wprowadzenie do leczenia Prografu i Mykofenolanu mofetilu tworzyło nowe możliwości leczenia przewlekłego procesu odrzucania. Szereg opublikowanych obiecujących rezultatów tzw. „leczenia ratunkowego" zwłaszcza prografem może stać się podstawą do szerszego ich stosowania. Dostępne obecnie dane kliniczne są nadal niewystarczające i wymagają dalszej obserwacji.

Leczenie immunosupresyjne po retransplantacji

Pacjenci, którzy utracili pierwszy przeszczep mogą otrzymać kolejny. Los kolejnego przeszczepu zależy od stopnia immunizacji biorcy podczas pierwszej transplantacji.

Dobór leczenia immunosupresyjnego podyktowany jest także przyczyną utraty pierwszego przeszczepu. Pacjenci po retransplantacji otrzymują rozszerzony protokół leczenia immunosupresyjnego. W naszym ośrodku dodatkowo podajemy humanizowane przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-2 Zenapax (Daclizumab) lub Simulekt (Basiliximab). Pierwsza dawkę podajemy przed transplantacją, drugą zaś w odpowiednim dla każdego z preparatów czasie po transplantacji. W podstawowym trójlekowym protokole leczenia immunosupresyjnego znajduje się obok glikokortykoidów prograf lub mykofenolan mofetilu.

Podsumowując, istotnym kryterium w doborze leków immunosupresyjnych jest siła i swoistość działania na określone populacje komórek immunokompetentnych – na alloreaktywne limfocyty T biorcy.

Idealny lek to taki, który nie upośledza pozostałych funkcji układu immunologicznego oraz wykazuje minimalne działania uboczne. Przyszłość w transplantologii klinicznej opierać się będzie nie tylko na poszukiwaniu skutecznego hamowania odpowiedzi transplantacyjnej biorcy, prowadzącej do odrzucenia przeszczepionego narządu ale także na wynikach gruntownych badań eksperymentalnych i klinicznych nad pasjonującym zjawiskiem immunotolerancji w stosunku do przeszczepu. Istnieją dowody na to, iż tolerancja rozwija się progresywnie w ustroju biorcy. Zatem poznanie mechanizmów oraz znalezienie sposobów indukcji tolerancji immunologicznej biorcy to wyzwanie najbliższej przyszłości.

Piśmiennictwo:

1. Klintmalm GB: Induction and maintenance of immunosuppression. WB Saunders Company, Philadelphia, Transplantation of the Liver, pod ed. RW Busutil i GB Klintmalma, 1996; 741-753
2. Neuhaus P, Langrehr JM, Williams R et al: Tacrolimus-based immunosuppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low – dose oral regimens. Transpl Int, 1997; 10: 253-261
3. Prograf. Product monograph. Fujisava 1997
4. Wiliams R, Neuhaus P, Bismuyh H et al: Two-year data from the European multicenter tacrolimus liver study. Transpl Int, 1996; Suppl 1: 144-150
5. Bismuth H: comparison of FK-506- and ciclosporine based immunosuppression: FK 506 therapy significantly reduces the incidence of acute, steroid resistantant, refractory, and chronic rejection whilst possessing a comparable safety profile. Transpl Proc, 1995; 27: 45-49
6. Watson CJE, Friend PJ, Calne R: Sirolimus: potent new immunosuppressant for liver transplantation. Transplant, 1999; 67: 505-509
7. Millis JM, Woodle ES, Piper JB et al: Tacrolimus for primary treatment of steroid-resistant hepatic allograft rejection. Transplant, 1996; 61: 1365-1369
8. Vincenti F: Potential of Daclizumab in solid organ transplantation. Bio Drugs, 1999; 11(5): 334-341
9. Diarmid SV: Mycophenolate mofetil in liver transplantation. Clin Transpl, 1996; 10: 140-145
10. Kato T, Ruiz P, De Faria W et al: Mycophenolate mofetil rescue therapy in patients with chronic hepatic allograft rejaction. Transpl Proc, 1999; 31: 396
11. Gradowska L: Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Podstawy immunologii klinicznej. pod ed. M Nowaczyk i A Górskiego, II: 51-70
12. Fisher RA, Ham JM, Marcos A et al: A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplant, 1998; 66: 1616-1621
13. Klupp J, Bechstein WO, P Neuhaus et al: Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation-first results. Transpl Int, 1997; 10: 223-228
14. Pączek L: Leczenie immunosupresyjne. Nowa Klinika, 1998; 6(6): 621--624
15. Schaeffer MR, Fuchs N et al: Tacrolimus impairs wound healing. Transplant, 1998; 65(6): 813-818
16. Moxey-Mims MM, Kay C et al: Increased incidence of insulin-dependent diabetes melitus in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus. Transplant, 1998; 65(5): 617-619
17. Langrehr JM, Nussler NC, P Neuhaus et al: A prospective randomized trial comparing interleukin-2 receptor antibody versus antithymocyte globulin as part of a guadriple immunosuppressive induction therapy following orthotopic liver transplantation. Transplant, 1997; 63(12): 1772-1781

Zalecenia postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek

Prof. dr n. med. Stanisław Czekalski (Przewodniczący)[1], Prof. dr hab. Janusz Cianciara[2], Prof. dr hab. n. med. Andrzej Gładysz[3], Prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek[4], Dr n. med. Danuta Rowińska[5], Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski[6], Prof. Olgierd Smoleński[7], Prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz[8], Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek[9]

[1]*Klinika Nefrologii AM w Poznaniu*
[2]*Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności AM w Warszawie*
[3]*Krajowy Konsultant d/s Chorób Zakaźnych, Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu*
[4]*Klinika Nefrologii AM w Lublinie*
[5]*Instytut Transplantologii w Warszawie*
[6]*Klinika Nefrologii AM w Gdańsku*
[7]*Szpital Specjalistyczny, Oddział Nefrologii i Dializoterapii w Krakowie*
[8]*Klinika Nefrologii AM w Krakowie*
[9]*Klinika Nefrologii AM w Katowicach*

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV) w Polsce są szeroko rozpowszechnione. Częstość wykrywania HBsAg w różnych populacjach (m.in. krwiodawcy, personel służby zdrowia, chorzy na cukrzycę, gruźlicę, choroby nowotworowe) pozwalają sądzić, że liczba osób przewlekle zakażonych HBV wynosi co najmniej 300.000. Badania przesiewowe na obecność przeciwciał anty-HCV, które przeprowadzono w podobnych do wymienionych powyżej populacjach, sugerują, że liczba osób przewlekle zakażonych HCV jest również bardzo wysoka i wynosi około 500.000.

Do grupy wysokiego ryzyka na zakażenie HBV i HCV należą chorzy dializowani z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Od 1997 roku wśród chorych dializowanych obserwuje się stopniowy spadek liczby nowych zachorowań na wzw B i liczby osób z antygenemią HBs, odpowiednio z 144 przypadków do 85 i z 922 do 8436. W 1998 roku antygen HBs stwierdzono w surowicy u 12% osób dializowanych. Znacznie poważniejszym problemem w stacjach dializ jest od kilku lat zakażenie HCV. Liczba nowych chorych, u których w 1998 roku wykryto przeciwciała anty-HCV jest znaczna (215 osób), ale mniejsza niż w 1997 roku (281 osób). Ogółem zakażenie HCV stwierdzono u 33% chorych aktualnie dializowanych. Jest bardzo prawdopodobne, że powszechne oznaczanie HCV RNA testem PCR u chorych dializowanych mogłoby zwiększyć wykrywalność osób zakażonych tym wirusem o około 10%. Ostre i przewlekłe zakażenia HBV i HCV u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, ze względu na zaburzenia w układzie odpornościowym, przebiegają niecharakterystycznie – stanowi to często trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny. W części przypadków utrzymuje się różnie długo stan nosicielstwa, bez patologii wątroby, w innych, dochodzi do rozwoju przewlekłej choroby wątroby i marskości tego narządu.

Dla opanowania problemu zakażeń HBV i HCV u osób dializowanych konieczne są skoordynowane działania zmierzające do zmniejszenia liczby nowych zakażeń (m.in. skuteczne szczepienia, odrębne stanowiska, właściwa reutylizacja i dezynfekcja sterylizatorów) oraz zwiększenia możliwości i skuteczności terapii chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i typu C. Wymaga to współpracy ze strony specjalistów: nefrologów, hepatologów i lekarzy chorób zakaźnych.

I. Ogólne zasady ochrony chorego przed zakażeniem

1. Przestrzeganie zaleceń sanitarno-epidemiologicznych dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i C.
2. Szczepienia przeciw wzw B należy przeprowadzić u każdego chorego z przewlekłą chorobą nerek wg ogólnie przyjętych zasad. U chorych w okresie wydolności nerek zasady postępowania są takie same jak u osób zdrowych z uwzględnieniem przeciwwskazań do szczepień.
3. Szczepienia nie są zalecane, gdy wiadomo, że chory posiada przeciwciała anty-HBs i/lub anty-HBc w surowicy.

II. Zasady zapobiegania szerzenia się infekcji krwiopochodnych u chorych dializowanych

1. Profilaktyka zakażeń wzw B
   - szczepienia ochronne – schemat 0-1-2-6 (miesiące) dawką 40 μg szczepionki rekombinowanej domięśniowo. W miesiąc po 4-tej dawce szczepionki należy oznaczyć poziom swoistych przeciwciał anty-HBsAg. Jeśli miano < 100 IU/L należy przeprowadzić dodatkowe szczepienia (maksymalnie dodatkowo 3 razy) dawką 40 μg w odstępach miesięcznych. Przed każdą kolejną dodatkową dawką wskazana kontrola miana przeciwciał. Przy mianie powyżej 100 IU/L, nie podawać kolejnej dawki.

   Kontrola poziomu przeciwciał co 6 miesięcy – w przypadku spadku miana poniżej 100 IU/L należy doszczepić.
   - jeśli są obecne przeciwciała anty-HBs i/lub anty-HBc u osoby nie szczepionej – nie należy szczepić,
   - w przypadkach bezpośredniego zagrożenia zakażeniem HBV należy stosować swoistą immunoglobulinę anty-HBs,
2. Ograniczenie możliwości szerzenia się zakażeń wirusami hepatotropowymi
   - wykrywanie osób zakażonych HBV i HCV – chorych i nosicieli
     a) w każdym przypadku podejrzenia zakażenia wirusem hepatotropowym należy wykonać badanie na obecność antygenu HBsAg oraz przeciwciał anty-HCV (po uwzględnieniu okresu wylęgania testami III generacji),
     b) co 3 miesiące badanie kontrolne na obecność antygenu HBsAg oraz przeciwciał anty-HCV testami III generacji (badanie przesiewowe),
     c) przynajmniej raz na rok, nawet w przypadku braku przeciwciał anty-HCV, należy wykonać badanie HCV-RNA w surowicy,
     d) co 3 miesiące oraz w każdym uzasadnionym przypadku należy wykonać oznaczenie aktywności aminotransferaz w surowicy,
   - postępowanie dotyczące stanowiska dializacyjnego
     a) wyodrębnione stanowiska HBsAg (+),
     b) wyodrębnione stanowiska dla chorych z obecnością przeciwciał anty-HCV (+) i/lub HCV-RNA (+),
     c) w razie możliwości wydzielenie oddzielnych sal dializacyjnych,
     d) pacjenci o nieokreślonym profilu antygenowym powinni być dializowani na wydzielonym stanowisku lub sali. Po każdej takiej dializie obowiązuje 3-krotna chemiczna i termiczna dezynfekcja aparatu oraz jednokrotna stanowiska,
   - reutylizacja dializatorów
     a) w przypadku pacjentów HBsAg (+) i pacjentów anty-HCV i/lub HCV-RNA (+) dopuszczalna jest wyłącznie reutylizacja automatyczna na wyodrębnionym stanowisku przy ścisłym przestrzeganiu zasad sanitarno-epidemiologicznych,
   - obowiązkowa dezynfekcja aparatury i sprzętu medycznego po każdym zabiegu hemodializy
   - personel jako źródło infekcji
     a) konieczność używania odzieży ochronnej,
     b) zmiana rękawiczek po każdym kontakcie z krwią i przy każdej zmianie stanowiska dializacyjnego,
     c) stała edukacja personelu i pacjentów,
     d) minimum raz w roku, lub częściej w razie potrzeby, badanie w kierunku obecności HBsAg i przeciwciał anty-HCV,
   - każda próbka krwi powinna być traktowana jako materiał potencjalnie zakaźny (schemat postępowania zgodny z zaleceniami sanitarno-epidemiologicznymi)

III. Diagnostyka

Diagnostyka w kierunku zakażenia HBV powinna być przeprowadzona u każdego chorego. Badanie przesiewowe ogólne w kierunku zakażenia HCV nie jest zalecane, natomiast jest niezbędne u chorych leczonych hemodializami, chorych przyjmujących leki dożylne i dawców narządów do transplantacji.

Potencjalni Biorcy nerki – badania zalecane przez Centralną Listę Biorców w momencie zgłaszania do przeszczepienia:

1. W odniesieniu do zakażenia HBV
   - oznaczenie HBsAg, u każdej osoby z HBsAg (+) należy oznaczyć HBeAg
   - oznaczenie przeciwciał anty-HBc (badanie przesiewowe), jeśli wynik badania jest ujemny i HBsAg (-), to należy przeprowadzić szczepienia ochronne wg II.1.
   - należy podać datę pierwszego i ostatniego szczepienia oraz miano przeciwciał anty-HBs
   - informacja od kiedy stwierdzono zakażenie HBV
2. W odniesieniu do zakażenia HCV
   - oznaczenie przeciwciał anty-HCV testami III generacji (badanie przesiewowe)
   - oznaczenie HCV-RNA w surowicy metodą RT-PCR
   - informacja od kiedy stwierdzono zakażenie HCV
3. Badania laboratoryjne
   - aktywność aminotransferaz w surowicy
   - stężenie białek i ich frakcji w surowicy
   - wskaźnik protrombinowy
   - stężenie bilirubiny w surowicy
   - liczba płytek krwi
   - poziom ferrytyny w surowicy – przy podejrzeniu hemosyderozy
   - stężenie gamma-globulin w surowicy – u osób z podwyższonym ich poziomem należy wykonać badania miana ANA i SMA
4. Badanie USG
   - wątroba, naczynia zewnątrz- i wewnątrzwątrobowe (wskazane badanie Dopplerowskie), pęcherzyk żółciowy, śledziona.
5. Biopsja wątroby
   - konieczna ocena nasilenia zmian zapalnych i martwiczych (grading)

- konieczna ocena zaawansowania włóknienia (staging)

6. Badania zalecane
   - badanie w kierunku reaktywności zakażenia EBV, CMV i pierwotniakiem *Toxoplasma gondi*

IV. Leczenie

1. Kwalifikacja do leczenia interferonem-alfa (IFN-alfa)
   W pierwszym rzędzie do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy zgłoszeni jako biorcy przeszczepu nerki, w następnej kolejności wszyscy chorzy leczeni nerkozastępczo z uwzględnieniem poniższych wskazań i przeciwwskazań.
   - Wskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B
     a) HBsAg (+), HBeAg (+), w biopsji przewlekłe zmiany zapalne,
     b) HBsAg(+), anty-HBe(+), w biopsji duża aktywność zmian zapalnych – badanie anty-HDV, anty-HCV i w uzasadnionych przypadkach DNA HBV i HCV-RNA,
     c) HBsAg(+), anty-HCV(+), HBeAg(+) i/lub HCV-RNA(+), duża aktywność zmian zapalnych,
     d) HBsAg (+), anty-HBe(+), prawidłowa aktywność AlAT, w biopsji wątroby niewielkie zmiany zapalne bez włóknienia (u chorych kwalifikowanych do przeszczepu),
   - Przeciwwskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B
     a) HBsAg (+), HBeAg (+), marskość wątroby – nie lub próba leczenia,
     b) HBsAg (+), anty-HBe(+), prawidłowa aktywność AlAT, w biopsji wątroby niewielkie zmiany zapalne bez włóknienia (u chorych nie kwalifikowanych do przeszczepu),
     c) HBsAg (+), anty-HCV (+), marskość (?),
   - Wskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C
     a) anty-HCV (+), HCV-RNA(+), w biopsji wątroby zmiany zapalne i włóknienie – po wykluczeniu choroby autoimmunologicznej,
     b) anty-HCV (+), HCV-RNA (+), prawidłowa aktywność AlAT, w biopsji niewielkie zmiany zapalne bez włóknienia (u chorych kwalifikowanych do przeszczepu),
   - Przeciwwskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C
     a) anty-HCV (+), HCV-RNA (+), prawidłowa aktywność AlAT, w biopsji niewielkie zmiany zapalne bez włóknienia (u chorych nie kwalifikowanych do przeszczepu),
     b) anty-HCV (+), HCV-RNA (+), marskość (?),
     c) anty-HCV (+), HCV-RNA (-), HBsAg(-), w biopsji zaawansowane zmiany zapalne (inna niż HCV przyczyna – choroba autoimmunologiczna),
   - Inne wskazania do leczenia
     a) podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy (ocena względna – bez wartości referencyjnych),
     b) wiek poniżej 70 r.ż.,
2. Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia IFN-alfa
   - psychoza lub ciężka depresja
   - neutropenia (poniżej 1500) i/lub trombocytopenia (poniżej 80.000)
   - zdekompensowana marskość wątroby
   - ciężka niewydolność krążeniowo-oddechowa
   - niepoddająca się leczeniu padaczka
   - alkoholizm
3. Względne przeciwwskazania do leczenia IFN-alfa
   - wiek powyżej 70 r.ż.
   - niewyrównana cukrzyca
   - nefropatia cukrzycowa
   - choroby autoimmunologiczne, szczególnie zapalenie tarczycy
4. Cel leczenia
   - remisja bądź spowolnienie procesu zapalnego i włóknienia (poprawa w badaniu histopatologicznym)
   - normalizacja biochemicznych wykładników funkcji wątroby
   - w zakażeniu HBV: serokonwersja do anty-HBe
   - w zakażeniu HCV: eliminacja HCV-RNA z surowicy
   - zmniejszenie zakaźności i możliwości szerzenia się zakażenia
   - zmniejszenie ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby
5. Dawki i schemat leczenia zakażenia HBV
   Rutynowo zalecana jest monoterapia IFN-alfa.
   IFN 3–6 milionów IU (MU) 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy.
   Przy nieskutecznej monoterapii IFN lub przy przeciwwskazaniach do jego stosowania leczenie lamiwudyną w dawce 100–150 mg/dobę do serokonwersji w anty-HBe, lub przez 12 miesięcy *(do czasu rejestracji lamiwudyny odpowiedzialność za jej stosowanie ponosi lekarz zlecający; podać po uzyskaniu uświadomionej zgody pacjenta)*
6. Dawki i schemat leczenia zakażenia HCV
   Rutynowo zalecana jest monoterapia IFN-alfa.
   IFN 3–6 milionów IU (MU) 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy.
   W przypadku normalizacji aktywności aminotransferaz i eliminacji HCV-RNA z surowicy po 6 miesiącach leczenia, terapia powinna być przedłużona co najmniej do 12 miesięcy.
   Rybawiryna – jest przeciwwskazana u chorych dializowanych (ryzyko hemolizy).
7. Monitorowanie leczenia HBV
   - co 4 tygodnie badanie aktywności aminotransferaz
   - minimum co 2 tygodnie kontrola liczby neutrofilów i trombocytów
   - co 2 miesiące oznaczenie wskaźnika protrombinowego
   - po zakończeniu leczenia
     a) oznaczenie HBsAg i przeciwciał anty-HBe w surowicy
   - po 6–12 miesiącach od zakończenia leczenia
     a) oznaczenie HBsAg i przeciwciał anty-HBe w surowicy,
     b) wskazana kontrolna biopsja wątroby

8. Monitorowanie leczenia HCV
   - co 4 tygodnie badanie aktywności aminotransferaz w surowicy
   - minimum co 2 tygodnie kontrola liczby neutrofilów i trombocytów we krwi
   - co 2 miesiące oznaczenie wskaźnika protrombinowego
   - po 6 miesiącach leczenia
     a) oznaczenie HCV-RNA w surowicy,
   - po 12 miesiącach leczenia
     a) oznaczenie HCV-RNA w surowicy,
   - po 1 roku od zakończenia leczenia
     a) wskazana kontrolna biopsja wątroby,

Decyzja dotycząca przeszczepu nerki u osoby zakażonej HBV i/lub HCV powinna być w każdym przypadku rozpatrzona indywidualnie i podejmowana wspólnie przez nefrologa i hepatologa.

V. Hemosyderoza

Stanowi istotny problem u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, który może utrudnić podjęcie decyzji o leczeniu przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby.

1. Profilaktyka hemosyderozy
   Leczenie niedokrwistości w przewlekłej niewydolności nerek należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi standardami.

2. Leczenie hemosyderozy
   - leczenie erytropoetyną prowadzić bez podawania preparatów żelaza (pod kontrolą stężenia żelaza w surowicy, ferrytyny i transferyny oraz wartości hematokrytu)
   - adekwatna dializoterapia
   - stosowna dieta
   - w uzasadnionych przypadkach rozważyć leczenie desferalem

VI. Podsumowanie

Realizacja zaleceń postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusem zapalenia wątroby typu B i C jest konieczna dla zmniejszenia występowania tych zakażeń u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek a zwłaszcza chorych leczonych przewlekle nerkozastępczo.

Piśmiennictwo:

1. Consensus Statement, EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Journal of Hepatology 1999; 30: 956-961.
2. Biuletyn Informacyjny, Instytut Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie, 1999, Nr 2.
3. A. Miłkowski, O. Smoleński „Propozycje wytycznych zapobiegania szerzenia się infekcji krwiopochodnych w Stacjach Dializ" Nefrologia i Dializoterapia Polska, 1997; tom 1; 1-2, 54-57.
4. A. Katsoulidou et al. „Molecular epidemiology of hepatitis C virus Outbreak in a haemodialysis unit" NDT (1999) 14: 1188-1194.
5. Magdzik Wł. i wsp. „Szczepionki i immunoglobuliny" Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999.
6. J. Puka, B. Rutkowski, M. Lao, W. Rowiński, S. Bautembach: „Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 1998r", MZiOS, Krajowy Zespół Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, Gdańsk, 1999.

Wirusowe zapalenia wątroby u chorych dializowanych i po przeszczepieniu nerki

Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii AM w Warszawie

Wprowadzenie

Uszkodzenie wątroby należy do częstych powikłań u chorych leczonych powtarzanymi dializami i po przeszczepieniu nerki. Może być ono wywołane przez zakażenia wirusami hepatotropowymi, środki i leki hepatotoksyczne, nadmierne gromadzenie żelaza, nadużywanie alkoholu lub choroby naciekające wątrobę jak pierwotne nowotwory lub przerzuty. Niewątpliwie główną przyczyną przewlekłej hepatopatii są zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV). Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej związane z przewlekłą mocznicą w okresie dializoterapii, a następnie ze stosowanym po transplantacji leczeniem immunosupresyjnym zmienia przebieg infekcji wirusowych w porównaniu z populacją ogólną. Często nie dochodzi do eliminacji wirusa z organizmu, a klinicznie skąpoobjawowe zakażenie przechodzi w postać przewlekłą. Utrzymująca się infekcja HBV lub HCV może w sposób niekorzystny wpływać na przeżycie pacjentów, a po transplantacji także na czynność alloprzeszczepu nerkowego.

Zakażenie HBV u chorych dializowanych

Źródłem zakażenia HBV chorych dializowanych były w przeszłości przede wszystkim przetoczenia krwi i jej produktów. Zakażeni pacjenci stawali się źródłem infekcji dla innych chorych, personelu medycznego oraz swoich rodzin. Ograniczenie przetoczeń krwi poprzez wprowadzenie rekombinowanej erytropoetyny do leczenia niedokrwistości, a przede wszystkim wprowadzenie szczepień ochronnych, dramatycznie zmniejszyło liczbę nowych zakażeń HBV u pacjentów dializowanych. Według „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" częstość występowania HBsAg u chorych dializowanych w 1998 roku wynosiła 12,3%, a w 1999 10,7%. Ponad połowa HBsAg-seropozytywnych pacjentów ma dodatni HBeAg świadczący o aktywnej replikacji HBV. Szansa spontanicznej eliminacji HBV u pacjenta dializowanego wynosi około 50% (30–70%). Przejście zakażenia HBV w stan przewlekły jest głównie związane z upośledzoną odpornością komórkową gospodarza.

Brak fazy ostrej zakażenia, rozwój przewlekłego wzw (około 30%), skąpoobjawowy przebieg kliniczny, miernie podwyższona aktywność transaminaz, powolna progresja choroby wątroby (u większości chorych zmiany w biopsji łagodne) są charakterystyczne dla przebiegu zakażeń HBV u chorych dializowanych. Marskość rozwija się u około 20% pacjentów. Łagodny i powolny przebieg choroby wątroby sprawia, że śmiertelność na dializach chorych zakażonych HBV i nie zakażonych jest porównywalna [1,2]. W zwalczaniu infekcji HBV w stacjach dializ podstawową rolę odgrywa profilaktyka. Ze względu na obniżoną odporność zaleca się szczepienie przeciw wzw B podwójną dawką szczepionki rekombinowanej (40 μg) w schemacie 0, 1, 2, 6 miesięcy. Miano przeciwciał anty-HBs powinno wynosić powyżej 100 IU/L, należy sprawdzać je co 6 miesięcy i ewentualnie przy spadku poniżej poziomu ochronnego doszczepiać. Pacjenci z obecnymi anty-HBs i/lub anty-HBc (przechorowali wzw B) nie wymagają szczepienia. W sytuacjach dużego ryzyka zakażenia HBV można choremu z ujemnymi przeciwciałami anty-HBs podać immunoglobulinę anty-HBV. Należy pamiętać, że pacjenci z chorobami nerek mają znacznie większą szansę wytworzenia przeciwciał anty-HBs przed okresem dializoterapii i schyłkowej niewydolności nerek, stąd najlepiej rozpoczynać szczepienia zaraz po rozpoznaniu nefropatii. W ośrodkach dializ zalecane jest wyodrębnienie stanowiska lub sali HBsAg (+). U chorych HBsAg-seronegatywnych wskazane jest oznaczanie markerów wirusologicznych co 3 miesiące.

Zakażenie HCV u chorych dializowanych

Obecnie głównym problemem stacji dializ są zakażenia HCV. Częstość infekcji HCV oceniana obecnością przeciwciał anty-HCV w surowicy (testy przesiewowe III generacji) wynosi w różnych populacjach od 8% do 50%, w tym 52–93% anty-HCV-seropozytywnych biorców jest HCV-RNA dodatnich. Natomiast 2,5–12% anty-HCV-seronegatywnych dializowanych chorych jest HCV RNA-dodatnich, czyli wykazuje aktywną replikację wirusa. Ta grupa niema serologicznie, nie wykrywana w badaniach przesiewowych, w których oznacza się jedynie anty-HCV, stanowi potencjalne źródło zakażenia. Dlatego obecnie u wszystkich chorych dializowanych zaleca się oznaczanie HCV RNA raz w roku. W Polsce odsetek chorych hemodializowanych anty-HCV seropozytywnych wynosił w 1998 roku 33% i wykazuje tendencję malejącą. W krajach Europy wynosi średnio 18%. Źródłem zakażenia HCV w stacjach dializ w przeszłości była przetaczana krew, obecnie badania krwiodawców (aktualnie ryzyko zakażenia wynosi 1/100 tys. jednostek krwi) oraz wprowadzenie rekombinowanej erytropoetyny ograniczyło tę drogę przenoszenia infekcji. Technika

zabiegu hemodializy sprzyja częstym kontaktom z wynaczynioną krwią, stąd zakażenie HCV w ośrodkach dializ przenoszone jest krzyżowo, jako zakażenie wewnątrzszpitalne. Czynnikami ryzyka infekcji HCV u pacjentów dializowanych są: liczba przetoczonych jednostek krwi, czas leczenia dializami – ryzyko wzrasta o 10% z każdym rokiem, rodzaj dializy – ryzyko jest sześciokrotnie większe przy leczeniu hemodializami w porównaniu z dializą otrzewnową, częstość zakażenia HCV w danym ośrodku – ponieważ infekcja HCV szerzy się drogą kontaktu i przenoszona jest przez personel i pacjentów za pośrednictwem rękawiczek i skażonych powierzchni, przebyte przeszczepienie nerki, częstość dożylnych wstrzyknięć leków. W danym ośrodku dializ zakażenie szerzy się na skutek nie przestrzegania ogólnych zasad sanitarno-epidemiologicznych, takich jak mycie rąk, zmiana rękawiczek, mycie i dezynfekcja sprzętu, podawanie heparyny z oddzielnej strzykawki, ograniczenie kontaktów fizycznych pacjentów. Źródłem zakażenia jest aparatura, błony dializacyjne, ultrafiltrat. HCV przechodzi tylko przez uszkodzone błony dializacyjne. Natomiast reutylizacja dializatorów nie zwiększa ryzyka zakażenia HCV [3].

Ponieważ brak jest możliwości immunizacji biernej i czynnej przeciwko HCV, najważniejsze postępowanie w profilaktyce, to przestrzeganie ogólnych zasad sanitarno-epidemiologicznych, takich jak mycie rąk przed badaniem pacjenta, zmiana rękawiczek po każdym kontakcie z pacjentem i aparaturą, dezynfekcja aparatury po każdym zabiegu hemodializy, dezynfekcja wszystkich wspólnie używanych przez chorych przedmiotów (łóżka, stoliki, szafki, podłogi, toalety). Jedną z metod zapobiegania szerzenia się HCV w ośrodkach dializ jest izolacja zakażonych pacjentów w postaci wydzielenia sal HCV(+) lub stanowisk HCV(+). Nie wszyscy są zwolennikami takiej metody, podkreśla się możliwość zakażenia pacjentów HCV(+) innymi szczepami wirusa HCV, jak również należy pamiętać, że spory odsetek anty-HCV seronegatywnych chorych wykazuje aktywną replikację wirusa HCV (dodatni HCV RNA), a więc są oni zakaźni. Dlatego każdego pacjenta należy traktować jako potencjalnie zakaźnego i przede wszystkim przestrzegać reżimu sanitarnego. W USA CDC (Center of Disease Control) nie zaleca izolacji zakażonych chorych, również doświadczenie autorów belgijskich wykazuje, że wyodrębnianie stanowisk nie jest konieczne [4]. Należy jednak pamiętać, że w USA częstość zakażenia HCV w ośrodkach dializ jest niska. W Polsce zalecenia Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii obejmują wyodrębnienie stanowiska anty-HCV(+) i/lub HCV RNA (+), w razie możliwości wydzielenie oddzielnej sali dializacyjnej. Reutylizacja dializatorów dopuszczalna jest wyłącznie automatyczna na wyodrębnionym stanowisku [5].

Przebieg wzw C u chorych dializowanych cechuje niski poziom wiremii, długie okno serologiczne (do 12 miesięcy), miernie podwyższona aktywność ALT. Przebieg kliniczny jest skąpoobjawowy, jednak cechy przewlekłego wzw rozwija 18–80% chorych. Nie stwierdza się korelacji kliniczno-histopatologicznej, stąd należy opierać się nie na wynikach badań biochemicznych, ale patomorfologicznych. Zakażenie HCV zwiększa ryzyko zgonu pacjentów dializowanych w porównaniu z HCV-negatywnymi. [6].

HCV może także wywoływać schorzenia immunologiczne o lokalizacji pozawątrobowej takie jak krioglobulinemia mieszana samoistna, kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół Sjögrena, liszaj płaski, porfiria późna skórna, zapalenie tarczycy, często stwierdza się krążące autoprzeciwciała. [7]

Leczenie zakażeń HBV i HCV u chorych dializowanych

Przewlekłe wzw B lub C potwierdzone badaniem histopatologicznym z aktywną repikacją wirusa (dodatni HBeAg, HBV DNA, wysoka aktywność polimerazy HBV DNA lub dodatni HCV RNA) jest wskazaniem do leczenia interferonem-α. W pierwszej kolejności do leczenia IFN-α powinni być kwalifikowani chorzy zgłoszeni do przeszczepu nerki, w dalszej kolejności wszyscy chorzy leczeni nerkozastępczo. W przypadku HBV Krajowy Zespół Konsultanta zaleca leczenie w przypadku:

- HBsAg (+) i HBeAg (+) w biopsji przewlekłe zmiany zapalne
- HBsAg (+) i anty-HBe (+) w biopsji duża aktywność zmian zapalnych
- HBsAg (+) i anty-HBe (+), prawidłowa ALT, w biopsji niewielkie zmiany zapalne bez włóknienia (tylko kwalifikowanych do przeszczepienia) [5].

W terapii wzw B stosuje się 3 MU 3 razy w tygodniu (po każdej HD) przez 6–12 miesięcy. Oczekiwany efekt to normalizacja aktywności ALT, eliminacja HBeAg (serokonwersja do anty-HBe) i HBV DNA z surowicy, poprawa obrazu histopatologicznego. Lekiem z grupy analogów nukleozydowych hamującym replikację HBV jest lamiwudyna (3TC rejestracja w zakażeniu HIV – Zeffix rejestracja w HBV, Glaxo Wellcome). Lamiwudyna stosowana jest w postaci doustnej, w dawce 100 mg na dobę. Jest dobrze tolerowana i nie obserwuje się zazwyczaj objawów ubocznych. W badaniach klinicznych III fazy serokonwersję do anty-HBe uzyskano u około 20% leczonych, wydaje się, że odsetek ten wzrasta w miarę wydłużania czasu terapii. Odstawienie lamiwudyny często powoduje jednak nawrót replikacji HBV, dlatego coraz częściej zaleca się jej stosowanie dłuższe niż 6 miesięcy. Rozważyć można także leczenie skojarzone IFN-α z lamiwudyną. W zaawansowanej niewydolności nerek i chorych dializowanych należy redukować dawkę lamiwudyny. W Instytucie Transplantologii pacjenci otrzymywali początkowo 75 mg codziennie, a następnie po uzyskaniu normalizacji ALT, 75 mg trzy razy w tygodniu, po każdym zabiegu hemodializy.

W świetle obecnych poglądów chorych dializowanych z wzw HCV należy leczyć IFN-alfa (zalecenia *International Consensus Conference on Hepatitis C,* Paryż 1999). Polecana dawka to 3 MU po każdej HD 3 razy w tygodniu przez 6–12 miesięcy. Stosowanie ribawiryny, analogu nukleozydowego zalecanego do skojarzonego leczenia z IFN-α, jest ograniczone u chorych hemodializowanych ze względu na duże ryzyko hemolizy. Celem leczenia IFN-α jest eliminacja HCV RNA, co za tym idzie normalizacja ALT i poprawa obrazu hist-pat. Eliminacja HCV RNA zapobiega rozwojowi pierwotnego

raka wątroby (HCC) oraz likwiduje źródło zakażenia. IFN-α jest także skuteczny w leczeniu pozawątrobowych objawów zakażenia HCV, takich jak krioglobulinemia. U chorych dializowanych stwierdza się wysoką skuteczność IFN-α w leczeniu HCV ze względu na niski poziom wiremii, a z drugiej strony wysoką aktywność IFN-α, ponieważ jest on dodatkowo aktywowany przez błony dializacyjne, a jednocześnie z powodu niewydolności nerek o 50% wolniej unieczynniany, przez co obserwuje się większe pole pod krzywą tego leku. U dializowanych istnieje duża szansa eliminacji HCV RNA w około 50% [8–10]. W Polsce Zespół Konsultanta Medycznego w pierwszej kolejności zaleca leczenie INF-α chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki. Brak jest danych mówiących o tym, czy uzyskana trwała odpowiedź na leczenie IFN-α, utrzymuje się także po przeszczepieniu i włączeniu immunosupresji.

Zakażenie HBV i HCV u biorców alloprzeszczepu nerkowego

U biorców nerki allogenicznej leki immunosupresyjne stosowane w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucania blokują najważniejszy etap obrony przeciwwirusowej jakim jest odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T zależna od układu HLA. Sprzyja to reaktywacji zakażeń latentnych, wzmożonej replikacji wirusów, uogólnianiu się infekcji i zaostrza przebieg kliniczny. U biorców przeszczepu HBsAg-seropozytywnych może nastąpić reaktywacja HBV i u pacjenta pojawia się HBeAg, HBV DNA. Nasilona replikacja HBV jest wyrazem upośledzonej aktywności przeciwwirusowej układu immunologicznego oraz bezpośredniego wpływu glikokortykosteroidów na jego replikację. Tur Kaspa i wsp. stwierdzili, że genom HBV zawiera zależną od glikokortykosteroidów sekwencję GRE, która służy jako sygnał dla zwiększonej aktywności tzw. elementu wzmacniającego HBV (sekwencje promotorowe) [11]. Inne leki immunosupresyjne wpływają jedynie pośrednio na replikację HBV i HCV poprzez hamowanie funkcji limfocytów T. Pomiary ilościowe HCV RNA u biorców przeszczepów wykazują po transplantacji 10–30 krotny wzrost w porównaniu z okresem przed zabiegiem. Nasilona replikacja wirusów prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby, marskości i pierwotnego raka wątroby. Efekty pośrednie zakażenia wirusowego to ryzyko oportunistycznych infekcji, rozwój nowotworów, udział w patogenezie uszkodzenia przeszczepu.

Ośrodki transplantacyjne stosują indywidualne zasady kwalifikacji zakażonych biorców do zabiegu przeszczepienia nerki. Zazwyczaj pacjenci HBsAg lub anty-HCV – seropozytywni są kwalifikowani do zabiegu przeszczepienia nerki przy prawidłowej aktywności ALT. Chorzy z hypertransaminazemią i replikacją HBV lub HCV powinni mieć wykonaną biopsję wątroby i otrzymać leczenie IFN-α w czasie dializoterapii. Pacjenci zakażeni dwoma wirusami (HBV i HCV) ze względu na ciężki przebieg kliniczny i złe rokowanie po transplantacji powinni w każdym przypadku mieć wykonaną biopsję, a ich kwalifikacja do przeszczepienia musi być ostrożna i wnikliwa. Marskość trwale dyskwalifikuje do zabiegu przeszczepienia nerki, można rozważyć jednoczasowe przeszczepienie wątroby i nerki.

Częstość występowania infekcji HBV i HCV u biorców przeszczepu ma ścisły związek z częstością zakażenia pacjentów dializowanych. Dla HCV w zależności od badanych populacji wynosi 6–64% anty-HCV(+), z czego 75–100% jest HCV RNA dodatnia. Ze względu na upośledzoną produkcję przeciwciał dość liczna jest grupa biorców HCV RNA-dodatnich nie wytwarzających anty-HCV (do 18%). Poza okresem dializoterapii dodatkowym źródłem zakażenia HBV lub HCV może być przeszczepiony narząd. Oznaczanie wirusów HBV, HCV, HIV, CMV należy do rutynowych badań potencjalnego dawcy. W zasadzie nie powinno się pobierać do przeszczepienia zakażonych narządów, jednakże niedobór ich spowodował, że niektóre ośrodki akceptują organy pobrane od zakażonego dawcy. Dopuszczalne jest przeszczepienie nerki od HBsAg-pozytywnego dawcy do seropozytywnego biorcy lub biorcy poddanego biernej i czynnej immunizacji, jeśli pozwalają na to lokalne przepisy prawne, a pacjent wyraża zgodę. W przypadku HCV-pozytywnego dawcy można wykonać zabieg przeszczepienia nerki u HCV-RNA dodatniego biorcy.

Jak wspomniano stosowane leczenie immunosupresyjne nasila replikację wirusów co często prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby i marskości. U biorców przeszczepów praktycznie nie obserwuje się spontanicznej eliminacji HBV czy HCV. Przebieg kliniczny jest skąpo objawowy, aktywność ALT miernie podwyższona. Choroba wątroby postępuje mimo niewielkich objawów klinicznych. Cechy przewlekłego zapalenia wątroby rozwija 11–60% zakażonych HCV i 13–88% zakażonych HBV biorców. Wyniki badań biochemicznych i przebieg kliniczny nie odzwierciedlają obrazu patomorfologicznego, dlatego dla pełnej diagnostyki i rokowania konieczna jest biopsja wątroby. Procesy martwicy i zapalenia u osób leczonych immunosupresyjnie mimo wysokiej replikacji wirusów są mało aktywne, postępuje natomiast włóknienie [12,13].

Współzakażenie HBV i HCV u biorców przeszczepu cechuje się replikacją obu wirusów, ciężkim przebiegiem klinicznym i szybką progresją do marskości. [14] Superinfekcja HDV pogarsza dotychczas łagodny przebieg zakażenia HBV. W różnicowaniu przyczyny uszkodzenia wątroby należy uwzględnić zakażenia wirusami *Herpes*: *Cytomegalii, Epsteina-Barr, Herpes simplex, Varicella-zoster,* które wywołują ostre wzw będące jednym z objawów infekcji ogólnoustrojowej. Zakażenia te nie przechodzą w postać przewlekłą, a zastosowanie acyklowiru lub gancyklowiru w większości przypadków daje szybką remisję. Supreinfekcja CMV, EBV, HSV może się nakładać na przewlekłe wzw B lub C i powodować przejściowe pogorszenie dotychczas stabilnej funkcji wątroby. Lekami potencjalnie hepatotoksycznymi są azatiopryna i cyklosporyna, nie wykazuje tych cech mykofenolan mofetilu.

Wpływ zakażeń HBV i HCV na losy biorców i czynność przeszczepu nerkowego

Doniesienia o wpływie zakażeń HBV i HCV na losy biorców i czynność alloprzeszczepu nerkowego są kontrowersyjne. Uważa się powszechnie, że u pacjentów zakażonych HBV po przeszczepieniu istnieje większe ryzy-

ko rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby i późnych zgonów niż w czasie dializoterapii. Przewlekłe wzw B opisywano u 39% biorców w drugiej dekadzie po transplantacji, śmiertelność wśród zakażonych HBV pacjentów po 10 latach sięga 54% [15]. Przyczyną zgonów jest marskość, infekcje, choroby układu krążenia. Inni autorzy, tacy jak Pol i wsp. oraz Ranijan i wsp. w 10-letnich badaniach prospektywnych nie wykazali różnic w przeżyciu biorców HBsAg dodatnich i ujemnych [16,17]. Fornairon i wsp. spostrzegając biorców przez 10 lat stwierdził u 50% utrzymującą się replikację HBV, w 85% pogorszenie obrazu hist-pat po 5 latach, a u 28% marskość, która była główną przyczyną zgonów HBsAg-seropozytywnych biorców [18]. Mimo to przeżycie pacjentów było porównywalne z grupą seronegatywną, a przeżycie przeszczepu istotnie dłuższe. Rozbieżności mogą wynikać z odmienności badanych populacji, schematów immunospresji, kryteriów i metod diagnostycznych. Wyniki większości odległych obserwacji wykazują, że zakażenie HBV nie zmienia czasu przeżycia alloprzeszczepu nerkowego. Doniesienia lat 90-tych zdominowane są badaniami nad wirusem HCV. Większość 5-letnich obserwacji nie wykazywała różnic w przeżyciu biorców HCV-seronegatywnych i seropozytywnych. Obserwacje 10-letnie wykazują gorsze przeżycie biorców i przeszczepów HCV-seropozytywnych. Gentil i wsp. stwierdził krótsze przeżycie biorców z powodu zgonów sercowo-naczyniowych [19], a Legendre i wsp. z powodu niewydolności wątroby i posocznicy [20]. Sandrini i wsp. wykonując w ciągu 10 lat biopsje wątroby stwierdził progresję zmian hist-pat, ale powolną i łagodną, żaden pacjent po 10 latach nie miał marskości, a przeżycie wynosiło 91% [21]. Younossi i wsp. oceniając biorców z czynnym ponad 20 lat przeszczepem nerkowym stwierdził wysoki poziom replikacji wirusów u 88% zakażonych, w 20% rozwój marskości wątroby oraz wyższą śmiertelność zakażonych biorców z powodu chorób układu krążenia [22]. Natomiast Berthoux i wsp. na materiale prawie 400 biorców nie stwierdził różnic w przeżyciu biorców i przeszczepów seronegatywnych i seropozytywnych [23].

HCV może wywoływać u biorców przewlekłe kłębuszkowe zapalenie w nerce przeszczepionej (postać mezangiokapilarna), które wpływa na gorsze przeżycie przeszczepu lub krioglobulinemię [13].

Leczenie zakażeń HBV i HCV u biorców alloprzeszczepu nerkowego

Leczenie wzw B lub C u biorców alloprzeszczepu obejmuje zmniejszenie immunosupresji, między innymi w celu obniżenia replikacji wirusów. Przyjętym postępowaniem jest odstawienie azatiopryny, zmniejszenie dawki cyklosporyny i glikokortykosteroidów, autorzy francuscy stosują monoterapię cyklosporyną. Nie należy stosować indukcji przeciwciałami (ATG, ALG, OKT3). Podejmowane są także próby leczenia IFN-α biorców przeszczepu nerki lub wątroby. Jednak jego immunomodulacyjny mechanizm działania stwarza ryzyko rozwoju procesu ostrego odrzucania przeszczepu, stąd nie jest on polecany w transplantologii klinicznej poza przypadkami FCH (*fibrosing cholestatic hepatitis*). Leczenie IFN-α biorców przeszczepu jest mało skuteczne, odpowiedź biochemiczną uzyskiwano u 40–80% chorych, u prawie wszystkich nie obserwowano eliminacji HCV RNA lub nawrót replikacji po zakończeniu leczenia. Do przyczyn nieskuteczności leczenia zalicza się wysoką wiremię, genotyp 1b, długi czas zakażenia, upośledzoną funkcję limfocytów T. Poza procesem ostrego odrzucania stwierdzono upośledzenie funkcji nerki w przebiegu tubulopatii i/lub glomerulopatii (w 15–64%) [24,25].

Doświadczenia własne Instytutu Transplantologii wykazują, że IFN-α wywiera korzystny wpływ na przebieg wzw typu B jak również C, nie jest natomiast skuteczny w podwójnym zakażeniu HBV i HCV. U biorców ze stabilną czynnością nerki allogenicznej nie zwiększa ryzyka wystąpienia procesu odrzucania przeszczepu [26].

Sporadyczne są doniesienia o stosowaniu ribawiryny w skojarzeniu z IFN-α. Roasting proponuje skojarzenie ribawiryny z małymi dawkami IFN-α rzędu 1 MU trzy razy w tygodniu. Dyskusyjne jest stosowanie samej ribawiryny w zakażeniu HCV u biorców nerki. Wstępne wyniki stosowania jej u biorców wątroby podkreślają brak wpływu leku na replikację HCV, ale obserwuje się poprawę obrazu hist-pat wyrażającą się zmniejszeniem odczynu zapalnego [27]. Wydaje się, że również u biorców nerki można podjąć takie badania, a za kryterium skuteczności przyjąć obraz hist-pat. Jak dotychczas niedostępne jest skuteczne i bezpieczne leczenie wzw C u biorców alloprzeszczepu nerkowego. Obecnie w leczeniu wzw B stosowana jest z dobrym skutkiem u biorców przeszczepu nerkowego lamiwudyna (Zeffix, Glaxo Wellcome). Pierwsze doniesienia na materiale nielicznych chorych po transplantacji nerki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo lamiwudiny w leczeniu przewlekłego wzw B [28,29]. Również doświadczenia własne IT na materiale 28 leczonych biorców potwierdzają skuteczność lamiwudyny w hamowaniu replikacji HBV i poprawie czynności wątroby. Odstawienie lamiwudiny często powoduje nawrót replikacji HBV, co sugeruje konieczność przewlekłego jej stosowania. Lek jest dobrze tolerowany, nie wpływa on także na czynność alloprzeszczepu nerkowego [30]. Inne możliwości leczenia wzw B to IFN-α w połączeniu z lamiwudiną, famciclovir. Zbyt mało jest informacji, które pozwoliłyby zalecać rutynowo profilaktyczne stosowanie lamiwudyny u HBV–pozytywnych biorców od momentu transplantacji. Przewlekłe stosowanie lamiwudyny jest obarczone ryzykiem oporności na skutek mutacji w regionie YMDD.

Kwalifikacja zakażonych HBV lub HCV chorych do zabiegu przeszczepienia nerki

Otwartym pozostaje pytanie, czy w związku z możliwością zaostrzenia choroby wątroby należy wykonywać zabiegi przeszczepienia nerki u zakażonych pacjentów? Ze względu na powolną progresję choroby wątroby, zwłaszcza w zakażeniu HCV większość ośrodków transplantacyjnych wykonuje zabiegi przeszczepienia nerki u zakażonych biorców. Dodatkowym argumentem dla takiego postępowania są doniesienia, że HCV-seropozytywni chorzy wykazują dłuższe przeżycie po transplanta-

cji w porównaniu z chorymi HCV-dodatnimi, którzy są leczeni hemodializami w oczekiwaniu na przeszczepienie nerki [31,32]. Glicklich i wsp. wykazali podobny obraz hist-pat bioptatów wątroby pacjentów z przewlekłym wzw C w grupie po transplantacji nerki w porównaniu z leczonymi hemodializami [33]. Opublikowane w NDT w 2000 roku [34] wytyczne opracowanych wspólnie przez zespół ekspertów ERA (European Renal Association) i ESOT (European Society for Organ Transplantation) podkreślają, że pacjenci HBsAg-pozytywni mają po transplantacji zwiększone ryzyko późnego zgonu, stąd powinni być o tym poinformowani. Chorzy z aktywną replikacją i podwyższoną aktywnością transaminaz mają wskazania do biopsji wątroby i do leczenia IFN-α i/lub lamiwudyną. Jeżeli leczenie było nieskuteczne kwalifikacja do transplantacji powinna być bardzo ostrożna i omówiona z chorym. Wszyscy HCV-pozytywni chorzy mogą być zakwalifikowani do transplantacji, ponieważ nie pogarsza to ich rokowania w porównaniu z dializoterapią. Pacjenci z hipertransaminezemią mają wskazania do biopsji wątroby i leczenia IFN-α, nie oznacza to dyskwalifikacji do przeszczepienia. Chory pozostaje na liście oczekujących, a lek należy odstawić w momencie transplantacji. Nieskuteczność terapii nie oznacza dyskwalifikacji do transplantacji, pacjent po wnikliwych rozważaniach może pozostać na liście oczekujących na przeszczep nerki.

Podsumowanie

Reasumując zjawiskiem korzystnym jest zmniejszająca się liczba zakażeń HBV i HCV w ośrodkach dializ, a więc i w ośrodkach transplantacyjnych. W świetle obecnych poglądów aktywne zapalenie wątroby typu B lub C powinno być leczone w okresie dializoterapii IFN-α. Chorzy zakażeni HBV lub HCV bez cech biochemicznych uszkodzenia komórki wątrobowej są kwalifikowani do zbiegu przeszczepienia nerki. Biorcy przeszczepu z zapaleniem wątroby mają wskazania do zmniejszenia immunosupresji i ewentualnie leczenia analogami nukleozydowymi.

Piśmiennictwo:

1. Martin P, Friedman L: Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. Kidney Int, 1995; 47: 1231-1241
2. Huang C: Hepatitis in patients with end-stage renal disease. J Gastroenterol Hepatol, 1997; 12: S236-S241
3. Pereira JB, Levey A: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. Kidney Int, 1997; 981-999
4. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou, and the Universitaires Cliniques st-Luc Collaborative Group: Universal precutions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of Belgian multicentre study. Kidney Int, 1998; 53: 1022-1025
5. Czekalski S, Cianciara J, Gładysz A et al: Zalecenia postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami zapalenia wątroby typu B c u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Nefrologia i Dializoterapia Polska, 1999; 3: 261-264
6. Stehman-Breen C, Emerson S, Gretch D, Johnson R: Risk of death among chronic dialysis patients infcted with hepatitis C virus. Am J Kidney Dis, 1998; 32: 629-634
7. Zignego L, Brechot C: Extrahepatic manifestations of HCV infection; facts and controversies. J Hepatol, 1999; 31: 369-376
8. Pol S, Thiers V, Carnot F et al: Effectiveness and tolerance of interferon-a2b in treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 1996; 11: 58-61
9. Izopet J, Rostaing L, Moussion F et al: High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-α therapy. J Inf Dis, 1997; 176: 1614-1617
10. Rao K, Kasiske B, Anderson W: Variability in morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negativerenal transplant recipients. Transplantation, 1991; 51: 391--399
11. Tur Kaspa R, burk R D, Shaul Y, Shafritz DA: Hepatitis B virus dNA contains a glucocorticoid-responsive element. Proc Natl Acad Sci USA, 1986; 83: 1627
12. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al: Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplant outcome. Hepatology, 1999; 29: 257-263
13. Morales JM: Hepatitis C virus infection and renal transplantation. Transplant Proc, 1999; 31: 2221-2224
14. Zylberberg H, Landau A, Carnot F et al: Impact of coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus in renal transplantation. Trans Proc, 1998; 30: 2820-2822
15. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL et al: Pharmacokinetics of áIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. J Am Soc Nephrol, 1998; 9: 2344-2348
16. Pol S, Debure C, Degott C et al: Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. Lancet, 1990; 335: 878
17. Ranijan D, Burke G, Esquenazi V et al: Factors affecting the ten year outcome of human renal allografts. The effect of viral infection. Transplantation, 1991; 51: 113
18. Fornairon S, pol S, Legendre C et al: The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. Transplantation, 1996; 61: 542
19. Gentil M, Rocha J, Rodriguez-Algarra G et al: Impaired transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant, 1999; 14: 2455-2460
20. Legendre Ch, Garrigue V, Bihan C et al: Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. Transplantation, 1998; 65: 667-670
21. Sandrini S, Chiappini R, Setti G et al: Hepatitis C virus infection after transplantation: prevalence and course of morphologic lesions. Transplant Proc, 1998; 30: 2100-2101
22. Younossi Z, Braun W, Protiva D et al: Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. Transplantation, 1999; 67: 272-275
23. Berthoux F, Berthoux P, Mosnier JM et al: Systemic evaluation of liver disease in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients: clinical and pathological study. Nephrol Dial Transplant, 2000; 15(supl. 8): 74--76
24. Magnone M, Hollej J, Shapiro R et al: Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. Transplantation, 1995; 59: 1070
25. Rostaing L, Izopet J, Baron E et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. Transplantation, 1995; 59: 1426
26. Durlik M, Gaciong Z, Rowińska D et al: Long term results of treatment of chronic hepatitis B, C, D with interferon-(in renal allograft recipients. Transplant Int, 1998; 11: 135-139
27. Rostaing L: Treatment of hepatitis C virus infection after renal transplantation; new insights. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(supl. 8): 74-76

28. Rostaing L, Henry S, Cisterne JM et al: Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. Transplantation, 1997; 64: 1624-1627
29. Yung Y, Lee YS, Yang WS et al: Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. Transplantation, 1998; 66: 733-737
30. Lewandowska D, Durlik M, Kukuła K et al: Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal allograft recipients. Transplant Proc, 2000; 32: 1369-1370
31. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot B et al and The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group: Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. Kidney Int, 1998; 53: 1374-1381
32. Knoll G, Tankersley M, Lee JJ et al: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease parients. Am J Kidney Dis, 1997; 29: 608-614
33. Glicklich D, Swan N, Thung N et al: Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C dialysis patients and renal transplant recipients. Am J Gastroenterology, 1999; 94: 159-163
34. European best practice guidelines for renal transplantation- endorsed by the European renal Assoociation (EDTA-ERA) and the European Society for Organ Transplantation (ESOT)- Nephrology Dial Transplant, 2000; 15(supl. 7)

Możliwości zwiększenia dostępności optymalnych schematów leczenia przewlekłego zapalenia wątroby C

Andrzej Gładysz, Małgorzata Inglot

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu

Przewlekłe zapalenie wątroby (p.w.z.w.) spowodowane zakażeniem HCV jest obecnie w skali świata najważniejszą zakaźną chorobą wątroby. W Polsce zakażenie HCV występuje u ok. 1,5% populacji, a w najbardziej narażonych grupach zdarza się znacznie częściej (u ok. 75% dożylnych narkomanów, 35–60% dializowanych).

Standardy leczenia p.w.z.w. typu C

Stosowane rutynowo od 1998 roku leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferonem alfa podawanym 3 razy w tygodniu przez 12 miesięcy okazało się być mało skuteczne. U większości tak leczonych chorych już w trakcie leczenia albo tuż po jego zakończeniu stwierdzano powrót replikacji wirusa i aktywizację biochemiczną procesu zapalnego. Obecnie nie ma już wątpliwości, że monoterapia interferonem alfa może dawać trwały efekt leczniczy zaledwie u 4–10% pacjentów. Stało się to powodem poszukiwania nowych, bardziej skutecznych form terapii. Duże nadzieje klinicystów wzbudziła terapia kombinowana – łączne podawanie interferonu alfa i ribawiryny. Dołączenie ribawiryny – analogu guanozyny, leku, który hamuje replikację wirusów m.in. wirusa grypy, zwiększyło skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby C do ok. 40%. Mechanizm uzyskiwania znacznie lepszych efektów leczenia w wyniku działania ribawiryny podawanej łącznie z interferonem alfa nie jest do końca poznany. Wiadomo, że monoterapia ribawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby C nie jest skuteczna – po przerwaniu leczenia dochodzi do nawrotu replikacji HCV. Wykazano natomiast, że ribawiryna w połączeniu z interferonem alfa nasila prozapalną odpowiedź limfocytów Th1 hamując równocześnie odpowiedź Th2 (switch Th1/Th2), co wyraża się zwiększonym stężeniem określonych cytokin – m.in. Il-2, IFN gamma. Zjawisko to sprzyja eliminacji HCV.

W polskich warunkach poważnym problemem ograniczającym możliwość szerokiego stosowania terapii kombinowanej jest jej wysoka cena sięgająca aktualnie 70.000 PLN. Tak wysoka cena powoduje, że refundacja kosztów leczenia nie jest pełna i wielu pacjentów mimo pełnych wskazań klinicznych pozostaje bez leczenia. Od 1999 roku zarejestrowany jest w Polsce preparat zawierający interferon alfa-2b i ribawirynę, jednak poważną bariera w szerokim jego stosowaniu jest wspomniana wyżej cena.

Badania kliniczne

Prowadzone w wybranych ośrodkach, zajmujących się leczeniem pacjentów zakażonych HCV, badania kliniczne stanowią w tych warunkach często jedyną możliwość pozyskania drogich, nie refundowanych leków. Szczególną formą badań klinicznych są badania tzw. rozszerzonego dostępu do leku (ang. EAP – *Expanded Access Program*). Badania takie prowadzone szeroko na całym świecie umożliwiają dostęp do leków, których skuteczność kliniczna została już w pełni potwierdzona, natomiast nie doszło jeszcze do zakończenia formalnych procedur, umożliwiających zarejestrowanie preparatu w danym kraju. Najczęściej leki te przeszły już II lub III fazę badań klinicznych, zaś w badaniu typu EAP ocenia się głównie bezpieczeństwo i tolerancję ich stosowania.

W maju 2000 roku 85 pacjentów z 7 polskich ośrodków (Tabela 1) rozpoczęło w ramach badania klinicznego M 23153 pt. „Badanie bezpieczeństwa i tolerancji rybawiryny w połączeniu z interferonem alfa-2a u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C", prowadzonego na zlecenie firmy Roche, leczenie interferonem alfa-2a (Roferon®-A) i ribawiryną (Ro-209963). Celem tego badania typu EAP jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji ribawiryny w połączeniu z interferonem alfa 2a - Roferonem. Badanie to jest kontynuowane. Jak dotąd

Tabela 1. Liczba pacjentów uczestniczących w programie M23153.

Ośrodek	Liczba pacjentów
Łódź	6N, 4R
Szczecin	8N, 0R
Wrocław	8N, 4R
Gdańsk	11N
Poznań	4N
Warszawa	28N, 2R
Łącznie	**75**

N (naive) – pacjent leczony po raz pierwszy,
R (relapser) – pacjent leczony po raz kolejny

Tabela 2. Liczba pacjentów uczestniczących w programie BV 16209.

Ośrodek	Liczba pacjentów
Wrocław	8
Warszawa[1]	9
Warszawa[2]	4
Kraków	3
Kielce	10
Bydgoszcz	10
Łódź	4
Łącznie	**48**

Tabela 3. Liczba pacjentów uczestniczących w programie BV 16209 w poszczególnych krajach, liczba działań niepożądanych.

Ośrodek	Liczba pacjentów	SAE	AE
Austria	17		1
Brazylia	48		1
Szwajcaria	33		
Czechy	31		1
Hiszpania	55		4
Łotwa	12		
Nowa Zelandia	29	1	12
Polska	48		

SAE (serious adverse event) – poważne działanie niepożądane
AE (adverse event) – działanie niepożądane

u 3 pacjentów przerwano leczenie z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych (niedokrwistość).

Inne badanie, w którym pacjenci również leczeni są interferonem alfa-2a i ribawiryną to tzw. badanie badacza IR 002 „Badanie bezpieczeństwa i tolerancji rybawiryny w połączeniu z interferonem alfa-2a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C". Celem tego badania jest również ocena bezpieczeństwa i tolerancji ribawiryny w połączeniu z interferonem alfa-2a, przy czym preparat badany to Ribavirin Meduna®, produkowany w Niemczech. W badaniu tym docelowo ma być leczonych 200 pacjentów w 10 ośrodkach. Jak dotąd terapia jest prowadzona u 10 chorych w Łodzi, 30 w Warszawie i u 10 w Białymstoku. W pozostałych 7 ośrodkach rekrutacja pacjentów nastąpi w ciągu najbliższych trzech miesięcy.

Poszukiwania, nowych jeszcze bardziej skutecznych metod leczenia przewlekłego zapalenia wątroby C zaowocowały uzyskaniem zmodyfikowanej postaci interferonu alfa o znacznie bardziej korzystnych właściwościach farmakokinetycznych. Jest nim pegylowany interferon (PEG IFN), uzyskany przez połączenie interferonu alfa z glikolem polietylenowym. Charakteryzuje się lepszym wchłanianiem, dystrybucją i dłuższym klirensem z ustroju, co zapewnia utrzymywanie się stężenia terapeutycznego przez ponad 160 godzin. Daje to możliwość podawania leku 1 raz w tygodniu. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych potwierdzają znacznie wyższą skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby interferonem pegylowanym o dużej masie cząsteczkowej w porównaniu z dotychczas stosowaną formą leku. W badaniu przeprowadzonym przez Trepo i wsp. wykazano w dużej grupie 1219 chorych, że pegylowany interferon alfa-2b (Pegintron) daje dobry efekt leczenia u 23% chorych, podczas gdy terapia interferonem alfa-2b tylko u 12%. Lepsze od przytoczonych wyniki uzyskano stosując monoterapię pegylowanym interferonem alfa-2a (Pegasys®) – dobry wynik leczenia osiągnięto u 39% pacjentów (Zuezem i wsp.). Tak więc wyniki monoterapii pegylowaną formą interferonów są zbliżone do efektów terapii kombinowanej interferonem alfa i ribawiryną. Dołączenie zaś pegylowanego interferonu do ribawiryny wydaje się być tym schematem leczenia, którego skuteczność okaże się najlepsza i który już w najbliższej przyszłości stanie się nowym standardem w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby C.

Dzięki nowemu badaniu klinicznemu typu rozszerzonego dostępu do leku (EAP) polscy pacjenci uzyskali w ostatnich miesiącach możliwość stosowania tej najbardziej nowoczesnej formy terapii. Rozpoczęte w styczniu 2001 badanie kliniczne BV 16209 pt. „Otwarte wielośrodkowe badanie rozszerzonego dostępu do leku peginterferon alfa 2a (Ro 25-8310) w monoterapii i w połączeniu z rybawiryną (Ro-20-9963) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C", sponsorowane przez firmę Roche, objęło dotąd 48 chorych z 7 ośrodków (Tabela 2). Protokół zakłada możliwość kwalifikacji pacjentów do dowolnej z trzech grup: 1. monoterapia PEGASYS przez 48 tygodni, 2. PEGASYS + ribawiryna przez 24 tygodnie, 3. PEGASYS + ribawiryna przez 48 tygodnie. Wyboru schematu leczenia dokonuje lekarz leczący w oparciu m.in. o wyniki pomiaru ilościowego wiremii HCV i oznaczenie genotypu wirusa. Wzięcie pod uwagę tych kryteriów kwalifikacyjnych jest w świetle obecnej wiedzy bardzo ważne, gdyż daje możliwość indywidualizacji sposobu leczenia, co zwiększa szansę na uzyskanie dobrego efektu terapii. Istotą badania klinicznego BV 16209 typu EAP jest ocena działań niepożądanych i bezpieczeństwa stosowania obu leków, skuteczność tego sposobu leczenia potwierdzono już we wcześniej przeprowadzonych badaniach. W programie uczestniczą także pacjenci z wielu krajów świata (Tabela 3), jak dotąd zgłoszono 1 przypadek poważnych działań niepożądanych (SAE – *serious adverse event*) oraz kilkanaście przypadków działań niepożądanych.

Optymalizacja leczenia zakażenia HCV

Madryt, Hiszpania, 2000

Weryfikacja zasad leczenia pacjentów z grupy ryzyka nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu C

John G. McHutchinson

Medical Director of Liver Transplantation and Head of the Hepatitis Clinical Research Program, Scripps Clinic La Jolla, California

Kluczowa strategia, której celem jest zwiększenie częstości długotrwałej odpowiedzi na leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, hepatitis C virus), polega na wydłużeniu do 48 tygodni okresu prowadzenia skojarzonej terapii u pacjentów zagrożonych nawrotem zakażenia.

Tak prowadzona terapia pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi u 41% pacjentów w grupie ocenianej według analizy „zamiaru leczenia" (ITT, intent-to-treat).

Genotyp wirusa i wiremia

Dwa najistotniejsze czynniki ryzyka braku odpowiedzi na leczenie to genotyp wirusa HCV i wyjściowy poziom wiremii. Większość pacjentów jest zakażona genotypem 1; w badaniach obejmujących nieco ponad 1700 chorych, genotyp 1 wirusa występował u ponad 1100 pacjentów. W grupie tych trudnych do leczenia przypadków trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 42% pacjentów leczonych przez 48 tygodni terapią skojarzoną interferonem alfa-2b (Intron A®) i rybawiryną (Rebetol®). Był to istotnie statystycznie lepszy wynik niż stwierdzony po stosowaniu obu tych leków przez 24 tygodnie (17%) i ponad trzy razy lepszy niż wówczas, gdy stosowano monoterapię interferonem przez rok lub 48 tygodni.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 wirusa częściej odpowiadali na leczenie. Przedłużenie okresu stosowania leków wywierało niewielki wpływ na podniesienie skuteczności leczenia. W grupie pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, ocenianych wg analizy intent-to-treat (ITT), odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 66% zakażonych po 24 tygodniach i u 65% po 48 tygodniach skojarzonego leczenia.

W częstości odpowiedzi na leczenie odgrywa istotną rolę duża intensywność zakażenia (wiremia). Wysoką wiremię (powyżej 2 mln kopii/ml osocza) stwierdza się u dwóch trzecich pacjentów zakażonych HCV, zwłaszcza wśród chorych zakażonych genotypem 1. W prowadzonych na dużą skalę badaniach klinicznych tylko 33% pacjentów z genotypem 1 i wysoką wiremią odpowiadało na skojarzone leczenie, podczas gdy odpowiedź na takie leczenie obserwowano u 64% zakażonych genotypem 2 lub 3 i niską wiremią.

Podejmując decyzję o zalecanym okresie leczenia zakażenia HCV trzeba brać pod uwagę genotyp wirusa jako czynnik ryzyka braku odpowiedzi na leczenie. Pacjentów, u których stwierdza się genotyp 1 wirusa, należy automatycznie kwalifikować do skojarzonego leczenia trwającego 48 tygodni, sprawdzając po pierwszych 24 tygodniach takiej terapii poziom HCV-RNA w surowicy. W przypadku zakażenia genotypem 2 lub 3 wirusa można planować leczenie trwające 24 tygodnie.

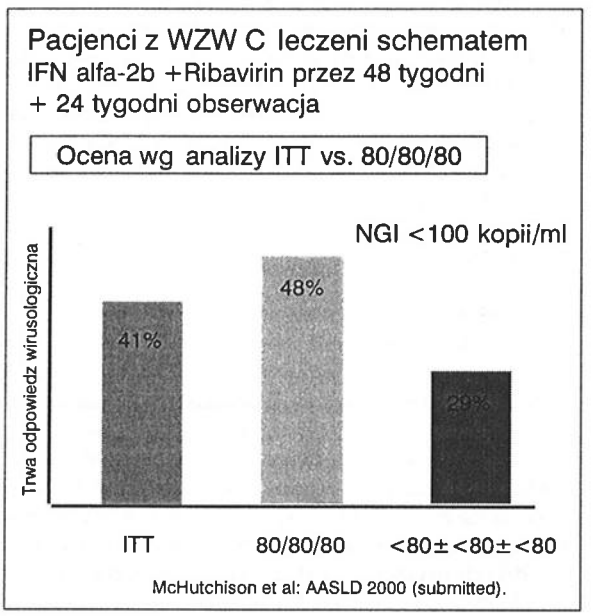
Analiza 80-80-80

Dr McHutchinson zaproponował, aby nie tylko dokładniej ukierunkowywać stosowane obecnie schematy leczenia, lecz także w inny niż dotąd sposób oceniać skuteczność nowych leków. Standardowo analizę skuteczności przeprowadza się wg analizy tzw. „zamiaru leczenia" (intent-to-treat, ITT), ale taka ocena może niedokładnie świadczyć o skuteczności schematu leczenia w warunkach klinicznych. Analiza wyników badań według zamiaru leczenia może prowadzić do błędnej dyskwalifikacji pacjentów nadających się do leczenia, czyli w praktyce pozbawiać ich możliwości terapii.

Na przykład, w ocenianych według zamiaru leczenia badaniach klinicznych pacjent, który otrzymał jedną dawkę i zakończył na tym leczenie z jakiegokolwiek powodu, zostanie zaliczony do grupy nie reagującej na leczenie. Podobnie zostanie potraktowany przypadek, w którym we wczesnym okresie leczenia uzyskano eliminację wirusa, nie stwierdzano obecności wirusa podczas całego okresu leczenia i obserwacji, ale pacjent nie zgłosił się na ostatnią wizytę. Choć w rzeczywistości uzyskano wyraźną odpowiedź na leki, to w analizie wyników wg „zamiaru leczenia" (intent-to-treat, ITT) taki przypadek zostanie zaliczony do grupy pacjentów niereagujących na leczenie. Także pacjenci, u których nie ukończono całego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia, będą uważani za przypadki braku reakcji na leczenie, podczas gdy w rzeczywistości mogą należeć do grupy, w której uzyskano długotrwałą odpowiedź.

Zamiast analizy według zamiaru leczenia dr McHutchinson zaproponował analizę 80-80-80 jako nowy standardowy sposób oceny skuteczności leczenia. W analizie tej do grupy leczonych pacjentów zaproponował zaliczać tych, którzy otrzymali co najmniej 80% wszystkich planowanych dawek interferonu, co najmniej

80% wszystkich dawek rybawiryny, a oba leki otrzymali przez co najmniej 80% zalecanego okresu leczenia. Wszystkich pozostałych badanych pacjentów proponuje zaliczyć do odrębnej grupy tzw. <80<80<80. Przeprowadzono powtórną analizę znanych wyników badania (McHutchinson, 1998), w którym wg. intent-to-treat trwałą odpowiedź uzyskano u 41% wszystkich pacjentów. Analiza wg zasady 80/80/80 dała zupełnie inne wyniki: u pacjentów którzy spełnili warunki 80-80-80 uzyskano 48% trwałych odpowiedzi, u pacjentów którzy tych warunków nie spełnili (nie otrzymali 80% należnej dawki leków, było leczeni krócej niż 80% założonego czasu terapii) – uzyskano trwałą odpowiedź tylko u 29%. U pacjentów zakażonych genotypem 1 wg oceny ITT trwałą odpowiedź zanotowano u 29%, natomiast wg zasady 80-80-80 – u 37%.



Dr McHutchinson wysnuł wniosek, że przedłużony okres leczenia tej grupy pacjentów, którzy prawdopodobnie nie zareagują na krótszy okres terapii i taka restrukturyzacja analizy danych, która umożliwi dokładniejszą ocenę wartości obecnie stosowanych i przyszłych schematów leczenia, mogą przyczynić się do uzyskania długotrwałej odpowiedzi u większego odsetka chorych zakażonych HCV.

Pegylacja przedłuża aktywność i zwiększa skuteczność działania interferonu alfa-2b

Paul Glue

Director of Clinical Pharmacology at Schering-Plough Research Institute

Pegylacja interferonu alfa-2b powoduje powstanie cząsteczki, którą można podawać we wstrzyknięciu tylko raz w tygodniu, przy większej skuteczności klinicznej niż wykazuje macierzysty preparat. Po podaniu jednej dawki stężenie preparatu we krwi utrzymuje się przez cały tydzień. Odsetek pacjentów z niewykrywalnym poziomem HCV-RNA po sześciu miesiącach leczenia większy niż po stosowaniu interferonu alfa-2b (IntronuA®).

Zachęcający jest również profil bezpieczeństwa pegylowanej cząsteczki, stwierdzono bowiem, że jest jakościowo podobny do profilu bezpieczeństwa interferonu alfa-2b (IntronA®).

Stałość działania

Podstawową korzyścią pegylacji jest stałość działania uzyskanej w tej sposób substancji. Pegylacja interferonu alfa-2b zapewnia stałe utrzymywanie się poziomu terapeutycznego preparatu w ustroju niż to było możliwe przy trzykrotnym w tygodniu stosowaniu standardowej cząsteczki leku. Stałość działania ma istotne znaczenie, ponieważ cząstkę wirusa powodującego zapalenie wątroby typu C cechują bardzo częste mutacje. Odstęp między dawkami standardowego interferonu alfa-2b (preparatu Intronu A®) prowadzi do obniżania się poziomu terapeutycznego, podczas którego wirus może namnażać się i zyskiwać zdolność oporności na leczenie.

Na czym polega pegylacja?

Proces pegylacji polega na przyłączaniu glikolu polietylenowego (PEG), dużej nieczynnej farmakologicznie cząsteczki, do substancji wykazującej działanie farmakologiczne. W ten sposób można wydłużyć okres trwania jej aktywności. Poprzez pegylację można zmienić naturę farmakologicznie czynnej cząsteczki. Interferon alfa-2b, białko o małej cząsteczce, jest szybko usuwany z ustroju przez nerki, co powoduje konieczność kilkukrotnego jego podawania w ciągu każdego tygodnia. W wyniku pegylacji powstaje większa cząsteczka, której klirens nerkowy jest dłuższy niż macierzystej substancji. Dzięki temu pegylowana cząsteczka interferonualfa-2b dłużej utrzymuje się we krwi, co przedłuża okres działania interferonu.

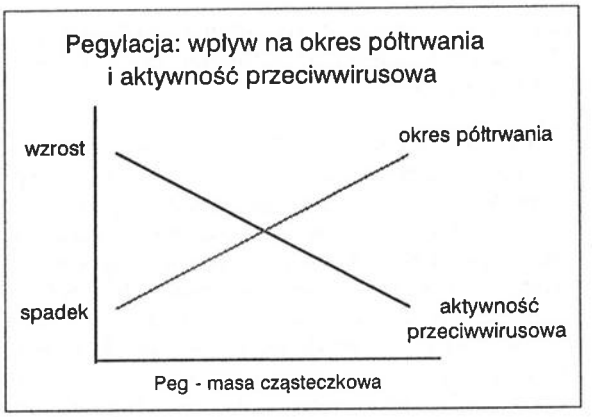
W przeszłości badaniom poddawano także inne polimery. PEG wybrano ze względu na jego bezpieczeństwo. Jest to nadzwyczaj mało toksyczna substancja, którą od ponad 50 lat używa się jako dodatek do żywności.

Wybór najlepszej wielkości PEG

Wybór wielkości cząsteczki PEG nie był przypadkowy. Równocześnie ze wzrostem masy cząsteczkowej PEG okres półtrwania pegylowanego białka wydłuża się, ale zmniejsza się jego aktywność przeciwwirusowa. Konieczne więc było dokonanie kompromisowego wyboru między wielkością cząsteczki PEG (czyli okresem półtrwania PEG) i najskuteczniejszym działaniem pegylowanego białka.

W toku doświadczeń prowadzonych z PEG o różnej masie cząsteczkowej stwierdzono, że cząsteczki o masie nie przekraczającej 5000 daltonów są szybko usuwane przez nerki. Z drugiej strony czasteczka PEG o masie 20000 daltonów lub większej nie są wcale usuwane z ustroju. Po uwzględnieniu wyników doświadczeń wybrano do pegylacji cząsteczkę PEG o masie 12000 dalto-

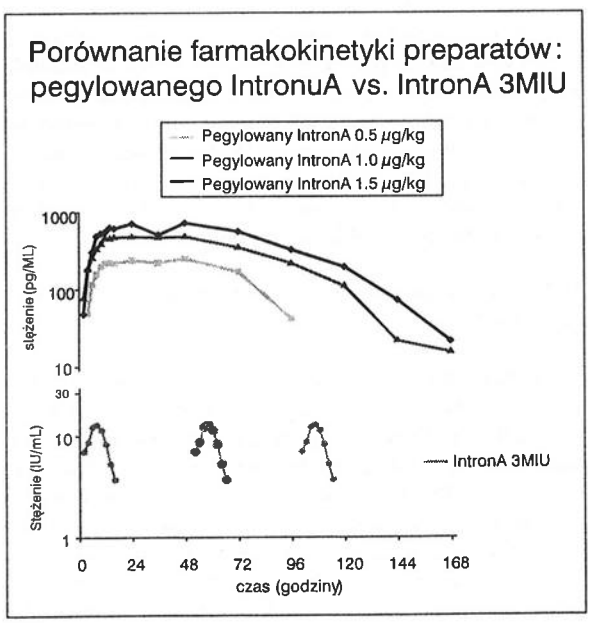
nów, która zapewniała właściwą aktywność białka i pożądany profil farmakokinetyczny leku.



Badanie II fazy

Badanie kliniczne II fazy metodą otwartej próby przeprowadzono u 64 pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. Było to randomizowane badanie, w którym narastające dawki pegylowanego interferonu alfa-2b, w zakresie od 0,035 μg/kg do 2 μg/kg, podawano raz w tygodniu przez 24 tygodnie. W grupie kontrolnej stosowano standardowy interferon alfa-2b trzy razy w tygodniu w dawce 3 MIU przez taki sam okres.

Maksymalne stężenie każdego preparatu występowało po około 10 godzinach od podania dawki. U pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b stężenie leku utrzymywało się przez 40 do 72 godzin po wstępnej dawce, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenie szybko spadało od wartości szczytowej, aby po 16–24 godzinach stać się niewykrywalnym. Okres połowicznej eliminacji wyraźnie różni oba leki: dla preparatu pegylownego wynosi 40 godzin wobec 4 godzin w przypadku



standardowego preparatu Intron A®. Różnica ta jest wynikiem dziesięciokrotnego wydłużenia klirensu nerkowego pegylowanej cząsteczki. Uzyskana nowa substancja zachowuje się tak jak przewidywano, że będzie zachowywać się zmodyfikowany pegylacją interferon alfa-2b. Otrzymano preparat interferonu alfa-2b o spowolnionym klirensie. Spowolnienie klirensu wydłużyło okres aktywności interferonu, co było konieczne dla skuteczniejszego zwalczenia zakażenia HCV.

Celem stosowania pegylowanego interefronu alfa-2b jest uzyskanie poprawy odległych efektów stosowanego aktualnie leczenia i rzadsze pojawianie się nawrotu zakażenia. Wirus zapalenia wątroby typu C ulega szybkiej replikacji i mutacjom, a reakcja na leczenie zależy od genotypu wirusa i nasilenia wiremii. Podobnie dzieje się w przypadku zakażenia HIV i w żadnym z tych zakażeń nie można pominąć znaczenia stałości działania leków. Taką aktywność wykazuje właśnie pegylowany interferon alfa-2b.

Pegylacja zwiększa efektywność interferonu alfa-2b

Christian Trepo

Director of the Hepatits Research Unit, Hôpital Hôtel Dieu, Lyon.

Pegylowany IntronA® podawany tylko raz w tygodniu wykazuje przewagę nad działaniem standardowego preparatu Intron A®.

Dr Trepo przedstawił wyniki badania III fazy, w którym porównywano pegylowany interferon alfa-2b i Intron A®. Uczestniczących w badaniu 1200 pacjentów podzielono na cztery grupy. W trzech grupach podawano pegylowany preparat w dawkach 0,5 μg/kg, 1,0 μg/kg lub 1,5 μg/kg raz w tygodniu, a w czwartej stosowano standardowy schemat podawania IntronuA® (3 MIU trzy razy na tydzień). Wszystkich pacjentów leczono 48 tygodni, a następnie obserwowano przez dodatkowe 24 tygodnie. Przy końcu okresu obserwacji wykonywano biopsję wątroby.

Wzrost częstości trwałej odpowiedzi wirusologicznej

Pegylowany interferon alfa-2b w każdej grupie przewyższał działanie standardowego preparatu. Przy końcu okresu leczenia w grupach otrzymujących coraz większą dawkę odpowiedź uzyskano u 33%, 41% i 49% pacjentów wobec 24% częstości odpowiedzi zaobserwowanej w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia. Podobnie, uzyskana odpowiedź u większego odsetka pacjentów utrzymywała się po okresie obserwacji. Wśród leczonych preparatem pegylowanym długotrwałą odpowiedź obserwowano u 18% pacjentów, którzy otrzymali podczas leczenia dawkę 0,5 μg/kg, u 25% leczonych dawką 1,0 μg/kg i u 23% – 1,5 μg/kg wobec 12% pacjentów leczonych preparatem Intron A®. Różnica części odpowiedzi była istotnie większa w grupach, u których stosowano dwie wyższe dawki niż w grupie leczonej standardowym interferonem. Reakcja wyraźnie zależała od dawki: częstość odpowiedzi była mniejsza w przypad-

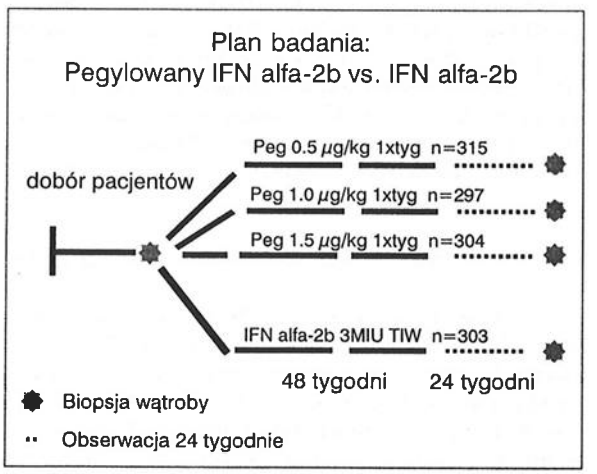
ku dawki 0,5 μg/kg niż przy dawce 1,0 μg/kg lub 1,5 μg/kg, ale działanie każdej z tych trzech dawek przewyższało efekt klasycznego schematu podawania preparatu IntronA®.

Zmiany histologiczne i genotyp wirusa

Badana grupa składała się z wielu podgrup trudnych do leczenia przypadków, w tym obejmowała chorych na marskość wątroby (16%) i zakażonych genotypem 1 wirusa. Chorzy z marskością wątroby odnieśli korzyść z leczenia. Obserwowano regresję włóknienia nawet w zaawansowanym stadium marskości wątroby.

Około 70% pacjentów było zakażonych genotypem 1 wirusa. U 74% spośród nich stwierdzono poziom HCV-RNA przekraczający 2 miliony kopii w mililitrze. Częstość odpowiedzi na pegylowany Intron A® w tej grupie była większa bez względu na genotyp i poziom wiremii. W najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów, tj. zakażonych genotypem 1 z równoczesną wiremią przekraczającą 2 miliony kopii/ml, długotrwała odpowiedź wirusologiczna po stosowaniu pegylowanego preparatu w dawce 1,5 μg/kg występowała cztery razy częściej niż po standardowym leczeniu. Pacjenci, u których odpowiedź występowała późno, także odnieśli największą korzyść po podawaniu dawki 1,5 μg/kg.

Badanie dobrze odzwierciedlało przekrój pacjentów obserwowanych w praktyce klinicznej. Była to bardzo duża, rzeczywiście reprezentatywna grupa pacjentów. Podawany raz na tydzień pegylowany IntronA® podwoił częstość długotrwałej odpowiedzi. Spodziewa się, że rybawiryna poprawi osiągnięte wyniki przez podtrzymanie odpowiedzi uzyskanej po leczeniu.



Główny punkt końcowy badania: Długotrwała odpowiedź w postaci nieoznaczalnej wiremii HCV po 24 tygodniach obserwacji.

Pegylowany interferon alfa-2b zaburza kinetykę HCV

Jean-Michel Pawlotsky

Profesor of Medicine at the University of Paris XII, Chief of the Virology Unit at the Henri Mondor University Hospital.

Pegylowany interferon alfa-2b zapewnia utrzymanie stałego działania na wirusy zapalenia wątroby typu C (HCV), dzięki czemu nie pozwala na pojawianie się zjawiska odbicia i oporności na leczenie. U pacjentów otrzymujących pegylowany IntronA® raz w tygodniu dochodzi do długotrwałego spadku poziomu HCV RN

Stosowanie pegylowanego interferonu alfa-2b stwarza zupełnie inną sytuację niż podawanie klasycznego preparatu, bowiem egylowany - wywiera stałe działanie na wirusy. Kinetyka wirusa w obecności pegylowanego interferonu alfa-2b charakteryzuje się dwufazowym przebiegiem obniżania wiremii: początkowym bardzo szybkim spadkiem i wtórną powolniejszą supresją wirusa. Właśnie takie cechy preparatu wpływają na polepszenie rokowania terapii.

Okres indukcji i podtrzymywania

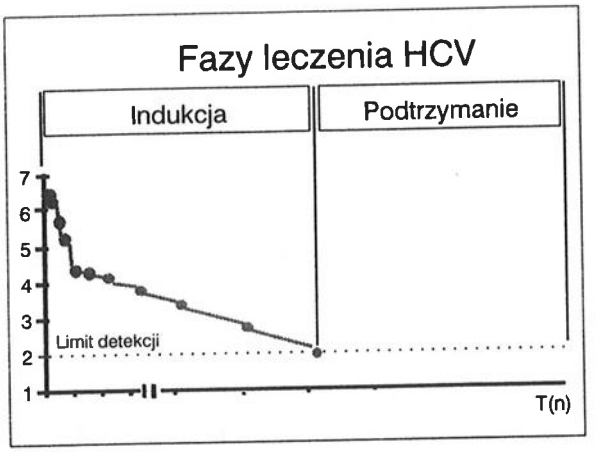
Na podstawie wiedzy o kinetyce HCV obecne leczenie skupia się na dwóch odmiennych fazach: na fazie indukcji, której celem jest usunięcie HCV-RNA z krwi obwodowej oraz na fazie podtrzymującej, która ma na celu uzyskanie całkowitej eliminacji zakażenia z komórek u pacjentów, u których podczas fazy indukcji skutecznie usunięto wirusy z krwi obwodowej.

Oporność wirusa

Leczenie zakażenia HCV może zakończyć się niepowodzeniem z wielu powodów, m. in. ze względu na stosowany schemat leczenia, czynniki zależne od gospodarza, cechy choroby i czynniki związane z wirusem. W tym kontekście wiek, masa ciała, płeć i rasa nabierają znaczenia czynników immunologicznych. Istotną rolę odgrywają nawyki pacjenta dotyczące spożycia alkoholu i używania dożylnych narkotyków oraz takie dodatkowe powikłania, jak rozległe włóknienie watroby, marskość czy współistnienie zakażenia HIV. Obserwujemy wreszcie grupę pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie interferonem. Grupa ta stanowią obecnie najtrudniejszy problem terapeutyczny.

Potrzebne są uniwersalne standardy oceny poziomu wiremii HCV

Jedną z kwestii wymagających rozwiązania, których powinny dotyczyć naukowe prace badawcze nad zakażeniem HCV, jest ustalenie i przyjęcie uniwersalnych standardów dokładnej oceny ilościowej nasilenia zakażenia (wiremii). Obecnie przyjęty próg odróżniania niskiej i wysokiej wiremii ustalono na 2 miliony kopii w mililitrze na podstawie testu SuperQuant Narodowego Instytutu Genetyki (NGI). Jednakże jedna kopia/ml w teście SuperQuant nie równa się jednej kopii/ml w innych te-

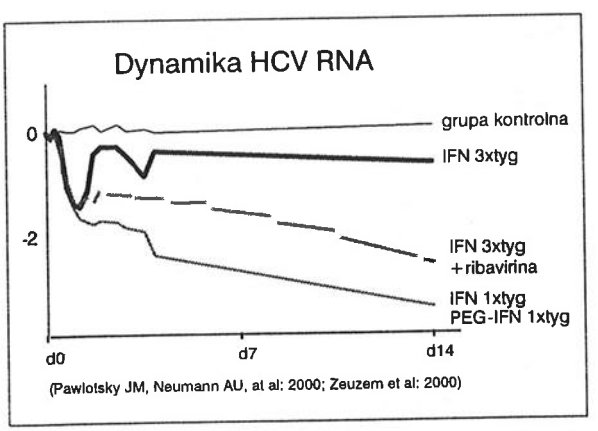


stach wykorzystywanych w badaniach. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podała definicję jednostki międzynarodowej (IU) dla ilościowego wyrażania poziomu HCV-RNA, dzięki czemu obecnie pojawiła się możliwość przekształcania wyników uzyskanych innymi metodami i testami. Na przykład, 2 miliony kopii/ml w teście SuperQuant równa się 800000 IU/ml.

Poza przyjęciem standardowej jednostki międzynarodowej potrzebne są testy o większej czułości. Obecnie dostępne testy pozwalają na wykrycie różnicy rzędu 50 IU/ml. Aktualnie opracowywane testy będą miały większą czułość niż obecnie wykorzystywane i pozwolą wykryć bardzo małą ilość wirusów HCV w płynach ustrojowych. Testy będą cechować się poszerzonym zakresem liniowej oceny ilościowej, co oznacza, że umożliwią dokładne ustalenie zarówno niewielkiej, jak i masywnej wiremii.

Prognoza uzyskania odpowiedzi

Powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych przez doktorów Johna McHutchinsona i Thierry Poynarda, którzy w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C stosowali interferon alfa-2b (IntronA®) trzy razy w tygodniu w dawce 3 MIU i rybawirynę (Rebetol®), można przewidzieć odpowiedź na leczenie na podstawie genotypu wirusa i poziomu wiremii. Dane te można następnie wykorzystać do wyboru leczenia u poszczególnych pacjentów. Badania wykazały, że



(Pawlotsky JM, Neumann AU, at al: 2000; Zeuzem et al: 2000)

w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1 z wyjściową wysoką wiremią znacznie częstszą odpowiedź powodowało leczenie trwające 48 tygodni niż terapia 24 tygodniowa. Nie zaobserwowano różnicy częstości odpowiedzi u pacjentów zakażonych wirusem genotypu 2 lub 3 niezależnie od nasilenia wiremii. Sądzi się również, że różnorodność cząstek wirusa HCV wpływa na częstość odpowiedzi. U pacjentów, u których stwierdza się dużo różnych izolatów wykazujących cechy pseudotypowe (*quasispecies*), występuje oporność na leczenie.

Wstępne wyniki: intensyfikacja leczenia IFN alfa-2b z rybawiryną polepsza odpowiedź na terapię

Stefan Zeuzem

Associate Professor at the University Hospital, Frankfurcie a. M.

Codzienne podawanie dużej dawki interferonu alfa-2b z rybawiryną zmniejszyło poziom HCV-RNA o 90–99% podczas wstępnej fazy leczenia pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Stwierdzono istotną różnicę szybkości spadku wiremii HCV przy różnym dawkowaniu interferonu alfa-2b: 3 MU, 5 MU i 10 MU po jednorazowym podaniu. Jednakże równolegle ze spadkiem wiremii i wzrostem dawki IntronuA® wzrasta częstość występowania działań niepożądanych i zwiększa się liczba pacjentów przerywających leczenie. Należałoby rozważyć taki sposób postępowania, który zmniejszyłby częstość niepożądanych zdarzeń podczas takich sposobów leczenia.

Randomizowanym, międzynarodowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby objęto 317 wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Chorym tym, którzy stanowili grupę kontrolną, podawano interferon alfa-2b 3 MU trzy razy w tygodniu plus codziennie rybawirynę w dawce 1000–1200 mg. W drugiej grupie 308 pacjentów interferon alfa-2b podawano w dawce 10 MU dziennie przez 14 dni, następnie dawkę zmniejszano do 5 MU i podawano przez następne 6 tygodni, potem dawkę 3 MU podawano codziennie do szóstego miesiąca i w końcu 3 MU podawano trzy razy w tygodniu przez dodatkowe 6 miesięcy. Przez cały okres leczenia interferonem stosowano także rybawirynę w dawce typowej. Wiremia gwałtownie wzrastała po przejściu z podawania codziennego na trzy razy tygodniowo. Wstępny spadek wiremii był najwyraźniej widoczny podczas intensywnego schematu leczenia. Uznano, że celem poprawy odległe wyniki terapii powinno stosować się albo codzienne podawany standardowy interferon alfa-2b albo jeden raz w tygodniu interferon alfa-2b pegylowanego.

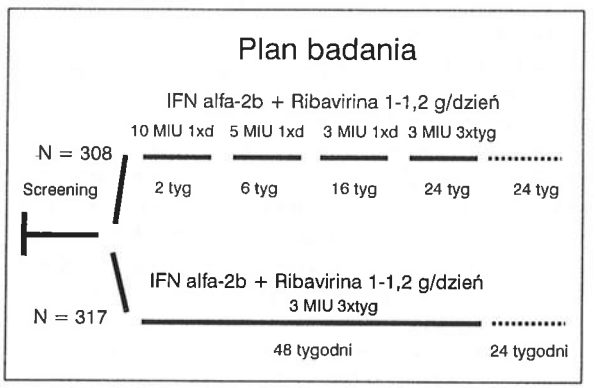
Opanowanie działań niepożądanych uzasadnia dalsze badania

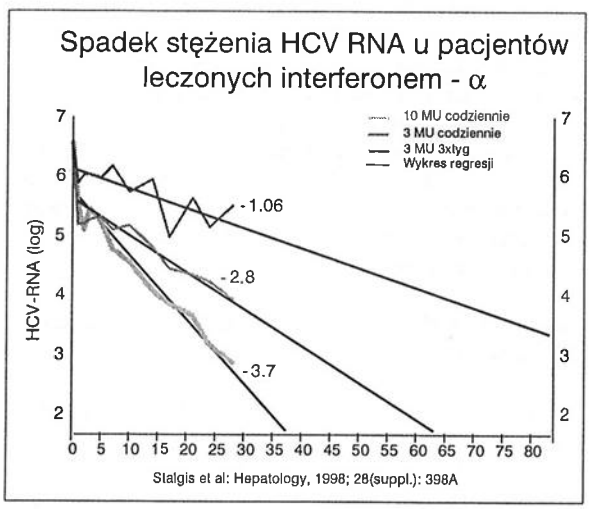
W ciągu wstępnych dwóch tygodni intensywne leczenie musiało przerwać pięć razy więcej pacjentów i ponad trzy razy więcej w ciągu wstępnych ośmiu tygodni niż zdarza się to podczas standardowego leczenia. Nie

zaobserwowano różnicy w częstość objawów grypopodobnych, niepożądanych działań na psychikę, bezsenności lub obniżenia nastroju u pacjentów otrzymujących intensywne leczenie. Wyraźniejszy był brak łaknienia, chudnięcie i łysienie. Do 24 tygodnia badania leczenie przerwało 27 pacjentów z grupy standardowego leczenia wobec 57 z grupy leczonej intensywnie.

Wśród pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa odpowiedź po zakończeniu leczenia uzyskano u 49% pacjentów w grupie stosującej standardowe leczenie w porównaniu do 57% w grupie leczonej intensywnie codziennym dawkowaniem. W przypadku genotypu 2 lub 3 częstość odpowiedzi na standardowe i intensywne leczenie wynosiła, odpowiednio 87% i 96%. Po upływie 12 tygodni od zakończenia leczenia częstość odpowiedzi bez uwzględniania genotypu wirusa wynosiła 44% w grupie standardowego leczenia i 49% w grupie leczonej intensywnie. Wynik w grupie standardowego leczenia (44%) był wyższy od spodziewanego. W porównaniu z wcześniej przeprowadzonymi badaniami, w których częstość odpowiedzi na ogół wynosiła od 38% do 41%, w tej grupie kontrolnej uzyskano bardzo dobre wyniki.

Istotny spadek poziomu HCV-RNA pod wpływem intensywnego schematu leczenia jest zachęcający i uzasadnia badania w przyszłości nad stosowaniem zmniejszonych dawek interferonu alfa-2b codziennie lub nad podawaniem pegylowanego interferonu alfa-2b.





Pomiar HCV-RNA

Rafael Esteban Mur

Head of the Medicine and Internal Medicine and Liver Unit of theHospital Universitario Vall d'Hebron in Barcelona

Standaryzacja metod pomiaru stężenia wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz ich interpretacja wymagają weryfikacji

W ciągu ostatnich dziesięciu lat stało się jasne, że HCV odgrywa rolę nie tylko w rozwoju włóknienia i marskości wątroby, lecz także jest przyczyną powstawania raka wątrobowokomórkowego (HCC). W USA, Europie i Japonii badanie na HCV-RNA chorych na raka wątrobowokomórkowego jest pozytyne odpowiednio u 29%, 65% i 88% pacjentów.

W miarę coraz lepszego pojmowania wpływu zakażenia HCV na czynność wątroby i zdrowie pacjenta, nastąpił postęp w podejściu terapeutycznym do zakażenia. Wydłużenie okresu monoterapii interferonem, dodanie rybawiryny do interferonu i opracowanie pegylowanego interferonu alfa-2b coraz wyraźniej zwiększyło częstość odpowiedzi.

Przeszkodą w ocenie skuteczności terapii jest brak standardowego testu pomiaru poziomu HCV-RNA. Wszystkie obecnie wykorzystywane testy pomiaru poziomu HCV-RNA są dokładne w warunkach wysokiej wiremii, ale tylko jeden z nich, nowa metoda TaqMan ma zdolność wykrywania bardzo niskich mian HCV-RNA. Ponieważ nadal ocenia się wartość terapii pod kątem tłumienia replikacji wirusa, nie zaś jego eliminacji, czułość testu ma istotne znaczenie.

Potrzeba opracowania standardowego testu wynika także z obserwacji pacjentów, u których stale utrzymuje się prawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej mimo stwierdzenia cech zakażenia HCV. Przeprowadzono badanie, w którym dawców krwi z prawidłową i podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz dodatnim wynikiem testu na HCV porównywano z ambulatoryjnymi pacjentami leczonymi z powodu przewlekłego zakażenia HCV (wszyscy z taką samą wiremią). Badanie to wykazało, że chociaż u dawców krwi ze wstępnie prawidłową aktywnością aminotransferazy alaninowej stwierdzono jedynie łagodne przewlekłe za-

Tabela. Czułość wybranych nowych testów w porównaniu ze standardem WHO.

Miano panelowe Geq/ml	Ciąg PCR n = 33	Pojedyncza PCR n = 7	Amplicor n = 16	SPRI TaqMan n = 8
36000	100%	100%	100%	100%
3600	79%	71%	88%	100%
900	55%	71%	75%	100%
225	36%	0%	13%	75%
56	15%	0%	6%	50%
16	12%	0%	0%	37,5%
4	3%	0%	0%	12,5%

PCR = reakcja łańcuchowa polimerazy

palenie wątroby, to po 4,5 roku obserwacji u 40% z nich w biopsji stwierdzono ciężką chorobę lub marskość wątroby.

W cytowanym badaniu u pacjentów poddanych leczeniu zakażenia HCV, mimo braku odpowiedzi na leczenie, cechy marskości wątroby pojawiały się później.

Powyższe wyniki wskazują na potrzebę opracowania nowych programów postępowania, które pozwolą zmodyfikować wskazania do leczenia zakażenia HCV.

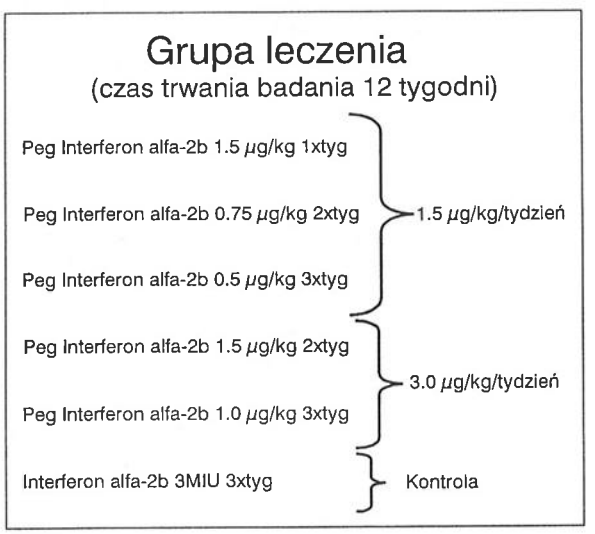
Optymalne dawkowanie pegylowanego interferonu alfa-2b w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C

Dr med. Yoav Lurie

kierownik Kliniki Chorób Wątroby Instytutu Gastroeneterologii w Rehovot (Izrael).

Wyniki pilotażowych badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Francji i Izraelu wskazują, że pegylowany interferon alfa-2b podawany razy w tygodniu jest skuteczniejszy niż stosowany dwa lub trzy razy w tygodniu. Podawanie dawki 1,5 μg/kg dwa lub trzy razy tygodniowo nie powoduje dodatkowych korzyści.

Wszystkie schematy stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b raz do trzech razy w tygodniu są bardziej skuteczne w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) niż kontrolne schematy leczenia standardowym interferonem alfa-2b (Intron A®). Nie obserwuje się statystycznie istotnej różnicy w profilu bezpieczeństwa między pacjentami otrzymującymi pegylowany interferon alfa-2b i chorymi otrzymującymi standardowy interferon alfa-2b (IntronA®).



Plan badania

Badanie prowadzono metodą otwartej próby, z centralną randomizacją pacjentów do sześciu równych ilościowo grup, w tym do aktywnie leczonej grupy kontrolnej. Każda grupa obejmowała 10 pacjentów, jednakową liczbę kobiet i mężczyzn. Leczenie stosowano przez 12 tygodni, po czym badanie trwało jeszcze 18 tygodni. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni interferonem i spełniali następujące kryteria: byli zakażeni HCV genotypu 1, wiremia przekraczała 1 milion kopii/ml. Średni poziom wiremii był wysoki i wynosił 6, 5 miliona kopii/ml.

Schematy dawkowania: w trzech grupach pegylowany IntronA® stosowano w małej dawce: 1,5 μg/kg raz w tygodniu, 0,75 μg/kg dwa razy w tygodniu lub 0,5 μg/kg trzy razy w tygodniu. Dwie grupy otrzymywały duże dawki preparatu pegylowanego IntronuA®: 1,5 μg/kg dwa razy w tygodniu lub 1,0 μg/kg trzy razy w tygodniu. W grupie kontrolnej stosowano Intron A® w dawce 3 MIU trzy razy w tygodniu.

Po 12 tygodniach w obu grupach, które otrzymywały duże dawki pegylownego interferonu alfa-2b nastąpiło niemal identyczne zmniejszenie wiremii (o 2,8 log i 2,7 log), istotnie większe niż w grupie kontrolnej (o 1,2 log). W grupie pacjentów, którzy otrzymywali mniejszą dawkę, 1,5 μg/kg raz w tygodniu, poziom HCV-RNA obniżył się o 3,3 log. W grupach otrzymujących pegylowany IntronA® w dawce 1,5 μg/kg trzy lub dwa razy w tygodniu stwierdzono obniżenie poziomu HCV-RNA odpowiednio o 2,3 log i 2,5 log. Podobny stopień spadku wiremii obserwowano w znacznie większym badaniu przeprowadzonym przez Trepo i współpracowników

Pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną obniża istotnie poziom HCV-RNA we wczesnej fazie leczenia

Maria Buti Ferret

W trwającym obecnie w Izraelu i Hiszpanii badaniu obejmującym dwie grupy pacjentów zauważono, że duża dawka pegylowanego interferonu alfa-2b w połączeniu z rybawiryną istotnie zmniejsza wiremię HCV w porównaniu ze schematem podawania małych dawek. Po 24 i 48 godzinach od podania pierwszej dawki różnica przekraczała 2 logarytmy, podczas gdy u pacjentów, którzy

	Intron 3 MIU 3 x tyg.	Pegylowany interferon alfa-2b 1,0 μg/kg 3 x tyg.	Pegylowany interferon alfa-2b 1,5 μg/kg 2 x tyg.	Pegylowany interferon alfa-2b 0,5 μg/kg 3 x tyg.	Pegylowany interferon alfa-2b 0,75 μg/kg 2 x tyg.	Pegylowany interferon alfa-2b 1,5 μg/kg 1 x tyg.
Po 12 tyg.Różnica wiremii(log 10)	–1,2	–2,8*	–2,7	–2,1	–2,3	–3,3*

* $p < 0,05$ wobec grupy, w której stosowano Intron 3 MIU 3 x tyg.

otrzymali małą dawkę różnica wyniosła około jednego log.

Najlepszym wskaźnikiem odległej odpowiedzi wirologicznej jest zmniejszenie wiremii we wczesnej fazie leczenia.

Porównanie leczenia dużymi i małymi dawkami

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dużych i małych dawek pegylowanego interferonu alfa-2b podawanego łącznie z rybawiryną pacjentom zakażonym genotypem 1 HCV dotychczas nieleczonych interferonem oraz ocena efektów ciągłej terapii trwającej 72 tygodnie. Starano się także ustalić właściwą dawkę i czas trwania okresu indukcji oraz to, czy przedłużenie okresu leczenia zmniejszy częstość nawrotów u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie pojawia się późno.

Badanie było randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby w równoległych grupach z udziałem grupy kontrolnej, w której pacjentów aktywnie leczono standardowym preparatem interferonu alfa-2b (IntronA®) z ribaviryną (Rebetol®). Do badania zakwalifikowano 55 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 1, którzy wcześniej nie byli leczeni interferonem. W grupie kontrolnej obejmującej 27 pacjentów stosowano pegylowany interferon alfa-2b w małej dawce 0,5 μg/kg raz w tygodniu w połączeniu z rybawiryną w dawce 800 mg dziennie. Leczenie to stosowano przez 48 tygodni. Dużą dawkę pegylowanego interferonu alfa-2b podawano 28 pacjentom w następujący sposób: w pierwszym tygodniu podawano wstępnie 3 μg/kg, przez następne trzy tygodnie dawkę 1,5 μg/kg co tydzień i przez 44 tygodnie dawkę 1,0 μg/kg raz w tygodniu. Przez cały okres badania stosowano codziennie rybawirynę w dawce 800 mg. U pacjentów, u których po 12 tygodniach nadal stwierdzano HCV-RNA, leczenie przedłużano do 72 tygodni. Obie grupy leczenia nie różniły się pod względem średniego wieku, masy ciała i odsetka przypadków marskości wątroby; w grupie otrzymującej większą dawkę mężczyźni byli w większości (78%).

Poziom HCV-RNA w surowicy badano metodą PCR, w której próg wykrywalności był niższy od 100 kopii/ml. Kinetykę wirusa oceniano na wstępie badania, po 24 i 48 godzinach od pierwszej dawki, a następnie w określonych odstępach przez cały okres trwania badania.

Zmniejszenie wiremii o trzy logarytmy

Po sześciu tygodniach leczenia średni poziom HCV-RNA w grupie otrzymującej dużą dawkę zmniejszył się o 3 logarytmy, podczas gdy w grupie kontrolnej o 1,8 logarytmu. Po czterech tygodniach u 30% pacjentów otrzymujących dużą dawkę nie wykryto obecności HCV-RNA wobec 9% w grupie kontrolnej, a po sześciu tygodniach, odpowiednio, u 41% i 27%. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej, był większy w grupie dużej niż małej dawki i wyniósł, odpowiednio, 10% i 7%.

Tolerancja leczenia była na ogół dobra. Działania niepożądane, w tym astenia i objawy grypopodobne, występowały z równą częstością w obu grupach, ale miały większe nasilenie w grupie pacjentów otrzymujących dużą dawkę. Tylko jeden pacjent z grupy kontrolnej wymagał zmniejszenia dawki rybawiryny. W obu grupach obserwowano podobne zmniejszenie poziomu hemoglobiny, liczby płytek krwi i neutrofilów.

Większy i szybszy spadek wiremii obserwowano u pacjentów otrzymujących dużą dawkę pegylowanego IntronuA® w połączeniu z rybawiryną. Trwające nadal badanie wyjaśni kwestię, czy to znaczne i szybkie tłumienie wiremii spowoduje poprawę odległej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie i czy przedłużenie okresu leczenia u pacjentów z utrzymującą się obecnością HCV-RNA po 12 tygodniach leczenia także przełoży się na poprawę reakcji wirusologicznej.

Duża dawka pegylowanego interferonu alfa-2b jest dobrze tolerowana przez pacjentów zakażonych HIV i HBV

Angelos Hatzakis

profesor Ateńskiej University Medical School i kierownik Narodowego Ośrodka Referencyjnego ds. Retrowirusów (National Retrovirus Reference Center).

Nowa seria badań przeprowadzonych w Grecji i we Francji wykazała, że pegylowany interferon alfa-2b jest skuteczny i dobrze tolerowany przez większość pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Badania te, w których stwierdzono uchwytny spadek wiremii zarówno HIV, jak i HBV, wskazały, że pegylowany IntronA® jest właściwym lekiem w terapii także innych zakażeń wirusowych, nie tylko zakażenia HCV.

Pegylowany IntronA® może być szczególnie przydatny w schematach leczenia HIV, ponieważ mechanizm jego działania różni się od mechanizmu działania stosowanych leków antyretrowirusowych. Nie wykazuje krzyżowej oporności z dotychczas stosowanymi lekami antyretrowirusowymi i jest bardzo wygodny do stosowania.

Pierwsze badanie, przeprowadzone w Atenach, skupiło się na stosowaniu standardowego interferonu alfa-2b (Intron A®) u pacjentów zakażonych HIV, którzy wcześniej nie byli leczeni. Kwalifikujący się do badania pacjenci otrzymywali interferon alfa-2b w dawce 5 milionów jednostek (5 MIU) codziennie przez 32 dni. W 28 dniu badania dodawano standardowe wysoce aktywne leki antyretrowirusowe (HAART), w tym zydowudynę (AZT) i zalcytabinę (ddC); taką terapię kontynuowano do 60 dnia. Grupę kontrolną obserwowano przez 28 dni i w tym dniu rozpoczynano podawanie HAART i leki te stosowano do 60 dnia.

W grupie, która otrzymała interferon alfa-2b, u 13 spośród 14 pacjentów uzyskano dobrą reakcję w postaci zmniejszenia poziomu RNA HIV o co najmniej 0,5 log, a u ośmiu pacjentów wiremia obniżyła się o jeden do 2,5 log. Pacjenci, którzy otrzymywali interferon alfa-2b mieli niższy poziom HIV RNA przy rozpoczynaniu schema-

tu HAART, a ten niższy poziom nie zmienił się do 60. dnia leczenia. Interferon alfa-2b był bardzo dobrze tolerowany, a działania niepożądane były przewidywalne i zmniejszały się między pierwszym a czwartym tygodniem leczenia.

Pegylowany interferon alfa-2b w zakażeniu HIV

Następne badanie miało na celu ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki pegylowany interferonu alfa-2b u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1. Pacjenci otrzymywali pegylowany interferon alfa-2b przez cztery tygodnie przed dodaniem schematu HAART, takiego jak we wcześniej omówionym badaniu. Pacjentów podzielono na cztery grupy, w których stosowano pegylowany interferon alfa-2b w dawce 0,5 μg/kg, 1,0 μg/kg, 1,5 μg/kg lub 3,0 μg/kg.

U 18 spośród 24 pacjentów (75%) ze wszystkich grup nastąpił spadek wiremii o ponad 0,5 logarytmu. W grupach otrzymujących dawki 0,5–1,5 μg/kg nie zaobserwowano wyraźnej zależności reakcji od dawki, natomiast w grupie, która otrzymywała dawkę 3,0 μg/kg u wszystkich pacjentów (100%) nastąpiło zmniejszenie wiremii o ponad 0,5 logarytmu. Zaobserwowano uderzający spadek poziomu RNA HIV. Żaden z 24 pacjentów nie przerwał stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b, a działania niepożądane miały bardzo łagodny charakter.

We Francji badanie pegylowanego interferonu alfa-2b przeprowadzono u wcześniej leczonych pacjentów zakażonych HIV. Podstawowymi kryteriami kwalifikującymi do badania były: stale prowadzone leczenie antyretrowirusowe przez co najmniej sześć tygodni, możliwość kontynuacji stosowanego schematu do końca badania, wiremia przekraczająca 500 kopii/ml i liczba limfocytów CD4 przekraczająca 200 komórek w milimetrze sześciennym.

Trwające osiem tygodni badanie ukończyło 29 spośród 31 włączonych do badania pacjentów. Z wyjątkiem największej dawki 3,5 μg/kg, Pegylowany interferon alfa-2b był dobrze tolerowany, a w miarę postępu badania tolerancja poprawiała się. U 18 pacjentów (58%) nastąpił spadek poziomu RNA HIV przekraczający 0,5 log.

Pegylowany interferon alfa-2b w zakażeniu HBV

W trwającym w Atenach badaniu zostanie oceniona kinetyka HBV u wcześniej nieleczonych pacjentów, u których nie stwierdzono równoczesnego zakażenia HCV. Pegylowany interferon alfa-2b będzie podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z lamiwudyną. Badanie to będzie obejmować pięć grup pacjentów, u których będą stosowane różne skojarzenia leków. Przewiduje się bardzo częste oznaczanie poziomu HBV RNA we krwi i planuje się zakończenie badania w 56 dniu. Niektóre wyniki tego badania są już dostępne.

Spośród pierwszych 20 pacjentów włączonych do badania, trzech uważa się za przypadki reprezentatywne. U jednego z tych pacjentów, który otrzymywał standardowy preparat IntronA®, stwierdzono szybki spadek poziomu RNA HBV o 2,8 log w 28 dniu. U drugiego pacjenta, który otrzymywał pegylowany interferon alfa-2b w dawce 100 μg/kg w połączeniu z lamiwudyną, w 42 dniu stwierdzono zmniejszenie poziomu HBV RNA o 1,6 log, a u trzeciego, który otrzymywał pegylowany interferon alfa-2b w dawce 200 μg/kg, nastąpiło radykalne obniżenie poziomu HBV RNA o 3,5 log. Dr Hatzakis na podstawie bardziej stromego przebiegu krzywej wiremii zauważył, że kinetyka HBV różni się od kinetyki HIV.

Pegylowany interferon alfa-2b wydaje się być skutecznym lekiem w leczeniu pacjentów zakażonych HIV i HBV. Także i w tym badaniu działania niepożądane dawki 3,5 μg/kg miały łagodny charakter, dawały się opanować i wykazywały tendencję do zmniejszania się podczas trwania terapii. Konieczne są większe badania, które pozwolą ocenić bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność kliniczną pegylowanego interferonu alfa-2b, szczególnie w schematach leczenia zakażenia HIV, gdy u większości pacjentów leczenie będzie trwało dłużej.

Czy można zmniejszyć narastające rozpowszechnienie zakażenia HCV i jego skutki

Dr med. Alfredo Alberti

Kierownik Ośrodka Leczenia Wirusowych Zapaleń Wątroby (Viral Hepatitis Unit) i profesor Medycyny Wewnętrznej na Uniwersytecie w Padwie (Włochy).

Rozpowszechnienie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w świecie stale narasta i utrzyma się na wysokim poziomie w ciągu kilku następnych dziesięcioleci. Skuteczniejsze zapobieganie i leczenie może zmniejszyć zarówno częstość występowania zakażenia, jak i jego skutki w postaci chorób wątroby, które wywierają wpływ na zdrowie społeczeństwa,

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podała, że w 1999 roku od 170 do 200 milionów osób na całym świecie było nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu C, u 50–60 milionów z nich stwarzając ryzyko poważnej choroby wątroby i powodując od 500000 do jednego miliona zgonów rocznie. Częstość występowania zakażenia HCV w ostatnim dziesięcioleciu w krajach gospodarczo rozwiniętych uległa zmniejszeniu, przede wszystkim dzięki szerszym badaniom przesiewowym dawców krwi, skuteczniejszej profilaktyce oraz edukacji społeczeństwa.

Potrzebne strategie

Trzeba opracować strategie, które doprowadzą do zmniejszenia rozpowszechnienia zakażenia HCV i zminimalizują skutki zakażenia. Metody postępowania powinny być odmienne w krajach rozwijających się i rozwiniętych gospodarczo. W krajach rozwijających się główny nacisk należy położyć na upowszechnienie metod zapobiegania transmisji zakażenia. W krajach rozwiniętych należy skupić się diagnostyce przypadków, w których występuje istotna choroba wątroby, i na takim leczeniu tej choroby, aby zapobiec jej postępowi.

Jednym z priorytetów powinno być lepsze poznanie wszelkich źródeł zakażenia.

Cele leczenia

Zmiana celów leczenia mogłaby także pomóc w kontroli zakażenia HCV. Podstawową kwestią ogólną jest dysponowanie odmienną strategią dla wczesnych postaci choroby, gdzie wiadomo, że należy dążyć do eliminacji wirusa i stosować leczenie dobrze tolerowane przez pacjentów. Natomiast w zaawansowanej postaci choroby, gdzie nie można zlikwidować zakażenia, należy dążyć do stłumienia choroby pod wpływem terapii o ustalonej skuteczności, dobrej tolerancji i niskich kosztach. Postępowanie takie powinno zahamować postęp choroby do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

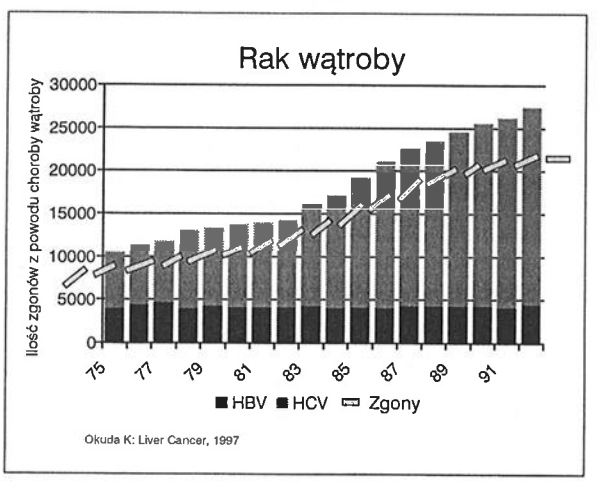
Obecny stopień rozpowszechnienia choroby przekłada się na poważne szkody powodowane przez chorobę w wielu krajach. W USA, we Francji i w Australii można spodziewać się dość istotnego wzrostu liczby przypadków marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego oraz liczby zgonów związanych z chorobą wątroby. Można tak sądzić na podstawie badań dużych grup przewlekłych nosicieli HCV, którzy ulegli zakażeniu w ostatnich dwóch-trzech dziesięcioleciach.

Ustalono wiele współistniejących czynników, które, jak się wydaje, wpływają na częstość progresji do przewlekłego zakażenia HCV. Najważniejszym z nich jest płeć męska. Inne ważne czynniki to starszy wiek, spożycie alkoholu, współistniejące zakażenie HIV lub HBV, profil głównych antygenów zgodności tkankowej i mutacje genetyczne.

Zapobieganie powstawaniu raka wątrobowokomórkowego

Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego i częstość zgonów wśród pacjentów zakażonych HCV z chorobą wątroby dramatycznie wzrasta między piątym a dziesiątym rokiem obserwacji. Po pięciu latach raka wątrobowokomórkowego stwierdza się 11% pacjentów, a pięcioletnia śmiertelność z tego powodu sięga 12%. Po dziesięciu latach wskaźniki te wynoszą odpowiednio 28% i 33%.

Leczenie zakażenia HCV istotnie zmniejsza zapadalność na raka wątrobowokomórkowego i wskaźnik zgonów, nawet tych pacjentów, u których doszło do ciężkiego zapalenia lub marskości wątroby. Spośród 882 takich pacjentów leczonych interferonem, ryzyko względne raka wątrobowokomórkowego i zgonu po uzyskaniu długotrwałej odpowiedzi wynosiło odpowiednio 0,21 i 0,26. W przypadku odpowiedzi częściowej ryzyko względne wynosiło odpowiednio 0,63 i 0,41. Po pięciu latach obserwacji częstość raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z przetrwałą odpowiedzią na leczenie była nadal niska, a częstość u tych pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie interferonem trwające 12 lub 24 miesiące, była także niska, podobna lub niższa niż częstość wśród nieleczonych pacjentów obserwowanych tylko przez cztery lata.



Odpowiedź komórkowa kluczem do ustąpienia zakażenia HCV

Dr med. Mario Mondelli

profesor i dyrektor Laboratoriów Badawczych na Uniwersytecie w Pawii (Włochy

Natychmiastowa silna reakcja limfocytów T wydaje się być zjawiskiem potrzebnym dla opanowania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Natychmiastowa reakcja cytotoksycznych limfocytów T (CTL) z szybkim niszczeniem zainfekowanych hepatocytów w ciągu godzin ma duże znaczenie dla skutecznego usunięcia wirusa, natomiast nieskuteczna wczesna kontrola zakażenia będzie wiązać się z przetrwaniem zakażenia.

Przeciwciała swoiste dla różnych białek HCV, czyli humoralna odpowiedź na zakażenie, prawdopodobnie biorą udział w usuwaniu wirusa i paradoksalnie mogą przyczyniać się do utrzymywania się zakażenia. U pacjentów, u których rozwija się przewlekła choroba wątroby, stwierdza się bardzo żywą i szeroką reakcję przeciwciał na kilka białek HCV, podczas gdy ci, u których zakażenie ustępuje, mają bardziej zogniskowaną reakcję. Powstanie przeciwciał wobec glikoproteiny E2 otoczki wirusa szczególnie wiąże się z przetrwałą wiremią. Przeciwciała anty-E2 powstają wcześniej, częściej i mają wyższe miano u pacjentów, którzy będą mieli przewlekłe zakażenie w porównaniu z tymi, u których zakażenie zostanie opanowane.

Limfocyty T pomocnicze („helpery")

Pomocnicze limfocyty T (helper) typu 1 (T_H1), które mają związek z uwalnianiem interferonów, interleukiny 2 i czynnika martwicy guza typu beta, napędzają proces odporności komórkowej. Reakcja tych limfocytów wiąże się z usuwaniem wewnątrzkomórkowych drobnoustrojów chorobotwórczych, natomiast limfocyty T_H2 mają związek z usuwaniem patogenów pozakomórkowych. Niestety, limfocyty T_H2 w jakiś sposób przyczyniają się do przetrwania patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak wirusy i pasożyty.

W zjawisku tym mogą uczestniczyć także inne czynniki. Pewną rolę może tu odgrywać proces unikania rozwoju odporności, w którym, wskutek nieskutecznego po-

budzenia limfocytów B przez antygeny wirusa, pojawia się niskie miano przeciwciał, niewystarczające, by zneutralizować wirusy. Z doświadczenia wynikającego z zakażeń innymi wirusami wiemy, że potrzebne jest wysokie miano przeciwciał, by zablokować wszystkie istotne miejsca na otoczce glikoproteinowej wirusa.

Przeciwciała mogą także powodować powstawanie pseudotypów HCV (*quasispecies*). Gdy dominujący wariant wirusa pobudza swoistą odpowiedź przeciwciał neutralizujących, otwiera także możliwość proliferacji mniejszościowych odmian, a proces ten powoduje ich przewagę. Ciągłe powtarzanie się tego zjawiska powoduje pojawianie się wielu różnych przeciwciał w przewlekle zakażonym ustroju. W kilku badaniach potwierdzono taki przebieg zdarzeń, prowadzący do powstawania tych *quasispecies* raczej w wyniku selekcji niż mutacji genetycznych.

Różnorodność wpływa na kliniczny przebieg przewlekłego zakażenia HCV. Pacjenci, u których ta różnorodność jest najmniejsza, wykazują tendencję do najwyższej aktywności aminotransferazy wątrobowej, natomiast ci, u których układ immunologiczny przystosowuje się najlepiej, mają największą różnorodność i niską aktywność aminotransferazy alaninowej. U pacjentów z tej drugiej grupy choroba postępuje wolniej do cięższych postaci przewlekłych hepatopatii. Wczesne pojawianie się różnorodności *quasispecies* może być szkodliwe, ponieważ będzie odpowiedzialne za wczesną selekcję mutantów, które będą odpowiedzialne za przetrwanie zakażenia.

Wspomaganie odporności komórkowej

Szczególną uwagę należy zwrócić na przywrócenie prawidłowej komórkowej odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza przez szczepienia i podawanie cytokin, takich jak interferony, które wspomagają tę odpowiedź. Badania podkreślają, że dla procesu zdrowienia większe znaczenie ma komórkowa odpowiedź immunologiczna, nie zaś odpowiedź humoralna. Badania pokazują, że mimo odpowiedzi limfocytów T (CD4 i CD8) u 80% pacjentów narażonych na HCV po 20 latach od ekspozycji, większość tych, którzy powrócili do zdrowia, nie wytworzyła w tym czasie przeciwciał wobec HCV.

Jakie są implikacje tych wyników? Częstość występowania samoograniczających się zakażeń może być niedoszacowana. Możemy mieć do czynienia z milionami przypadków kontaktu z HCV, których nie potrafimy jeszcze rozpoznawać, i z faktem, że natychmiastowa odpowiedź limfocytów cytotoksycznych (CTL) może mieć absolutnie kluczowe znaczenie dla usuwania wirusa.

Poznanie komórkowej odpowiedzi immunologicznej na HCV będzie miało podstawowe znaczenie dla ostatecznego zwalczenia zakażeń. Ustalenie potencjalnego znaczenia odpowiedzi immunologicznej dla interwencji terapeutycznych, zostanie wykorzystane razem z leczeniem przeciwwirusowym.

Enzymy HCV – celem metod leczenia w przyszłości

Particia C. Weber

chemik, specjalizująca się w budowie białek i związkach hamujących czynność białek, kierowniczka zespołu krystalografów na wydziale Structural Chemistry Department of Chemical Research firmy Schering-Plough.

Proteaza, helikaza i polimeraza RNA, wytwarzane przez wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), są jedynymi w swoim rodzaju białkami o swoistych aktywnych miejscach i charakterystycznych właściwościach, które powodują, że służą do innych celów niż te, do których przeznaczyła je natura.

Białka te są dobrym celem dla leków. Kluczowe znaczenie dla replikacji HCV ma równoczesna translacja HCV-RNA na postać długich poliprotein i replikacja niekodującej nici RNA, co decyduje o wytwarzaniu nowych cząstek wirusa. Genom wirusa jest dobrze określony i, sądząc na podstawie badania promieniami X o wysokiej rozdzielczości, wytworzono już 35% struktury białek kodujących, w tym wszystkie podstawowe enzymy.

Potencjalne cele leków

Krystalografowie wyizolowali białko, wykrystalizowali je i za pomocą promieni X wytworzyli obraz, który pozwala na matematyczną rekonstrukcję zawartości kryształu. Na tej podstawie stwierdzili, że niestrukturalne białko typu 3 (NS-3), zlokalizowane przy końcu karboksylowym poliproteiny HCV, jest zasadniczą częścią proteazy HCV, która musi mieć zdolność otwierania i zamykania, aby poliproteina mogła działać.

Ponadto, polimeraza HCV jest okrągłą cząsteczką, na którą składają się dwa duże odcinki RNA. Konsekwencją poznania struktury polimerazy są poszukiwania nowych leków. Ponieważ cząsteczka polimerazy HCV cechuje się statycznym dużym miejscem aktywnym, z którym mogą związać się leki, wydaje się, że byłoby to korzystne dla terapii. Drugim istotnym aspektem jest to, że budowa cząsteczki polimerazy HCV jest niepowatarzalna, dzięki czemu nie będzie możliwe popełnienie błędu w wyborze potencjalnego leku, który mógłby wchodzić w interakcje z polimerazami gospodarza.

Zwalczanie odmian genotypowych wirusa

Badanie struktury białek HCV stwarza nadzieję, że nawet genotyp 1 HCV może być wrażliwy na przyszłe leki. Ogólna struktura proteazy genotypu 1a i 1b jest podobna. Podejrzewa się budowa proteaz pozostałych genotypów HCV także jest podobna.

Gdy porównano informacje o znanych aminokwasach zachowanych w strukturze wszystkich sześciu głównych genotypów HCV pod kątem obecności każdego z trzech białek – proteazy, helikazy i polimerazy, stwierdzono, że geometria miejsc wiązania tych wszystkich trzech enzymów wydaje się być podobna we wszystkich sześciu genotypach wirusa.

Informacja ta jest podstawą sformułowania hipotezy, która zakłada, że małe cząsteczki hamujące będą skuteczne wobec wszystkich genotypów wirusa