

MEDICAL SCIENCE

R E V I E W

Medical Journal for Continuous Education

HEPATOLOGIA

2011
Rocznik

pod redakcją
Prof. dr. hab. Roberta Flisiaka



Medical Science Review – Hepatologia

Współautorzy:

Jolanta Białkowska (Łódź)
Anna Boroń-Kaczmarska (Szczecin)
Joanna Cielecka-Kuszyk (Warszawa)
Andrzej Cieszanowski (Warszawa)
Piotr Czubkowski (Warszawa)
Piotr Czupryński (Warszawa)
Dorota Dybowska (Bydgoszcz)
Michał Elwertowski (Warszawa)
Robert Flisiak (Białystok)
Dorota Gliwicz (Warszawa)
Marek Gołębiowski (Warszawa)
Andrzej Habior (Warszawa)
Waldemar Halota (Bydgoszcz)
Hor Ismail (Warszawa)
Maciej Jabłkowski (Łódź)
Irena Jankowska (Warszawa)
Jerzy Jaroszewicz (Białystok)
Jacek Juszczak (Poznań)
Piotr Kaliciński (Warszawa)
Maciej Kosieradzki (Warszawa)
Dorota Kozielewicz (Bydgoszcz)
Dariusz Lebensztejn (Białystok)
Tadeusz Wojciech Łapiński (Białystok)
Piotr Małkowski (Warszawa)

Anita Olczak (Bydgoszcz)
Łukasz Ostrowski (Warszawa)
Anatol Panasiuk (Białystok)
Anna Parfieniuk-Kowerda (Białystok)
Waldemar Patkowski (Warszawa)
Joanna Pawłowska (Warszawa)
Małgorzata Pawłowska (Bydgoszcz)
Monika Pazgan-Simon (Wrocław)
Anna Pietrzak (Warszawa)
Karolina Piwczyńska (Warszawa)
Magdalena Rogalska-Płońska (Białystok)
Jacek Rózga (Warszawa)
Józef Ryżko (Warszawa)
Krzysztof Simon (Wrocław)
Jerzy Socha (Warszawa)
Piotr Socha (Warszawa)
Sylvia Serafińska (Wrocław)
Tomasz Szulżyk (Białystok)
Bożena Walewska-Zielecka (Warszawa)
Dariusz Wasiak (Warszawa)
Marta Wawrzynowicz-Syczewska (Szczecin)
Dorota Wicher (Warszawa)
Marek Woynarowski (Warszawa)
Krzysztof Zieniewicz (Warszawa)
Włodzimierz Zych (Warszawa)

ISSN 1730-5039

© Index Copernicus International S.A., 2011

Publikowane dla:

Polskie Towarzystwo Hepatologiczne
ul. Arkońska 4
74-455 Szczecin
tel. 091 431 62 42
www.pasl.pl

Adres Redakcji/Wydawca:

Al. Jerozolimskie 146C
02-305 Warszawa
tel. 022 347 50 78
e-mail: j.lewczuk@indexcopernicus.com

Redaktor prowadzący: Joanna Lewczuk

e-mail: j.lewczuk@indexcopernicus.com

Reklama: Joanna Lewczuk

e-mail: j.lewczuk@indexcopernicus.com

Warunki prenumeraty:

Cena zeszytu: 50 PLN

Prosimy o składanie zamówień pod nr tel. 022 347 50 78

Indeksowane w Index Copernicus: 4,18

Nakład 600 egz.

Szanowni Czytelnicy,

Zgodnie z tradycją Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, corocznym jego konferencjom towarzyszy wydanie Rocznika „Medical Science Review – Hepatologia”. Stanowi on ilustrację aktualnych zainteresowań członków PTH pełniąc jednocześnie funkcję wartościowych materiałów szkoleniowych, czemu sprzyjają przygotowane do każdego artykułu pytania testowe. Tegoroczny zeszyt zawiera 23 artykuły autorstwa najbardziej aktywnych polskich hepatologów. Dziękując im za współpracę w tworzeniu „Hepatologii 2011”, zachęcam Państwa do lektury, która jak mam nadzieję będzie uzupełnieniem obrad XV Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego.

Redaktor wydania
Prof. dr hab. Robert Flisiak

„Moja” wątroba

„My” liver

Jacek Juszczuk

Profesor Wiesławie Biczysko

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Summary: The author, a retired medicine professor and a specialist in infectious diseases, presented his achievements in hepatology on the basis of over fifty carefully selected works published during decades of scientific, academic and clinical work. The principal point of interest of the author and his collaborators, as well as of the teams he was a member of, were liver inflammation of various etiology, mainly viral (hepatitis B and C) and changes in liver in the course of various clinical forms of brucellosis (etiology: *Brucella abortus*). Published works include studies on: liver functions (mainly research on chromodiagnostic with the use of BSP and ICG), liver pathomorphology (especially with electron microscopy), immunopathology, serology, clinical biochemistry and therapeutical problems (immunostimulation, antiviral treatment with interferons) as well as observations concerning the durability of anti-HBV vaccines. The author discusses also his own articles devoted to hepatology in general and his own monographies on treatment of liver diseases and hepatitis B and C.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenia wątroby B i C • bruceloza • chromodiagnostyka chorób wątroby (BSP i ICG) • immunopatologia zapaleń wątroby • ultrastrukturalne zmiany w wątrobie • leczenie przeciwwirusowe

Key words: hepatitis B and C • brucellosis • chromodiagnostic of liver disease (BSP and ICG) • immunopathology of liver inflammation • ultrastructural changes in liver • antiviral therapy

Adres do korespondencji: Jacek Juszczuk (*Profesor emeritus*), ul. Kartuska 13, 60-471 Poznań, Polska, e-mail: juszczuk@post.pl

Przedstawiany artykuł jest częściowym sprawozdaniem z działalności prowadzonej przez kilkadziesiąt lat życia zawodowego połączonego nierozdzielnie z aktywnością naukową. Nie można więc uznać tekstu ani za pracę pogładową, ani oryginalną, ponieważ dotyczy bardzo wielu wątków. Sam ich wybór jest problematyczny. Dlatego przyjąłem jako zasadę maksymalne ograniczenie omawiania zagadnień podzielonych na wyodrębnione części, jak również redukcji liczby odniesień do piśmiennictwa, także pochodzącego z mojej kliniki. Niejednokrotnie jedna zacytowana praca będzie reprezentowała inne o podobnej tematyce. Z punktu widzenia zasad obowiązujących w czasopiśmie, odnoszących się do sposobu cytowania literatury, nie będą one niestety rygorystycznie przestrzegane, ponieważ ich liczba byłaby nadmierna. Wynika to z faktu, iż w stosunku do wielu prac własnego autorstwa byłbym zmuszony odnosić się do innych doniesień z tego zakresu. Postanowiłem więc, że w części „Piśmiennictwo” będą umieszczone publikacje własne i moich współpracowników, a w tekście zaznaczę inne źródła w sposób skrócony do nazwiska i minimalnych danych bibliograficznych. Umożliwi to zainteresowanym znalezienie odpowiedniego odniesienia bezpośrednio lub poprzez sięgnięcie

do artykułu pierwotnego, który przywoływał danego autora lub zespół autorski. Uważam także, że niezasadne byłoby stosowanie prostych, liniowych zasad prezentacji dorobku, tj. w ujęciu chronologicznym, ponieważ niektóre tematy z natury rzeczy łączą wspólnota „gatunkowa”, a poza tym zasada przedstawiania badań metodą rok – po roku w tym kontekście jest sztuczna.

Ocena funkcji wątroby

W końcu lat 50. Wheeler, Cranston i Meltzer (*Exptl. Biol. Med.* 1958; 99: 11) udowodnili, że zieleń indocyjaninowa (ICG), barwnik niezbędny do otrzymywania fotografii barwnej, jest eliminowana całkowicie przez wątrobę i może być zastosowana jako test w badaniu rezerwy czynnościowej tego narządu. W USA stosowano w tym celu roztwór wodny ICG. Natomiast w b. NRD, również wykorzystywano ICG (nb. w Niemczech w latach 30. wcześniej, aniżeli w amerykańskim Kodaku) w przemyśle fotograficznym (d. Agfa, później ORWO), lecz dla celów medycznych bardziej stabilny aniżeli wodny okazał się roztwór propandiolowy (Janecki i Seifert: *Dtsch. Gesdws.* 1967; 22: 106).

Test ICG wprowadziliśmy do naszej praktyki w r. 1967, a pierwsza publikacja ukazała się po roku [1], w pierw oznaczając odsetki plazmy oczyszczanej z barwnika w ciągu 1 minuty, a później także jako czas półtrwania w minutach. Analizie poddawałem dwie główne fazy eliminacji ICG, stwierdzając, że normalizacja próby następuje wcześniej u 48 chorych z ostrym WZW-B bez cholestazy. Ponieważ wyznaczenie klirensu ICG wymagało pobrania w odstępie kilku minut co najmniej czterech próbek krwi, zastosowaliśmy [2] modyfikację testu, polegającą na pobraniu krwi po 3 i 30 min. z obliczeniem tylko jednego parametru liczbowego, nazwanego przeze mnie współczynnikiem kierunkowym prostej, co wymagało odpowiednich przekształceń matematycznych. U 109 pacjentów z różnymi rodzajami chorób współczynnik r korelacji wyników w metodzie klasycznej i zmodyfikowanej wynosił 0,807 ze zmniejszeniem osetka niewykrywalności zmian w rezerwie czynnościowej wątroby z 26% do 6,4%. Następna modyfikacją było zwiększenie dawki ICG ze zwykle stosowanej 0,5 mg/kg m.c. do 1,0 mg/kg m.c. z oznaczaniem występowania barwnika do 120 godzin od jego podania [3]. U 96 pacjentów z różnymi rodzajami zapaleń wątroby i u 21 osób zdrowych wykryliśmy nie dwie, lecz trzy fazy eliminacji ICG: szybką, pośrednią i wolną, co było nowością w piśmiennictwie. Najwięcej informacji przynosiło oznaczanie czasu półtrwania w fazach szybkiej i wolnej, a w 18% ujawniły się izolowane zaburzenia występujące w fazie wolnej.

Opierając się na założeniach metody Wheelera i wsp., zastosowanej do bromosulfoftaleiny, BSP (*J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1131), a także do ICG przez Nambu i wsp. (*Jap. J. Gastroenterol.* 1966;63: 777) opublikowaliśmy pracę [4] na temat maksymalnego transportu zieleni indocyjaninowej (Tm-ICG) w chorobach mięszu wątrobowego o różnej etiologii, przy zastosowaniu pompy dozującej dożylnie barwnik w dwóch 80-minutowych fazach ze zróżnicowaniem dawkowania, wykazując zaburzenia tego parametru w 96,7% przypadków. Próby z ICG były standardowym badaniem w naszej klinice; przeprowadziliśmy ich kilkaset. Aczkolwiek jest to inny rodzaj badania, o charakterze biochemicznym, wydaje mi się konieczne w tym miejscu, w skrócie, zreferować wyniki badań nad wiązaniem ICG z białkami surowicy, prowadzonych w drugiej połowie lat 70. po początek następnej dekadę w związku z doniesieniami Janeckiego i Krawczyńskiego (*Clin. Chem.* 1970; 16: 1008). ICG wiąże się z różnymi frakcjami białek surowicy, w tym także z grupą prostetyczną, jaką są np. lipidy. Zróżnicowanie odsetkowe wiązania jest złożonym procesem związanym z licznymi czynnikami, takimi jak dyslipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej, białkowej, etc. Posługując się metodą rozdziału chromatograficznego na kolumnie z Sephadexem G200, co wymagało, pomimo automatyzacji, wielogodzinnego dozoru toku analiz, przeprowadzono [5–7] frakcjonowanie *in vitro* surowic po dodaniu do nich ICG u 108 pacjentów z rozpoznaniem *hepatitis* o różnej etiologii, w tym w brucellozie, jak również w cholestazach o podłożu zewnątrzwątrobowym (grupa kontrolna: 17 osób zdrowych). Uzyskane wyniki wskazywały na zróżnicowanie wiązania ICG z różnymi frakcjami składowych białek surowicy krwi, przy czym we frakcji I dotyczyło to lipoproteidów VLDL i LDL, II – HDL i III – albumin. Znamienne statystycznie zwiększone wiązanie z frakcją I z zanikiem łączenia się z frakcją II jest charakterystyczne nie tylko dla ostrego WZW, lecz także dla cholestazy, a w miarę zdrowienia po WZW stopniowo ubywało odsetka wiązania z frakcją I z przyrostem wiązania z frakcją II. Natomiast w terminalnej niewydolności wątroby brak było wiązania z frakcją II.

Próba z ICG jest „młodszą siostrą” testu z zastosowaniem BSP, obciążonemu ryzykiem powikłań, wprowadzonym do użytku klinicznego w końcu lat 40. XX w. (Ingelfinger i wsp., *Gastroenterology* 1948; 11: 646). Badania nad wartością kliniczną testu z BSP stosowanej dożylnie w dawce 5,0 mg/kg m.c. przeprowadziłem u 80 pacjentów z ostrym i przewlekłym WZW [8], pobierając sześciokrotnie krew (do 120 min.) do oznaczenia stężenia BSP w surowicy, co pozwoliło na wyznaczenie szybszej i wolniejszej fazy eliminacji barwnika (w%/min.). Stwierdziłem najbardziej obniżone wartości u pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową oraz z marskością wątroby oraz w 86% zgodnością z diagramem Touleta (Toulet: *Rev. Méd.* 1968; 9: 131).

O ile ICG eliminuje się wyłącznie przez wątrobę, to BSP także przez nerki w tym większym odsetku, im bardziej obniżona jest rezerwa czynnościowa wątroby, co wykorzystano jako wariant próby, polegającej również na oznaczaniu ww. substancji w moczu (Hanusch i wsp.: *Schw. Med. Wschr.* 1958; 88: 710; Śliwiński: *Wiad. Lek.* 1967; 20: 709). W badaniach własnych [9] wykorzystano uzyskane wyniki na podstawie innego diagramu Touleta opracowanego w końcu lat 80 do badań nad eliminacją moczową BSP (*Arch. Franç. Mal. App. Dig.* 1968; 57: 821). U 30 pacjentów z różnymi postaciami ostrego i przewlekłego WZW (grupa kontrolna 17 osób) stwierdzono statystycznie znamienne zwiększanie wydzielanie BSP (5,0 mg/kg m.c.) po 2 i 24 godz. od podania BSP ze zgodnością z cytowanym diagramem w 65%, co nie stanowiło dostatecznie zadawalającego wyniku.

W pracy doktorskiej (Nagroda im. Józefa Kostrzewskiego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych) wykorzystalem przedstawiane wyżej techniki oznaczania klirensu barwników testowych z krwi u pacjentów w różnych okresach WZW i marskości, uzupełniając je o zastosowanie BSP i ICG w jednej iniekcji dożylnej oraz określanie czasu pojawienia się BSP i ICG w żółci. Sporządziłem profile jednoczesnej eliminacji obu barwników w zależności od stopnia zmniejszenia rezerwy czynnościowej wątroby, wykazując także, że ICG pojawia się w żółci przed BSP i zawsze dotyczy to już pierwszej, szybkiej fazy eliminacji [10].

Po upływie trzynastu lat od rozpoczęcia badań nad eliminację ICG i BSP, na podstawie protokołów kilkuset takich testów, zwróciłem uwagę na wartości klirensu przekraczające zakres wartości referencyjnych. Przy zastosowaniu nierówności Czebyszewa wyselekcjonowałem [11] 18 takich przypadków wśród prób z BSP i jeden – z ICG, spełniających kryteria hiperepuracji (określenie dla BSP; Toulet i Pagniez: *Rev. Int. Hepatol.* 1968;18: 537). Hiperepurację stwierdziłem w 11 przypadkach u pacjentów z rozpoznaniem brucellozy przewlekłej i u 3 po krótkiej (maks. 5 miesięcy) ekspozycji na pestycydy (nie cytuję pracy z r. 1971 o zmianach w wątrobie u pracowników tzw. brigad chemizacyjnych rolnictwa). Być może to ekspozycja na pestycydy była podstawowym czynnikiem powodującym opisywane tu zjawisko, ponieważ wszyscy pacjenci, mężczyźni, pracowali w dużych zakładach rolniczych. W pozostałych przypadkach hiperepuracja dotyczyła przede wszystkim pacjentów w okresie rekonwalescencji po durze brzuszny. Wysunąłem hipotezę, że pierwotny czynnik sprawczy pobudza enzymy siatki endoplazmatycznej gładkiej i/lub jest związany z procesami regeneracyjnymi wątroby (dur brzuszny).

Niektóre związki chemiczne, takie jak pochodne kwasu nikotynowego, mają własności zwiększania stężenia bilirubiny

typu pośredniego (Câmpeanu i Câmpeanu: *Munch. Med. Wochenschr.* 1960; 102: 169), co zostało także przez nas wykorzystane z zastosowaniem 300 mg Sadaminy (Xanthinol niacinate) podawanej dożylnie, jako test diagnostyczny (pobranie krwi w czasie: 0, 120 i 180 min.) nie tylko w zespole Gilberta-Meulengracha, lecz także w przewlekłych zapaleniach wątroby o różnej etiologii [12], w tym bez hiperbilirubinemii [13]. Wykazaliśmy statystycznie znamienne zmniejszenie klirensu bilirubiny endogennej, prawdopodobnie na skutek zaburzeń w funkcji mikrosomów wątrobowych. Istotne było to, że test nazwany przez nas KWBE (klirens wątrobowy bilirubiny endogennej) wykrywał także podprogowe zaburzenia przemiany bilirubiny (osoby z patologią wątroby, lecz bez wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy).

Badania funkcji wątroby znalazły odzwierciedlenie także w pracach nad stymulacji glikemii po podaniu glukagonu z wyraźnie gorszą odpowiedzią hiperglikemiczną u pacjentów z ostrym WZW [14] oraz nad wpływem w tej samej kategorii chorych glukagonu na stężenie insuliny [15]. Stwierdzono, że insulinenia jest mniejsza po 3 i 15 minutach u chorych w porównaniu z grupą kontrolną, co tłumaczyliśmy zaburzeniem wątroby w glikogen w ostrym okresie choroby.

Prowadziliśmy także badania nad wykorzystaniem oznaczania metabolitów kofeiny, paraksantyny, teobrominy i teofiliny (z zastosowaniem technik chromatograficznych) u pacjentów z marskością wątroby i przewlekłymi zapaleniami wirusowymi [16], wykazując duże znaczenie wartości wskaźnika kofeina/metabolity kofeiny (a zwłaszcza paraksantyny) po 8 lub 12 godzinach od spożycia 300 mg kofeiny rozpuszczonej w wodzie – w określaniu zmniejszenia metabolizmu wątrobowego.

Do prac z tego cyklu można także zaliczyć badania nad stężeniem glutationu (występowały kontrowersje w piśmiennictwie tematu) w erytrocytach u chorych z ostrym i przewlekłym WZW [17] z wykazaniem, iż stężenie tego czynnika przeciwdziałającego stresowi oksydacyjnemu jest znacząco statystycznie obniżone w ostrym okresie WZW typu A, B i C (cztery seryjne oznaczenia w czasie 0, 2, 6 i 10 tyg.), jak również u ok. 60% pacjentów z *hepatitis chronica C*.

Patomorfologia wątroby

Pierwsze biopsje wątroby w ośrodku poznańskim po kilkuletniej przerwie rozpocząłem wykonywać w r. 1968. We wczesnych latach 50. XX. w. zabieg ten stosował igłą własnej konstrukcji prof. Stefan Kubicki, zanim objął nowe stanowisko pracy w Warszawie. Ukończyłem tam pod jego kierownictwem kurs hepatologiczny organizowany przez Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Zastosowanie techniki Menghiniego umożliwiło bardzo bezpieczne uzyskiwanie biopciatów ocenianych przez zespół specjalistów z Zakładu Anatomii Patologicznej AM, w którym pracowałem jako wolontariusz począwszy od IV roku studiów na Wydziale Lekarskim, pod kierownictwem prof. Janusza Groniowskiego. Tak więc, w praktyce, powstał nieformalny zespół zainteresowanych hepatologią, należących do prawie tego samego pokolenia, potencjalnych autorów przyszłych prac z zakresu hepatologii, wielokrotnie cytowanych w zamieszczonym tu piśmiennictwie, byli to: Wiesława Biczysko, Małgorzata Błotna, Roman Meissner, Wiesława Salwa, Grażyna Zengteler, Jan Żeromski. Spotkanie klinicysty z patologiem dawało szansę na głębszą analizę przypadków, co zaowocowało pierwszymi w polskim piśmiennictwie

opisami przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby [18], jak i pierwszymi opisami ostrego alkoholowego zapalenia wątroby (3 przypadki) z uwzględnieniem obrazów tkanki wątrobowej przy zastosowaniu mikroskopu elektronowego [19]. W omawianym tu i w późniejszym okresie powstało szereg prac dzięki znakomitym umiejętnościom w zakresie patologii, a w tym – mikroskopii elektronowej, Pani dr med. Wiesławy Biczysko, obecnie profesor medycyny, której dedykuję to opracowanie. Znaczna część z nich została opublikowana, choć niektóre, o absolutnie unikalnym charakterze, czekają na opracowanie; myślę tu o prawdopodobnie jedynej na świecie dokumentacji zmian w wątrobie w pierwszych kilkunastu minutach wstrząsu spowodowanego ostrą reakcją nadwrażliwości na nowokainę i o zmianach morfologicznych w wątrobie, w tym ultrastrukturalnych w bedsoniazie (obecnie: chlamydia).

Spśród artykułów kwalifikowanych do kategorii kazuistycznych wyróżniam pierwszy w piśmiennictwie opis zmian w hiperbilirubinemii pozapalnej [20] z wykazaniem degeneracji siateczki śródplazmatycznej ze zwiększeniem obecności włókien siateczki i kolagenu w przestrzeniach Disseo. Opublikowaliśmy także [21] porównawcze obrazy zmian w ośmiu przypadkach zróżnicowanych pod względem zaawansowania zmian, postaciach przewlekłego WZW: typu przetrwałego i agresywnego, ze wskazaniem miejsc, w których dochodzi do postępującego włóknienia oraz rozluźnienia struktury międzykomórkowej.

W połowie lat 70. ub. w. ukazało się pierwsze opracowanie w piśmiennictwie światowym poświęcone zmianom ultrastrukturalnym w wątrobie chorych na ostrą i przewlekłą brucelozę [22]. Wykazano, iż w okresie ostrym zakażenia *Brucella abortus* martwica rozplywna hepatocytów przypomina obrazy ostrego WZW, a immunologiczne podłoże tych zmian mogą pośrednio sugerować liczne limfocyty gromadzące się w miejscach zmian martwiczych, natomiast ultrastrukturalne cechy komórek nabłonkowych są podobne do występujących w ziarninie gruźliczej. W brucelozie przewlekłej występowały znamiona namnażania się włókien kolagenowych w obrębie przestrzeni bramno-żółciowych, jak również w przestrzeniach Disseo i międzykomórkowo. Charakterystyczna była zmienność nasilenia zmian i brak wykładników marskości wątroby.

Przedstawione techniki chromodiagnostyczne, testy obciążenia sadaminą, pełny profil badań biochemicznych oraz serologicznych, zmiany obserwowane w mikroskopii świetlnej i elektronowej były podstawą opracowania hepatologicznych problemów brucelozy na podstawie 166 przypadków ostrej, podostrej, pierwotnie i wtórnie przewlekłej brucelozy o etiologii *Brucella abortus*, z uwzględnieniem sekwencyjnej dynamiki zmian, jako pracy habilitacyjnej [23], przyjętej w r. 1979.

W tym samym roku ukazała się (Nagroda Polskiego Towarzystwa Patologów) obszerna praca [24] na temat wirusa B zapalenia wątroby. Poza opisem na podstawie literatury przedmiotu własności fizycznych, chemicznych i biologicznych podjęto próbę odtworzenia cyklu replikacyjnego HBV z uwzględnieniem badań własnych przy użyciu techniki elektronowo-mikroskopowej.

Przyczynki do immunopatologii zapalen wątroby

Ponieważ WZW, jak i inne choroby wątroby mają podłoże immunologiczne, badania nad niektórymi aspektami takiej

etiopatogenezy wydają się naturalną konsekwencją zainteresowań klinicysty. Patrząc wstecz, zdaje sobie sprawę, iż nie było to przedmiotem moich podstawowych zatrudnień na gruncie tej nauki, lecz miało tylko charakter przyczynkowej, ściśle powiązany, co zrozumiale, z dostępnymi w danym okresie metodami badawczymi. W późnych latach 60. ub. w., kiedy kształtowały się zręby obecnej interpretacji immunopatologii WZW przeprowadziliśmy u 67 pacjentów z ostrym WZW sekwencyjne (do 60 dnia choroby) badania nad występowaniem czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych [25], wykazując w 67% przypadków obecność czynnika reumatoidalnego i w 7% przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy we wczesnych fazach zakażenia z ustępowaniem w okresie rekonwalescencji a pozostawianiem u pacjentów z narastającą hipergammaglobulinemią. Natomiast w przewlekłym zapaleniu wątroby typu przetrwałego lub aktywnego z dodatnim HBsAg wykryliśmy metodą immunofluorescencji pośredniej [26] w 34% obecność czynnika LE i brak innych, „standardowych” autoprzeciwciał przeciwtkankowych.

Głębsze badania nad potencjalnym znaczeniem struktury HBsAg w immunopatogenezie WZW typu B zaowocowały pracą na temat mikroheterogenności tego antygenu, opublikowanej w 1984 r. [26]. We wnioskach podkreślono, że o ile w badaniach metodą immunoelektroforezy tandemowej występują identyczne cechy HBsAg pochodzącego od zróżnicowanych subpopulacji pacjentów, o tyle immunoelektroforeza krzyżowa pozwala na wyodrębnienie trzech dystansów wędrówki: najkrótszy jest u chorych na ostre WZW z wydłużaniem się wraz z przewlekaniem się choroby. Ponadto, elektroforeza powinowactwa ujawniła dwa warianty HBsAg, zahamowany i nie zahamowany przez lektynę. Wyróżniono różne „profile” antygenu w wysokim stopniu skorelowane z fazą zakażenia.

W celu bliższego określenia znaczenia anty-HBc w klasie IgM przeprowadziliśmy badania [27] nad ich występowaniem z zastosowaniem zmodyfikowanego testu wykrywającego. Zgodnie ze znanymi danymi z piśmiennictwa najwyższe wartości występowały w ostrej fazie WZW B, lecz jeśli są one nadal względnie wysokie jest to ujemny czynnik predykcyjny zdrowia, a ponadto – wykryliśmy pozytywną korelację pomiędzy anty-HBc tej klasy a aktywnością polimerazy DNA-HBV, z narastaniem zmian w okresie zaostrzenia procesu. Sugeruje to, (podobnie jak pogląd Marinosa i wsp.: *Hepatology* 1994; 19: 303), że oznaczanie tych przeciwciał powinno być brane pod uwagę w kwalifikacji do leczenia interferonem przewlekłego WZW B. Pogląd ten w pewnej mierze znalazł odzwierciedlenie w wynikach badań przeprowadzonych u 34 pacjentów leczonych interferonem α -2b [28]. U pacjentów odpowiadających na relatywnie krótką, 4-miesięczną monoterapię stężenia anty-HBcIgM (i glutationu) były niższe, aniżeli u nie odpowiadających, jak również niższe były stężenia ww. przeciwciał po 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Odpowiedź serologiczna w zakażeniu HCV

Po wprowadzeniu w r. 1989 testów serologicznych umożliwiających wykrywanie przeciwciał przeciw temu wirusowi, początkowo testami I, a następnie dalszych generacji, opublikowaliśmy kilka prac na temat rozkładu i typów reaktywności przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym wirusa, co było w tym czasie także tematem innych doniesień w piśmiennictwie. U osób anty-HCV-dodatnich w teście II generacji w 88% przypadków potwierdzano obecność tych przeciwciał z zastosowaniem sześćoantygenowego testu typu immunoblot

z najczęściej wykrywalnymi (w 96%) przeciwciałami anty-NS4 i anty-C2 i z reaktywnością z 4–6 antygenami [29]. Potwierdziliśmy to w badaniach sekwencyjnych u chorych z po-transfuzyjnym ostrym WZW C z przechodzeniem zakażenia w przewlekłe w 65% [30], jak i następnej serii w badaniach u chorych z przewlekłą postacią zakażenia z zastosowaniem innego rodzaju testu typu Western blot [31]. Z kolei, w zależności od producenta, jednoczesność występowania przeciwciał przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym mieściła się w przedział 81–91%, a w kilku procentach były to tylko przeciwciała przeciwko jednej z ww. kategorii [32].

Po przeprowadzeniu kilkuset badań z zastosowaniem przesiewowych testów III generacji i prób Western-blot III generacji stwierdziliśmy [33], że ustalenie wzorca odpowiedzi humoralnej kształtuje się nie wcześniej, aniżeli po 6 miesiącach od zakażenia. Poza tym, brak było związku pomiędzy typem odpowiedzi serologicznej a wynikami histopatologicznych badań biopunktatów wątrobowych. Trzykrotnie powtarzane testy pozwoliły na zaproponowanie specyficznych wzorców odpowiedzi, co nazwane zostało wskaźnikiem blot-indeks. Prowadzone wówczas przez nas badania miały znaczenie dla uściślenia rozpoznania przed rozpowszechnieniem się diagnostyki na poziomie molekularnym (wykrywanie RNA HCV).

Problemy terapeutyczne

Dzielią się na dwa główne nurty: leczenie przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C. Piersza praca z tego zakresu pochodzi jednak z 1968 r. [34] i dotyczy kazuistyki: wymiennego przetoczenia krwi w śpiączce wtróbowej (metodę zaproponował Trey: *N. Engl. J. Med.* 1966;274: 475), zakończonego wybudzeniem i wyzdrowieniem pacjenta. Związek metody ze skutkiem okazał się przypadkowy, lecz dla młodego lekarza wydarzenie to miało szczególne znaczenie.

W końcu lat 70. i na początku lat 80. ub. w., najpierw w ośrodku warszawskim, (zespół prof. Bertolda Kassura), a następnie także w poznańskim (zespół prof. Witolda Kiczki) prowadzono szeroko zakrojone badania nad skutecznością leczenia przewlekłego WZW B przy pomocy wyciągów z grasicy cielęcej, TFX-Polfa. Przypadało to na okres nasilającej się krytyki leczenia przewlekłego WZW B lekami o działaniu immunosupresyjnym, przede wszystkim enkortonem. Rezygnując ze szczegółowego omówienia różnych wątków z tego zakresu, odwołuję się tylko do oceny pewnego etapu badań [35]. W ośrodku warszawskim stosowano różne formy immunostymulacji. TFX badany w Warszawie i w Poznaniu wykazywał również takie właściwości. Brak było toksyczności leku, poprawiały się parametry odpowiedzi komórkowej, dochodziło do zatrzymania lub regresu postępu zapalenia i/lub włóknienia w tkance wątrobowej u przeszło połowy leczonych, dochodziło do poprawy biochemicznej, natomiast nie zmniejszała się częstość eliminacji HBsAg.

Wprowadzenie do terapii interferonu miało przełomowe znaczenie w terapii przewlekłego WZW typu B. Stało się także początkiem współpracy wielośrodkowej. Jej wyrazem są prace z końca lat 90. i z dalszych dekad, kiedy to wprowadzono inne kategorie leków, w tym IFN z rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW typu C.

W początku lat 90., jako wynik współpracy międzyśrodkowej, publikowaliśmy prace na temat skuteczności terapii IFN naturalnym [36] i rekombinowanym [37], jednym z wariantów



Dziewczynka miała w 1967 r. osiem lat. Zapadła na wirusowe zapalenie wątroby i w trzeciej dobie hospitalizacji doszło do rozwoju śpiączki wątrobowej IV stopnia. Przeprowadziliśmy wielogodzinne, wymienne przetoczenie krwi (dzięki umiejętnościom [obecnie] prof. Laury Wołowickiej; to Pani stojąca za pacjentką). Dziecko odzyskało przytomność i zostało wypisane do domu w okresie wczesnej rekonwalescencji (zdjęcie z tego dnia). Metoda ta ostatecznie nie sprawdziła się u większości innych pacjentów. Na zdjęciu – nieco z tyłu, „starszy Pan” na tle obrazu przedstawiającego Świętych Cyryla i Metodego, to mój pierwszy szef i nauczyciel, dr med. Kazimierz Neyman. Zawsze mówił, że medycyna nie jest rodzoną siostrą dogmatyki. Dodaję od siebie: jest tylko „dalszą krewną” statystyki, co oczywiście o niczym nie rozstrzyga.

IFN rekombinowanego, tylko w ośrodku poznańskim [38], a następnie, badanie wieloośrodkowe, lamiwudyną [39].

Publikacje na temat skuteczności monoterapii IFN, jak wtedy stosowano to w innych krajach u przewlekle zakażonych HCV [40], miały dalsze konsekwencje po wprowadzeniu leczenia pegylowaną postacią IFN z rybawiryną. M.in. zaowocowało to dwoma wieloośrodkowymi badaniami ogólnopolskimi, których byłem koordynatorem. Uzyskano wyniki zgodne z innymi doniesieniami z piśmiennictwa na ten temat: u 150 pacjentów leczonych PegIFN- α -2b odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej wyniósł 59% [41], a po Peg IFN- α -2b u 466 pacjentów 55,7%, przy czym dla genotypu 1 był niższy, 51,1%, a dla zakażonych genotypem nie-1 wynosił 88,5% [42]. W badaniach nad niepożądanymi efektami leczenia (95 pacjentów), związanymi ze stosowaniem rybawiryny, wykazaliśmy niewielki wzrost stężenia bilirubiny u 17% pacjentów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny w 30% po pierwszym miesiącu terapii oraz u 16% zwiększenie stężenia żelaza w krwi obwodowej; konieczność redukcji dawki rybawiryny dotyczyła 37% [43].

We współpracy z zespołem prof. Wiesława Trzeciaka wykazaliśmy, iż obecność swoistych przeciwciał anti-E2, u zakażonych genotypem 1b, przed wszczęciem terapii może służyć jako marker prognostyczny wyników leczenia przeciwwirusowego; natomiast nie mają takiego znaczenia mutacje w regionie ISDR i innych fragmentach domeny NS5 [44].

Szczepienia anti-HBV

Wprowadzenie szczepień przeciwko HBV miało przełomowe znaczenie w prewencji tych zakażeń, co uruchomiło liczne procedury wdrożeniowe, w tym informacje na temat sytuacji w naszym kraju [45], gdzie m.in. w naszej Klinice prowadzono badania rejestracyjne szczepionki Engerix-B. Umożliwiło to także ocenę efektywności szczepień po kilku latach, korzystając z własnego materiału [46]. U większości osób bez ochronnego miana przeciwciał po zakończeniu szczepienia podstawowego podanie kolejnych dawek przypominających spowodowało wytworzenie ochronnego miana przeciwciał. Wykazano również, że po upływie 3,5 lat od podania trzeciej dawki z cyklu szczepienia podstawowego, miano ochronne anti-HBs wykazano u 80% osób i było ono 25-krotnie mniejsze od miana pierwotnego. U większości osób bez ochronnego miana przeciwciał po zakończeniu szczepienia podstawowego podanie kolejnych dawek przypominających spowodowało wytworzenie ochronnego miana przeciwciał. Po zastosowaniu szczepionki Gen-H-B-Vax miano ochronne uzyskało 90,3% szczepionych [47].

Varia

Ograniczając do minimum sprawozdanie ze swojej aktywności na polu hepatologii i rezygnując z cytowania wielu opublikowanych pozycji, uważam – mimo tego – za wskazane przywołanie kilku z nich. Pierwsza, to krytyczne uwagi do

hasel hepatologicznych w Polskim Sowniku Medycznym Polskiej Akademii Nauk, z 1982 r. [48], ponieważ zamieszczono w nim nadspodziewanie wiele błędnych definicji oraz informacji z tego zakresu. Druga, to wybór jednej z serii „Wiadomości hepatologicznych”, które publikowałem na łamach Polskiego Tygodnika Lekarskiego; jest to piąty artykuł tego cyklu z bardzo aktualnym tytułem [49]. Następne zaś, są wyborem z kilku monografii, które powstawały w miarę upływu lat pracy, jako rodzaj podsumowań jej toku [50–54].

Piśmiennictwo:

- Juszczyk J: Funktionelle Ujoviridin-Clearance bei Hepatitis-infectiosa-Kranken. Ztsch Ges Inn Med Grenzgeb, 1969; 24: 867–72
- Juszczyk J: Modyfikacja próby z zielenią indocyjaninową. Pol Arch Med Wewn, 1971; 46: 295–304 (praca opublikowana także w języku rosyjskim przez niemieckie wyd. Medicamentum, 1972; 2: 37–40)
- Juszczyk J, Grala B, Adamek J i wsp.: Eliminacja zieleni indocyjaninowej (ICG) w chorobach wątroby w warunkach zwiększonego obciążenia barwnikiem i przedłużonego czasu dokonywania pomiarów. Pol Arch Med Wewn, 1976; 56: 119–31
- Juszczyk J, Adamek J, Kryska A: Transport maksymalny zieleni indocyjaninowej (Tm-ICG) w chorobach miąższu wątrobowego. Pol Arch Med Wewn, 1977; 57: 395–406
- Juszczyk J, Kryska A, Adamek J, Dybizbańska A: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy krwi u chorych na brucelozę. Pol Arch Med Wewn, 1977; 57: 385–94
- Juszczyk J, Dybizbańska A, Kryska A i wsp.: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy w różnych chorobach wątroby. Pol Arch Med Wewn, 1979; 62: 306–14
- Juszczyk J, Kryska A, Dybizbańska A: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy krwi w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby i w śpiączce wtórowej. Pol Arch Med Wewn, 1982; 67: 15–22
- Juszczyk J: Próba bromosulfoftaleinowa (BSP). Wartość diagramu Touleta w różnicowaniu heptopatii. Pol Tyg Lek, 1971; 26: 1772–75
- Juszczyk J: Eliminacja moczowa bromosulfoftaleiny (BSP) jako test diagnostyczny w chorobach wątroby. Pol Tyg Lek, 1973; 28: 286–89
- Juszczyk J: Chromodiagnostyka chorób wątroby z użyciem zieleni indocyjaninowej i bromosulfoftaleiny. Prace Kom Med Dośw Pozn Tow Przyj Nauk Wyd Lek, 1971; 42: 149–66
- Juszczyk J: Czy istnieje zjawisko zwiększonego klirensu wątrobowego? Pol Tyg Lek, 1983; 38: 367–69
- Juszczyk J, Kiczka W, Adamek J i wsp.: Klirens wątrobowy bilirubiny endogennej po obciążeniu Sadaminą (*Xanthinol niacinate*) w hepatopatii brucelozowej i w przewlekłym zapaleniu wątroby. Pol Tyg Lek, 1975; 30: 1303–5
- Juszczyk J, Kryska A, Adamek J: Ocena wartości klinicznej klirensu wątrobowego bilirubiny endogennej po obciążeniu sadaminą u chorych z przewlekłymi hepatopatiami bez hiperbilirubinemii. Pol Tyg Lek, 1976; 31: 1921–24
- Kiczka W, Juszczyk J: Wpływ glukagonu na poziom glukozy we krwi chorych na wirusowe zapalenie wątroby. Pol Tyg Lek, 1973; 28: 2001–4
- Kiczka W, Juszczyk J, Adamek J i wsp.: Wpływ glukagonu na wydzielanie insuliny w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby. Pol Tyg Lek, 1975; 30: 1295–98
- Jodynis-Liebert J, Flieger J, Matuszewska A, Juszczyk J: Serum metabolite/caffeine ratios as a test for liver function. J Clin Pharmacol, 2004; 44: 338–47
- Świątek K, Juszczyk J: Reduced glutathione concentration in erythrocytes of patients with acute and chronic viral hepatitis. J Vir Hepatitis, 1997; 4: 139–41
- Juszczyk J, Zawilska K, Żeromski J: Toczniove zapalenie wątroby (*lupoid hepatitis*). Pol Arch Med Wewn, 1968; 41: 659–63
- Juszczyk J, Meissner J, Grzybkowska B, Wojtalik A: Alkoholowe zapalenie wątroby. Pol Arch Med Wewn, 1972; 48: 201–9
- Juszczyk J, Biczysko W, Meissner R: Przypadek hiperbilirubinemii pozapalnej z oceną zmian morfologicznych wątroby w mikroskopie świetlnym i elektronowym. Pol Arch Med Wewn, 1973; 50: 39–46
- Biczysko W, Meissner R, Zengtel G, Juszczyk J: Porównawcze badania elektronowo-mikroskopowe w przewlekłym przetrwałym i przewlekłym agresywnym zapaleniu wątroby. Pol Arch Med Wewn, 1974; 52: 229–38
- Biczysko W, Juszczyk J, Błotna M, Kiczka W: Ultrastructure of the liver in human brucellosis. Pol Med Scienc Hist Bull, 1975; 15: 219–29
- Juszczyk J: Hepatologiczne problemy brucelozy. Pol Tyg Lek, 1978; 33: 553–55 (*Dział: streszczenia prac habilitacyjnych*)
- Biczysko W, Juszczyk J: Wirus B zapalenia wątroby (własności fizyczne, chemiczne i biologiczne oraz cykl replikacyjny z uwzględnieniem badań własnych przy użyciu techniki elektronowo-mikroskopowej). Post Biol Kom, 1979; 6: 151–69
- Wierchowicki M, Juszczyk J, Kozłowski W: The rheumatoid factor and antinuclear antibodies in patients with viral hepatitis. Pol Med J, 1969; 8: 580–83
- Juszczyk J, Jarczewska K, Kiczka W i wsp.: Autoprzeciwciała i antygenemia HBs w przewlekłym przetrwałym i przewlekłym agresywnym zapaleniu wątroby. Pol Tyg Lek, 1975; 30(46): 1905–8
- Juszczyk J, Migdalski P, Flieger J i wsp.: Anty-HBcIgM w ostrym i przewlekłym zapaleniu wątroby – analiza ilościowa. Hepatol Pol, 1996; 3: 211–17
- Migdalski P, Juszczyk J, Bolewska B, Świątek K: Stężenie anty-HBcIgM i zredukowanej formy glutationu (GSH) – czynniki prognostyczne efektywności leczenia interferonem α -2b chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Hepatol Pol, 1998; 5: 201–9
- Juszczyk J, Flieger J, Migdalski P, Skalisz H: Liatek HCV: sześcioantygenowy test potwierdzenia przeciwciał anty-HCV. Przegl Epid, 1992; 46: 11–17
- Juszczyk J, Migdalski P, Flieger J: Potransfuzyjne wirusowe zapalenie wątroby typu nie-A, nie-B; analiza serologiczna zakażeń wywołanych wirusem C. Przegl Epid, 1993; 47: 217–31
- Juszczyk J, Flieger J, Migdalski P, Skalisz H: Anty-HCV przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym wirusa C zapalenia wątroby zapalenia wątroby u osób seropozytywnych w teście II generacji. Przegl Epid, 1992; 46: 159–65
- Juszczyk J, Kłos M, Flieger J i wsp.: Anty-HCV przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym. Diagn Lab, 1993; 29: 13–18
- Migdalski P, Juszczyk J, Flieger J i wsp.: Odpowiedź humoralna w zakażeniu wirusem C zapalenia wątroby; rodzaje anty-HCV i typy reaktywności oceniane wskaźnikiem blot-indeks. Przegl Epid, 1996; 50: 15–22
- Neyman K, Juszczyk J, Wołko K, Wołowicka L: Przypadek śpiączki wątrobowej leczonej wymiennym przetaczaniem krwi. Pol Tyg Lek, 1968; 33: 873–75
- Juszczyk J: Ocena wstępnych wyników leczenia przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby (HBsAg+) wyciągiem z grasicy cielęcej (TFX-Polfa). Pol Tyg Lek, 1984; 39: 1085–89
- Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp.: Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B interferonem (Wellferon) z poprzedzającym i bez poprzedzającego leczenia kortykosteroidami – wstępne wyniki wieloosrodkowej, podwójnie ślepej próby. Pol Arch Med Wewn, 1992; 88: 430–36
- Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp.: Intron α -2b (Intron A) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Zeszyty Hepatologiczne 1993, nr 6; na podstawie: Zeszyty Hepatologiczne – wydanie specjalne (Wybór prac oryginalnych), red. Juszczyk J, Warszawa, 1999, Rhone-Poulenc, 55–59
- Bolewska B, Juszczyk J, Adamek J: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia interferonem α -2c pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B po 3 latach obserwacji. Hepatol Pol, 1996; 3: 167–73
- Mazur W, Król F, Cianciara J i wsp.: A multi-center open study to determine the effect of lamivudine on HBV DNA clearance and to assess the safety of the regimen in patients with chronic hepatitis B infection. Med Sci Monit, 2001; 8(4): CR257–62

40. Juszczak J, Cianciara J, Gładysz A: Leczenie preparatem Intron A przewlekłych zapaleń wątroby typu C Zeszyty Hepatologiczne 1993, nr 6; na podstawie: Zeszyty Hepatologiczne – wydanie specjalne (Wybór prac oryginalnych), red. Juszczak J, Warszawa, 1999, Rhone-Poulenc, 68–71
41. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B i wsp.: Pegylowany interferon α -2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Pol Merk Lek, 2004; 16: 353–57
42. Juszczak J, Baka-Ćwierć B, Beniowski M i wsp.: Pegylowany interferon α -2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Przeg Epid, 2005; 59: 651–60
43. Adamek A, Adamek J, Juszczak J: Częstość występowania niedokrwistości hemolitycznej w trakcie kombinowanego leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C interferonem α -2b i rybawiryną. Pol Merk Lek, 2004; 17: 443–45
44. Kmiecik D, Kruszyna Ł, Migdałski P i wsp.: Mutations within protein kinase R-binding domain of NS5 protein of hepatitis C virus (HCV) and specificity of HCV antibodies in pretreatment sera of HCV-chronically infected patients and their effect on the result of treatment. Jpn J Infect Dis, 2006; 59: 92–99
45. Juszczak J: Programme of vaccination against hepatitis B in Poland, w: Progress in hepatitis B immunization, red. Coursaget P, Tong MJ, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge (France), 1990; 447–50
46. Juszczak J, Barańkiewicz G: Odległe wyniki szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy użyciu rekombinowanej szczepionki Engerix B. Przeg Epid, 1992; 46: 271–79
47. Juszczak J, Rokossowski H, Krajewska M, Piątek A: Odpowiedź humoralna u pracowników służby zdrowia po szczepionce Gen-H-B-Vax przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby. Przeg Epid, 1991; 45: 11–16
48. Juszczak J: Uwagi krytyczne uwagi do haseł hepatologicznych w Polskim Słowniku Medycznym Polskiej Akademii Nauk. Pol Tyg Lek, 1982; 37: 117–20
49. Juszczak J: Wiadomości hepatologiczne (5). Czy możliwe jest kontrolowanie włókienia wątrobowego? Pol Tyg Lek, 1984; 39: 475–78
50. Gładysz A, Juszczak J: Leczenie chorób wątroby, Volumed, Wrocław, 1996
51. Juszczak J: Wirusowe zapalenia wątroby. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999
52. Juszczak J: Hepatitis C: patogeneza i terapia, Termedia, Poznań, 2009
53. Juszczak J: Hepatitis B: patogeneza i leczenia, Termedia, Poznań, 2010
54. Juszczak J: Zakażenia przenoszone przez krew i preparaty krwiopochodne, Biomedica, Warszawa, 1996
55. Juszczak J: Wątroba jako narząd metafizyczny, w: Medycyna u progu XXI wieku, filozofia i technika leczenia, red. Imieliński K, Polska Akademia Medycyny, Warszawa, 1994; 56–70

Indexed in:

Index Copernicus

*Autoimmunologiczne
choroby wątroby*

Odczyny autoimmunologiczne wśród chorych z alkoholowym uszkodzeniem wątroby

Autoimmune reactions in patients with alcoholic liver disease

Tomasz Szulżyk, Anna Parfieniuk-Kowerda, Tadeusz Wojciech Łapiński, Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: 4.6% of the world's population die each year from alcohol dependence. Activation of the immune system in the course of alcoholic liver disease plays an important role in the pathogenesis of the disease. Understanding this mechanism could create new treatment options, alternative to liver transplantation.

Occurring in the course of alcoholism oxidative stress stimulates the synthesis of Malonyldialdehyd (MDA). MDA can react with deoxyguanosine and deoksyadenosine inducing DNA mutations. Acetaldehyde and MDA stimulate synthesis in cells syngeneic protein, against which specific antibodies are formed. Currently it is believed that the relationship of malondialdehyde and acetaldehyde (MAA) plays a key role in the formation of syngeneic proteins in the liver, is a stimulator of the synthesis of IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, MIP-2, adhesion molecules ICAM, P-selectin, L-selectin, T cells and stimulates fibrosis in the liver.

Słowa kluczowe: alkoholowe uszkodzenie wątroby • aktywacja układu immunologicznego

Key words: alcoholic liver damage • immune activation

Adres do korespondencji: Tadeusz Wojciech Łapiński, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: twlapinski@wp.pl

Wstęp

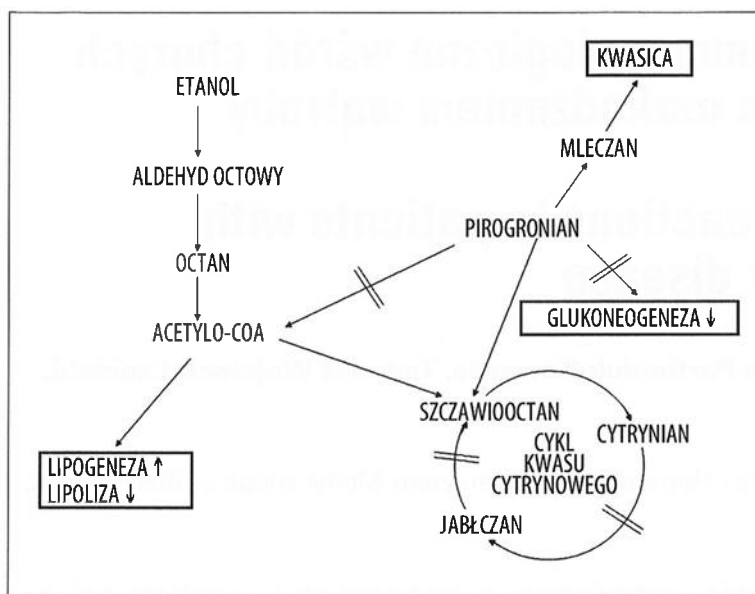
Alkoholizm jest obecnie jednym z najpoważniejszych problemów społecznych i zdrowotnych. Szacuje się, że z powodu uzależnienia od alkoholu umiera rocznie 4,6% ludności na świecie. Aktualne badania wskazują, że w tej grupie osób na drodze różnych procesów metabolicznych, może dochodzić do aktywacji układu immunologicznego odgrywającego ważny element w patologii choroby. Dokładniejsze poznanie tych mechanizmów może stworzyć możliwości lecznicze, będące alternatywą dla transplantacji wątroby.

Rozwój stanu zapalnego, włóknienia i marskości wątroby w przebiegu toksycznego uszkodzenia etanolem zależy od pobudzenia komórek Browicza-Kupffera, wzrostu syntezy IL-8 i TNF- α , aktywacji komórek Ito do syntezy kolagenu, zaburzeń metabolizmu hepatocytów w odniesieniu do stresu oksydacyjnego, redukcyjnego oraz pobudzeniu reakcji toksycznych związanych z powstawaniem pośrednich produktów utleniania alkoholu.

Rola cytokin w alkoholowym uszkodzeniu wątroby

Przewlekłe spożywanie etanolu doprowadza do zmian składu mikroflory jelitowej ze wzrostem ilości bakterii Gram ujemnych, których składnikiem ściany komórkowej jest lipopolisacharyd (LPS). Ponadto, u takich chorych obserwuje się osłabienie bariery ochronnej jelita cienkiego i przenikania endotoksyn do krążenia wrotnego [1]. Lipopolisacharyd powoduje pobudzenie metabolizmu i aktywacji komórek Kupffera. Efektem jest wzrost syntezy cytokin prozapalnych, głównie czynnika TNF- α oraz wolnych rodników tlenowych. W krwiobiegu alkoholików i u zwierząt doświadczalnych, które były poddane działaniu etanolu stwierdzono wzrost poziomu endotoksyny bakteryjnej [2,3]. Badania wykazały, że stosowanie antybiotyków, na które są wrażliwe bakterie jelitowe powoduje zmniejszenie aktywności procesu zapalnego w wątrobie [4].

Receptory TLRs, a zwłaszcza TLR4, odpowiadają prawdopodobnie za transmisję sygnału LPS z receptora CD14 do



Rycina 1. Procesy utleniania alkoholu i ich wpływ na cykl cytrynianowy.

komórki [5]. Blokowanie receptorów CD14 lub TLR u myszy powoduje zniesienie toksycznego działania etanolu [6]. Wykazano, że u samic szczurów komórki Kupffera są bardziej wrażliwe na LPS, niż u samców. Komórki Kupffera samic syntetyzują więcej czynnika TNF- α , co sugeruje, że są bardziej wrażliwe na działanie etanolu. Dodatkowo ekspresja CD14 jest większa w komórkach Kupffera izolowanych od samic [7]. U osób z alkoholowym zapaleniem wątroby stężenie CD14 jest wyższe w porównaniu do osób nie spożywających alkoholu [8]. Również stężenie czynnika martwicy nowotworu TNF- α wzrasta we krwi alkoholików ekspozowanych na etanol [9]. Na hepatotoksyczne działanie czynnika TNF- α wskazuje fakt braku uszkodzenia wątroby u myszy, którym podawano alkohol i jednocześnie blokowano aktywność TNF- α [10]. Stosowanie przeciwciał dla czynnika TNF- α (np. Infliximab) u ludzi z ostrym alkoholowym zapaleniem wątroby dawało zmienne efekty [11,12]. Całkowite zablokowanie tego czynnika zmniejsza zdolności reakcji obronnej organizmu w odpowiedzi na patogeny [13,14]. TNF- α jest czynnikiem nie tylko wpływającym negatywnie na hepatocyty, ale również bierze udział w regeneracji komórek wątroby. Zablokowanie receptorów TNF- α u myszy zmniejsza proliferację hepatocytów [15]. Stąd też, szukając nowych metod terapeutycznych powinno się dążyć raczej do normalizowania poziomu TNF- α , niż jego zablokowania.

Metabolizm alkoholu zależny od tlenu, katalizowany jest przez dehydrogenazę alkoholową, dehydrogenazę aldehydową, cytochrom P450 oraz katalazę. W przypadku przemian zależnych od dehydrogenazy alkoholowej, powstającym produktem jest aldehyd octowy (AA). Aldehyd ten jest substancją toksyczną i mutagenną. Ma on istotne znaczenie w procesach syntezy i naprawy DNA, a ponadto stymuluje mutacje punktowe w niektórych genach. Aldehyd octowy wiąże się z białkami komórkowymi i DNA powodując morfologiczne uszkodzenia komórek, jak i zapoczątkowanie reakcji immunologicznych w tym autoimmunologicznych. Związek ten ulega przekształceniu w octan lub acetylo-CoA. Procesy utleniania alkoholu związane z przemianą pirogronianu do mleczanu, powodują kwasicę i hipoglikemię, natomiast przemiany szczawianu do jabłczanu działają supresyjnie na aktywność cyklu kwasu cytrynianowego i glukogenezy oraz wzmagają syntezę kwasów tłuszczowych (Rycina 1). Alkohol

zwiększa stężenie α -glicerofosforanu co nasila syntezę triglicerydów [16].

Występujący w przebiegu alkoholizmu stres oksydacyjny aktywuje transkrypcję genów związanych z procesem zapalnym i apoptozą, a ponadto prowadzi do degradacji wielonienasyconych tłuszczów w wyniku czego powstaje malonyldialdehyd [17]. Związek ten jest bardzo aktywny i łatwo wchodzi w powiązania z białkami. Malonyldialdehyd (MDA) może wchodzić w reakcje z deoksyadenozyną i deoksyguanozyną indukując powstawanie DNA mutacji. Wpływ aldehydu octowego oraz malonyldialdehydu na komórkę, może zaowocować powstaniem białek syngenicznych wobec których powstają specyficzne przeciwciała. Różnice pomiędzy białkami syngenicznymi, a własnymi są tak niewielkie (wysoka zgodność immunologiczna), że wystąpienie reakcji autoimmunologicznych jest całkowicie zrozumiałe. Aktualnie uważa się, że związek malonyldialdehydu z aldehydem octowym (MAA) odgrywa kluczową rolę w powstawaniu białek syngenicznych w wątrobie. MAA wpływa nie tylko na powstawanie białek syngenicznych, jest stymulatorem cytokin pro-zapalnych IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, MIP-2, molekuł adhezyjnych ICAM, P-selektyny, L-selektyny, pobudza limfocyty T oraz stymuluje włóknienie, poprzez wzmożoną syntezę kolagenu i fibronektyny [18].

Stłuszczenie wątroby jest zazwyczaj początkowym i najczęstszym następstwem nadużywania alkoholu. Gromadzące się w hepatocytach kuleczki tłuszczu łączą się prowadząc do degeneracji komórki i jej rozpadu. Dalszym etapem uszkodzenia wątroby jest dołączenie stanu zapalnego wokół hepatocytów z istniejącymi zmianami wielkopęcherzykowymi. W części hepatocytów, w których nie stwierdza się obecności kropli tłuszczu dochodzi do zwyrodnienia szkliste go. Charakteryzuje się ono obrzękiem, zmiennym kształtem jądra oraz pojawieniem się w cytoplazmie fibrylarnych białek (wtrety). Istotne zmiany dotyczą nie tylko hepatocytów, ale również przestrzeni międzykomórkowej. W macierzy międzykomórkowej dochodzi do rozrostu tkanki łącznej z układaniem się włókien kolagenowych wokół zatok i hepatocytów oraz ich wnikaniem do przestrzeni Dissego. Syntezę włókien kolagenowych stymuluje niedotlenienie i martwica hepatocytów. Stłuszczenie wątroby jest początkowym

etapem alkoholowego uszkodzenia wątroby. W zmienionej wątrobie dochodzi również do stwardnienia dystalnych części naczyń krwionośnych.

Immunogenność metabolitów przemian etanolu

Już w latach dziewięćdziesiątych opisywano występowanie reakcji autoimmunologicznych u osób nadużywających alkoholu. Uważano, że procesy te mogą być jedną z przyczyn uszkodzenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu [19].

Wśród osób stale i długotrwale nadużywających etanolu stężenie aldehydu octowego, jak i malonyldialdehydu jest znacznie wyższe niż wśród osób okresowo spożywających alkohol. Wysokie stężenie tych związków jak też możliwość niewielkich, syngenicznych zmian w ich budowie może stymulować układ immunologiczny do syntezy specyficznych przeciwciał. Badania przeprowadzone przez Viitala i wsp. [20] wykazały występowanie autoprzeciwciał przeciwko AA u 73%, a przeciwko MDA u 76% chorych przewlekłe nadużywających alkohol. Wydaje się, że powstające przeciwciała przeciwko aldehydowi octowemu jak i malonyldialdehydowi nie są tak niebezpieczne jak przeciwciała mogące powstawać w odpowiedzi na syntetyzowane białka, które uległy uszkodzeniu przez wymienione toksyny [21].

W badaniach doświadczalnych Thiele i wsp. [22] wykorzystali MAA jako związek stymulujący rozwój autoimmunologicznego uszkodzenia wątroby. Preparat podawano dootrzewnowo myszom przez okres 3 tygodni. Oprócz wzrostu aktywności ALT, u zwierząt powstały przeciwciała przeciwko białkom cytoplazmatycznym hepatocytów, a w badaniu histopatologicznym wątroby pojawiły się zmiany zapalne z cechami odczynu autoimmunologicznego. Występowanie wszystkich tych zmian, a szczególnie autoprzeciwciał, korelowało z czasem

podawania MAA zwierzętom. Wykazano również korelację pomiędzy pojawieniem się autoprzeciwciał, a stężeniem cytokin prozapalnych IL-1 β , TNF- α i IFN- γ w tkance wątrobowej po stymulacji MAA. Wprawdzie korelacja ta mogła być zależna od bezpośredniego wpływu MAA na syntezę cytokin prozapalnych, jednak wiadomym jest, że cytokiny prozapalne aktywują układ immunologiczny [23].

Lytton i wsp. [24] wykazali częste (20–30%) występowanie autoprzeciwciał przeciwko cytochromowi P-450, CYP2E1 i CYP3A4 wśród chorych nadużywających alkohol. Jest to bardzo niebezpieczne, ponieważ autoprzeciwciała, uszkadzając cytochrom P-450 utrudniają, a być może wręcz uniemożliwiają przebieg prawidłowych procesów detoksykacyjnych w wątrobie, w tym przemian wielu leków.

Podsumowanie

Przedstawione wyniki badań wskazują, że nasza dotychczasowa wiedza, w której podstawą był uznawany bezpośredni toksyczny wpływ metabolitów przemian alkoholu na uszkodzenie wątroby jest niepełna. Nowe kierunki badań uwzględniające rolę specyficznych receptorów komórkowych, ich aktywację przez powstające metabolity etanolu, wzrost syntezy cytokin, głównie prozapalnych, wskazują na prawdopodobną, kolejną drogę prowadzącą do uszkodzenia wątroby. Niezwykle interesujące badania nad rolą malonyldialdehydu oraz aldehydu octowego w stymulacji powstawania białek syngenicznych, procesów autoimmunologicznych oraz bezpośrednią indukcją mutacji w DNA komórkowym stanowią jeszcze jeden nowy i istotny proces patologiczny odpowiedzialny za uszkodzenia w wątrobie alkoholików. Aktualnie prowadzone wielokierunkowe badania nad wpływem etanolu na rozwój choroby alkoholowej są nowym i nowoczesnym rozdziałem wiedzy dotyczącej patologii tej choroby.

Piśmiennictwo:

1. Thurman RG: Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol*, 1998; 275: G605–11
2. Fukui H, Brauner B, Bode JC i wsp.: Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay. *J Hepatol*, 1991; 12(2): 162–69
3. Keshavarzian A, Farhadi A, Forsyth CB i wsp.: Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol*, 2009; 50(3): 538–47
4. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU i wsp.: Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterol*, 1995; 108(1): 218–24
5. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute – phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37: 271–74
6. Triantafilou M, Triantafilou K: Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS – activation cluster. *Trends Immunol*, 2002; 23: 301–4
7. Wheeler MD, Kono H, Yin M i wsp.: The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol Med*, 2001; 31: 1544–49
8. Yin M, Ikejima K, Wheeler MD i wsp.: Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model. *Hepatol*, 2000; 31: 117–23
9. Schafer C, Parlesak A, Schutt C i wsp.: Concentrations of lipopolysaccharide-binding protein, bactericidal/permeability-increasing protein, soluble CD14 and plasma lipids in relation to endotoxaemia in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol*, 2002; 37: 81–86
10. McClain CJ, Cohen DA: Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatol*, 1989; 9: 349–51
11. Yin M, Wheeler MD, Kono H i wsp.: Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterol*, 1999; 117: 942–52
12. Tilg H, Jalan R, Kaser A i wsp.: Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 2003; 38: 419–25
13. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S i wsp.: A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatol*, 2004; 39: 1390–97
14. Keane J, Gershon S, Wise RP i wsp.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1098–104
15. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ i wsp.: Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci*, 1997; 94: 1441–46
16. Orywał K, Jelski W, Szmitkowski M: Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów. *Pol Merk Lek*, 2009; 157: 68–71
17. Vidali M, Stewart SF, Albano E: Interplay between oxidative stress and immunity in the progression of alcohol-mediated liver injury. *Trends Mol Med*, 2008; 14(2): 63–71
18. Duryee MJ, Klassen LW, Thiele GM: Immunological response in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(37): 4938–46
19. Laskin CA, Vidins E, Blendis LM i wsp.: Autoantibodies in alcoholic liver disease. *Am J Med*, 1990; 89(2): 129–33
20. Viitala K, Makkonen K, Israel Y i wsp.: Autoimmune Responses Against Oxidant Stress and Acetaldehyde-Derived Epitopes in Human Alcohol Consumers. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000; 24(7): 1103–9

21. Duryee MJ, Willis MS, Freeman TL i wsp.: Mechanisms of alcohol liver damage: aldehydes, scavenger receptors, and autoimmunity. *Front Biosci*, 2004; 9: 3145–55
22. Thiele GF, Duryee MJ, Willis MS i wsp.: Autoimmune Hepatitis Induced by Syngeneic Liver Cytosolic Proteins Biotransformed by Alcohol Metabolites. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010; 12: 2126–36
23. Albano E: Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med*, 2002; 32(2): 110–14
24. Lytton SD, Helander A, Zhang-Gouillon Z i wsp.: Autoantibodies against Cytochromes P-4502E1 and P-4503A in Alcoholics. *Mol Pharmacol*, 1999; 55: 223–33

Współczesne poglądy na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w zespołach nakładania (overlap syndromes) w chorobach wątroby

New approach on key diagnostic and therapeutic issues in overlap syndromes in the field of liver diseases

Sylvia Serafińska, Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Autoimmune liver diseases are increasingly recognized, although their etiology is still not entirely known and certainly, unquestionably composed. They demonstrate a progressive destruction of the various liver structures in autoimmune mechanism. Autoimmune liver diseases are also characterized by a strong correlation between the clinical picture and the serologic makers (autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis) or radiologic tests (primary sclerosing cholangitis). Major progression in diagnostic techniques in recent years revealed significant difficulties and differences in recognizing and treatment of autoimmune liver diseases. It suggests possibilities to coexist, interact with and transform in the course of these diseases. To provide a modern perspective on key diagnostic and therapeutic issues appears in this context to be a useful and expected.

Słowa kluczowe: zespół nakładania • autoimmunologiczne zapalenie wątroby • pierwotna marskość żółciowa • pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby • AIH • PBC • PSC • HBV • HCV • HDV

Key words: overlap syndrome • autoimmune hepatitis • primary biliary cirrhosis • primary sclerosing cholangitis • chronic viral hepatitis • AIH • PBC • PSC • HBV • HCV • HDV

Adres do korespondencji: Sylvia Serafińska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: sylwiaseraf@poczta.onet.pl

Wstęp

Zespół nakładania ZN, (ang. *overlap syndrom*) wprowadzony do nazewnictwa hepatologicznego podczas ostatnich 30 lat, definiuje sytuację klinicznego, laboratoryjnego, patomorfologicznego i serologicznego współwystępowania dwóch lub więcej autoimmunologicznych jednostek chorobowych wątroby u tego samego chorego. Osobnym zjawiskiem pozostaje współwystępowanie jednostek z kręgu chorób autoimmunologicznych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C. Część autorów kwestionuje zasadność używania terminu „zespołu nakładania” dla jednostek chorobowych z odmiennych grup patogenetycznych, choć niewątpliwie mamy tu także do czynienia z nakładaniem się

różnych jednostek chorobowych [1,2]. Pacjent z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (ang. *autoimmunologic hepatitis* AIH) może prezentować cechy sugerujące występowanie równocześnie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* PSC) [3], pierwotnej marskości żółciowej wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis* PBC) [4] lub innej cholestazy bez cech PBC, PSC [5].

Brak definicji zespołu nakładania opartej na klinicznych i patologicznych kryteriach oceny, nieznanym czynnikiem etiologicznym choroby oraz brak dotąd ściśle określonego mechanizmu patogenetycznego sprawia, że rozpoznawanie, różnicowanie, jak również leczenie choroby pozostaje nadal

trudnym wyzwaniem dla klinicystów i anatomopatologów. Wobec tego rozpoznanie zespołu nakładania często pozostaje arbitralne, uznaniowe, ponadto obraz tej samej choroby u dwóch osób może się istotnie różnić.

Mimo braku precyzyjnej definicji tych zespołów wydaje się, że zespoły nakładania w chorobach wątroby są raczej pewną formą odmiany klasycznych chorób (autoimmunologicznych, cholestatycznych, wirusowych) lub współwystępowaniem tych chorób, niż jednoznacznie zdefiniowaną, swoistą jednostką chorobową [6,7]. Niestety, takie zespoły chorobowe często mają czynny, agresywny przebieg prowadzący w wielu przypadkach do przebudowy marskiej wątroby i lub pierwotnego raka wątroby HCC.

Różnicowanie zespołów nakładania w chorobach wątroby

Przy obecnym postępie wiedzy w wielu przypadkach jednoznaczny podział na typowe uznane choroby wątroby o etiologii autoimmunologicznej do których zaliczamy: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (typu 1 i 2), pierwotną marskość żółciową wątroby, autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych i stwardniające zapalenie dróg żółciowych – często ulega zatarciu; ponadto w tej klasyfikacji nie mieści się kryptogenna marskość wątroby o trudnej do określenia etiologii czy zapalenie wątroby związanego z zakażeniem HCV z współistniejącym komponentem autoimmunologicznym.

Aż u 20% chorych z AIH w surowicy krwi występują równocześnie przeciwciała przeciwmitochondrialne AMA, u 19% stwierdza się podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej FA, 15% ma podwyższone stężenie IgM, u 9% stwierdza się histologiczne cechy uszkodzenia dróg żółciowych [8], a 8% chorych wykazuje obecność przeciwciał dla podjednostki E2 kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej E2-PDC [9]. Jakakolwiek lub wszystkie z tych nieprawidłowości sugerują obecność zespołu nakładania z PBC. Zespół nakładania AIH/ PBC występuje u 10% dorosłych z uprzednim rozpoznaniem AIH lub PBC.

Podobnie 16% chorych z AIH ma nieswoiste zapalenie jelit, 10% dorosłych i nawet 50% dzieci ma zmiany w obrazie rezonansu dróg żółciowych (cholangio-NMR) przypominające PSC, a u 13% leczonych z powodu AIH stwierdza się brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy GKS [10]. Wymienione objawy sugerują występowanie zespołu nakładania z PSC. ZN AIH/ PSC występuje u 6–8% pacjentów z uprzednio rozpoznanym AIH lub PSC.

Zespół nakładania z PSC może się manifestować, często w początkowej fazie choroby, zmianami w obrębie wewnątrzwątrobowych drobnych dróg żółciowych (ang. *small duct PSC*) [11]. Obserwuje się wówczas u chorych z AIH cechy zaostrzenia procesu zapalnego, którym towarzyszy uszkodzenie dróg żółciowych. Trudne lub niemożliwe na tym etapie bywa wykluczenia zespołu nakładania z wariantem AMA-ujemnym PBC (ang. *autoimmune cholangitis AIC*). Sytuację kliniczną dodatkowo komplikuje fakt występowania zespołu podobnego do PSC (identyczny obraz dróg żółciowych w badaniach wizualizujących), w przebiegu którego stwierdza się: podwyższone stężenia IgG4 w surowicy krwi, nacieki z komórek plazmatycznych w obrębie dróg żółciowych i miększej wątroby obładowanych tą immunoglobuliną oraz cechy autoimmunologicznego zapalenia trzustki – ale te przypadki

w przeciwieństwie do klasycznego PSC dobrze reagują na leczenie glikokortykosterydami [12].

Niewielki odsetek pacjentów (udokumentowany w literaturze w małych grupach populacyjnych lub w postaci opisów przypadków) wykazuje cechy swoistej transformacji z PBC do AIH i odwrotnie, z AIH do PBC lub z AIH do PSC. Podobnie bardzo rzadkim, ale spotykanym na całym świecie jest zespół nakładania PBC/ PSC.

Serologiczne markery AIH (ANA, ASMA, antyLKM-1) mogą pojawić się u chorych cierpiących na przewlekłe wzw typu C lub B (z częstością odpowiednio dla poszczególnych autoprzeciwciał: 9–38%, 5–91%, 0–10%), ale zwykle taka sytuacja nie komplikuje samego procesu diagnostycznego w takim stopniu jak procesu terapeutycznego.

Zasady diagnostyki zespołów nakładania

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie procesem zapalno-martwiczym tkanki wątrobowej, o nieznannej etiologii, przebiegającym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. 4-krotnie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. W typie I dominują autoprzeciwciała ANA (przeciwmityochondrialne) i ASMA (przeciw mięśniom gładkim) oraz dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy. W typie II występują autoprzeciwciała anty LKM-1 (przeciw antygenowi mikrosomalnemu wątroby i nerek), towarzyszące liczne choroby autoimmunologiczne oraz gorsza odpowiedź na leczenie, przy agresywnym przebiegu prowadzącym do marskości wątroby. Typ III jest klinicznie nie do odróżnienia od typu I, charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał innych niż w poprzednich typach (anty SLA/LP, przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub wątrobowo-trzustkowemu).

Poszukiwanie zespołu nakładania jest istotne z punktu widzenia dużej częstości występowania (wykrywany jest u 18% chorych z AIH, w wielu przypadkach pozostaje nierozpoznany), a ponadto jest on przyczyną słabej odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami pacjentów z pierwotnie rozpoznanym AIH [13].

Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z cholestazą, spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych, charakteryzująca się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych AMA we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. W wielu przypadkach prowadzi do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego. Zdecydowaną większość chorych stanowią kobiety (90%) w 5, 6 dekadzie życia o układzie HLA DR8 (20–30%), u których współistnieją również inne choroby autoimmunologiczne (zespół Sjögrena, zapalenie tarczycy) [14].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest rzadką cholestatyczną chorobą wątroby, charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem oraz obliterującym włóknieniem systemu dróg żółciowych wątroby, w konsekwencji prowadzącym do przewlekłego zastojów żółci i włóknienia wątroby ze wszystkimi jego konsekwencjami. Interesujące jest zróżnicowanie geograficzne występowania tego zespołu – np.: zdecydowanie częściej na północy Francji niż w jej departamentach południowych. Choroba dotyczy głównie

młodych mężczyzn o fenotypie HLA B8, DRB1, DR3, DR4. Ponad dwie trzecie pacjentów przejawia równocześnie cechy nieswoistych chorób zapalnych jelit. Najczęściej opisywane przeciwciała cytoplazmatyczne pANCA stwierdzone są w 26–85% przypadków i cechują się niską swoistością, ANA – 6–35%, SMA – 11% [15].

W diagnostyce ZN nie można stosować systemów punktowych (ang. *scoring system*) właściwych dla rozpoznania poszczególnych składowych jednostek chorobowych, nie udało się dotąd stworzyć podobnego systemu odpowiedniego dla ZN ani wydzielić standardowych kryteriów diagnostycznych.

Do wysoce prawdopodobnego rozpoznania zespołu nakładania PBC / AIH konieczne jest spełnienie 2 z 3 kryteriów rozpoznawania każdej z tych chorób; w zależności od przewagi jednej z tych chorób mówimy o dwóch wariantach zespołu nakładania – z przewagą cech AIH, z przewagą cech PBC.

Dla PBC są to w kolejności:

1. FA w surowicy $>2 \times$ GGN lub GGTP w surowicy $>5 \times$ GGN,
2. AMA, miano w surowicy $>1/80$,
3. w obrazie histopatologicznym biopsjatu wątroby *interface hepatitis* i/lub limfoplazmatyczne nacieki dróg żółciowych.

Dla AIH odpowiednio:

1. ALT w surowicy $>5 \times$ GGN,
2. ANA, ASMA, miano w surowicy $>1/80$ lub IgG w surowicy >2 GGN,
3. w obrazie histopatologicznym biopsjatu wątroby martwicę kęśową okołowrotną lub około przegrodową.

Rozpoznanie ZN PSC/AIH opiera się na stwierdzeniu „prawdopodobnego AIH” wg zmodyfikowanego protokołu rozpoznawania AIH wg IAIHG [16], klinicznych cech cholestazy oraz nie stwierdzeniu typowych dla AIH zmian histopatologicznych. Obrazu dopełnia tylko częściowa odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, określana w tym przypadku nawet „opornością na IMS” [17,18].

Kazuistycznie opisuje się również zespoły nakładania PBC/PSC. W tych przypadkach, szczególnie postaci zaawansowanych z towarzyszącym brakiem dróg żółciowych (*ductopenia*), są duże trudności z rozróżnieniem PBC i PSC zwłaszcza, że histologiczne i immunologiczne kryteria nie są dla nich jednoznacznie różnicujące [19,20]. Tak więc zespół nakładania tych chorób może istnieć, ale jest trudny do zdefiniowania i wyjątkowo rzadko prezentowany w literaturze.

Zasady leczenia zespołów nakładania

Terapia zespołów nakładania jest empiryczna i zwykle determinowana przez dominującą patologię wątroby. Nie opracowano dotychczas żadnego konsensusu w tej dziedzinie.

Dorośli chorzy z ZN AIH/ PBC, u których stężenie FA nie przekracza $2 \times$ GGN (górną granicą normy) powinni być leczeni immunosupresyjnie glikokortykosteroidami lub azatiopryną, a w przypadku oporności – cyklosporyną, pomimo ograniczenia pod postacią mniejszej skuteczności leczenia. Według ostatnich obserwacji, szczególnie korzystne i obciążone najmniejszym odsetkiem typowych dla stosowania glikokortykosteroidów objawów niepożądanych jest doustne stosowanie budesonidu. Chorzy z ZN AIH/PBC/PSC z wyższym stężeniem FA oraz potwierdzonym histologicznie

komponentem cholestatycznym są kandydatami do terapii skojarzonej z UDCA (kwas ursodeoksycholowy) w dawce 15–20 mg/kg mc, który wyraźnie poprawia wyniki badań laboratoryjnych i średni czas przeżycia pacjentów. W monoterapii UDCA w dawce 13–15 mg/kg mc można stosować u niektórych pacjentów z dominującą w obrazie klinicznym pierwotną marskością żółciową wątroby PBC. Pacjenci z ZN AIH z innym zespołem cholestatycznym powinni być leczeni w monoterapii GKS, UDCA lub w skojarzeniu – w zależności od stężenia FA w surowicy krwi. Endoskopowe metody poszerzania zwożeń zawnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub ich stentowania są wskazane we wszystkich przypadkach ZN z PSC, w których jest to technicznie możliwe [21,22].

Skuteczność glikosteroidoterapii zespołu nakładania AIH/PSC z towarzyszącym wrzodzącym zapaleniem jelit jest mniejsza niż w przypadku niewystępowania PSC (częstość odpowiedzi na leczenie: 59% vs. 95% $p<0,05$, niepowodzenie terapii: 41% vs. 6%, $p<0,05$). Badania wykazały, że nieswoiste zapalenie jelit w tym przypadku nie wpływa istotnie na odpowiedź terapeutyczną. Wykazano różnice w skuteczności leczenia ZN AIH/PBC i AIH PSC na korzyść pierwszego [23]. A zatem wykonanie badań w kierunku współistnienia PSC u osób z opornym na leczenie AIH może pomóc w znalezieniu przyczyny niepowodzeń terapeutycznych. U 42% takich chorych wykazano cechy zespołu nakładania z PSC.

Leczenia ZN dowolnej jednostki z zakażeniem HBV nie narażają wielu trudności z uwagi na dostępność doustnych leków przeciwwirusowych nie stanowiących przeciwwskazania do jednoczesowej terapii immunosupresyjnej. Problemem jest leczenie ZN z zakażeniem HCV, dla którego jedyną obecnie dostępną opcją leczniczą jest pegylowany interferon alfa z rybawiryną, przeciwwskazany w chorobach z autoagresją. W tych przypadkach należy podzielić chorych ze względu na dominujący (wirusowy lub autoimmunologiczny) komponent choroby i leczyć chorych odpowiednio w pierwszej kolejności lekami przeciwwirusowymi/immunomodulacyjnymi lub immunosupresyjnymi z uwzględnieniem wszystkich opcji terapeutycznych (GKS, azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny). Dominujący w zespole komponent wirusowy charakteryzuje się obecnością ANA lub ASMA w mianie poniżej 1:320, występowaniem antyLKM-1, wykrywalną wiremą HCV, histologicznymi wrotnymi agregatami limfoidalnymi, stłuszczeniem, uszkodzeniem przewodników żółciowych. Choroba z dominującym komponentem autoimmunologicznym cechuje się występowaniem ANA lub ASMA w mianie powyżej 1:320 albo w mianie powyżej 1:40 ale z towarzyszącą martwicą kęśową (ang. *interface hepatitis*), zapaleniem zrazikowym, wrotnymi naciekami komórek plazmatycznych [24].

Trudnym problemem, przekraczającym objętość tego opracowania, jest leczenie zespołów nakładania o etiologii autoimmunologicznej u pacjentek w ciąży.

Monitorowanie w zespołach nakładania

Autorzy licznych opracowań podkreślają konieczność częstego monitoringu, celem nadzorowania przebiegu choroby i umożliwienia wczesnego wykrywania transformacji choroby do innych postaci, a także śledzenia ewentualnych powikłań. Ocena aktywności tzw. enzymów wątrobowych (ALT, AST, FA, GGTP) oraz wskaźników funkcji syntetycznej wątroby (albuminy, czas protrombinowy, cholesterol) należy wykonywać co 3–6 miesięcy, raz w roku – ocenę funkcji gruczołu

tarczowego, w przypadku marskości wątroby – panendoskopię (w celu wykrycia przełyku) wykonuje się co 2–3 lata. Gęstość mineralna kości powinna być kontrolowana w zależności od stanu wyjściowego oraz od nasilenia cholestazy – co 2–4 lata. U chorych z żółtaczką należy badać co roku

stężenie we krwi witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. We wszystkich przypadkach marskości wątroby oraz u wszystkich starszych mężczyzn należy czynnie poszukiwać pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego za pomocą badania AFP w surowicy krwi i USG jamy brzusznej [25].

Piśmiennictwo:

1. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and Viral infection. *Gastroenterol Clin North Am*, 1994; 23: 547–66
2. Azhar A, Niazi MA, Tufail K i wsp.: A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol*, 2010; 6: 233–36
3. Floreani A, Rizotto ER, Ferrara F i wsp.: Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1516–22
4. Twaddell WS, Lefkowitz J, Berk PD: Evolution from primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Semin Liver Dis*, 2008; 28: 128–34
5. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L i wsp.: Diagnostic and therapeutic implication of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int*, 2004; 24(4): 322–29
6. Heathcote J: Variant Syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2002; 6(3): 669–84
8. Czaja AJ: Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis; a foray cross diagnostics boundaries. *J Hepatol*, 2006; 44(2): 251–52
9. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER: Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci*, 1986; 31(7): 705–11
10. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP: Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993; 105(5): 1522–28
11. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G i wsp.: Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*, 2008; 42(3): 300–5
12. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD: Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology*, 2002; 35(6): 1494–500
13. Czaja AJ: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1998; 28(2): 360–65
14. Hirschfield G: Novel perspectives on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 63–75
15. Poupon R, Chazouilleres O, Poupon RE: Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol*, 2000; 32(Suppl.1): 129–40
16. Kaya M, Angulo P, Lindor KD: Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol*, 2000; 33: 537–42
17. Poupon R: Current consensus on diagnosis and management of primary biliary cirrhosis, *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 76–80
18. Boberg KM: Current consensus on diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis, *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 81–85
19. Poupon R: Les overlap syndromes. *La Presse Medicale*, 2001; 30(1): 25–26
20. Woodward J, Neubarger J: "Autoimmune Overlap Syndromes". *Hepatology*, 2001; 33(4): 994–1002
21. Stiehl A: Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Ann Med*, 1994; 26(5): 345–49
22. Jeevagan A: Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis – a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med*, 2010; 3: 143–46
23. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W i wsp.: Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 28(2): 209–20
24. Schiano TD, Te HS, Thomas RM i wsp.: Results of steroid-based therapy for the hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(10): 2984–91
25. EASL Clinical Practice Guidelines; Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009; 51: 237–67

Zespoły nakładania i zespoły z pogranicza – nietypowe formy autoimmunologicznych chorób wątroby w materiale jednego referencyjnego ośrodka w Polsce

Overlap syndromes and outlier syndromes – atypical forms of autoimmune liver diseases in the material of single tertiary referral centre in Poland

Anna Pietrzak^{1,2}, Bożena Walewska-Zielecka³, Włodzimierz Zych^{1,2}, Andrzej Habior^{1,2}

¹ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³ Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: In adults, chronic autoimmune liver diseases consist of three main entities: primary biliary cirrhosis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH) and primary sclerosing cholangitis (PSC). However, there are patients fulfilling all required criteria for two out of three diseases. Such coincidence is classified as "overlap syndrome". There are several different overlap syndromes, e.g. PBC/AIH, PSC/AIH and the former is most frequent in the Western countries. The other type of atypical autoimmune liver disease is called "outlier syndrome". It means that there is a lack of one important sign required for proper diagnosis. Autoimmune cholangitis (AIC) also termed as PBC AMA (–) is the most common example of outlier syndrome. In Poland the overlap syndromes has not been widely studied. We analysed 737 patients with autoimmune liver disease observed in Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical Centre for Postgraduate Education in Warsaw between 1995 and 2010. In this group, there were 657 patients diagnosed with only one disease (397 – PBC, 164 – PSC and 96 – AIH). Using recently recommended criteria we found 80 (10.8%) patients with atypical form of autoimmune liver disease. In this group there were 64 (8.7%) patients with overlap syndrome (35 – PBC/AIH, 17 – PSC/AIH, 9 – AIC/AIH, 2 – PSC/AIC and 1 – PSC/PBC) and 16 patients (2.1%) with AIC. In analysed material of patients with autoimmune diseases the occurrence and profile of atypical forms is similar to the results reported from Western countries.

Our analysis of a large group of patients indicates that in autoimmune liver diseases overlap and outlier syndromes are not so rare and their diagnosis is difficult and troublesome. Patients suspected to have such atypical disease should be referred to well equipped centre collaborating with pathologist experienced in hepatopathology.

Słowa kluczowe: wątroba • autoimmunologia • zespół nakładania

Key words: liver • autoimmunity • overlap syndrome

Adres do korespondencji: Anna Pietrzak, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP Centrum Onkologii, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska, e-mail: anpietrzak@gmail.com

Wstęp

Do przewlekłych chorób wątroby, w których etiopatogenezie istotną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne należą trzy jednostki: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis, AIH), pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. primary biliary cirrhosis, PBC) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis, PSC). W populacji dorosłych autoimmunologiczne zapalenia stanowią niewielką część wszystkich przewlekłych chorób wątroby. W skali globalnej zapadalność na AIH wynosi 0,1–1,9/100 000/rok [1], a na PSC – 0,9–1,3/100 000/rok [2]. Zapadalność na PBC jest nieco wyższa i wskaźniki w poszczególnych krajach różnią się dość znacznie, wahając się od 0,33 do 3,1/100 000/rok [3]. Zapadalność na autoimmunologiczne choroby jest znacznie niższa od zapadalności na przewlekłe choroby wątroby wywołane zakażeniami wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) lub spowodowane toksycznym działaniem alkoholu etylowego. Choroby autoimmunologiczne są też znacznie rzadsze niż niealkoholowe stłuszczeniowe uszkodzenie wątroby, które w krajach rozwiniętych uznawane jest obecnie za najczęstszą przewlekłą chorobę wątroby. PBC rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych objawów cholestazy (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej [FA] i gamma glutamyl-transpeptydazy [GGTP]) oraz na podstawie obecności autoprzeciwciał przeciw mitochondrialnych (ang. antimitochondrial autoantibody, AMA). Rozpoznanie winno być potwierdzone badaniem histopatologicznym punktu wątroby [4–6]. PSC rozpoznaje się podobnie jak PBC – na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych wskazujących na cholestazę, ale rozstrzygające jest wykazanie w badaniach obrazowych (cholangiografia rezonansu magnetycznego [MRCP] lub endoskopowa cholangio-pankreatografia wsteczna [ECPW]) charakterystycznych nieprawidłowości w drogach żółciowych [6,7]. W przypadkach z obrazem klinicznym wskazującym na PSC, ale bez zmian w badaniach obrazowych, należy wykonać biopsję wątroby, ponieważ badanie histopatologiczne może rozstrzygnąć o rozpoznaniu „wewnątrzwątrobowego PSC” (ang. small ducts PSC). Jest to nietypowa forma PSC polegająca na wyłącznym zajęciu małych przewodników żółciowych. Największe problemy diagnostyczne stwarza AIH. Choroba ta ma wyjątkowo zmienną symptomatologię i przebiega bez objawów patognomonicznych ani charakterystycznej konstelacji parametrów laboratoryjnych. Podstawowym elementem diagnostyki AIH jest wykluczenie innych chorób wywołujących podobne uszkodzenie wątroby. Sądono, że rozpoznawanie AIH ułatwiają kryteria diagnostyczne oparte na systemie punktowym opracowane przez światowych ekspertów (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG) w 1993 roku [8]. Nie było to jednak narzędzie doskonałe i korzystano z niego głównie w badaniach naukowych, natomiast w praktyce klinicznej przydatność pierwszego systemu punktowego rozpoznawania AIH była ograniczona. W następnych latach pojawiały się kolejne – zmodyfikowane [9] i uproszczone [10] wersje punktowego systemu IAIHG. W wyniku znacznego postępu w rozpoznawaniu AIH, PBC i PSC, a szczególnie w wyniku sprecyzowania kryteriów diagnostycznych, coraz częściej spotykano nietypowe przypadki spełniające równocześnie kryteria rozpoznania dwóch chorób autoimmunologicznych, jak i przypadki bez jednego, istotnego elementu koniecznego do spełnienia wymaganych kryteriów diagnostycznych [11]. Pierwsza forma nietypowej autoimmunologicznej choroby nazwana jest zespołem nakładania (ang. overlap syndrome). Może to być równoczesne występowanie PBC i AIH (PBC/AIH overlap syndrome), PSC i AIH (PSC/

AIH overlap syndrome) lub spotykane najrzadziej – PBC i PSC (PBC/PSC overlap syndrome) [11,12]. Drugi rodzaj nietypowego obrazu autoimmunologicznej choroby wątroby nazywany „zespołem z pogranicza” (ang. outlier syndrome) polega na braku charakterystycznych dla PBC AMA, przy spełnieniu klinicznych, enzymatycznych i histopatologicznych kryteriów tej choroby. Pierwszego opisu takiej nietypowej PBC dokonał Brunner i Klinge w 1987 roku [13]. Zespół ma różne nazwy. Najczęściej określany jest, jako autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych (ang. autoimmune cholangitis, AIC) lub PBC AMA (–) [14].

Od lat 80. ubiegłego wieku, kiedy to nietypowe formy autoimmunologicznych chorób wątroby zostały wyodrębnione, zespoły nakładania i zespoły z pogranicza wciąż wzbudzają duże zainteresowanie, bowiem wiążą się z nimi liczne, bardzo ważne i czekające na rozwiązanie problemy kliniczne. Na przykład u chorych z zespołami nakładania nie ma jednolitych zasad rozpoznawania [11,15,16], brak jest wytycznych leczenia farmakologicznego i chirurgicznego (przeszczepienie wątroby), nieznane jest rokowanie, a przede wszystkim, nie ustalono jednoznacznie – czy są to choroby różne od „czystych”, typowych form (AIH, PBC, PSC) czy są to jedynie ich odmiany [16]. Wymienione niejasności zapewne długo nie będą rozstrzygnięte, ze względu na rzadkość autoimmunologicznych chorób wątroby, co uniemożliwia przeprowadzenie prospektywnych, dobrze kontrolowanych badań klinicznych na odpowiednio licznych grupach.

W Polsce nie było większych badań zespołów nakładania. W 2003 roku przedstawiliśmy profil i częstość odmiennych form autoimmunologicznych chorób wątroby rozpoznanych w ciągu ośmiu lat (1995–2002) w referencyjnym ośrodku klinicznym [17]. W obecnej pracy przedstawiamy materiał nietypowych form autoimmunologicznych chorób wątroby zgromadzony w tym samym ośrodku w okresie ostatnich 16 lat i poddany analizie w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne rozpoznawania i różnicowania.

Materiał i metoda

Analizie poddano wszystkich chorych z rozpoznaniem AIH, PBC lub PSC hospitalizowanych w latach 1995–2010 w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Materiał wymienionych rozpoznań uzyskiwano z elektronicznej bazy danych funkcjonującej w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie (siedziba Kliniki) i weryfikowano analizą tradycyjnej dokumentacji medycznej (historia choroby). Do opracowania kwalifikowano wyłącznie pewne przypadki autoimmunologicznych chorób wątroby rozpoznane według następujących kryteriów:

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

U chorych hospitalizowanych w latach 1995–1999 podstawą rozpoznania AIH były oryginalne kryteria IAIHG [8]. Od 2000 roku stosowano zmodyfikowane kryteria IAIHG [9]. Większość chorych miała w Klinice biopsję wątroby. Zgromadzony materiał chorych z AIH został ponownie zweryfikowany pod kątem tego rozpoznawania przy użyciu uproszczonych kryteriów IAIHG przedstawionych w Tabeli 1 [10]. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano przypadki z prawdopodobnym i pewnym rozpoznaniem AIH, czyli te, które uzyskały 6 i więcej punktów.

Tabela 1. Uprozczone kryteria rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) zalecane od 2008 roku [10].

Parametr	Wynik	Punkty
ANA lub SMA	$\geq 1:40$	1
ANA lub SMA	$\geq 1:80$	2*
lub LKM	$\geq 1:40$	
lub SLA	obecne	
IgG	powyżej normy	1
	$>1,1 \times \text{GGN}$	2
Badanie histopatologiczne (konieczne)	może odpowiadać AIH	1
	typowe dla AIH	2
Zakażenie wirusowe	nie	2
	tak	0

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; SMA – przeciwciała przeciw mięśniom gładkim; LKM – przeciwciała przeciw mikrosomalnemu antygenowi wątrobowo-nerkowemu; SLA – przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu; * maksymalna liczba punktów, jeśli obecnych jest kilka przeciwciał; GGN – górna granica normy; 6 punktów – prawdopodobne AIH; ≥ 7 punktów – pewne AIH.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC)

Rozpoznanie ustalano na podstawie klinicznych objawów cholestazy (głównie był to świąd skóry), podwyższonych aktywności FA i GGTP i obecności AMA (metoda immunofluorescencyjna) i/lub AMA M2 (metoda immunoenzymatyczna). U większości chorych wykonywana była biopsja wątroby oceniana według klasycznych kryteriów Ludwiga i wsp. [18] i PBC było zweryfikowane w oparciu o wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL) [6].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

Rozpoznanie stawiano na podstawie nieprawidłowości w obrazie dróg żółciowych udokumentowanych badaniem ECPW (od 2008 roku – MRCP), po wykluczeniu innych przyczyn zmian w drogach żółciowych (19) oraz w oparciu o objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych wskazujących na cholestazę. W przypadkach wątpliwych wykonywano biopsję wątroby. Z materiału chorych z postawionym w latach 1995–2010 rozpoznaniem PSC do analizy zakwalifikowano przypadki zweryfikowane w oparciu o wytyczne EASL [6].

Zespoły nakładania i zespoły z pogranicza

Dokumentację wszystkich chorych z rozpoznaniem PBC i PSC z uwzględnieniem opisów badań histopatologicznych wątroby poddano analizie pod kątem rozpoznania AIH w oparciu o uproszczone kryteria IAIHG (10). Wszystkie przypadki z pewnym rozpoznaniem PBC lub PSC, które otrzymały >6 punktów (Tabela 1) kwalifikowano jako zespół nakładania PBC/AIH lub zespół nakładania PSC/AIH. Pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem AIH przeanalizowano pod kątem równoczesnego spełniania kryteriów rozpoznania

Tabela 2. „Kryteria paryskie” rozpoznawania zespołu nakładania PBC/AIH [11].

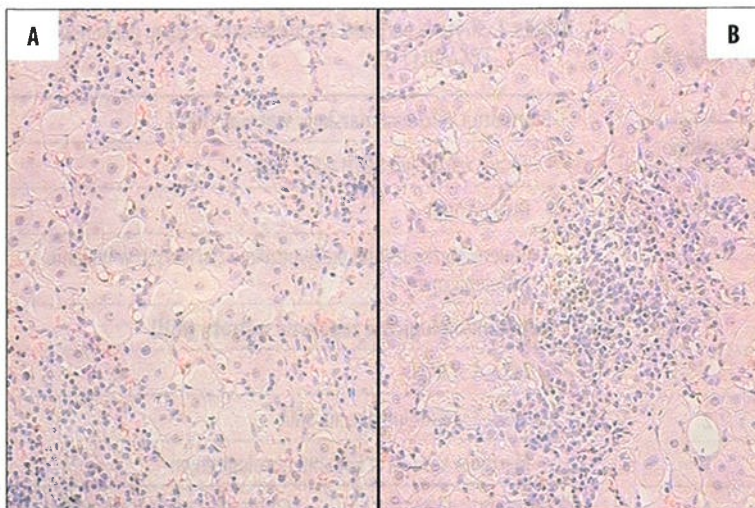
Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC)
• $FA \geq 2 \times \text{GGN}$ lub $GGTP \geq 5 \times \text{GGN}$
• Obecne AMA
• Zmiany (uszkodzenie) przewodzików żółciowych w badaniu histologicznym
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)
• $ALT \geq 5 \times \text{GGN}$
• $IgG \geq 2 \times \text{GGN}$ lub obecne SMA
• Martwica kęsowa w badaniu histologicznym

FA – fosfataza alkaliczna; GGTP – gamma-glutamilo transpeptydaza; ALT – aminotransferaza alaninowa; AMA – przeciwciała przeciw mitochondrialne; SMA – przeciwciała przeciw mięśniom gładkim; IgG – immunoglobulina G w surowicy; GGN – górna granica normy. Do rozpoznania zespołu nakładania konieczne jest spełnienie co najmniej dwóch z trzech warunków w obu chorobach.

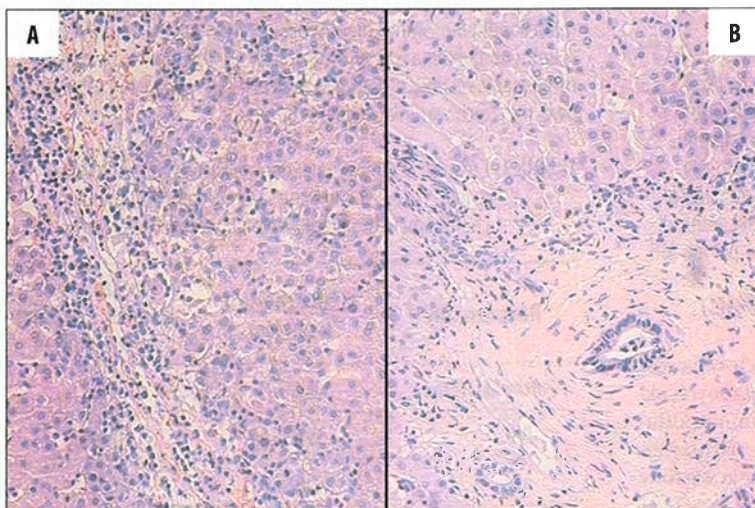
Tabela 3. Częstość zespołów nakładania i zespołów z pogranicza w materiale 737 chorych z autoimmunologicznymi chorobami wątroby (objaśnienia skrótów w tekście).

Rozpoznanie	Liczba chorych (kobiety)	% wszystkich chorych z danym rozpoznaniem
Formy klasyczne	657/737	89,2
PBC	397 (364)	88,4
AIH	96 (81)	61,1
PSC	164 (47)	89,1
Zespoły nakładania	64/737	8,7
PBC/AIH	35 (33)	54,7
PSC/AIH	17 (6)	26,5
AIC/AIH	9 (9)	14,0
PSC/AIC	2 (1)	3,1
PBC/PSC	1 (1)	1,6
Zespoły z pogranicza	16/737	2,1
AIC	16 (15)	

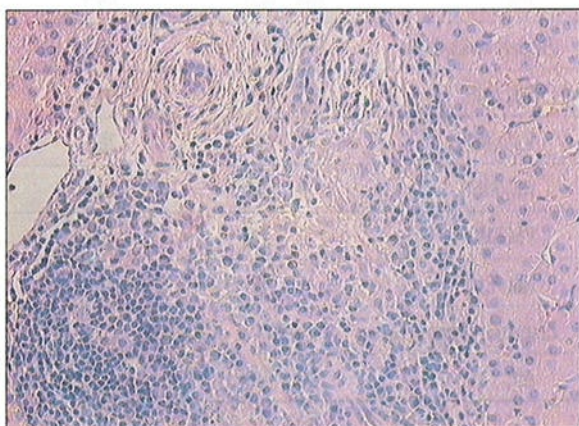
cholestatycznych autoimmunologicznych chorób wątroby (PBC i PSC) i w przypadkach pozytywnego wyniku rozpoznawano odpowiedni zespół nakładania. W naszej diagnostyce zespołów nakładania podstawowe znaczenie miała odpowiedź na pytanie: czy pacjent spełnia wszystkie kryteria diagnostyczne dwóch chorób. Istotną rolę w tych rozważaniach miało badanie histopatologiczne. W celu bardziej obiektywnego kwalifikowania chorych do zespołów nakładania PBC/AIH, u znacznej części chorych zastosowano tzw. „kryteria paryskie”, które przedstawia Tabela 2 [11], a w rozpoznawaniu zespołów z pogranicza posługiwano się kryteriami, jakie stosował Czaja [20].



Rycina 1. Obraz histologiczny punktu wątroby chorej z zespołem nakładania PBC/AIH. (A) Cechy przewlekłego zapalenia wątroby z dużą aktywnością zapalną śródrazikowo i domieszką komórek plazmatycznych w nacieku zapalnym. HE, $\times 125$. (B) Pierwotna marskość żółciowa wątroby. Niszczenie przewodnika żółciowego w niewielkiej przestrzeni wrotnej. Naciek zapalny przekracza blaszkę graniczną, martwica kęsowa. HE, $\times 125$.



Rycina 2. Zespół nakładania PSC/AIH. (A) Przewlekłe zapalenie wątroby o dużej aktywności z pasmem martwicy przeszłowej i odczynem zapalnym z domieszką komórek plazmatycznych. Pojedyncze ciała kwasochłonne (apoptotyczne). HE, $\times 125$. (B) Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Koncentryczne włóknienie wokół przewodnika żółciowego z miernym zaciskaniem jego światła. Skąpy naciek zapalny w przestrzeni wrotnej. HE, $\times 125$.



Rycina 3. Obraz histologiczny wątroby pacjenta z rzadko opisywanym zespołem nakładania – PBC/PSC. Na zdjęciu widoczne są cechy obu chorób: niszczenie przewodnika żółciowego z obecnością niewielkich komórek nabłonkowych (mikroziarniniak) – cecha PBC, a obok, koncentryczne włóknienie wokół przewodnika żółciowego bez zaciśnięcia światła – cecha PSC. Ponadto, obfity naciek zapalny z komórek limfoidalnych w przestrzeni wrotnej i tworzeniem drobnej grudki chłonnej (cecha PBC, niespotykana w PSC). HE, $\times 125$.

Większość pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami wątroby była prowadzona w Klinice przez stały zespół gastroenterologów (AH, WZ), a wszystkie badania histopatologiczne wykonywane były przez jednego histopatologa (BW-Z) biegłego w patomorfologii wątroby.

Wyniki

Pewne rozpoznanie jednej lub kilku autoimmunologicznych chorób wątroby postawiono u 737 chorych leczonych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii CMKP w latach 1995–2010. Wśród nich było 657 chorych z rozpoznaniem tylko jednej choroby (397 – PBC, 164 – PSC i 96 – AIH). Spośród 737 chorych, 80 osób (10,8%) miało nietypową postać choroby. U 64 chorych rozpoznano zespół nakładania, a u 16 – zespół z pogranicza. Uwzględniając przypadki współistnienia dwóch chorób (zespół nakładania) u jednego pacjenta, w analizowanym materiale było 449 rozpoznań PBC, 157 rozpoznań AIH i 184 rozpoznań PSC. Tabela 3 przedstawia analizę całego materiału klinicznego.

Zespół nakładania PBC/AIH

Rozpoznanie takie postawiono u 35 chorych (33 kobiety [94%], 2 mężczyzn). Rycina 1 przedstawia obraz mikroskopowy wątroby chorej z PBC/AIH, na którym widać cechy obu składowych zespołu nakładania.

Tabela 4. Częstość zespołów nakładania w publikacjach z ostatnich 6 lat.

Autorzy, rok publikacji [pozycja piśmiennictwa]	Liczba chorych	Badana choroba	Zespół nakładania	Częstość
Heurque A i wsp., 2007 [21]	52	PBC	PBC/AIH	15 (28,0%)
Yokokawa J i wsp., 2010 [22]	144	PBC	PBC/AIH	16 (11,0%)
Neuhauser M i wsp., 2010 [15]	368	PBC	PBC/AIH	23 (6,0%)
Bonder A i wsp., 2011 [23]	609	PBC	PBC/AIH	15 (1,0%)
Floreani A i wsp., 2005 [24]	41	PSC	PSC/AIH	7 (17,0%)
Levin M i wsp., 2009 [25]	59	AIH	AIH/PSC	1 (1,7%)
Olson R i wsp., 2009 [26]	509	PSC	PSC/AIH	26 (5,1%)
Jeevagan A, 2010 [27]	1		PBC/PSC	Opis przypadku
Materiał własny, 2011	737	PBC/PSC/AIH	Tabela 3	64 (8,7%)

Zespół nakładania PSC/AIH

U 17 chorych stwierdzono współistnienie zmian typowych dla PSC w drogach żółciowych ze zmianami mikroskopowymi w punkcie wątroby i innymi nieprawidłowościami w badaniach dodatkowych upoważniającymi do rozpoznania AIH. W grupie tej dominowali mężczyźni (64,8%). Na Rycinie 2 widoczne są mikroskopowe cechy PSC i AIH w materiale uzyskanym z jednej biopsji wątroby.

Inne formy zespołów nakładania jak AIC/AIH, PSC/AIC i PBC/PSC rozpoznano u pojedynczych chorych (Tabela 3). Rycina 3 przedstawia obraz współistnienia zmian typowych dla PBC i wewnątrzwątrobowego PSC.

Omówienie

W pracy przedstawiono największy w kraju materiał autoimmunologicznych chorób wątroby analizowany pod kątem częstości nietypowych form tych schorzeń, które wśród 737 chorych z rozpoznaniem PBC lub AIH albo PSC, wykryto u 80 osób (10,8%). Większość z tej grupy miała zespół nakładania (64 pacjentów, 8,7% wszystkich chorych), a u 16 osób stwierdzono zespół z pogranicza (2,1% wszystkich chorych). Częstość tych odmiennych form autoimmunologicznych chorób wątroby jest podobna do wyników uzyskiwanych przez innych autorów (Tabela 4.). Należy jednak zwrócić uwagę, że cytowane badania przedstawiają analizę występowania zespołu nakładania w jednej chorobie autoimmunologicznej. W naszym opracowaniu zbadaliśmy występowanie różnych zespołów nakładania (łącznie z bardzo rzadkim skojarzeniem, jak PBC/PSC, które w literaturze przedstawione jest, jako opis pojedynczego przypadku [27]) w trzech głównych chorobach autoimmunologicznych występujących u dorosłych. PBC częściej występuje u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn ocenia się jak 10–13:1), a około 70–75% chorych z PSC stanowią mężczyźni. I takie proporcje mężczyzn do kobiet widoczne są w zespołach nakładania, których składową jest PBC lub PSC.

Piśmiennictwo:

1. Czaja A: Autoimmune liver disease. Curr Opinion Gastroenterol, 2003; 19: 232–42

2. Angulo P, Lindor K: Primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 1999; 30: 325–32

3. Feld J, Heathcote J: Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 1118–28
4. Kaplan M, Gershwin M: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1261–73
5. Lindor K, Gershwin M, Poupon R i wsp.: AASLD Practice Guidelines: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50: 291–308
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009; 51: 237–67
7. Chapman R, Fevery J, Kallo A i wsp.: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. AASLD practice Guidelines. *Hepatology*, 2010; 51: 660–70
8. Johnson P, McFarlane I: Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, 1993; 18: 998–1005
9. Alvarez F, Berg P, Bianchi F i wsp.: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999; 31: 929–38
10. Hennes M, Zeniya M, Czaja A i wsp.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008; 48: 169–76
11. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L i wsp.: Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*, 1998; 28: 296–301
12. Woodward J, Neuberger J: Autoimmune overlap syndrome. *Hepatology*, 2001; 33: 994–1002
13. Brunner G, Klinge O: A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Deutsche Med Wochenschr*, 1987; 112: 1454–58
14. Ben-Ari Z, Dhillon A, Sherlock S: Autoimmune cholangiopathy. Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1993; 18: 10–15
15. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S i wsp.: Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 345–53
16. Boberg K, Chapman R, Hirschfield G i wsp. on behalf of the International Autoimmune hepatitis Group: Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*, 2011; 54: 374–85
17. Habiort A, Walewska-Zielecka B, Butruk E: Variant forms of autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Pol*, 2003; 10: 359–64
18. Ludwig J, Dickson E, McDonald G: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1978; 379: 103–12
19. Brome U, Berquist A: Primary sclerosing cholangitis. W: Boyer T, Wright T, Manns M (red.), Zakim and Boyer's Hepatology. VI wyd. Saunders, Elsevier, 2006; 821–54
20. Czaja A: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1998; 28: 360–65
21. Heurgue A, Vitry F, Diebold M i wsp.: Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007; 31: 17–25
22. Yokokawa J, Saito H, Kanno Y i wsp.: Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: characteristics, therapy and long term outcomes. 2010; 25: 376–82
23. Bonder A, Retana A, Winston D i wsp.: Prevalence of overlap of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; (Epub ahead of print)
24. Floreani A, Rizzotto E, Ferrara F i wsp.: Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1516–22
25. Levin M, Vilgrain V, Ozenne V i wsp.: Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology*, 2009; 50: 528–37
26. Olsson R, Glaumann H, Almer S i wsp.: High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med*, 2009; 20: 190–96
27. Jeevagan A: Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis – a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med*, 2010; 3: 143–46

MEDICAL SCIENCE

R E V I E W

Medical Journal for Continuous Education

Indexed in:

Index Copernicus

Zakazenia HBV

Praktyczne zastosowanie ilościowego oznaczania stężeń antygenu HBs

Practical aspects of HBs antigen quantification

Jerzy Jaroszewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
Białystok, Polska

Summary: The monitoring of chronic hepatitis B treatment efficacy is often difficult in clinical practice. In majority of patients receiving long-term therapy with nucleos(t)ides analogues (NA) HBV viral load is fully suppressed. Furthermore, the dynamics of HBV-DNA during first weeks of therapy with interferons (IFN) is similar in patients with sustained viral response and in relapsers.

A significant breakthrough in predicting the response to anti-HBV has been made in last years. The development of standardized assays for HBs antigen quantification (qHBsAg) in a serum has shed new light on this old marker. HBsAg is secreted from infected hepatocytes in form of infectious virions but also defective particles. Therefore, measurement of its concentration yields additional information on the extensiveness of HBV infection in the liver. Current evidence shows a strong predictive value of HBsAg decline during first weeks of PEG-IFN in HBeAg(+) and HBeAg(-) hepatitis for therapy outcomes. Moreover, own data suggest that in low-replicative HBsAg carriers HBsAg levels are very low, suggesting an association between qHBsAg and immune control of HBV. Preliminary studies also show that the dynamics of serum HBsAg levels during NA therapy may predict HBsAg-loss in the follow-up. Interestingly, HBsAg drop seems to reflect an activation of endogenous interferon system.

In summary, preliminary data suggest potential usefulness of HBsAg quantification in monitoring of response to the therapy in chronic hepatitis B patients as well as during natural course of HBV-infection. Further data obtained in controlled, prospective trials is mandatory before application of qHBsAg in routine, clinical practice.

Słowa kluczowe: HBV • antygen HBs • interferon • leczenie przeciwwirusowe • indywidualizacja leczenia

Key words: HBV • HBs antigen • interferon • antiviral therapy • therapy individualization

Adres do korespondencji: Jerzy Jaroszewicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: jerzy.jaroszewicz@umwb.edu.pl

Wstęp

Najistotniejszą z punktu widzenia klinicznego cechą wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) jest zdolność do wywołania zakażeń przewlekłych, nawet u osób z prawidłową funkcją układu odpornościowego. W przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (PZW-B) HBV wytwarza stabilne formy replikacyjne w zakażonych hepatocytach (episomalna postać HBV – cccDNA). W późniejszych fazach zakażenia może także dochodzić do integracji wirusowego DNA z genomem gospodarza. Powoduje to, że zakażenia HBV są szczególnie trudne w leczeniu, możliwość kompletnej eradykacji HBV jest poddawana w wątpliwość, zaś przypadki rozwoju pierwotnego raka wątroby częste [1,2].

Współczesna medycyna dysponuje skutecznymi lekami hamującymi replikację HBV. Długotrwałe leczenie analogami nukleoz(t)ydowymi (AN) wiąże się z kompletną supresją HBV-DNA w rok po jego rozpoczęciu u 70–90% chorych [3]. Z drugiej strony po przerwaniu leczenia często dochodzi do reaktywacji HBV. Wynika to w dużej mierze z niewielkiego wpływu AN na zawartość cccDNA w zakażonych hepatocytach. U chorych z dodatnim antygenem HBe (HBeAg) w 48 miesięcy po zaprzestaniu leczenia z powodu serokonwersji w układzie HBeAg odsetek chorych z nawrotem choroby sięgał ponad 40% [4]. W zapaleniu wątroby z ujemnym antygenem HBe sytuacja jest jeszcze bardziej skomplikowana. Brak jest jednoznacznie określonych zasad dotyczących zakończenia leczenia. Przyjmuje się obecnie, że terapia powinna

trwać latami, a u części chorych nawet dożywno. Optymalnym punktem końcowym leczenia wiążącym się z trwałą remisją zakażenia HBV i korzystnym rokowaniem jest serokonwersja w układzie HBsAg [1,5]. Z drugiej strony, najnowsze doniesienia wskazują, że szacowany czas leczenia AN do momentu uzyskania serokonwersji w układzie HBs u około 40% pacjentów będzie wynosił ponad 30 lat, podczas gdy jedynie u 10% będzie krótszy niż 10 lat [6]. Tym bardziej istnieje potrzeba wyselekcjonowania wskaźników mogących przewidywać skuteczność leczenia, a także pozwalających na jego indywidualizację.

Obecnie jednym z istotniejszych kandydatów na biomarker oceniający postęp leczenia anti-HBV jest ilościowy pomiar stężenia antygenu HBs (qHBsAg). HBsAg był pierwszym odkrytym białkiem HBV [7] i do dnia dzisiejszego pozostaje fundamentalnym wskaźnikiem diagnostycznym zakażenia HBV. Występuje w surowicy w kilku formach: kompletnych wirionów HBV (cząstki Dane'a, 42 nm), różnej długości filamentów, jak również cząstek sferycznych (20–22 nm) odpowiadającym niekompletnym wirionom [8]. Co ważne, synteza i wydzielanie HBsAg nie pozostaje w ścisłym związku z replikacją HBV, zaś ilość niekompletnych cząstek wirusa w surowicy znacznie przekracza (10^2 – 10^6) liczbę zakaźnych wirionów [8]. Czini to qHBsAg cennym wskaźnikiem aktywności choroby, szczególnie u chorych z niewykrywalnym HBV-DNA.

Znaczenie ilościowego pomiaru HBsAg w przebiegu naturalnym zakażenia HBV

Pierwsze badania obejmujące pomiar stężenia HBsAg w surowicy prowadzono już przed ponad 20 laty [9], jednakże dopiero ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w tym zakresie. Wprowadzono zautomatyzowane zestawy chemiluminescencyjne pozwalające na pomiar stężenia HBsAg z dużą powtarzalnością, o stosunkowo niewielkim koszcie, a co ważniejsze w oparciu o międzynarodowe standardy HBsAg (IU/mL), tak więc umożliwiające porównywanie wyników uzyskanych w różnych laboratoriach [10,11].

Badania dotyczące zakażonych HBV nie otrzymujących leczenia przeciwwirusowego pozwoliły na zgłębienie procesów regulujących syntezę HBsAg, jak również jego korelacje z wewnątrzwątrobową zawartością białek HBV. W pracy własnej [12] obejmującej 224 chorych z PZW-B przeanalizowano związek pomiędzy fazą zakażenia oraz genotypem HBV a stężeniem HBsAg. Najwyższe stężenia HBsAg odnotowano u chorych na wczesnych etapach zakażenia z dodatnim antygenem HBe (faza tolerancji immunologicznej oraz immuno-eliminacji). Z drugiej strony najniższe wartości zaobserwowano u nosicieli antygenu HBs, tak więc u osób ze skuteczną kontrolą immunologiczną HBV. Badania te sugerują powiązanie stężenia HBsAg z siłą swoistej odpowiedzi przeciwwirusowej. Co ciekawe, również korelacja pomiędzy ilością HBsAg a HBV-DNA zależała od fazy zakażenia. Podczas gdy dynamika HBsAg i HBV-DNA jest ściśle powiązana w ostrym WZW-B, w zakażeniach przewlekłych dochodzi do rozregulowania tej zależności. Potwierdzeniem tych wyników są badania nad zawartością wirusowego DNA wewnątrz zakażonych hepatocytów. Podczas gdy stężenie HBsAg silnie dodatnio koreluje z ilością cccDNA i całkowitego HBV-DNA w wątrobie u chorych z dodatnim antygenem HBe, u chorych z późniejszych fazach zakażenia nie obserwuje się już takiej zależności. Natomiast poziom HBsAg w dużej mierze zależy

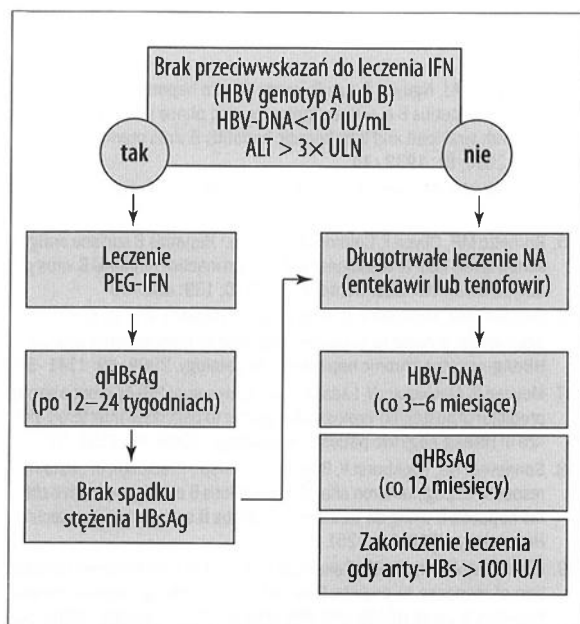
od obecności mutacji w regionie pre-core [13]. Podsumowując, stężenie HBsAg w surowicy wydaje się w dużo większym stopniu odzwierciedlać zawartość transkrypcyjnie aktywnego cccDNA niż stopień replikacji HBV. qHBsAg może więc służyć do nieinwazyjnej oceny zawartości wirusowego DNA bezpośrednio w wątrobie [14].

Wyżej opisane zależności umożliwiają zastosowanie ilościowego pomiaru HBsAg w ocenie aktywności choroby u nosicieli antygenu HBsAg. W cytowanych wyżej badaniach własnych [12] u nosicieli antygenu HBs, u których doszło do nawrotu replikacji HBV-DNA stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie HBsAg ($>3,500$ IU/mL). Obserwacja ta została potwierdzona w badaniu obserwacyjnym Brunetto i wsp. [15]. Stężenie antygenu HBs $<1,000$ IU/mL w połączeniu z HBV-DNA $<2,000$ IU/mL było w stanie zidentyfikować pacjentów ze stabilnie i długoterminowo niską replikacją HBV z czułością 91% i swoistością 95%. Co ważniejsze, tylko w tej grupie chorych zanotowano przypadki spontanicznej serokonwersji w układzie HBsAg (10 z 56 chorych). Co prawda przydatność oznaczania HBsAg u chorych nie otrzymujących leczenia anti-HBV wymaga dalszego potwierdzenia, jednakże już dostępne dane wskazują, że może ono być jednym z wiodących wskaźników w rutynowym monitorowaniu nosicieli antygenu HBs.

Stężenie antygenu HBs w trakcie leczenia interferonem

Praktyczne znaczenie oznaczania stężenia HBsAg w PZW-B zostało najlepiej scharakteryzowane u chorych leczonych interferonem pegylowanym alfa2a (PEG-IFN alfa2a). W jednym z pierwszych badań obejmujących 386 pacjentów z HBeAg(–) PZW-B, Brunetto i wsp. [16] odnotowali obniżanie się stężenia HBsAg u chorych leczonych PEG-IFN alfa2a, podczas gdy poziom tego wskaźnika ulegał jedynie niewielkim zmianom w grupie chorych otrzymujących lamiwudynę (LAM). Co ważniejsze, spadek stężenia HBsAg przekraczający $1 \log_{10}$ IU/mL w trakcie leczenia był silnie związany z utratą antygenu HBs w trzy lata po jego zakończeniu. Obserwacja ta została potwierdzona przez Mourcari i wsp. [17], którzy stwierdzili, że obniżenie stężenia HBsAg o $0,5 \log_{10}$ IU/mL w 12 tygodniu oraz o $1 \log_{10}$ IU/mL w 24 tygodniu leczenia PEG-IFN alfa2a u chorych z ujemnym antygenem HBe, wiązała się z dodatnią wartością predykcyjną dla trwałej odpowiedzi wirusologicznej rzędu 89% i 92%. Warte podkreślenia jest, że u pacjentów u których nie uzyskano supresji HBV-DNA po leczeniu (*non-responders*), a także u tych z nawrotem replikacji (*relapsers*) stężenie antygenu HBs w trakcie leczenia nie uległo istotnemu obniżeniu. Stwarza to możliwości przewidywania odpowiedzi na leczenie już na jego wczesnych etapach, m.in. w 12 tygodniu.

Również kolejne prace potwierdziły zależność pomiędzy dynamiką HBsAg a odpowiedzią na leczenie PEG-IFN w PZW-B, skupiając się głównie na jego ujemnej wartości predykcyjnej. Sonneveld i wsp. [18] opierając się na analizie stężenia HBsAg u chorych z dodatnim HBe w trakcie leczenia PEG-IFN alfa2b, stwierdzili, że brak spadku HBsAg w 12 tygodniu leczenia w 97% wykluczał odpowiedź na leczenie. Jedynie u dwóch z 202 chorych, u których nie doszło do obniżenia poziomu antygenu HBs zaobserwowano utratę HBeAg. Podobną zależność zaobserwowano również w HBeAg ujemnym PZW-B. W niedawno opublikowanej pracy Rijckborst i wsp. [19] stwierdzili, że połączone oznaczenie stężenia



Rycina 1. Proponowany schemat zastosowania oznaczania stężenia antygeny HBs w indywidualizacji leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Na podstawie Cornberg i wsp. [3].

HBsAg oraz HBV-DNA w 12 tygodniu leczenia PEG-IFN alfa2a pozwoliło na pewną identyfikację osób, które nie uzyskały trwałej supresji replikacji po jego zakończeniu. U dwudziestu ze 102 pacjentów włączonych do badania nie zaobserwowano spadku stężenia antygeny HBsAg, a także obniżenia się HBV-DNA o ponad 2 log₁₀ IU/Ml. Zarazem żaden z tych chorych nie uzyskał SVR. Podsumowując dotychczasowe dane wskazują na wysoką wartość predykcyjną oceny dynamiki HBsAg w czasie interferonoterapii.

Warto podkreślić, że leczenie interferonem PZW-B cechuje się trwałą odpowiedzią przeciwwirusową, jednakże dotyczącą stosunkowo niewielkiego odsetka chorych [20]. Serokonwersja HBe występuje u ok 30% chorych w 6 m-cy po zakończeniu leczenia [21]. Tak więc wysoka ujemna wartość predykcyjna oznaczania HBsAg stwarza interesujące i przydatne klinicznie możliwości. U chorych, u których nie obserwuje się spadku stężenia HBsAg w 12 tygodniu interferonoterapii, można rozważyć zaprzestanie podawania interferonu i zastosowanie jednego z analogów nukleoz(tydowych), a być może również terapii skojarzonych. Koncepcja ta choć atrakcyjna, wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach klinicznych. Jeden z możliwych algorytmów indywidualizacji leczenia opartego na qHBsAg [3] przedstawiono na Rycinie 1.

Oznaczanie stężenia HBsAg w trakcie leczenia analogami nukleoz(tydowymi

Stosunkowo niewiele jest danych dotyczących przydatności oznaczania stężenia antygeny HBs w trakcie leczenia analogami nukleoz(tydowymi) (AN). Większość dostępnych publikacji wskazuje na niewielką dynamikę tego markera podczas terapii AN [16,21]. Z drugiej strony część doniesień wskazuje, że terapia skojarzona PEG-IFN oraz lamiwudyną wywołuje redukcję stężenia HBsAg większego stopnia w porównaniu do monoterapii interferonem [18]. U niektórych chorych tuż po rozpoczęciu leczenia silnie działającymi AN (m.in. tenofowirem) dochodzi do znacznej redukcji

poziomu HBsAg, a w dalszej konsekwencji do utraty antygeny HBs [22]. Wursthorn i wsp. [23] przeanalizowali w ramach prospektywnego badania GLOBE dynamikę stężenia HBsAg u chorych z HBeAg(+) PZW-B leczonych telbivudyną. Utratę antygeny HBs odnotowano u 9 z 162 badanych. W grupie tej odnotowano wyższe wyjściowe stężenie HBsAg, a także znacznie szybszą dynamikę HBsAg w pierwszym roku leczenia przeciwwirusowego. Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem, u żadnego z pacjentów u których nie doszło do obniżenia stężenia HBsAg w pierwszym roku leczenia nie odnotowano przypadków utraty HBsAg.

W celu potwierdzenia potencjalnej przydatności pomiaru HBsAg w rutynowej praktyce klinicznej przeprowadzono retrospektywną ocenę jego stężeń u 95 chorych z różnymi genotypami HBV, a także leczonych przy użyciu różnorodnych AN [24]. W okresie obserwacji (max. 107 miesięcy) odnotowano 5 przypadków utraty antygeny HBs. Podobnie jak w wyżej cytowanej pracy [24], również w badaniu własnym pacjenci ci charakteryzowali się wyższym wyjściowym stężeniem antygeny HBs, lecz także wyższą aktywnością ALT. Co ciekawe, wszyscy chorzy u których doszło do utraty antygeny HBsAg wykazywali szybki profil spadku stężenia HBsAg (>0,5 log₁₀ IU/mL) w okresie dwóch lat od negatywizacji HBV-DNA. Obserwacja ta jest o tyle ważna z klinicznego punktu widzenia, że w chwili obecnej nie opisano innych markerów predykcyjnych u chorych z pełną supresją replikacji HBV w trakcie długotrwałego leczenia AN. Wyżej opisywany szybki profil obniżania się stężenia antygeny HBs zanotowano u 19% badanych. Co więcej, w tej grupie odnotowano również istotnie wyższe stężenia cytokiny IP-10 w surowicy, która odzwierciedla aktywację i produkcję endogennego interferonu. Wydaje się więc, że dynamika antygeny HBs w trakcie leczenia AN jest powiązana ze skuteczną kontrolą immunologiczną replikacji HBV. Zważywszy na fakt, że aktualnie nie ma jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii analogami nukleoz(tydowymi, szczególnie u chorych HBeAg(–) oznaczanie stężenia HBsAg może pełnić istotną funkcję oceny skuteczności, a także być może kryterium pozwalającym na zakończenie terapii. Z drugiej strony u chorych, u których nie dochodzi do spadku stężenia antygeny HBs w czasie kilkuletniego leczenia AN, można będzie w przyszłości rozważyć zastosowanie interferonoterapii, jako leczenia immunomodulacyjnego.

Wnioski

Pomiar stężenia antygeny HBsAg charakteryzuje się wszystkimi cechami biomarkera, m.in. automatyzacją oznaczania, standaryzacją, niewielkim kosztem, a także krótkim czasem oznaczania. Ponadto dostępne dane sugerują, że pomiar jego stężenia może być istotnym elementem w monitorowaniu aktywności choroby u chorych nie otrzymujących leczenia anty-HBV. qHBsAg może też być ważnym elementem oceny skuteczności, a nawet indywidualizacji leczenia przeciwwirusowego. Istnieje jednak wiele kwestii wymagających dalszej wnikliwej analizy przed wprowadzeniem qHBsAg do rutynowej praktyki klinicznej. Dotyczą one przede wszystkim przydatności oznaczania HBsAg u chorych z różnymi genotypami HBV, a także potencjalnym wpływem mutacji HBV na stężenie HBV. W celu ostatecznego potwierdzenia przydatności qHBsAg niezbędne wydaje się przeprowadzenie szeroko zakrojonych prospektywnych badań klinicznych obejmujących chorych zakażonych HBV mieszkających w różnych regionach geograficznych oraz na różnorodnych etapach zakażenia HBV.

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009; 50: 227–42
2. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J i wsp.: Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegl Epidemiol*, 2010; 64: 81–82
3. Cornberg M, Jaroszewicz J, Manns MP, Wedemeyer H: Treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010; 56: 451–65
4. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N i wsp.: Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2010; 139: 491–98
5. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J i wsp.: Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 896–900
6. Cheveliez S, Hezode C, Grare C, Pawlotzky J: Long-term monitoring of HBsAg kinetics and prediction of hbsag clearance in patients with chronic hepatitis B treated with nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 2010; 52(S1): 506A
7. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S: A "New" antigen in leukemia sera. *JAMA*, 1965; 191: 541–46
8. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000; 51–68
9. Whitehead TP, Thorpe GHG, Carter TJN i wsp.: Enhanced luminescence procedure for sensitive determination of peroxidase-labelled conjugates in immunoassay. *Nature*, 1983; 305: 158–59
10. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M i wsp.: Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods*, 2004; 115: 217–22
11. Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ i wsp.: Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *J Clin Virol*, 2011; 50: 292–96
12. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K i wsp.: Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol*, 2010; 52: 514–22
13. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D i wsp.: Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology*, 2010; 51: 1933–44
14. Brunetto MR: A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol*, 2010; 52: 475–77
15. Brunetto MR, Oliveri F, Colombaro P i wsp.: Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 2010; 139: 483–90
16. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F i wsp.: Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009; 49: 1141–50
17. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O i wsp.: Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*, 2009; 49: 1151–57
18. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA i wsp.: Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*, 2010; 52: 1251–57
19. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y i wsp.: Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*, 2010; 52: 454–61
20. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ i wsp.: Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*, 2003; 52: 420–24
21. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ i wsp.: Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol*, 2011; 54: 449–54
22. Marcellin P, Heathcote E, Buti M i wsp.: HbsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol*, 2010; 54(S1): S297
23. Wursthorn K, Jung M, Riva A i wsp.: Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*, 2010; 52: 1611–20
24. Jaroszewicz J, Ho H, Deterding K i wsp.: Prediction of HBsAg loss by quantitative HBsAg kinetics during long-term treatment with nucleos(t)ide analogues. *Hepatology*, 2010; 52(S1): 516A

Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby podczas leczenia onkologicznego

Reactivation of Hepatitis B Infection during anticancer therapy

Maciej Jabłkowski, Jolanta Białkowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Łódź, Polska

Summary: Hepatitis B virus (HBV) is a major cause of chronic liver disease worldwide. HBV reactivation is well-described often fatal complication which is caused by anticancer or immunosuppressive treatments is thoroughly described, and is most widely reported in patients who have chronic HBV infection, when hepatitis B surface antigen (HBsAg) is positive. However, reactivation can also occur in patients who have prior resolved HBV infection, in whom HBsAg is negative but antibody to hepatitis B core antigen is positive. The antiviral drugs lamivudine, entecavir and tenofovir are highly efficacious in preventing HBV reactivation in these circumstances. This article focuses on the current evidence that supports these recently revised clinical recommendations along with a review of the risk factors for reactivation, suggested monitoring, and preventative interventions.

Słowa kluczowe: reaktywacja HBV • zapalenie wątroby typu B • chłoniak • rytuxymab • chemioterapia • leczenie przeciwwirusowe

Key words: HBV reactivation • occult hepatitis • lymphoma • rituximab • chemotherapy • antiviral therapy

Adres do korespondencji: Maciej Jabłkowski, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaźwiczka 1/5, 91-347 Łódź, Polska, e-mail: maciej.jablkowski@umed.lodz.pl

Wstęp

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) jest wirusem DNA, należącym do rodziny Hepadnaviridae. Szacuje się, że więcej niż jedna trzecia ludności świata miała kontakt z HBV, z czego od 350 do 400 milionów ludzi jest przewlekle zakażona tym wirusem [1–4]. Reaktywacja zakażenia HBV (R-HBV) jest obecnie dobrze poznanym powikłaniem, występującym u zakażonych pacjentów leczonych chemioterapią z powodu choroby nowotworowej. Ten stan może przybierać formę od bezzłotaczkowego samogojącego się zapalenia wątroby aż do ciężkiego zapalenia wątroby, niekiedy kończącego się ostrą niewydolnością tego narządu i śmiercią. Niemniej większa liczba przypadków R-HBV ma przebieg subkliniczny i kończy się samowyleczeniem lub przetrwałym zakażeniem, które może doprowadzić do ciężkiej zaawansowanej choroby wątroby. R-HBV odkrywa zdolność HBV do przetrwania w latentnej, zdolnej do replikacji formie, która może się ujawnić pod wpływem tłumiącego odporność leczenia. Brak rozpoznania R-HBV może doprowadzić do błędnej diagnozy, np.: toksyczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, co często doprowadza do przerwania leczenia onkologicznego, przez co zmniejsza się szansa

wyleczenia z choroby nowotworowej. Z tego powodu należy uświadamiać i przestrzegać przed R-HBV, któremu w chwili obecnej możemy w prosty sposób zapobiegać i leczyć dostępnymi lekami przeciwwirusowymi. W tym miejscu należy podkreślić coraz większe zainteresowanie i poznanie tego problemu przez polskich lekarzy [4–6]. Zjawisko R-HBV zostało po raz pierwszy opisane przed 36 laty [7]. Zgodnie z Amerykańskim Stowarzyszeniem Badań Chorób Wątroby (AASLD) i jego wytycznymi, dotyczącymi przewlekłego zapalenia wątroby B, reaktywacja HBV jest definiowana jako ponowne pojawienie się martwiczko-zapalnej choroby wątroby u osoby, u której wiadomo, że jest: 1. nieaktywnym nosicielem HBV (przetrwałe zakażenie HBV wątroby bez znaczącego procesu martwiczko-zapalnego) lub 2. u wyleczonego z zapalenia wątroby B (poprzednie zakażenie HBV bez wirusologicznych, biochemicznych lub histologicznych dowodów na aktywne zakażenie wirusowe lub chorobę) [8]. W związku z powyższym R-HBV może wystąpić u nieaktywnych nosicieli jak i u tych, którzy są wyleczeni z wirusowego zapalenia wątroby B z obecnymi przeciwciałami anti-HBc, a nieobecnym antygenem HBs (HBsAg). R-HBV występuje jednak częściej u pacjentów z obecnym HBsAg, a w szczególności u tych, gdzie HBV DNA jest wykrywalne w surowicy.

Definicja R-HBV

Najczęściej R-HBV definiuje się jako „wystąpienie zapalenia wątroby podczas lub zaraz po zaprzestaniu cytotoksycznej chemioterapii z towarzyszącym wzrostem poziomu HBV DNA (≥ 10 -krotny wzrost) lub bezwzględny wzrost przekraczający $9 \log_{10}$ kopii/ml” [9,10]. R-HBV definiowana w aspekcie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) to nagły 2-krotny wzrost aktywności w stosunku do wartości wyjściowej i 5-krotny w stosunku do górnej wartości normy lub wartość powyżej 300 IU/L, oczywiście przy wykluczeniu nadkażenia wirusem delta, ostrego zakażenia wirusem A,C,E, toksycznego zapalenia wątroby i innych chorób wątroby o etiologii nie wirusowej. W związku z powyższym do monitorowania R-HBV należy używać poziomu HBV DNA i aktywności ALT pamiętając o tym, że zawsze wzrost replikacji HBV poprzedza średnio od 2 do 3 tygodni wzrost aktywności ALT [11].

R-HBV można podzielić na 3 fazy: 1. wzrost replikacji HBV; diagnostyczne markery: HBV DNA, HBsAg, HBeAg. 2. zaostrenie się aktywności choroby wątroby; diagnostyczne markery: ALT, objawy chorobowe, żółtaczką. 3. zdrowienie; diagnostyczne markery: HBV DNA i ALT powracają do poziomu sprzed reaktywacji, HBsAg może być później eliminowane [12]. Nie wszyscy pacjenci z R-HBV przechodzą przez te 3 fazy. U niektórych pacjentów nagle bardzo szybko wzrasta HBV DNA, co przy braku immunologicznej rekonstrukcji nie obserwuje się narastającego uszkodzenia wątroby. U innych pacjentów faza 2 wątrobowa przebiega bardzo ciężko i niekiedy kończy się zgonem [4,13–15].

R-HBV u pacjentów HBsAg dodatnich

R-HBV u nosicieli HBV, na skutek tłumiącego odporność leczenia, jest poważnym problemem klinicznym, dotyczącym w dużej mierze chorych z chorobami układu krwiotwórczego, jednakże w piśmiennictwie można znaleźć opisy R-HBV u chorych leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego, raka piersi, nie drobnokomórkowego raka płuc, guzów litych. Częstość R-HBV wśród pacjentów HBsAg(+) nie jest dobrze poznana. W doniesieniu z lat 80. z Hong Kongu obserwowano pod względem: wirusologicznym, serologicznym, biochemicznym 100 pacjentów (Chińczyków) z chłoniakiem podczas chemioterapii [9]. Prawie połowa z 27 pacjentów z obecnym HBsAg(+) (48%) rozwinęła R-HBV podczas lub zaraz po zakończeniu chemioterapii w porównaniu z brakiem R-HBV pośród 22 seronegatywnych pacjentów. U 2 z 51 pacjentów (4%) z wyleczonym zapaleniem wątroby B: HBsAg nieobecne, ale obecne anty-HBc rozwinęło R-HBV z ponownym pojawieniem się HBsAg. W tym prospective badaniu połowa pacjentów, która rozwinęła R-HBV zażyła się, z tego 20% zmarło. W innej pracy, w której obserwowano japońskich pacjentów z chłoniakami, raportowano w 37,8% przypadków R-HBV, ciężkie zapalenie wątroby, które wystąpiło wtedy, obarczone było bardzo wysoką śmiertelnością sięgającą 41,2% [16]. Z reguły R-HBV rozwija się po 3 cyklach chemioterapii, niekiedy jednak może rozwinąć się już po pierwszym cyklu jak również tuż po zakończeniu terapii [11], a niekiedy nawet aż po 170 dniach od zakończenia tego onkologicznego leczenia [16]. W wyniku R-HBV może dochodzić do niewydolności wątroby: od bezżółtaczkowego zapalenia wątroby do śmiertelnej niewydolności wątroby, występującej od 5% do 40% pacjentów leczonych chemioterapią [16,17].

R-HBV u pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich i/lub anty-HBs dodatnich

W dwóch doniesieniach opisano pacjentów, poddawanych chemioterapii w standardowym dawkowaniu, wywodzących się z grup pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich i/lub anty-HBs-dodatnich. R-HBV wystąpiła u 4% do 30% pacjentów; w przeciwieństwie do pacjentów HBsAg-dodatnich, upośledzenie wątroby wykazywało łagodny przebieg, bez przypadków zgonów, bezpośrednio spowodowanych chorobą (HBV). Wprowadzone ostatnio w trybie terapeutycznym stosowanie monoklonalnych przeciwciał przeciwko limfocytom B i T – takich jak rytuksymab (chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne przeciwko złośliwym komórkom limfoidalnym anty-CD20+) lub alemtuzumab (humanizowane, monoklonalne przeciwciało przeciwko złośliwym komórkom limfoidalnym anty-CD52+) – wiązało się z nasileniem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wymienione powyżej leki powodują głębokie i podtrzymane ubytki komórek B i T [17,18]. Chociaż rozpad zakażonych wirusem HBV hepatocytów zachodzi głównie za pośrednictwem mechanizmu odpornościowego dla cytotoksycznych komórek T (CD8+), to również komórki B mogą wykazywać działanie antygenowe, powodując pierwszorzędowe, cytotoksyczne i swoiste dla limfocytów T odpowiedzi na zakażenie wirusem HBV. Wymienione zjawiska są dodatkowo wzmacniane obserwowanymi, powodowanymi przez rytuksymab i alemtuzumab, ciężkimi lub nawet śmiertelnymi stanami reaktywacji cytomegalowirusa, zakażeń parwowirusem B19, zakażeń adenowirusem oraz zapaleń płuc pneumocystis jiroveci [19,20]. Postępujący ubytek komórek B i T może być również przyczyną wzrostu przypadków reaktywacji HBV u pacjentów anty-HBc/anty-HBs-dodatnich, poddawanych chemioterapii z użyciem wymienionych środków, wykazywanych w kilkunastu izolowanych opisach przypadków [21,22]. Ponadto w badaniu, obejmującym 244 pacjentów z chłoniakiem, poddanych chemioterapii, u 8 wystąpiło zapalenie wątroby, powodowane wirusem HBV, potwierdzone następnie jako reaktywacja choroby, przy czym 6 spośród wspomnianych 8 pacjentów było leczone rytuksymabem [23]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu, ocenie poddano występowanie reaktywacji zapalenia wątroby HBV pośród pacjentów z chłoniakiem, pozostających na terapii środkiem przeciwko komórkom B (rytuksymab); w grupie tej, 21 pacjentów okazało się być HBsAg-ujemnymi/anty-HBc-dodatnimi. Pacjenci ci byli leczeni rytuksymabem, skojarzonym z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednisolon). Spośród nich, u 24% wystąpiła reaktywacja choroby, zaś 20% z tej grupy zmarło w wyniku niewydolności wątroby. Również reaktywacja pojawiała się zwykle do 6 miesięcy po leczeniu o bardziej przedłużonym przebiegu immunosupresji z postępującym ubytkiem komórek B w tej populacji pacjentów [22]. Odnosnie danych, dotyczących leków przeciwko komórkom T (np. alemtuzumab), chociaż w jednym badaniu odnotowano występowanie reaktywacji u pacjentów z chłoniakiem, to publikacja ta została następnie wycofana z bazy Pub Med; tak więc nieokreślona pozostaje faktyczna częstość reaktywacji HBV pośród pacjentów leczonych alemtuzumabem. Jeden z opublikowanych opisów przypadków odnosi się do pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytarną, u którego wystąpiła reaktywacja po 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania alemtuzumabu z następczym, całkowitym wyzdrowieniem klinicznym po podaniu lamiwudyny (LMW), leku przeciwwirusowego [24].

Czynniki ryzyka R-HBV

Prawdopodobieństwo R-HBV zależy od szeregu czynników, leżących zarówno po stronie wirusa jak i gospodarza. Przede wszystkim jest uzależnione od poziomu HBV DNA u nosiciela HBV. Najwyższe jest u nosiciela HBsAg, a najniższe u osoby bez wykrywanego HBsAg, który ma wysoki poziom neutralizujących przeciwciał anti-HBs. Chorzy na chłoniaki lub raka piersi z upośledzeniem funkcji układu immunologicznego są narażeni bardzo często na R-HBV, z uwagi nie tylko na silne leczenie tłumiące odporność, ale również na immunosupresyjną istotę choroby [9,10,15,16]. Inne czynniki ryzyka R-HBV wskazują, że zachodzi ona częściej u młodych mężczyzn niż u kobiet.

Profilaktyka przeciwwirusowa R-HBV

Liczne prace kliniczne wykazały wysoką efektywność i dobrą tolerancję analogów nukleozydowych, głównie LMW, jako leku zmniejszającego ryzyko reaktywacji HBV podczas chemioterapii [23,25,26]. W 1995 roku wykazano, że LMW zmniejsza replikację HBV. W 1998 roku wykazano efektywne leczenie reaktywacji HBV u pacjenta z non-Hodgkin's lymphoma [27]. LMW szybko obniża replikację HBV w ciągu kilku dni, tygodni po jej włączeniu do leczenia, ponadto posiada niewiele działań niepożądanych [28]. Dodatkowo łatwość dawkowania 1 tabl. (100 mg) dziennie spowodowało, że lek ten stał się standardem leczenia reaktywacji HBV. Pomimo odpowiedzi na leczenie LMW opisywana nadal jest śmiertelność pomiędzy 18% i 40% w leczonej populacji [29,30]. Pacjenci, którzy nie odpowiadali, z reguły chorowali na ciężką, niewyrównaną chorobę wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Z uwagi na rozpoznanie reaktywacji HBV zidentyfikowane jako zwiększenie poziomu HBV DNA wymaga natychmiastowego leczenia. Dane z piśmiennictwa odnośnie leczenia preemptive (leczenie rozpoczęte przed włączeniem chemioterapii) wskazują, że LMW zmniejsza odsetek reaktywacji HBV pomiędzy 4 a 7 razy. Z tego powodu rekomendowana jest profilaktyka nukleozydowymi analogami u pacjentów, którzy muszą przyjmować chemioterapię. Nowe analogi, takie jak: adefovir, entecavir, tenofovir ze względu na bardzo wysoką barierę oporności i na to, że bardzo szybko obniżają poziom HBV DNA nie generując mutacji, a co jest z tym związane lekooporności, powinny zostać szeroko wprowadzone do profilaktyki R-HBV i zastąpić LMW. Uważa się, że entecavir, tenofovir powinien być natychmiast zastosowany w przypadkach kiedy chory jest HBsAg(+) lub jeżeli przed leczeniem onkologicznym u pacjenta wykrywa się: HBV DNA, anti-HBc(+), a HBsAg jest nieobecny (utajone zakażenie) [31–35].

Zalecenia

Waga problemu R-HBV podczas lub po zakończeniu leczenia onkologicznego, tłumiącego odporność została zauważona przez Europejskie Stowarzyszenie Badań Wątroby (EASL).

„U nosicieli HBV otrzymujących chemioterapię lub immunosupresyjne leczenie, ryzyko reaktywacji jest bardzo wysokie, szczególnie jeśli tylko rituksymab jest podawany lub podawany w połączeniu ze steroidami. Wszyscy kandydaci do chemioterapii i immunosupresyjnego leczenia powinni mieć

oznaczone HBsAg i anti-HBc przed rozpoczęciem leczenia. Szczepienie przeciw WZWB u seronegatywnych pacjentów jest bardzo zalecane. Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBsAg, wytypowani do chemioterapii jak i do terapii immunosupresyjnej, powinni zostać przebadani pod kątem poziomów DNA HBV oraz otrzymać prewencyjnie analogi nukleozydowe/nukleotydowe (NUC), zarówno w trakcie terapii (niezależnie od poziomów DNA HBV) jak i przez 12 miesięcy po zakończeniu terapii. Największe doświadczenia posiadamy w leczeniu prewencyjnym z lamiwudyną, która powinna być wystarczająca dla pacjentów z niskim poziomem HBVDNA i z niskim zagrożeniem wytworzenia oporności. Z uwagi na poziom HBV DNA zalecane jest, że pacjenci z wysokim poziomem powinni być chronieni NUC z dużą siłą działania antywirusowego i dużą barierą opornościową np.: entekawir, tenofovir (A1). HBsAg negatywni pacjenci z obecnymi przeciwciałami anti-HBc i niewykrywalnym HBV DNA w surowicy, którzy otrzymują chemioterapię i/lub immunosupresję powinni być monitorowani: aktywność ALT i obecność HBV DNA. W przypadku potwierdzenia reaktywacji powinno się rozpocząć leczenie NUC jeszcze przed podwyższeniem aktywności ALT” [36]. Polska Grupa Ekspertów HBV opracowała własne wytyczne, w których zaleca:

”U osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anti-HBc (nawet przy niewykrywalnym HBV DNA) należy rozpocząć leczenie AN. Leczenie prowadzi się przez cały czas chemioterapii lub innej terapii immunosupresyjnej i kontynuuje aż do uzyskania ujemnego wyniku w badaniu surowicy na obecność HBV DNA, przeprowadzonym dwukrotnie w odstępie 12 tygodni” [37].

Wytyczne co do postępowania są jasne i precyzyjne. Należy tylko czekać aż powyższe zalecenia uwzględni Narodowy Fundusz Zdrowia przy pisaniu aktualizacji terapeutycznych programów leczniczych, dotyczących leczenia tłumiącego odporność w chorobach nowotworowych i nie tylko. Zalecenia zawarte w tych programach ustalają między innymi kryteria włączenia leków. Niestety niektóre z nich nie uwzględniają roli obecności HBsAg, czy tylko przeciwciał anti-HBc, a więc ewentualnej R-HBV spowodowanej tym leczeniem onkologicznym i powstającym nowym zagrożeniem oprócz choroby nowotworowej dla życia pacjenta. Na przykład w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym 2010: Leczenie Złośliwych Chłoniaków – brak zalecenia oznaczania HBsAg i innych markerów zakażenia HBV przed rozpoczęciem chemioterapii [38].

Wnioski

1. Oznaczanie markerów serologicznych: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs i molekularnego HBV DNA, będących wykładnikami zakażenia HBV jest bezwzględnie zalecane przed zastosowaniem silnie tłumiącego odporność leczenia onkologicznego.
2. Konieczne jest monitorowanie HBV DNA i ALT podczas leczenia onkologicznego i profilaktyczne zastosowanie leczenia przeciwwirusowego w przypadkach aktywnego lub utajonego zakażenia HBV.

1. Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1118–29
2. Lee W: Hepatitis B infection. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1735–45
3. Lok ASF, Lai CL, Wu PC i wsp.: Hepatitis B virus infection in Chinese families in Hong Kong. *Am J Epidemiol*, 1987; 126: 492–99
4. Juszczak J: Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego lub cytotoksycznego. *Zakażenia*, 2010; 1: 68–71
5. Kalinka-Warzocho E: Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV. *Hematologia*, 2010; 1(4): 296–305
6. Brojer E: Ukryte zakażenie wirusem HBV w hematologii i transfuzjologii. *Acta Hematologica Polonica*, 2009; 40(2): 435–49
7. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC: Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*, 1975; 68: 105–12
8. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009; 50: 661–62
9. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW i wsp.: Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 1991; 100: 182–88
10. Yeo W, Chan PKS, Zhong S i wsp.: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*, 2000; 62: 299–307
11. Yeo W, Johnson PJ: Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*, 2006; 43(2): 209–20
12. Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 2009; 49(5 Suppl.): S156–65
13. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R i wsp.: Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*, 1975; 2: 528–30
14. Białkowska J, Małecki W, Strzelczyk J i wsp.: Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w przebiegu nowotworowego leczenia chłoniaka złośliwego. Opis przypadku. *Probl Terap Monit*, 2009; 20(4): 265–71
15. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A i wsp.: Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer*, 1996; 78: 2210–15
16. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S i wsp.: Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol*, 1997; 8: 107–9
17. Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P: HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother*, 2005; 11: 189–91
18. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ i wsp.: Fatal hepatitis B virus reactivation post-chemotherapy in a hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendation. *Leuk Lymphoma*, 2005; 46(7): 1085–89
19. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D i wsp.: Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1567–74
20. Crowley B, Woodcock B: Red cell aplasia due to parvovirus b19 in a patient treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*, 2002; 119: 279–80
21. Dervite I, Hober D, Morel P: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med*, 2001; 344: 68–69
22. Yeo W, Chan TC, Leung NW i wsp.: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 605–11
23. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY i wsp.: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 2006; 131: 59–68
24. Lannitto E, Minardi V, Calvaruso G i wsp.: Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol*, 2005; 74: 254–58
25. Martyak LA, Taqavi E, Saab S: Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int*, 2008; 28(1): 28–38
26. Katz LH, Fraser A, Gaftan-Gvili A i wsp.: Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*, 2008; 15(2): 89–102
27. Clark FL, Drummond MW, Chambers S i wsp.: Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 1998; 9(4): 385–87
28. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V: Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(7): 1618–28
29. Persico M, De Marino F, Russo GD i wsp.: Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2002; 15: 99(2): 724–25
30. Liao CA, Lee CM, Wu HC i wsp.: Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 2002; 116(1): 166–69
31. Sanchez MJ, Buti M, Homs M i wsp.: Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol*, 2009; 51: 1091–96
32. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBsAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1011–20
33. Okita R, Takahashi M, Narahara H i wsp.: Use of entecavir to prevent hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy for solid malignancy. *Clin J Gastroenterol*, 2009; 2: 214–17
34. Białkowska J, Małecki W, Szubert W i wsp.: Skuteczne zastosowanie entekawiru w zahamowaniu reaktywacji zakażenia wirusa zapalenia wątroby typu B po zakończonym leczeniu chłoniaka złośliwego rytuxymabem i standardową chemioterapią. Opis przypadku. *Probl Terap Monit*, 2010; 21(4): 255–60
35. Garg H, Sarin SK, Kumar M i wsp.: Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2011; 53(3): 774–80
36. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009; 50(2): 227–42
37. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J i wsp.: Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Polska Grupa Ekspertów HBV. Medical Science Review – *Hematologia*, 2010; 10: 52–53
38. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010. Leczenie chłoniaków złośliwych. załącznik nr 10 do zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 r.

Tenofowir w terapii zakażeń HBV

Tenofovir in the treatment of chronic hepatitis B

Anna Parfieniuk-Kowerda, Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is an acyclic nucleotide analog closely related to adefovir that has been approved for the treatment of HBV and HIV infection. Clinical studies confirmed the high efficacy of TDF in suppressing HBV replication in both HBeAg positive and HBeAg negative patients. Tenofovir was also efficient in the treatment of patients with high viral load. Hepatitis B virus mutants resistant to other nucleotides/nucleosides analogues were susceptible to TDF. Tenofovir has high genetic barrier. So far, no HBV variants resistant to TDF have been selected. This compound is characterized by good safety profile. The risk for emergence of serious adverse events or renal impairment on treatment with TDF is less than 1%.

Słowa kluczowe: tenofowir • TDF • HBV • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Key words: tenofovir • TDF • HBV • chronic hepatitis B

Adres do korespondencji: Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: anna.parfieniuk@gmail.com

Fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF) jest acyklicznym analogiem nukleotydowym hamującym replikację HBV. Tenofowir charakteryzuje się bardzo wysokim potencjałem przeciwwirusowym. Mechanizm działania poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wskazuje na możliwość zastosowania tego leku w zakażeniach wirusami *Hepadna* (HBV) oraz w zakażeniach retrowirusowych (HIV). Tenofowir został po raz pierwszy zarejestrowany w 2001 roku do terapii zakażenia HIV. W ramach rejestracji w terapii antyretrowirusowej TDF miał wyszczególnione wskazanie w leczeniu chorych z koinfekcją HIV/HBV. Jednak badania kliniczne potwierdziły wysoką efektywność przeciwwirusową TDF także w zakażeniu HBV, zarówno w stosunku do wirusa dzikiego, jak i mutantów opornych na inne leki. W długoterminowych klinicznych badaniach porównawczych u pacjentów HBeAg dodatnich i ujemnych (GS-US-174-102 i -103), w tym u chorych z wywiadem stosowania lamiwudyny (LMV), TDF wykazał istotną przewagę nad dipiwoksylen adefowiru (ADV) [1]. W związku z powyższym, w 2008 roku lek ten został zarejestrowany w UE i USA do terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (PWZW B). W roku 2010 rejestracja leku została rozszerzona o grupę pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Efekt przeciwwirusowy działania TDF opiera się na hamowaniu polimerazy HBV (odwrotnej transkryptazy). Tenofowir posiada resztę fosforanową w swojej cząsteczce, dzięki czemu wymaga dwóch fosforylacji do przemiany do aktywnego metabolitu wewnątrz komórki, zamiast trzech jak w przypadku analogów nukleozydowych [2]. Po fosforylacji, tenofowir

kompetycyjnie hamuje wbudowywanie do łańcucha DNA deoksyadenozyno-5'-fosforanu, co prowadzi do terminacji procesu elongacji nici DNA. Tenofowir posiada wyższe powinowactwo do polimerazy HBV niż do komórkowych polimeraz DNA, dzięki temu nie zaburza w istotny sposób komórkowej syntezy DNA, co przejawia się niską cytotoksycznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa stosowania [3].

Fumaran dizoproksylu tenofowiru jest lekiem podawanym w dawce 300 mg jednorazowo dziennie drogą doustną. Biodostępność TDF wynosi prawie 25%. Biodystrybucja TDF do tkanek i komórek docelowych jest dobra z uwagi na niewielki stopień wiązania się z białkami osocza. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi 17 godzin, zaś wewnątrzkomórkowo – 60 godzin. Długi okres półtrwania tenofowiru sprawia, że jego stężenie terapeutyczne jest w mniejszym stopniu zależne od dobowych zmian czasu przyjęcia leku, co obniża ryzyko rozwinięcia się oporności na lek. Tenofowir ulega eliminacji w postaci niezmienionej przez przesączanie kłębuszkowe i aktywną sekrecję kanalikową.

Skuteczność

W badaniu klinicznym fazy 3 porównującym skuteczność terapii TDF vs. ADV u pacjentów z dodatnim HBeAg (badanie 103) po 48 tygodniach leczenia wykazano supresję wirerii HBV (stężenie HBV DNA poniżej 400 kopii/mL) u 76% pacjentów leczonych TDF i zaledwie u 13% leczonych ADV [1]. Pacjentom z obu grup badania, którzy ukończyli 48 tygodni terapii zaoferowano kontynuację leczenia TDF. Wyniki

czteroletniej obserwacji przedstawiono na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) w 2010 roku. W grupie 250 pacjentów (z 266 pacjentów włączonych do badania), którzy ukończyli 48 tygodni terapii, 238 kontynuowało terapię TDF w fazie otwartej badania trwającej 144 tygodnie. Okres 4-letniej obserwacji ukończyło 201 chorych. W analizie „per protocol” (z uwzględnieniem pacjentów pozostających w badaniu) skuteczność terapii TDF po 192 tygodniach leczenia, wyrażona poprzez supresję wirerii HBV DNA poniżej 400 kopii/mL, wynosiła 96% u chorych leczonych wyłącznie TDF i aż 99% w grupie chorych leczonych przez 48 tygodni ADV a następnie TDF. Odpowiednio u 77 i 80% chorych doszło do normalizacji aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi. Po 4 latach leczenia 41% chorych utraciło antygen HBe, zaś u 29% doszło do serokonwersji w układzie HBe. W badanej grupie u 11% pacjentów doszło do eliminacji HBsAg. Najwyższy wskaźnik utraty HBsAg, 16%, zaobserwowano u chorych z wysoką wyjściową wiramię (≥ 9 log kopii/mL) i/lub wysokim stężeniem HBsAg [4].

W analogicznym badaniu w grupie pacjentów z ujemnym HBeAg (badanie 102) supresję wirerii w 48 tygodniu terapii stwierdzono u 93% leczonych TDF i 63% leczonych ADV. W grupie 375 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, 365 chorych ukończyło 48 tygodni leczenia, a spośród nich 347 kontynuowało terapię TDF w fazie otwartej przez kolejne trzy lata. W 192 tygodniu terapii w obserwacji pozostawało 327 chorych. Skuteczność supresji wirerii poniżej 400 kopii/mL w grupie chorych HBeAg(–) po 4 latach wynosiła odpowiednio 99 i 100%, zaś normalizacja aktywności ALT w surowicy dotyczyła 80 i 86% pacjentów [5].

W grupie pacjentów z wysoką wyjściową wiramię HBV (≥ 9 log kopii/mL) skuteczność wirusologiczną w 192 tygodniu terapii stwierdzono u 95–98%, zaś odpowiedź biochemiczna w postaci normalizacji ALT u 77%. W grupie pacjentów HBeAg(+) z wysoką wiramię HBV DNA eliminację HBeAg w 192 tygodniu terapii zaobserwowano u 35%, zaś serokonwersja w układzie HBe wystąpiła u 23%. Eliminację antygenu HBs uzyskano u 17 pacjentów, wśród których u 12 chorych doszło do serokonwersji w układzie HBs. Szansę eliminacji HBsAg w tej grupie chorych oceniono na 16,6% [6].

W obu badaniach po 48 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie nasilenia aktywności zapalnej w badaniu histopatologicznym u 69–74% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zależności od rodzaju stosowanego leczenia i statusu serologicznego pacjenta w układzie HBe [1].

Oporność

Z pracy Snow-Lampart i wsp. wynika, że TDF posiada wysoką barierę genetyczną. Po 144 tygodniach stosowania TDF nie stwierdzono wariantów wirusa opornych na TDF. Co więcej, mutanty HBV oporne na LMV i ADV zachowywały wrażliwość na TDF [7,8]. W piśmiennictwie odnotowano selekcję wariantów HBV o obniżonej wrażliwości na TDF w badaniach *in vitro* oraz u pacjentów z infekcją HIV/HBV. Dotyczyło to zwłaszcza wariantów HBV noszących mutacje polimerazy HBV definiujących oporność na ADV [9,10]. Jednak nie znalazło to potwierdzenia w dotychczasowych badaniach klinicznych, ponieważ wykazano skuteczność TDF u pacjentów z nieskutecznością leczenia ADV w wywiadzie [11,12].

W 4-letnim podsumowaniu zastosowania TDF w badaniach klinicznych (GS-US-174-102 i -103) nie stwierdzono selekcji mutantów opornych na TDF zarówno wśród pacjentów leczonych od początku TDF jak i w grupie leczonej początkowo przez 48 tygodni ADV, a następnie przez kolejne trzy lata TDF. Przełomy wirusologiczne były rzadkie (<1%) i wynikały z udokumentowanego nie stosowania się do zaleceń lekarza. U 3 pacjentów (<1%) stwierdzono wiramię HBV utrzymującą się na wykrywalnym poziomie przez cały okres leczenia. Jednak również w tym przypadku nie potwierdzono obecności mutacji definiujących oporność na TDF w genach polimerazy HBV [13].

Bezpieczeństwo

W 4-letniej obserwacji TDF był dobrze tolerowany, wykazując jednocześnie korzystny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane dotyczyły najczęściej bólów w nadbrzuszu, nudności, biegunki, bólów głowy [8]. W czasie czteroletniej terapii poważne działania uboczne, które uznano za związane z TDF obserwowano zaledwie u 1% chorych, a przerwanie terapii w wyniku działań niepożądanych pozostawało na równie niskim poziomie. Ze względu na doniesienia o nefrotoksyczności ADV u chorych z PWZW B oraz TDF u chorych koinfekcją HIV/HBV, w badaniach klinicznych szczególną uwagę poświęcono objawom ewentualnego uszkodzenia nerek. W trzyletniej obserwacji pacjentów otrzymujących TDF średnie stężenie kreatyniny wzrosło o zaledwie 0,02 mg/dL, a podwyższenie stężenia kreatyniny o przynajmniej 0,5 mg/mL stwierdzono u zaledwie 5 z 675 badanych (0,7%). Wśród tych chorych 3 osoby miały wywiad nadciśnienia tętniczego, zaś 1 osoba – cukrzycy [8]. Przesączanie kłębuszkowe wyrażone klirensiem kreatyniny było równie stabilne przez cały okres terapii. Obniżenie poniżej 50 mL/min. zaobserwowano zaledwie u 1 osoby obciążonej wywiadem nadciśnienia tętniczego. Również wpływ TDF na gospodarkę wapniowo-fosforanową, a przez to na strukturę kości (co ma poważne znaczenie przy długotrwałej terapii) można uznać za nieistotny, gdyż obniżenie stężenia fosforu poniżej 2 mg/dL stwierdzono w czteroletniej obserwacji u zaledwie 1% badanych [4,5]. Podczas ostatniego kongresu EASL w Berlinie przedstawiono wyniki analizy danych w zakresie funkcji nerek u pacjentów leczonych TDF przez trzy lata w trzech badaniach klinicznych (426 pacjentów) uwzględniając populację chorych ze schorzeniami związanymi z upośledzeniem funkcji nerek (cukrzyca, nadciśnienie, marskość wątroby). Nie wykazano żadnej zależności pomiędzy ich występowaniem a wzrostem stężenia kreatyniny ponad 0,5 mg/dL lub obniżeniem klirensu kreatyniny poniżej 50 mL/min [14]. Powyższe dane wskazują jednoznacznie, że pomimo wcześniejszych obaw, u pacjentów z monoinfekcją HBV zagrożenie nefrotoksycznością jest bez znaczenia klinicznego.

Podsumowanie

Tenofowir, obok entekawiru, należy do leków wykazujących najwyższy potencjał przeciwwirusowy wśród obecnie stosowanych analogów nukleozydowych i nuklotydowych. Jednocześnie wysoki próg genetyczny ograniczający ryzyko selekcji szczepów opornych sprawia, że w przeciwieństwie do innych analogów nie odnotowano dotychczas przypadków oporności HBV na TDF. W związku z tym, że charakteryzuje się dodatkowo wysokim bezpieczeństwem i tolerancją w wieloletniej obserwacji, jest rekomendowany jako jeden z leków pierwszego rzutu w terapii PWZW-B [15]. Aktualnie trwają

badania kliniczne nad zastosowaniem monoterapii TDF, a także terapii skojarzonej z analogami nukleozydowymi lub interferonem pegylowanym. Szczególnie interesujących

wyników należy się spodziewać u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem terapeutycznym w wywiadzie lub reaktyzacją zakażenia HBV.

Piśmiennictwo:

1. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M i wsp.: Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2442–55
2. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ: Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther*, 2002; 24: 1515–48
3. Reynaud L, Carleo MA, Talamo M i wsp.: Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag*, 2009; 5: 177–85
4. Heathcote EJ, Gane E, de Man RA i wsp.: Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 556A–57A (Abstract 477)
5. Marcellin P, Buti M, Krastev Z i wsp.: Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 555A–56A (Abstract 476)
6. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z i wsp.: 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA $\geq 9 \log_{10}$ copies/ml): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 388A (Abstract 137)
7. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M i wsp.: No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*, 2011; 53: 763–73
8. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M i wsp.: Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011; 140: 132–43
9. Sheldon J, Camino N, Rodes B i wsp.: Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*, 2005; 10: 727–34
10. Qi X, Xiong S, Yang H i wsp.: *In vitro* susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther*, 2007; 12: 355–62
11. Fung S, Mazzulli T, Sherman M i wsp.: Tenofovir (TDF) is effective in lamivudine (LAM)-resistant chronic hepatitis B patients who harbor rtA194t at baseline. *Hepatology*, 2009; 50: 493A (Abstract 399)
12. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H i wsp.: Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 2010; 51: 73–80
13. Snow-Lampart A, Kitrinos KM, Chappell BJ i wsp.: No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*, 2010; 52: 977A (Abstract 1365)
14. Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T i wsp.: Effects of Tenofovir (TDF) on Renal Function of Chronic HBV Patients in Three Global Randomized Studies. *J Hepatol*, 2011; 54: Abstract 739
15. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009; 50: 227–42

Wyniki leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem

Results of entecavir treatment of chronic hepatitis B

Magdalena Rogalska-Płońska, Tadeusz Wojciech Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Hepatitis B virus is a main cause of chronic hepatitis regarding 350 million people worldwide, leading to life-threatening conditions: liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The worsening progress may be blocked or delayed by the effective therapy. Entecavir is an oral nucleoside analogue, safe and well tolerated, very effective inhibitor of HBV polymerase resulting in rapid viral suppression, histological improvement and ALT normalization. In several randomized, multicentre trials entecavir was effective in nucleoside-naïve and lamivudine-refractory patients, hepatitis B e antigen positive or negative as well as patients with decompensated liver cirrhosis.

Słowa kluczowe: WZWB • entekawir • leczenie

Key words: CHB • entecavir • treatment

Adres do korespondencji: Magdalena Rogalska-Płońska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: pmagdar@gmail.com

Wstęp

Około 2 miliardy ludzi na świecie zostało zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), z czego u ponad 350 milionów rozwinęło się przewlekłe zapalenie wątroby [1]. Ta poważna choroba może prowadzić do zagrażających życiu pacjenta powikłań, takich jak marskość, niewydolność wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Głównym celem leczenia przewlekłe zakażonych HBV jest eliminacja wirusa, a jeśli jest to niemożliwe, spowolnienie lub zahamowanie postępu choroby, wydłużenie przeżycia, a także poprawa jakości życia pacjentów. Badania nad historią naturalną zakażenia HBV wykazały, że trwała supresja HBV-DNA do bardzo niskich lub niewykrywalnych wartości oraz zmniejszenie aktywności aminotransferaz do wartości stanowiącej połowę górnej granicy normy są najważniejszymi czynnikami powodującymi redukcję ryzyka rozwoju marskości wątroby oraz HCC [3]. Doustne analogi nukleoty(-zy)dów (AN), powodując supresję HBV-DNA a w konsekwencji zmniejszenie odczynów zapalnych w wątrobie i aktywności aminotransferaz, zrewolucjonizowały leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Sero-konwersja w układzie HBe, a szczególnie HBs, przy leczeniu AN zdarza się rzadziej niż przy leczeniu interferonem, który działa nie tylko przeciwwirusowo ale również immunomodulacyjnie. Jednak analogi w odróżnieniu od interferonu

są przyjmowane doustnie, a poza występującą u niektórych chorych nefrotoksycznością adefowiru, wykazują rzadkie i niegroźne działania niepożądane. Istotną wadą AN jest konieczność prowadzenia bezterminowej terapii, ze względu na niezwykle rzadko występującą eliminację HBV pod wpływem tych leków.

Aktualnie, do leczenia przewlekłego zakażenia HBV zarejestrowane są interferony rekombinowane alfa2a i 2b (IFN-alfa2a/2b), interferon pegylowany alfa2a (PegIFN-alfa2a), a także analogi nukleoty(-zy)dów: adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna (nieдоступna w Polsce) oraz tenofovir.

Mechanizm działania entekawiru

Entekawir jest lekiem przeciwwirusowym, nukleozydowym analogiem dezoksyguanozyny, będącym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HBV. Forma aktywna – trójfosforan entekawiru konkuruje o miejsce wiązania z naturalnym substratem – trójfosforanem deoksyguanozyny, skutkiem czego jest zahamowanie replikacji HBV poprzez zablokowanie wszystkich trzech mechanizmów działania odwrotnej transkryptazy: primingu polimerazy HBV, odwrotnej transkrypcji nici ujemnej z pregenomowego mRNA oraz syntezy nici dodatniej HBV-DNA. Pierwszy z wymienionych mechanizm działania jest unikalny dla entekawiru [4].

Wskazania do stosowania i skuteczność entekawiru

Wskazaniem do stosowania entekawiru jest przewlekłe WZW B u osób dorosłych z aktywną replikacją wirusa oraz utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz lub występowaniem zmian zapalnych w obrazie histopatologicznym biopsjatu wątroby. Zaleca się stosowanie entekawiru zarówno u osób dotychczas nie leczonych analogami nukleozydowymi, jak i pacjentów, u których rozwinęła się oporność na lamiwudynę. Również zdekompensowana marskość wątroby nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii. W leczeniu stosowane są dwie dawki leku: 0,5 mg dziennie – u chorych, którzy nie byli leczeni analogami nukleozydowymi i 1 mg dziennie – u pacjentów, wśród których podczas leczenia lamiwudyną doszło do ponownego wzrostu replikacji HBV, warunkowanego nieskutecznością leku lub wręcz powstaniem mutanta opornego na lamiwudynę. Ponieważ entekawir jest wydalany głównie przez nerki, zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania przy zmniejszeniu klirensu kreatyniny <50 mL/min.

Skuteczność entekawiru w zahamowaniu replikacji HBV potwierdzono w badaniach III fazy o zasięgu globalnym, w których wykazano jego wyższość w osiąganiu odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz zmniejszeniu nasilenia zmian histopatologicznych w wątrobie, po 48 tygodniach leczenia w porównaniu z lamiwudyną, zarówno w grupie pacjentów nie leczonych dotychczas analogami jak i pacjentów z opornością na lamiwudynę [5–7]. Lamiwudyna była pierwszym analogiem nukleozydowym włączonym do terapii przewlekłego WZW B, jednak jej główną wadą jest rozwój oporności, który dotyczy 70% pacjentów w ciągu 4 lat leczenia [8]. W przeciwieństwie do lamiwudyny, entekawir charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną chroniącą przed rozwojem oporności a skumulowane ryzyko jej wystąpienia w ciągu 5 lat trwania terapii wynosi 1,2%. Bariera genetyczna entekawiru jest mniejsza wobec mutanta HBV-YMDD a ryzyko wystąpienia w takiej sytuacji oporności na entekawir wynosi 51% w ciągu 5 lat w odniesieniu do populacji globalnej [9]. Zbadano również skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia entekawirem w dawce 0,5 mg bezpośrednio po 24 tygodniowym leczeniu lamiwudyną i wykazano wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzono spadek wirēmii HBV <400 kopii/mL z 21% po 24 tygodniach leczenia lamiwudyną do 82% i 90% po odpowiednio 24 i 96 tygodniach terapii entekawirem [10]. Dostępne są również wyniki obserwacji pacjentów HBeAg(+) leczonych entekawirem jako pierwszym AN, z których wynika, iż po 5 latach leczenia u 94% chorych wirēmii HBV-DNA wynosi mniej niż 300 kopii/mL a u 80% dochodzi do normalizacji aktywności ALT. Odsetek powstania oporności jest minimalny [11].

Dowodzono także skuteczności długotrwałego (ponad 3 lata) leczenia entekawirem w zakresie poprawy obrazu histopatologicznego wątroby pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(–), spośród których u 96% stwierdzono zmniejszenie nasilenia zmian zapalnych a u 88% poprawę punktacji w zakresie stopnia włóknienia [12].

Przeprowadzone badanie w populacji 137 osób pochodzących z Japonii, nie leczonych wcześniej AN, mające na celu porównanie skuteczności entekawiru w dawkach: 0,01, 0,1 lub 0,5 mg/dobę oraz lamiwudyny w dawce 100 mg/dobę, stosowanych przez 24 tygodnie, wykazało, że skuteczność

entekawiru w dawce 0,1 mg/dobę nie jest mniejsza, a w dawce 0,5 mg/dobę jest większa niż 100 mg/dobę lamiwudyny [13].

Udokumentowana została zdecydowanie większa aktywność przeciwwirusowa entekawiru w porównaniu do adefowiru, po trwającym 48 tygodni leczeniu 69 pacjentów HBeAg(+), którzy wcześniej nie otrzymywali AN [14].

Skuteczność leczenia entekawirem potwierdzono również w populacji 70 koreańskich pacjentów ze zdekompensowaną marskością pozapalną wątroby na tle zakażenia HBV [15]. W 12 miesiącu leczenia uzyskano supresję HBV-DNA do wartości niewykrywalnych u prawie 90% pacjentów, którzy przyjmowali entekawir w dawce 0,5 mg dziennie. Supresja wirēmii utrzymywała się podczas dalszej obserwacji, nie stwierdzano przy tym przełomów wirusologicznych ani cech rozwoju oporności na entekawir. Jednakże autorzy wspomniają, iż nie u wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę po leczeniu entekawirem, u 5 chorych rozpoznano HCC. U 12 osób po roku leczenia nie stwierdzono zmian w punktacji Child-Turcotte-Pugh (CTP), a w czterech przypadkach wystąpiło zaostrzenie choroby wątroby, jakkolwiek związek z przyjmowaniem entekawiru jest wątpliwy. Kolejne badanie dotyczyło oceny leczenia entekawirem (1 mg dziennie) lub adefowirem (10 mg dziennie) chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby i objęło również pacjentów, u których stwierdzono oporność na lamiwudynę [16]. Po 48 tygodniach leczenia stwierdzono znacząco większą redukcję ilości HBV-DNA i aktywności ALT w grupie pacjentów leczonych entekawirem w porównaniu do osób leczonych adefowirem. Śmiertelność w ciągu 1 roku była podobna w obu grupach.

Wśród chorych ze stwierdzoną opornością na lamiwudynę znacznie częściej dochodzi do rozwoju oporności na entekawir. Wynika to z faktu, iż powstanie oporności na entekawir wymaga zaistnienia trzech mutacji: dwóch związanych z opornością na lamiwudynę M204V/I i L180M, a także jednej kluczowej mutacji: T184G, S203I lub M250V [17].

W okresie średnio 4-letniej obserwacji chorych przewlekłe zakażenia HBV, rak pierwotny wątroby wystąpił u 11/129 leczonych entekawirem w porównaniu do 24/127 pacjentów leczonych lamiwudyną. Znacznie częściej HCC występował u chorych z opornością na lamiwudynę w porównaniu do chorych z utrzymującą się wrażliwością na ten analog [18].

Pojawiły się również doniesienia o skutecznym leczeniu entekawirem objawowej krioglobulinemii mieszanej, która rozwinęła się w przebiegu przewlekłego WZW B [19,20].

Bezpieczeństwo terapii

Każdy z analogów nukleozydowych stosowany w leczeniu zakażenia HBV posiada potencjalną toksyczność mitochondrialną, która może manifestować się kwasicą mleczanową, miopatią, neuropatią lub nawet uszkodzeniem wątroby. W badaniach *in vitro* entekawir cechował się najniższym ryzykiem zmniejszenia ilości kopii mitochondrialnego DNA w porównaniu do pozostałych analogów, jednak są doniesienia o wystąpieniu objawowej kwasicy mleczanowej po przyjęciu entekawiru u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby [21]. Entekawir jest lekiem zarejestrowanym do leczenia i bezpiecznym w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością wątroby spowodowaną zakażeniem HBV. Należy jednak pamiętać, iż toksyczność mitochondrialna może się ujawnić nawet

rok od rozpoczęcia leczenia a dodatkowo stosowane leki, choroby towarzyszące i inne czynniki mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne analogów, w tym również entekawiru.

Podsumowanie

Entekawir jest skutecznym i bezpiecznym lekiem zarówno u pacjentów HBeAg(+), HBeAg(-), nie leczonych dotychczas AN jak i z opornością na lamiwudynę, a także chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby. Na uwagę zasługuje również poprawa obrazu histopatologicznego wątroby u pacjentów leczonych entekawirem w zakresie zarówno nasilenia zmian zapalnych jak i włóknienia, co powoduje

zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i komplikacji z nią związanych, w tym HCC. Dzięki udowodnionej skuteczności, minimalnym ryzyku rozwoju oporności u pacjentów dotychczas nie leczonych AN oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa, entekawir zajmuje ważne miejsce w zaleceniach Polskiej Grupy Ekspertów HBV na rok 2010. Zgodnie z nimi, w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nie leczonych powinno się stosować w monoterapii Peg IFN-alfa2a, a spośród analogów w pierwszym rzędzie entekawir i tenofowir. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz zaliczeni do klasy B i C wg skali Child-Pugh lub z wywiadem niewyrównania funkcji wątroby powinni być leczeni bezterminowo entekawirem lub tenofowirem.

Piśmiennictwo:

1. Cao GW: Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genome variations. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(46): 5761–69
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008; 48: 335–52
3. Lai CL, Yuen MF: Chronic hepatitis B – new goals, new treatment. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2488–91
4. Langley DR, Walsh AW, Baldick CJ i wsp.: Inhibition of hepatitis B virus polymerase by entecavir. *J Virol*, 2007; 81: 3992–4001
5. Chang TT, Gish RG, de Man R i wsp.: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1001–10
6. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1011–20
7. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J i wsp.: Entecavir for treatment of lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006; 130: 2039–49
8. Lai CL, Chien RN, Leung NW i wsp.: A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine study group. *N Engl J Med*, 1998; 339: 61–68
9. Tanney DJ, Rose RE, Baldick CJ i wsp.: Long term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009; 49: 1503–14
10. Ide T, Sata M, Chayama K i wsp.: Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int*, 2010; 4: 594–600
11. Chang TT, Lai CL, Yoon SK i wsp.: Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2010; (51)2: 422–30
12. Chang TT, Liaw YF, Wu SS i wsp.: Long term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (-) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, -027 and -901. *Hepatology*, 2008; 2: A161
13. Shindo M, Chayama K, Mochida S i wsp.: Antiviral activity, dose-response relationship and safety of entecavir following 24 oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int*, 2009; May 23 [Epub ahead of print]
14. Leung N, Peng CY, Hann HW i wsp.: Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*, 2009; 49: 72–79
15. Shim JH, Lee HC, Kim KM i wsp.: Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2010; 52: 176–82
16. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i wsp.: Efficacy, safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology*, 2009; 50: 505A [Abstract]
17. Lai CL, Yuen MF: The saga of entecavir. *Hepatol Int*, 2009; 3: 421–24
18. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F i wsp.: Long-term efficacy and impact on hepatocellular carcinoma development of nucleoside analogue treatment with lamivudine and entecavir for chronic hepatitis B and cirrhosis. *EASL, Berlin 2011*; 727
19. Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M i wsp.: Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med*, 2008; 149(12): 912–13
20. Kawakami T, Ooka S, Mizoguchi M i wsp.: Remission of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis with entecavir. *Ann Intern Med*, 2008; 149(12): 911–12
21. Fontana RJ: Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: The future is looking brighter. *J Hepatol*, 2010; 52: 147–49

Indexed in:

Index Copernicus

Zakażenia HCV

Stłuszczenie wątroby u pacjentów zakażonych HCV

Liver steatosis in patients with HCV infection

Dorota Dybowska, Waldemar Halota, Dorota Kozieliwicz

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: The prevalence of steatosis in patients with HCV infection is about 50%. It is one of the causes that induce progression of liver injury and resistance for standard treatment. Fatty liver is a direct effect of viral activity in genotype 3 HCV infection whereas in other genotypes infection it is an effect of metabolic factors depending on the host such as: obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes type 2 and alcohol consumption. In these patients changes in life style and dietary restriction could be helpful for improving liver disease and increasing SVR frequency.

Słowa kluczowe: stłuszczenie wątroby • HCV • czynniki metaboliczne

Key words: hepatic steatosis • HCV • metabolic factors

Adres do korespondencji: Dorota Dybowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: d.dybowska@wsoz.pl

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u około 20% pacjentów prowadzi do krańcowych stadiów niewydolności wątroby. Szacuje się, iż na świecie zakażonych HCV jest około 200 milionów ludzi, co przesądza o randze problemu. Marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy zaczynają dominować wśród przyczyn przeszczepienia tego narządu. Mimo, iż dokonano istotnego postępu w poznaniu patomechanizmu przewlekłych zapaleń wątroby, wiele jego aspektów znajduje się w trakcie dalszych badań. Należy do nich problem stłuszczenia wątroby, które w bezpośredni sposób może obniżać skuteczność dostępnych terapii. Stłuszczenie wątroby u zakażonych HCV obserwuje się średnio u ponad połowy pacjentów. Według różnych autorów dotyczy ono od 34,8 do 81,2% [1–3]. Zjawisko to jest 2–3-krotnie częstsze niż w innych chorobach wątroby. Powszechnie występuje u zakażonych genotypem 3 tego wirusa, gdyż dotyczy ponad 70% z nich [1,4,5]. Wskazuje się, że stłuszczenie wątroby w tych przypadkach jest bezpośrednim skutkiem zakażenia, natomiast w pozostałych wynika z predyspozycji metabolicznych [1,6]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z otyłością, hiperlipidemią, insulinopornością (IR) oraz cukrzycą typu 2 [6,7]. W tych przypadkach najczęściej obserwuje się tak zwaną niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD – *non alcoholic fatty liver disease*).

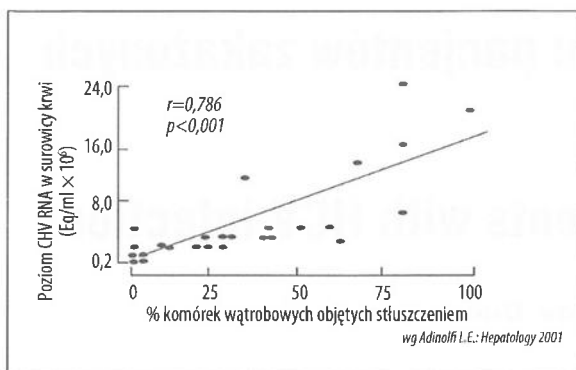
Wykazano, że BMI większy niż 30 kg/m² jest czynnikiem niezależnym od wzrostu aktywności aminotransferaz w dynamizowaniu historii naturalnej zakażenia HCV [8]. Sugeruje się, że może to być konsekwencją zwiększonej wrażliwości wątroby na stres oksydacyjny i aktywności uszkodzeniową cytokin w przypadkach jej stłuszczenia [1].

Z badań Adinolfiego i wsp. wynika, że zwiększona akumulacja lipidów w wątrobie przyspieszała szybkość jej włóknienia oraz przyczyniała się do nasilenia aktywności zapalnej. Szczególnie często obserwowano to zjawisko u chorych ze stłuszczeniem powyżej 30%. Interesujące, że negatywny wpływ na częstość występowania insulinoporności i związanego z nim stłuszczenia wątroby ma nie „całkowita masa tłuszczu”, lecz tak zwana otyłość brzuszna. Autorzy ci wykazali ponadto, że zaawansowane stłuszczenie wątroby występuje częściej u mężczyzn oraz koreluje z ilością spożywanego alkoholu. Nawet jego niewielkie ilości (10–30 g/dziennie) przyspieszały rozwój włóknienia [5]. Podobne wnioski wypływają z obserwacji badaczy francuskich [9].

Stłuszczenie wątroby w przypadku zakażenia genotypem 3 HCV nie jest podporządkowane do końca tym obserwacjom, gdyż wirus wydaje się być niezależnym predyktorem stłuszczenia wątroby. Zauważono korelację między wysokością ładunku wirusowego HCV a nasileniem stłuszczenia, a też zjawisko jego ustępowania u pacjentów skutecznie leczonych antywirusowo [6,10] (Rycina 1).

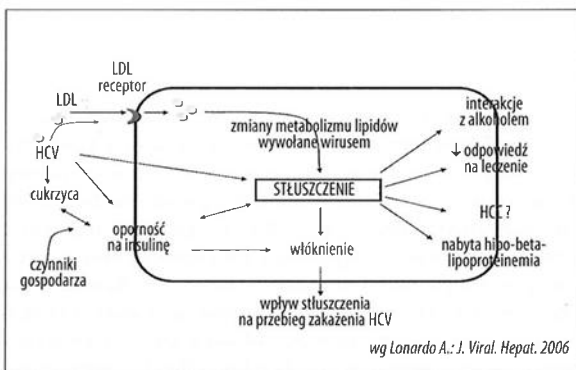
Zmieniony metabolizm tłuszczu w hepatocytach sprawia, że u zakażonych genotypem 3 HCV częściej diagnozuje się hipocholesterolemię i hipotrójglicydemie. Zauważono też, że przewlekłe zakażenie tym wirusem jest ściśle związane z pojawieniem się hipobetalipoproteinemii [11].

Z badań na zwierzętach oraz hodowlach komórkowych wynika, że za gromadzenie się lipidów w komórce wątrobowej odpowiada białko rdzenia wirusa HCV (CP – *core proteiny*).



Rycina 1. Związek pomiędzy poziomem HCV RNA i stłuszczeniem wątroby u pacjentów zakażonych genotypem 3a.

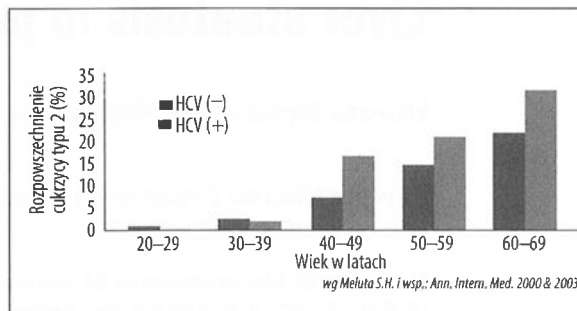
Hamuje ono czynność mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP - *microsomal triglyceride transfer protein*), upośledzając powstawanie VLDL z trójglicerydów i apolipoprotein oraz sekrecję VLDL. Mechanizm ten prowadzi do akumulacji lipidów w hepatocytach [11,12]. Sugeruje się, że genotyp 3 HCV wykorzystuje to zjawisko w procesie opuszczania komórki przez dojrzałe cząstki wirusa. Kompleksy apolipoprotein B i E z wirusem HCV (*lipo-viral particles*) powstające w komórce wątrobowej są wykrywane w surowicy krwi chorych [12,13]. Według innych badaczy białko rdzenia HCV przyczynia się do stłuszczenia hepatocytu poprzez interakcję z receptorem alfa retinoidu X, niezbędnego w procesie metabolizmu lipidów lub indukując stresu oksydacyjnego [14,15] (Rycina 2).



Rycina 2. Stłuszczenie wątroby a zakażenie HCV.

Innym problemem jest obserwacja insulinooporności u zakażonych wirusem HCV, która pozostaje bez związku z zespołem metabolicznym. Sugeruje się, że IR jest niezależnym od stłuszczenia hepatocytów czynnikiem progresji włóknienia wątroby [13]. Dotyczy to zwłaszcza zakażeń wywołanych innymi genotypami niż 3. Insulinooporność obserwowano w tych przypadkach znacznie częściej niż w przeciętnej populacji, gdyż u około połowy badanych. Przemawia to za bezpośrednim udziałem wirusa w patomechanizmie tego

zjawiska [13,16]. Z badań Romero-Gomez i wsp. wynika, że skuteczna terapia zmniejsza IR [17]. Generowanie insulinooporności przez HCV jest prawdopodobnie główną przesłanką hipotezy o jego udziale w patogenezie cukrzycy typu 2 [1,18,19]. Brakuje danych, czy w tym procesie odgrywa znaczenie obecność HCV w komórkach beta trzustki (Rycina 3).



Rycina 3. Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2 u osób z i bez zakażenia HCV.

Wykazano, że stłuszczenie wątroby nie tylko przyspiesza historię naturalną zakażenia HCV, ale też niekiedy chroni wirus przed farmakologiczną eliminacją. W praktyce przekłada się to na niższe odsetki trwałych wyleczeń. Zjawisko to nie dotyczy zakażeń genotypem 3 HCV, co jest kolejnym potwierdzeniem różnic w patomechanizmie opisywanych zmian [20]. Co więcej, trwała eliminacja wirusii w tym przypadku koreluje z ustępowaniem zmian stłuszczeniowych w wątrobie czego nie obserwuje się w zakażeniach innymi genotypami HCV [21].

Konsekwencją tych spostrzeżeń jest próba poprawy efektywności terapii poprzez redukcję masy ciała przed rozpoczęciem leczenia. Dotyczy to szczególnie chorych z otyłością brzuszną [22,23]. W tych przypadkach restrykcje dietetyczne wykraczają poza powszechnie obowiązujący zakaz spożywania alkoholu. Obok zmniejszonego BMI prowadzi to do spontanicznego hamowania dynamiki procesów chorobowych w wątrobie poprzez supresję czynności komórek gwiazdowych. Dotyczy to również pacjentów z wysokim stężeniem wirusii [7,9]. Stąd rozważa się w terapii zakażeń HCV równoczesne stosowanie leków zwiększających wrażliwość na insulinę, dla neutralizowania insulinooporności [24,25].

Podsumowanie

Reasumując, mechanizm procesów stłuszczeniowych w wątrobie jest mało poznany, co więcej, prawdopodobnie inny w zakażeniach genotypem 3 HCV, niż w pozostałych przypadkach. Stłuszczenie wątroby jest czynnikiem dynamizującym przebieg choroby oraz utrudniającym trwałą eliminację wirusii. Stanowi to ważną przesłankę do uzupełniania terapii antywirusowej zaleceniami dietetycznymi w niezbędnych przypadkach. Rygorystycznie przestrzegany zakaz picia alkoholu, obok zmiany nawyków żywieniowych i zdrowego stylu życia, to kolejna szansa na zwiększenie odsetka trwałych wyleczeń [26].

Piśmiennictwo:

1. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P i wsp.: Steatosis and hepatitis C virus: mechanism and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterol*, 2004; 126: 586-97
2. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K i wsp.: Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*, 2003; 97: 3036-43
3. Akuta N, Suzuki F, Tsubota A i wsp.: Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive casus infected with hepatitis C virus genotype2a In Japa: therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. *J Hepatol*, 2002; 37: 831-36
4. Cortez-Pinto H, Day CP, Marchesini G: A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol*, w druku

5. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A i wsp.: Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV visceral obesity. *Hepatology*, 2001; 33: 1358–64
6. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zarani ES i wsp.: Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 455–58
7. Hickman J, Clouston AD, McDonald GA i wsp.: Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*, 2002; 51: 89–94
8. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM i wsp.: Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 2408–14
9. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N i wsp.: Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastro*, 2002; 97: 1807–12
10. Castera L, Hezode C, Roudot-Thorval F i wsp.: Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patient with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*, 2004; 53: 420–24
11. Mirandola S, Realdon S, Igbal J i wsp.: Liver microsomal triglyceride transfer protein involved in hepatic C liver steatosis. *Gastroenterol*, 2006; 130: 1661–69
12. Mirandola S, Bowman D, Hussain MM, Alberti A: Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP). *Nutr Metab* 2010 Feb 23 [pobrano 2011.01.20]; 7: 13 [28 ekranów]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/13>
13. Day CP, Bugianesi E: Hepatitis C, NAFLD and metabolic syndrome. W *Viral Hepatitis: Five Decades of progress and promises for the Future*. AASLD Postgraduate Course 2010.10.29–30; Boston USA
14. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T i wsp.: Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, 2002; 35: 937–46
15. Okuda M, Li K, Beard MR i wsp.: Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterol*, 2002; 122: 366–75
16. Koike K: Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol*, 2006; 49: 51–57
17. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ i wsp.: Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol*, 2005; 128: 636–41
18. White DL, Ratzin V, El-Serafi HB: Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systemic review and metaanalysis. *J Hepatol*, 2008; 49: 831–44
19. Jabłońska J: Pozawątrobowe objawy zakażenia HCV. W: Polański JA (red.), *Hepatologia Kompendium I wyd.* Warszawa, Medical Tribune Group; 73–77
20. Poynard T, Ratzin V, McHutchison J i wsp.: Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa 2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 75–85
21. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J: Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*, 2002; 36: 1266–72
22. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D i wsp.: Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*, 1999; 29: 1215–19
23. Stuart CG: Weight loss a modifiable lifestyle parameter that can alter HCV liver disease progression. *J Hepatitis*, 2009; 3: 12–16
24. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med*, 1996; 334: 574–79
25. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P i wsp.: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1188–93
26. Loria A, Loria P, Adinolfi LE i wsp.: Hepatitis C and steatosis: reappraisal. *J Viral Hepat*, 2006; 13: 73–80

Zakażenie genotypem 1 HCV – możliwości indywidualizacji terapii pegylowanym interferonem alfa 2a z ribawiryną

HCV Genotype 1 infection – the possibilities of individualization the therapy of interferon alpha 2a with ribavirin

Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Many studies have demonstrated that clinical manifestation and the outcome of HCV infection are negatively influenced by a variety of cofactors and comorbidities. Currently only available and accepted therapy for chronic HCV infection is combination therapy with pegylated interferon-alpha2 (PEG-IFN) and ribavirine(RBV), which produces an overall cure rate of approximately 50–60%. A lot of cofactors often influenced the chance of achieving a sustained virological response (SVR). Dose modification of both currently licensed drugs for treatment of HCV infection and variations of treatment duration are the most discussed strategies to optimized the therapy, particularly in patients infected by genotype 1 HCV. Tailoring the duration of peginterferon/ribavirine therapy to HCV kinetics is useful to optimize the results of therapy. Moreover some published meta-analysis suggest that therapy with peginterferon alpha-2a/RBV is associated with higher SVR than therapy with peginterferon alpha-2b/RBV.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV • przewlekłe zapalenie wątroby • genotyp 1 HCV • pegylowany interferon alfa2a • ribawiryna

Key words: liver cirrhosis • HCV infection • chronic hepatitis • HCV genotype 1 • pegylated interferon alpha2a • ribavirine

Adres do korespondencji: Krzysztof Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul.Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@gmail.com

Wstęp

Całkowitą liczbę zakażonych HCV szacuje się w Polsce na około 730 tys., a w świecie na ok. 170 mln. osób. Niemniej szacunki te oparte na oznaczaniu przeciwciał anti-HCV, a nie materiału genetycznego wirusa (HCV RNA), nie odzwierciedlają realnej liczby pacjentów aktywnie replikujących HCV. Z drugiej strony znamy przypadki, na szczęście niezbyt liczne, pacjentów z aktywną replikacją HCV bez obecności przeciwciał anti-HCV. Wirus charakteryzuje znaczne zróżnicowanie genetyczne, co ma nie tylko znaczenie epidemiologiczne, ale i rokownicze. Np. w Europie Zachodniej i USA dominują genotypy – 1a, 1b, 2a, 3a HCV, w Europie Wschodniej 1b HCV, Afryka Północnej – 4, HCV a Hongkongu – 6 HCV. W Polsce zasadniczo dominują: G1b HCV(75%) i G3a HCV(17%), niemniej obserwuje się w tym względzie istotne różnice między Polską południowo-zachodnią a północno-wschodnią.

U około 70% zakażonych HCV obserwuje się przejścia zakażenia w postać przewlekłą, z tej liczby 20–30% osób, po ok. 30 latach rozwija marskość wątroby ze wszystkimi jej konsekwencjami i dużym ryzykiem rozwoju pierwotnego raka wątroby. U pozostałych 70% przewlekłe zakażonych HCV, zakażenie to nigdy nie będzie stanowiło istotnego problemu zdrowotnego. Niezależnie od patologii wątroby występują też liczne postaci pozawątrobowe zakażenia HCV, o różnym znaczeniu klinicznym. Wykazano że wiele czynników wpływa na obraz kliniczny i progresję zakażenia HCV w tym: droga zakażenia, dawka zakażająca, genotyp i pseudotypy HCV, kliniczna obecność ostrej fazy zakażenia, rasa, płeć, wiek w momencie ekspozycji, polimorfizm HLA-II (DQB1*0301, DRB1*01), odpowiedź immunologiczna, szybkość replikacji wirusa, obecność mutacji, presja immunologiczna, immunosupresja, infekcja: HIV, HBV, *Herpesviridae* [1–3].

Współczesne możliwości, zasady i ograniczenia dostępnej terapii

Współcześnie dostępne leczenie ma charakter kompleksowy i składają się na nie następujące elementy (o zróżnicowanym wpływie i znaczeniu w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obecności manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV): ograniczenie aktywności fizycznej/ew.hospitalizacja !?, dieta (lekkostrawna) !?, leczenie wspomagające (tzw. leki hepatoprotekcyjne), **leczenie przyczynowe**, leczenie p/włóknieniowe, leczenie antyproliferacyjne, leczenie powikłań (szczególnie marskości wątroby, przeszczepienie wątroby (w przypadkach terminalnych lub w HCC).

Celem podstawowym leczenia przyczynowego zakażenia HCV jest spowolnienie, zahamowanie lub nawet regresja aktywności zapalno-martwiczej i włóknienia miększu wątroby (rzadko obserwowana w zaawansowanych postaciach choroby), a więc zapobieganie: rozwojowi marskości wątroby, rozwojowi raka wątrobowo-komórkowego, ograniczenie szerzenia się zakażeń HCV, zwiększenie i wydłużenie przeżywalności, poprawę jakości życia.

Cele pośrednie terapii przyczynowej pozwalające na uzyskanie celów głównych to: uzyskanie trwałej supresji replikacji HCV do poziomu niezwiązanego z jakąkolwiek patologią wątroby (idealnie poniżej dolnego limitu detekcji met. PCR) i normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby. Niemniej u pacjentów z marskością wątroby mimo osiągnięcia SVR (trwała odpowiedź na leczenie) istnieje dalej ryzyko rozwoju HCC [1,4,5].

Aktualnie podstawą terapii, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych (i dyskwalifikujących) oraz przypadkami szczególnymi, jest podawanie w terapii skojarzonej: interferonu alfa-IFNalfa [(interferony alfa klasyczne: alfa 2a, alfa 2b, interferony alfa pegylowane: 2a-Pegasys(Roche), 2b-PegIntron(Schering-Plough); interferony: Consensus-będący mieszaniną IFN α , IFN β i IFN γ) i Alfaferon (AlfaWasserman) – naturalny IFN α z ludzkich leukocytów)] z analogiem nukleozydowym rybawiryna-RBV (różne nazwy firmowe).

Ocenia się ze jedynie ok. 20% zakażonych HCV spełnia kryteria bezpiecznej i skutecznej terapii kombinacją IFNalfa/RBV co wiąże się: z licznymi przeciwwskazaniami do stosowania IFN i rybawiryny; poważnymi działaniami niepożądanymi leków; mniejszym bezpieczeństwem i ograniczoną skutecznością w marskości wątroby oraz istotnymi problemami z prowadzeniem terapii u osób w immunosupresji i po przeszczepach.

Problemem w praktyce nierozwiązanym pozostaje: brak możliwości leczenia pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz słaba odpowiedź na reterapię u „non-responders”. W praktyce klinicznej istnieje też szereg dodatkowych istotnych problemów klinicznych np. współistnienie pierwotnego raka wątroby, koinfekcje HIV, HBV, chorzy dializowani, gdzie skuteczność terapii jest znacznie niższa, a ryzyko rozwoju ewentualnych powikłań zdecydowanie większe. Nie bez znaczenia jest też wysoki koszt leczenia. Istniejące wyżej wymienione problemy wskazują na konieczność indywidualizowanego w każdej sytuacji podejścia do leczenia, mimo rygorystycznych schematów terapii narzucanych przez standardy NFZ [2–5].

Skuteczność standardowej terapii (ang. SOC)

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw.t.C), wyrównaną marskością wątroby i pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV w terapii pierwotnej standard terapeutyczny u pacjentów zakażonych genotypem 1b, 4, 5, 6 obejmuje podawanie PEG-IFN alfa (Pegasys 180 mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc sc.) z rybawiryną (Copegus, Rebetol >10,6 mg/kg cc p.o.) przez 12 mies. $\times$ 1 tydz.. U zakażonych genotypem 2 i 3 HCV (ale też stwierdzono różnice w odpowiedzi na leczenie) PEG-IFN alfa (Pegasys 180 mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc sc.) + rybawiryna (Copegus, Rebetol) >10,6 mg/kg cc p.o.) przez 6 mies. $\times$ 1 tydz.

W reterapii stosuje się inny PEG-IFN/RBV lub Alfaferon oczywiście łącznie z rybawiryną [4,5].

Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi (SVR). Trwałą eliminację HCV uzyskuje się u ok. 72% leczonych, biorąc pod uwagę wszystkie genotypy łącznie, przy czym w przypadku genotypu 1 skuteczność jest najniższa i nie przekracza – 47% (przy HVL-wysokim ładunku wirusa), 65% (przy LVL-niskim ładunku wirusa), a przy zakażeniu genotypem 2 lub 3 – sięga aż 67% (przy HVL) – 79% (przy LVL). U pacjentów zakażonych wyjściowo genotypem 1 lub 4 HCV, u których uzyskano SVR, ewentualny nawrót replikacji HCV w obserwacji 7 letniej obserwuje się rzadko jest mniejszy niż 1%, i nie wiąże się z typem stosowanego interferonu [5–7].

Tak więc niewystarczającą skutecznością w zakażeniach najczęściej występującym genotypem 1, 4 HCV jest istotnym problem aktualnie dostępnej terapii.

Wiele czynników wpływa na ostateczną skuteczność terapii u zakażonych HCV [1,5–10]. Czynniki te możemy podzielić na trzy grupy:

1. zależne od samego wirusa i dzielimy je na wyjściowe: genotyp 1,4 v. 2,3 (te genotypy lepiej odpowiadają na leczenie); liczba kopii „viral load” w surowicy krwi (<2 mln kopii wskazuje na lepszą szansę odpowiedzi na leczenie) i obserwowane w trakcie leczenia: kinetyka spadku HCV-szybka RVR (szybka odpowiedź wirusowa czyli ujemny HCVRNA po 4 tyg. leczenia), pEVR (częściowo wczesna odpowiedź wirusowa na leczenie), cEVR (całkowita wczesna odpowiedź na leczenie czyli ujemny HCVRNA w 12 tygodniu terapii), inne: wartości HCVRNA w tydz. 2 i 24 leczenia,
2. zależne od gospodarza (czynniki negatywne) – nadużywanie alkoholu w przeszłości lub w trakcie zakażenia, wiek >40 r. życia w momencie zakażenia, płeć męska, współzakażenie HCV i HBV czy HIV, otyłość, zaburzenia gospodarki tłuszczowej, oporność na insulinę, nasilone włóknienie lub marskość wątroby, immunoniekompetycja, przynależność rasowa: Afro-Amerykanie (Azjaci: SVR $\uparrow$), dożylnie stosowanie środków odurzających,
3. zależne od sposobu prowadzenia terapii (co omówiono wyżej):
 - monoterapia IFNalfa < terapia kombinowana IFNalfa/RBV < terapia kombinowana PEG IFNalfa/RBV,
 - czas terapii: dla genotypu 1,4,5,6: 3<6<12 mies, może dłużej?; dla genotypu 2,3: 3<6 mies,
 - dawka RBV przeliczana na kg wagę ciała,

- peginterferon alfa-2a (PEGASYS) vs. peginterferon alfa-2b (PEG-Intron).

Nie na wszystkie wymienione elementy możemy mieć wpływ. Niemniej uwzględnienie/eliminacja (np. redukcja wagi ciała, abstynencja alkoholowa) niektórych z nich umożliwia bardziej racjonalne i bardziej efektywne klinicznie podejście do leczenia niezależnie od czasu czy stosowanych kombinacji leków.

Z dotychczasowych obserwacji wynika też, że **najistotniejszym statystycznie wskaźnikiem osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie** (w porównaniu ze wszystkimi wymienionymi wyżej czynnikami wpływającymi na skuteczność leczenia, przy tym samym schemacie leczenia) **jest uzyskanie RVR** (obserwowane najczęściej u pacjentów z niskim wyjściowym ładunkiem wirusa (VL < 600–800 tys. IU/ml)) i to niezależnie od genotypu HCV czy zastosowanego interferonu [8,10,11].

Możliwości indywidualizacji terapii pegylovanym interferonem alfa 2a z ribawiryną w zależności od wyjściowego ładunku wirusa (VL) i kinetyki odpowiedzi na leczenie.

Celem poprawy skuteczności leczenia w zakażeniu HCV G1 od lat próbuje się modyfikować ustalone schematy leczenia.

W 2006 roku ukazała się praca Sanchez-Tapias i wsp. [12] wskazująca na istotną statystycznie celowość wydłużenia terapii kombinowanej Pegasys/Copegus do 72 tyg. u pacjentów zakażonych G1 HCV, uprzednio nie leczonych, u których nie zaobserwowano negatywizacji HCVRNA w 4 tyg. leczenia (brak RVR), ale stwierdzono ujemny wynik HCVRNA w 12 tyg. leczenia (EVR). W grupie standardowo leczonej 48 tyg. trwała odpowiedź na leczenie (SVR) wyniosła 28%, natomiast w grupie leczonej 72 tyg. była zdecydowanie wyższa i wynosiła aż 44%. Berg i wsp. [13] wykazali, że rutynowe wydłużanie leczenia PEGIFNalfa 2a z ribawiryną z nie powinno być zalecane u wszystkich pacjentów europejskich zakażonych G1 HCV, gdyż w większości przypadków nie skutkuje to wzrostem liczby osób, które uzyskały SVR. U pacjentów z ujemnym HCVRNA w 4 (RVR) i 12 (EVR) tygodniu leczenia (byli to większości pacjenci z wyjściowo niskim VL) trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskano do 88% i była ona prawie niezależna od czasu leczenia 48 tyg. vs. 72 tyg. Korzyści z wydłużenia terapii do 72 tyg. zdaniem tych autorów odnoszą jedynie pacjenci, u których nie uzyskano RVR i EVR (w większości ta grupa pacjentów miała wyjściowo wysoki VL), ale stwierdzono ujemny HCVRNA w 24 tyg. leczenia; skutkuje to istotnie statystycznie wyższym SVR (29%) w porównaniu a pacjentami leczonymi przez okres 48 tyg. (17%). Mangia i wsp. [14] oceniając skuteczność leczenia w grupie 661 pacjentów zakażonych HCV G1 pochodzących z kilkunastu ośrodków z terenu Włoch, stwierdzili w grupie bez RVR, ale z EVR, leczonej 72 tyg. wyższy odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie (SVR), w porównaniu z pacjentami leczonymi przez 48 tyg. Również Ferenci i wsp. [15] oraz Pearlman i wsp. [16] wykazali, że (u pacjentów bez RVR ale z EVR) wydłużenie terapii pegylovanym interferonem alfa2a z ribawiryną do 72 tyg. zmniejsza ryzyko nawrotu zakażenia i poprawia ostateczną skuteczność leczenia (SVR).

Podsumowując te obserwacje należy stwierdzić, że u chorych zakażonych genotypem 1 HCV, z dużą wiremią >600–800 tys. IU/ml (HVL) decyduje co do czasu prowadzenia leczenia

należy podejmować w zależności od wyniku badania wiremii po 4, 12 i ewentualnie 24 tygodniu leczenia:

- a. przy ujemnym RVR i EVR leczenie prowadzi się do 48 tyg.
- b. u pacjentów z brakiem RVR i spadkiem VL >2 wartości log po 12 tygodniu leczenia (ale dalej obecną wiremią), ładunek wirusa należy ponownie ocenić po 24 tygodniu (pEVR). Przy ujemnym VL po 24 tyg. (wolno odpowiadający na leczenie) terapię należy wydłużyć do 72 tygodnia,
- c. u pacjentów z brakiem RVR i EVR i przy dalej dodatnim ładunku wirusa w 24 tygodniu, leczenie należy przerwać [5,14,16].

Wykazano również możliwość skracania terapii w wybranych grupach pacjentów. Jensen i wsp. [17] zaobserwowali, że u pacjentów zakażonych G1 HCV z niską wyjściową wiremią (ok. 25% leczonych), u których stwierdzono szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) można skrócić kombinowaną terapię PegIFNalfa2a z ribawiryną z 48 do 24 tyg. bez szkody dla SVR; skrócenie terapii w oczywisty sposób zmniejsza koszty leczenia, jak i ryzyko i liczbę objawów niepożądanych skutkujących koniecznością przerywania leczenia, a więc jest wysoce efektywne. Również Ferenci i wsp. [18] przeanalizowali skuteczność leczenia pegylovanym interferonem alfa2a z ribawiryną w grupie 556 pacjentów z terenu Europy, uprzednio nie leczonych, bez istotnych chorób towarzyszących przewlekłej chorobie wątroby. Autorzy ci doszli do analogicznych wniosków jak grupa Jensena [17], jeśli chodzi o możliwość skracania terapii do 24 tyg. u pacjentów z pWZW zakażonych genotypem 1 i 4 HCV, u których zaobserwowano RVR.

Reasumując te obserwacje uważa się, że u wszystkich chorych zakażonych genotypem 1 HCV i z niską wyjściową wiremią HCV (LVL) <600–800 tys. IU/mL:

- a. przy ujemnym wyniku HCV RNA (w 4 tyg. leczenia-RVR), leczenie można zakończyć po upływie 24 tygodni. Skrócona terapia jest równie skuteczna jak terapia 48 tygodniowa, jest tańsza i lepiej tolerowana,
- b. u pozostałych pacjentów (brak RVR ale ujemny VL HCV po 12 tyg. (EVR) leczenie prowadzi się przez 48 tyg.,
- c. u pacjentów z brakiem RVR i i brakiem spadku lub spadkiem VL <2 wartości log po 12 tygodniu leczenia, leczenie należy przerwać [19].

W przypadku konieczności prowadzenia reterapii i to niezależnie od wyjściowego VL, stwierdzenie braku EVR w 12 tyg. wskazuje zasadniczo na brak szansy uzyskania SVR i taka terapię należy przerwać [20].

Okazuje się że kolejną formą indywidualizacji terapii może być wybór określonego preparatu interferonu alfa – oczywiście w postaci pegylowanej.

Od kilku lat żywą dyskusję i polemikę wzbudzają wyniki badań klinicznych porównujące skuteczność obu licencjonowanych pegylovanych rekombinowanych interferonów alfa w leczeniu pacjentów przewlekłe zakażonych HCV, szczególnie genotypem 1 HCV. Wiadomo, że:

1. oba rekombinowane interferony alfa charakteryzuje podobny mechanizm działania,
2. pegylowane rekombinowane interferony (alfa 2a i alfa 2b) też są znacznie efektywniejsze od postaci niepegylowanej tych interferonów do tego stopnia, że stosowanie preparatów niepegylovanych interferonu alfa w leczeniu zakażeń HCV czy HBV, jest w niektórych krajach już nie praktykowane,

3. oba dostępne na rynku pegylowane, rekombinowane interferony alfa różnią się wielkością cząsteczki, odmiennymi cechami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, w konsekwencji sposobem dawkowania (w przypadku PEGASYSU jedynie dwie stałe dawki: 180 i 135 mcg, w przypadku PegIntronu dawka przeliczana jest na kg cc czyli 1,5 mcg/kg/tydz.).

Opublikowane w ostatnich latach wyniki wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych wykazały, szczególnie w genotypie 1 HCV, pewne różnice w skuteczności terapeutycznej między pegylowanym interferonem alfa 2a a pegylowanym interferonem alfa 2b, oczywiście oba stosowane w terapii kombinowanej z RBV [21–25].

W 2010 Awad i wsp. [21] opublikowali wyniki metaanalizy 12 randomizowanych badań klinicznych, które objęły 5008 pacjentów zakażonych HCV (genotypy 1, 2, 3, 4) oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną obu pegylowanych interferonów alfa. Można mieć szereg uwag do tej metaanalizy z uwagi na pewną heterogenność ocenianych grup (zróżnicowanie pod względem genotypu, wyjściowego ładunku wirusa, odmienności rasowych, stopnia zaawansowania choroby itp.) niemniej uzyskane wyniki wskazują na nieco wyższą skuteczność terapeutyczną pegylowanego interferonu alfa 2a w porównaniu z pegylowanym interferonem alfa 2b (47% vs. 41%) przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa i odsetku nawrotów.

Niemniej w 2008 roku opublikowano bardzo interesujące wyniki badania IDEAL [22], będącego pierwszym wieloośrodkowym randomizowanym badaniem (118 ośrodków, 3070 pacjentów z terenu USA), w którym oceniono i porównano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo kombinowanej terapii pegylowanym interferonem alfa 2b z ribawiryną vs.

pegylowanym interferonem alfa 2a z ribawiryną. Pacjentów podzielono na trzy grupy: A – leczeni PEG IFNalaf2b w dawce 1,5 mg/kg cc/tydz plus ribawiryna: 800–1400 mg dz; B – leczeni PEG IFNalaf2b w dawce 1,0 mg/kg cc/tydz plus ribawiryna: 800–1400 mg dz; C – leczeni PEG IFNalaf2a w dawce 180 mcg/tydz plus ribawiryna 1000–1200 mg dz. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano w: grupie A – u 39,8%; grupie B – 38%; grupie C – 40,9% a częstość nawrotów odpowiednio wynosiła 23,5%, 20,0% i 31,%, zarówno skuteczność leczenia jak i częstość nawrotów nie różniły się statystycznie między wydzielnymi grupami. Jednakże kolejne publikowane wyniki badań randomizowanych wykazały wyższą skuteczność terapeutyczną kombinacji PEGIFNalaf2a z ribawiryną, w porównaniu z leczeniem PEGIFNalaf2b z ribawiryną, szczególnie w genotypie 1 HCV: Ascione i wsp. [24] (54,8% vs. 39,8%), Rumi i wsp. [25] (48% vs. 32%).

Podsumowanie

Wszystkie modyfikacje i indywidualizacja dotychczasowej terapii IFNalaf/RBV, a także wybór określonego preparatu mogą wpływać na zwiększenie efektywności klinicznej prowadzonej terapii, zmniejszenie ryzyka rozwoju objawów niepożądanych (głównie wskutek skrócenia okresu leczenia), zmuszających do przerwania terapii i poprawę efektywności ekonomicznej leczenia. Wydaje się jednak, że modyfikowanie kombinowanej terapii PEGIFNalaf2a/RBV osiągnęło swoje granice, a nadziei w zwiększeniu skuteczności należy oczekiwać upatrywać we wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych interferonów, nowych postaci lub pochodnych rybawiryny, metody zmniejszające pulę krążącego HCV, leków działających na interakcje gospodarz-wirus, szczepionek terapeutycznych i szczególnie tzw. małych cząstek będące preparatami blokującymi aktywność enzymów zawartych w cząsteczce HCV.

Piśmiennictwo:

1. Marcelin P: Hepatitis B and hepatitis C. *Liv Intl*, 2009; 29(s1): 1–8
2. Simon K: Późne następstwa wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C – współczesne możliwości ich terapii. *Zakażenia*, 2009; 9(1): 54–62
3. McGovern B: Hepatitis C in the HIV-infected patients. *JAIDS*, 2007; 45(Supl.2): S47–S56
4. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – maj 2010. Polska Grupa Ekspertów HCV (Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianiara J, Flisiak R, Juszczak J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M). *MSR Hepatologia* 2010, 10: 65–67
5. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S: Optimal treatment in genotype 1 patients. *Liv Intl*, 2009; 29(s1): 23–30
6. Alberti A: Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liv Intern*, 2011; 31(Supl.1): 18–22
7. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A: Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31: 502–8
8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR i wsp.: Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*, 2007; 46: 37–47
9. Craxi A, Piccino F, Alberti A i wsp.: Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: the PROBE, 43-EASL, 23–27 Milan, Italy. *J Hepatol*, 2008; 48(Supl.2): 291
10. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M i wsp.: Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2008; 48(Supl.2): S5
11. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM i wsp.: Early virologic response after peginterferon alpha -2a plus ribavirin or peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2007; 14: 721–29
12. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin P, Entiquea J i wsp.: Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*, 2006; 131: 451–60
13. Berg T, Von Wagner M, Nasser S i wsp.: Extending treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alpha2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1086–97
14. Mangia A, Minerva N, Bacca D i wsp.: Individualized treatment duration for hepatitis C genotype patients: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 2008; 47: 43–50
15. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM i wsp.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with slow virological response. *Gastroenterology*, 2010; 138: 503–12
16. Pearlman BL, Ehleben C, Seife S: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*, 2007; 46: 1688–94
17. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P i wsp.: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2(40kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 2006; 43(5): 954–60
18. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM i wsp.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*, 2008; 135: 451–58
19. Moreno C., Deltenre P, Pawlotsky JM i wsp.: Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol*, 2010; 52: 25–31

20. Scotto G, Fazio V, Fomabaio C i wsp.: Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokin Res*, 2008; 28(10): 623-29

21. Awad T, Thorlund K, Hauser G i wsp.: Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. *Hepatology*, 2010; 51: 1176-84

22. Sulkowski M, Lawitz ML, Shiffman ML i wsp.: Final results of the IDEAL(Individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. 43-EASL, 23-27 Milan, Italy. *J Hepatol*, 2008; 48(Suppl.2), 370

23. Craxi A: PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: And the winner is...? *J Hepatol*, 2010; 52: 133-35

24. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT i wsp.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010; 138: 116-22

25. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM i wsp.: Randomized study of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin vs. peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010; 138: 108-15

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jako wskazanie do retransplantacji wątroby

Chronic hepatitis type C as an indication for liver retransplantation

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin, Polska

Summary: End-stage liver disease due to chronic HCV infection is a primary indication for liver transplantation in Europe and in the United States. Graft reinfection is almost universal and the natural history of HCV disease after transplantation is more rapid than in the immunocompetent patients. Every third patient will develop liver cirrhosis in less than five years posttransplant. Several factors have been implicated in more aggressive HCV disease course. The most important include: older donor age, higher pretransplant viral load and the strength of immunosuppression. Successful antiviral treatment with pegylated interferon and ribavirin has a great impact on the graft survival, although modest results can arrest disease progression in a subset. Retransplantation (reLT) in HCV-positive recipients is an area of particular controversy, as obtained results are inferior in comparison with the first transplantation. Several prognostic models have been proposed to help in the decision-making process of listing candidates for reLT. It seems that early HCV-dependent cirrhosis recurrence (<1 year after primary transplantation) should be a contraindication for reLT. Another variables with the highest impact on survival include: recipient age >60 years, donor age >40 years, MELD >30, creatinine level >2 mg% and bilirubin level >10 mg%.

Słowa kluczowe: retransplantacja wątroby • reinfekcja HCV • przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Key words: liver retransplantation • HCV reinfection • chronic hepatitis type C

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Skutki przewlekłego zakażenia HCV w postaci schyłkowej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego stanowią główne wskazanie do przeszczepienia wątroby w Europie i w Stanach Zjednoczonych. O ile odsetek przeszczepień z powodu marskości HCV zmniejszył się z 34% w 2002 r. do 29%, o tyle narastać będzie liczba tych zabiegów w grupie pacjentów z nowotworem pierwotnym wątroby (www.unos.org). Szacuje się, że trend ten utrzyma się do 2030 r. Ogólnie można przyjąć, że w chwili obecnej jedna trzecia przeszczepów wątroby wykonywana jest u chorych HCV-dodatnich. Ponieważ reinfekcja przeszczepionego narządu jest zjawiskiem niemal nieuchronnym, a jej naturalny przebieg od ostrego zakażenia w wątrobie przeszczepionej do rozwoju schyłkowej choroby wątroby dużo szybszy, wraz z upływem czasu będziemy obserwować narastanie zjawiska, jakim jest retransplantacja u osób z utraconym grafem wskutek zakażenia HCV. Wobec braku narządów do przeszczepienia i stale napływających doniesień o gorszym rokowaniu po kolejnych przeszczepieniach wątroby, zagadnienie to stało się tematem

kontrowersyjnym i wymagającym opracowania jednolitych zaleceń dla ośrodków transplantacyjnych.

Naturalna historia zakażenia HCV u osób immunokompetentnych obejmuje przeciętnie ok. 30 lat trwania choroby od momentu zakażenia do schyłkowej fazy marskości lub raka wątrobowokomórkowego. Przeszczep wątroby wykonany u osoby z obecną wiremą HCV kończy się zakażeniem graftu w prawie 100% przypadków już w momencie reperfuzyj. Im wyższa wiremą przed przeszczepem, tym większe ryzyko szybszej i gwałtowniejszej reinfekcji w przeszczepionej wątrobie. Leczenie immunosupresyjne sprawia, że to samo zakażenie będzie przebiegało w odmiennych warunkach nadzoru immunologicznego i jego naturalny przebieg będzie zupełnie inny. Powtarzane w rocznych odstępach biopsje wątroby wykazały, że progresja włóknienia w reinfekcji HCV wynosi od 0,3 do 0,6 pkt/rok [1] w porównaniu do 0,1–0,2 pkt/rok u osób immunokompetentnych [2]. Wg dostępnych statystyk średni czas od zakażenia HCV po

Tabela 1. Czynniki wpływające na progresję zakażenia HCV u chorych po przeszczepie wątroby.

Czynniki zależne od dawcy	Czynniki zależne od biorcy	Czynniki zależne od wirusa	Czynniki związane z procedurą
- wiek dawcy >40 r.ż. - płeć żeńska (?) - stłuszczenie hepatocytów >30% - pobranie po zatrzymaniu krążenia	- płeć żeńska - współzakażenie HIV - współistnienie cukrzycy potranspl. - rasa	- wiremia przed OLT - genotyp wirusa (?) - liczba pseudoszczepów	- czas zimnego niedokrwienia - rodzaj CNI (?) - schemat immunosupresyjny bez AZA i sterydów - leczenie epizodów ostrego odrzucania - zakażenie CMV

przeszczepie do wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby wynosi ok. 9,5 roku [3]. Z chwilą wystąpienia pierwszych oznak dekompensacji szansa na roczne przeżycie spada poniżej 50%, a 3-letnie przeżycie dotyczy nie więcej niż 10% przeszczepionych. U 20–30% chorych po przeszczepie wątroby, zakażonych HCV, marskość wątroby rozwinie się bardzo szybko – w ciągu pierwszych pięciu lat po transplantacji. U niewielkiego odsetka pacjentów (ok. 3%) wystąpi w ciągu roku po przeszczepieniu ciężka postać zakażenia HCV, zwana włókniejącym cholestatycznym zapaleniem wątroby (FCH, *fibrosing cholestatic hepatitis*), kończąca się zgonem albo retransplantacją [4]. Na podstawie danych bazy UNOS (United Network for Organ Sharing) 3-letnie przeżycie po przeszczepie wątroby chorych HCV-dodatnich, szacowane na 78%, jest istotnie statystycznie gorsze od 3-letniego przeżycia w grupie chorych HCV-ujemnych (82%). To wszystko sprawia, że choroba wątroby o etiologii HCV stanowi w transplantologii jedno z najgorszych wskazań.

Jest wiele czynników, które wydają się mieć wpływ na przebieg zakażenia HCV u osób po transplantacji wątroby. Dyskusja na ten temat ma wymiar praktyczny, bowiem niektóre z tych czynników można modyfikować np. poprzez dobór określonego schematu immunosupresyjnego w tej grupie chorych, energiczne i skuteczne wyrównywanie zaburzeń glikemii czy właściwy dobór dawców. Zazwyczaj czynniki te grupuje się na zależne od wirusa, zależne od dawcy, biorcy i uwarunkowań związanych z samą operacją i leczeniem po przeszczepie (Tabela 1). W erze powszechnego niedoboru narządów do przeszczepienia wybieranie dla pacjentów zakażonych HCV greftów zupełnie pozbawionych stłuszczenia i pochodzących od młodych dawców budzi liczne kontrowersje, tym niemniej jednak wykazano, że ma to istotny wpływ na dalsze losy przeszczepu. Stłuszczenie hepatocytów w grafacie, przekraczające 30%, i wiek dawcy powyżej 40 r.ż. istotnie wpływają na szybszą progresję przewlekłego zapalenia wątroby typu C i utratę przeszczepionego narządu. Od dłuższego czasu trwa dyskusja nad wpływem leków immunosupresyjnych na przebieg zakażenia HCV, zwłaszcza w odniesieniu do inhibitorów kalcineuryny, ale ostatecznie nie udało się wykazać w tej grupie chorych przewagi cyklosporyny nad tacrolimusem, i odwrotnie [5]. Dyskusja ta była poprzedzona obserwacją kliniczną, że w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku przeżycie pacjentów przeszczepionych z powodu powikłań zakażenia HCV nie różniło się od przeżycia u chorych z inną etiologią, z chwilą zaś wprowadzenia silniejszych leków immunosupresyjnych, takich jak tacrolimus czy mykofenolan mofetylu, znacząco się pogorszyło. Dodatkowo wykazano, że pochodne cyklofiliny wykazują wyraźny efekt przeciwwirusowy wobec HCV, a cyklosporyna w połączeniu z interferonem działa podobnie jak interferon z rybawiryną. To spowodowało sugestię,

aby u zakażonych HCV w schemacie immunosupresyjnym zastąpić silniej działający tacrolimus przez jeden z preparatów cyklosporyny. Okazało się jednak, że w długoterminowych obserwacjach przeżycie chorych i greftu w grupie chorych leczonych cyklosporyną jest zbliżone, a nawet gorsze, w porównaniu do leczonych tacrolimusem. Wy tłumaczenie tej sprzeczności może leżeć w metodyce badań, niedostatecznej liczbie chorych poddanych przed laty obserwacji i zbyt krótkim okresie nadzoru po przeszczepie. Większość doniesień z ub. stulecia oparta była na porównywaniu aktywności enzymów wątrobowych, a nie obrazów histologicznych, dotyczyła małych grup pacjentów i miała retrospektywny charakter. Podobnie, nie udało się udowodnić, że do szybszej progresji choroby HCV przyczynia się mykofenolan mofetylu, jednakże w wielu ośrodkach transplantacyjnych powrócono do stosowania azatiopryny. Ostatecznie nie zaproponowano jednolitego schematu immunosupresyjnego dla chorych HCV-dodatnich po przeszczepie wątroby, wydaje się jednak zasadne, aby tacrolimus zamieniać na cyklosporynę na czas leczenia interferonem. Oczywiście, siła immunosupresji będzie przekładać się na akcelerację procesu zapalnego, dlatego duże znaczenie ma możliwe minimalizowanie dawek leków, unikanie bolusów sterydowych i częstych zmian schematów terapeutycznych. Co jednak ciekawe, nie zaleca się całkowitej rezygnacji ze sterydów, ostatnio wykazano bowiem, że niewielka podtrzymująca dawka prednisonu ma przeciwdziałać szybszej progresji reinfekcji HCV [6].

Nierozstrzygniętym zagadnieniem jest znaczenie genotypu HCV dla akceleracji procesu zapalnego w wątrobie przeszczepionej. Gorsze wyniki reOLT, uzyskiwane u chorych zakażonych genotypem 1b, wiążą się być może z gorszymi wynikami leczenia przeciwwirusowego, podejmowanego u tych chorych w okresie potransplantacyjnym w porównaniu do ogólnie lepszych wyników leczenia interferonem i rybawiryną w genotypie 2 czy 3. Na pewno istnieje związek pomiędzy ładunkiem wirusa przed przeszczepem i historią naturalną reinfekcji HCV. Im wyższa wiremia, tym większe ryzyko szybszej progresji do marskości wątroby. Być może przyczynia się też do tego większa liczba pseudoszczepów wirusowych. Bez wątplenia fundamentalny wpływ na losy greftu ma udane leczenie przeciwwirusowe. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR) w okresie przed powstaniem marskości wątroby daje szansę na przeżycie zbliżone do tego, jakie osiąga się u osób HCV-ujemnych. Lekami z wyboru u chorych po przeszczepie wątroby są pegylowane interferony w połączeniu z rybawiryną, ale uzyskiwane wyniki są istotnie gorsze niż te, jakie osiąga się u osób immunokompetentnych. Również dyskusyjny jest moment podjęcia terapii. Próby leczenia wyprzedzającego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym obarczone były bardzo dużym odsetkiem powikłań i przerwaniem terapii z uwagi na niestabilny stan ogólny chorych

i znaczną mielosupresję, i ostatecznie zostały zaniechane. Leczenie w dokonanej marskości wątroby przeszczepionej (zwykle przy pomocy niewielkich podtrzymujących dawek interferonu) jest mało skuteczne (SVR ok. 11%) i wiąże się z ryzykiem dekompensacji funkcji wątroby, ale osiągnięcie klirensu wirusa HCV umożliwia ponowne przeszczepienie w bardzo dogodnym z wirusologicznego punktu widzenia momencie bez ryzyka reinfekcji. Obecnie największą wagę przywiązuje się do leczenia reinfekcji HCV w fazie przewlekłego zapalenia wątroby z zaznaczonym włóknieniem. Wyniki terapii są bardzo zróżnicowane od zupełnego braku reakcji na leczenie po SVR na poziomie 30–40% [7].

Wśród innych czynników, ujemnie wpływających na losy graftu u chorych HCV-dodatnich, wymienia się złe kontrolowaną cukrzycę potransplantacyjną, zakażenie wirusem cytomegalii we wczesnym okresie potransplantacyjnym, płęć żeńską dawcy i biorcy, a także czas zimnego niedokrwienia i pobranie od dawcy po zatrzymaniu krążenia. Bardzo ważną jest zatem profilaktyka zakażenia CMV na podstawie statusu serologicznego dawcy i biorcy, i właściwe wyrównywanie zaburzeń glikemią.

Szacuje się, że ok. 10% pacjentów przeszczepionych z powodu powikłań HCV będzie wymagać retransplantacji z uwagi na niedomogę funkcji graftu. Podobnie jak w przypadku pierwszego przeszczepienia, zakażenie HCV może niebawem okazać się głównym wskazaniem do reOLT. Wielu chorych nie doczeka ponownego przeszczepienia z uwagi na dużą śmiertelność na liście oczekujących (od 50 do 80%), a także niechęć niektórych ośrodków do umieszczania chorych z reinfekcją HCV na liście biorców z uwagi na złe wyniki retransplantacji [8]. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na to, że u chorych z szybką progresją włóknienia po przeszczepie taki sam scenariusz powtórzy się po reOLT. Ostatnie doniesienia wskazują jednak w miarę pogłębiania się doświadczeń na porównywalne przeżycia chorych po retransplantacji wątroby z powodu powikłań zakażenia HCV w stosunku do retransplantacji wykonywanych z innych przyczyn

z wyjątkiem okresu pomiędzy 90. a 365. dniem od pierwszego przeszczepienia, kiedy to wśród chorych HCV-dodatnich wyniki są wyraźnie gorsze. Wskazuje to na FCH jako przyczynę złego rokowania po retransplantacji. W istocie, chorzy z FCH są zazwyczaj bardziej zdekompensowani w porównaniu z chorymi HCV-ujemnymi, oczekującymi na ponowne przeszczepienie. Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się, że szczególnie postać reinfekcji HCV, jaką jest FCH, albo ogólnie objawy niewydolności graftu, które pojawiają się w ciągu roku od przeszczepienia, powinny stanowić przeciwwskazanie do retransplantacji.

Aby ośrodkom transplantacyjnym ułatwić kwalifikowanie chorych z reinfekcją HCV do reOLT, próbuje się opracowywać modele prognostyczne, oparte na analizie regresji logistycznej różnych zmiennych ze strony dawcy i biorcy [9,10]. W większości są one oparte na wskazaniach do pilnego przeszczepienia, takich jak zakrzepica tętnicy wątrobowej czy pierwotny brak funkcji wątroby, tymczasem reinfekcja HCV stanowi na ogół wskazanie do operacji w trybie elektynnym, dlatego największe zastosowanie znalazły dotychczas używane skale, takie jak skala Rosena, MELD oraz skala Pugh-Childa. Na tej podstawie wykazano, że istnieje związek pomiędzy wyraźnie gorszymi wynikami retransplantacji wątroby u osób HCV-dodatnich a wysokim poziomem bilirubiny, niewydolnością nerek, starszym wiekiem i ogólnym złym stanem zdrowia biorcy. Panel ekspertów International Liver Transplantation Society ustalił, że wiek biorcy >60 r.ż., poziom bilirubiny >10 mg%, kreatyniny >2 mg% (lub EGFR <40 ml/min), MELD >30 oraz wiek dawcy >40 r.ż. są niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka zgonu po retransplantacji i kwalifikacja w takich przypadkach jest dyskusyjna [11].

W podsumowaniu można stwierdzić, że jakkolwiek retransplantacja wątroby u osób z powikłaniami reinfekcji HCV jest jedyną opcją terapeutyczną ratującą życie, powinna być ograniczona do ściśle wyselekcjonowanej grupy pacjentów z szansami na przeżycie po reOLT zbliżonymi do przeżycia w innych wskazaniach.

Piśmiennictwo:

1. Pelletier SJ, Iezzoni JC, Crabtree TD i wsp.: Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl*, 2000; 6: 44–53
2. Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997; 349: 825–32
3. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM i wsp.: Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 2000; 35: 680–87
4. Gane EJ: The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl*, 2008; 14: S36–44
5. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D: Randomized controlled trial on tacrolimus vs. microemulsified cyclosporine (TMC) in liver transplantation: post-study surveillance to 3 years. *Am J Transpl*, 2007; 7: 137–41
6. Vivarelli M, Burra P, La Barba G i wsp.: Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol*, 2007; 47: 793–98
7. Berenguer M: Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*, 2008; 49: 274–87
8. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD i wsp.: HCV is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11: 434–40
9. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS i wsp.: A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation*, 1999; 67: 422–30
10. Linhares MM, Azoulay D, Matos D i wsp.: Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*, 2006; 81: 1016–21
11. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F: Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*, 2003; 9: S1–S9

Indexed in:

Index Copernicus

Nowotwory

Łagodne pierwotne guzy wątroby: naczyniak, ogniskowy przerost guzkowy, gruczolak – rozpoznanie i leczenie

Benign liver tumors: hemangioma, focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma – diagnosis and treatment

Piotr Małkowski¹, Andrzej Cieszanowski², Łukasz Ostrowski³, Jacek Różga¹, Michał Elwertowski², Waldemar Patkowski⁴, Krzysztof Zieniewicz⁴, Dariusz Wasiak¹, Maciej Kosieradzki⁵, Marek Gołębiowski³

¹ Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

² II Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

³ I Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

⁴ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

⁵ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

Summary: Not each of numerous primary tumors of the liver is clinically meaningful. Apart from well-known and extensively described in medical literature malignant neoplasms such as HCC, cholangiocarcinoma and hepatoblastoma, there is a group of frequent benign lesions. These lesions need to be identified and diagnosed correctly for planning of further treatment and follow-up. We present modalities of visual diagnosis, differentiation with other pathologies and treatment methods of haemangioma, FNH and HCA.

Słowa kluczowe: naczyniak wątroby • gruczolak wątroby • ogniskowy przerost guzkowy

Key words: hemangioma • hepatocellular adenoma (HCA) • focal nodular hyperplasia (FNH)

Adres do korespondencji: Piotr Małkowski, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego WUM, ul. Oczki 4 (paw.XVI), 02-007 Warszawa, Polska, e-mail: piotr.malkowski@wum.edu.pl

Wstęp

Guzy pierwotne wątroby stanowią dużą i bardzo zróżnicowaną grupę patologii. Są wśród nich guzy pochodzenia nabłonkowego, mezenchymalnego, embrionalnego oraz różnego rodzaju zmiany o charakterze pseudoguzów (Tabela 1).

Etiologia guzów pierwotnych jest także różna. Występowanie części z nich wiąże się z chorobami takimi jak marskość wątroby, przewlekłe zapalenia wirusowe, PSC (HCC, cholangiocarcinoma – postać wewnątrzwątrobową), choroby reumatyczne i hematologiczne (NR), schistosomioza (cholangiocarcinoma – postać wewnątrzwątrobową). Przyjmowanie

hormonów sterydowych, środków antykoncepcyjnych sprzyja powstawaniu HCC, HCA, leki immunosupresyjne oraz chemioterapia mogą wywoływać NRH. Udowodniono, że kontakt z chlorkiem winylu, pierwiastkami radioaktywnymi (Th^{232}) powoduje naczyniakomięsaka wątroby (HAS) [2–7].

W niektórych przypadkach w powstawaniu guzów odgrywa rolę czynniki genetyczne lub są one pochodzenia embrionalnego (naczyniaki, hepatoblastoma, IHEH). W wielu jednak etiologia nie jest znana (FNH, FILC) [2,3,7].

Częstość występowania pierwotnych zmian w wątrobie też jest bardzo różna. Od najczęściej występujących naczyniaków po

Tabela 1. Klasyfikacja guzów pierwotnych wątroby [1,2].

	Guzy nabłonkowe	Guzy nie nabłonkowe	Pseudoguzы
Guzy łagodne	• Gruczolak wątroby (HCA) • Gruczolak dróg żółciowych • Brodawczakogruczolak dróg żółciowych	• Naczyniak • Śródbłoniak krwionośny dziecięcy (IHEH) • Angiomiolipoma • Miolipoma • Lymphangioma • Leiomioma	• Torbiele • Ogniskowy przerost guzkowy (FNH) • Guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) • Guzki dysplastyczne • Ogniskowe stłuszczenie wątroby (FFI, FHS) • Hamartoma (Odpryskowiec dróg żółciowych) • Peliosis (plamica wątrobowa) • Pseudoguzы zapalne
Guzy złośliwe	• Rak wątrobowokomórkowy (HCC) • Rak włóknisto-błaskowy (FILC) • Hepatoblastoma (wątrobiak) • Cholangiocarcinoma (CCC) • Postać mieszana: HCC/CCC • Cystadenocarcinoma (torbielakogruczolakorak dróg żółciowych)	• Angiosarcoma (HAS) • Śródbłoniak krwionośny nabłonkowaty (HEHE) • Chłoniak • Mięsak embrionalny • Rabdomyosarcoma • Leiomyosarcoma • Schwannoma-postać złośliwa	

niezmiernie rzadko pojawiające się odpryskowce (hamartoma), czy też plamicę wątrobową. Nie wszystkie z przedstawianych guzów mają istotne znaczenie kliniczne, nie wszystkie wymagają leczenia. Aby się o tym przekonać, powinny być jednak prawidłowo rozpoznane. Umiejętność postawienia diagnozy wykrytych zmian ogniskowych wątroby, nie dość, że ważna, stanowi ogromne wyzwanie dla radiologów i klinicystów. Widzimy to na co dzień konsultując i kwalifikując do operacji chorych z guzami wątroby.

Pierwotne guzy złośliwe wątroby: HCC, cholangiocarcinoma, czy hepatoblastoma, ze względu na poważne konsekwencje jakie niesie ich rozpoznanie, są szeroko opisywane w literaturze medycznej, także na łamach tego czasopisma [2–6]. Stosunkowo mało miejsca, natomiast, poświęca się w polskim piśmiennictwie zmianom łagodnym. Dlatego też celem niniejszego artykułu jest przybliżenie problematyki związanej z rozpoznawaniem i kwalifikacją do leczenia najczęstszych zmian łagodnych wątroby: naczyniaka, ogniskowego przerostu guzkowego i gruczolaka.

Naczyniak jamisty wątroby (Hemangioma)

Epidemiologia, etiologia i patogeneza

Naczyniaki są najczęstszymi zmianami ogniskowymi w wątrobie (2–5% populacji). W czasie sekcji stwierdzane są od 0,4% do 20% przypadków. W badaniach ultrasonograficznych (USG) rozpoznawane są u 1% badanych Częściej występują u kobiet, w około 50% przypadków są mnogie. Wielkość zmian wynosi od kilku milimetrów do 20 centymetrów. Rzadkie naczyniaki większe od 10 cm nazywamy olbrzymimi [2,7].

Naczyniaki zbudowane są z mnogich, pokrytych śródbłonkiem i wypełnionych krwią kanałów naczyniowych, zaopatrywanych przez tętnicę wątrobową. Kanały te oddzielone są od siebie przegrodami łącznotkankowymi (zrębem). Niekiedy w naczyniakach obserwuje się obszary krwotoczne, zakrzepicę, nasilone włóknienie, zwapnienia lub szklwienie [2,7].

Obraz kliniczny

Najczęściej naczyniak nie daje żadnych objawów. Wykrywany jest przypadkowo w USG. Rzadko występuje ból i stan

podgorączkowy, prawdopodobnie związane jest to z zachodzącymi w obrębie naczyniaków zmianami wstecznymi (ogniskowa martwica, zwapnienia), niekiedy z powstawaniem zakrzepicy. Ból może towarzyszyć szybkiemu powiększaniu się naczyniaka. Czasami pojawiają się objawy związane z uciskiem guza na narządy sąsiednie.

Większość naczyniaków charakteryzuje się przebiegiem stabilnym. Cięża oraz przyjmowanie środków estrogenowych może jednak powodować powiększanie się naczyniaka.

Ryzyko samoistnego pęknięcia nawet zmian o znacznej wielkości jest niewielkie.

Małe naczyniaki nie wykazują żadnych odchyień badań laboratoryjnych. Olbrzymie mogą powodować wzrost stężenia bilirubiny w przebiegu wewnątrznaczyniowej hemolizy [2,7].

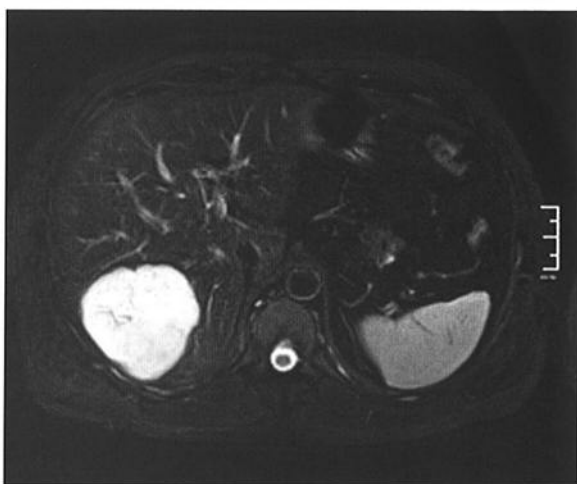
Obraz radiologiczny

USG

Większość zmian występuje w obwodowych częściach wątroby i/lub w sąsiedztwie naczyń. Typowy obraz naczyniaka w badaniu USG to owalna, dobrze odgraniczona hiperechogenna zmiana. W jej świetle nie rejestruje się zazwyczaj przepływu w badaniu dopplerowskim ponieważ jest on zbyt wolny, rzadziej obserwuje się niewielki przepływ na obwodzie. Średnia wielkość naczyniaków wynosi od 10 do 20 mm. W przypadku zmian większych niż 40 mm, echogeniczność może być niejednorodna. Zdecydowanie rzadziej naczyniaki mogą być normoechogenne z hiperechogenną otoczką lub hipoechogenne występujące w wątrobie o podwyższonej echogeniczności. USG-Doppler uwidocznia odżywcze naczynia obwodowo od zmiany. Ze względu na włóknienie i zmiany zakrzepowe przepływ wewnątrz naczyniaka z reguły nie jest widoczny. W USG można rozpoznać większość naczyniaków o średnicy powyżej 10 mm. Problem diagnostyczny, występuje w przypadku zmian nietypowych, mnogich, dużych, lub u pacjentów z chorobą nowotworową. W tych przypadkach wymagana jest weryfikacja w badaniach tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR). Pozostali chorzy poddawani są okresowej ocenie w USG, co 6–12 miesięcy [2,7–9].



Rycina 1. Naczyniak. Faza tętnicza w TK.



Rycina 2. Naczyniak. MR – silny sygnał w obrazach T2-zależnych.

TK

Miarodajna ocena naczyniaków wymaga wykonania badania dynamicznego, składającego się co najmniej z trzech faz. Za najbardziej charakterystyczne dla naczyniaków uważa się silne (zbliżone do aorty), obwodowe i ogniskowe wzmocnienie kontrastowe w fazie tętniczej (Rycina 1). W późniejszych fazach wzmocnienie obejmuje stopniowo (od obwodu) centralną część zmiany. Charakter wzmocnienia zależy od wielkości naczyniaka: zmiany małe (<1,5 cm) najczęściej wzmacniają się jednorodnie i w całości w fazie tętniczej. Zmiany większe (1,5–5 cm), przeważnie ulegają obwodowemu wzmocnieniu w fazie tętniczej, zaś centrum zmiany ulega wzmocnieniu w fazach późniejszych. Największe ze zmian (>5 cm) ulegają również wzmocnieniu obwodowemu z progresją centralną w fazach późniejszych, jednak w czasie badania nie dochodzi najczęściej do wzmocnienia części centralnej. Typowe dla naczyniaków jest utrzymywanie się wzmocnienia kontrastowego w fazach późniejszych.

Należy pamiętać, że nietypowy obraz wzmocnienia kontrastowego w badaniu dynamicznym obserwowany jest w około 30% naczyniaków. Dotyczy to m.in. naczyniaków zawierających obszary włóknienia i/ lub szkliwienia. Ponadto, wzmocnienie kontrastowe niektórych, zazwyczaj małych naczyniaków, może być mniej intensywne i opóźnione [2,7,9].



Rycina 3. Ten sam naczyniak. MR – sekwencja T1 GRE (VIBE) – faza żyły wrotnej.

MR

W obrazach T1-zależnych naczyniaki są izo- lub hipointensywne w stosunku do wątroby.

W obrazach T2-zależnych naczyniaki są silnie hiperintensywne, co wynika z ich dłuższego, w porównaniu do guzów litych wątroby, czasu relaksacji T2. Rozpoznanie jest łatwiejsze przy wykorzystaniu obrazów silnie T2-zależnych (TE >150 ms), w których przeciwnie do guzów litych, zachowują wyraźnie podwyższoną intensywność sygnału (Rycina 2).

Rzadkie naczyniaki, w których doszło do włóknienia i/ lub szkliwienia, mają niższą intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych. Również małe naczyniaki, na skutek efektu częściowej objętości, mogą wykazywać niższą intensywność sygnału typową dla zmian litych.

W badaniu dynamicznym po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego obraz jest taki sam jak w wielofazowej TK: w fazie tętniczej stwierdza się obwodowe, ogniskowe wzmocnienie, o intensywności zbliżonej do aorty, zaś w kolejnych fazach środek kontrastowy penetruje stopniowo centrum zmiany. Jedynie zmiany małe (<1,5 cm) mogą wzmacniać się w całości już w fazie tętniczej. Podobnie jak w TK, nie stwierdza się szybkiego wypłukiwania środka kontrastowego z naczyniaków – wzmocnienie utrzymuje się w fazach późniejszych (Rycina 3).

W badaniu wzmocnionym kontrastem hepatotropowym (faza wątrobowa) naczyniaki nie powinny wykazywać wzmocnienia kontrastowego, z uwagi na brak czynnych hepatocytów, jednak część z nich wzmacnia się w tej fazie badania na skutek wydłużonego gromadzenia kontrastu w kanałach naczyniowych (zwłaszcza w zmianach cechujących się zwolnionym przepływem).

W nietypowych obrazach USG i TK, MR jest najlepszą metodą obrazową pozwalającą trafnie scharakteryzować większość zmian o typie naczyniaka [2,7,9].

Diagnostyka różnicowa

Mięsak naczyniopochodny (Angiosarcoma)

Wzmocnienie kontrastowe niektórych mięsaków naczyniopochodnych może być podobne do naczyniaków. Podobnie

Tabela 2. Charakterystyczne cechy guza w badaniu TK pomocne w rozpoznaniu*.

	Blizna	Torebka	Zwapnienie	Obecność tłuszczu	Unaczynienie	Torbielowaty
Naczyniak	+		+		+	
FNH	+			+		
Guczolak		+		+	+	
HCC włóknisto-beleczkowy	+		+			
HCC	+	+		+	+	+
Cholangiocarcinoma			+			
Przerzuty			+		+	+
Ropień						+
Angiosarcoma					+	
Cystadenoma		+				+
Angiomiolipoma				+		

Wg Baron R.: Liver. Metastases part I: detection and characterization. www.radiologyassistant.nl

do naczyniaków, także mięsaki naczyniopochodne mogą wykazywać silny sygnał w obrazach T2-zależnych. Obraz kliniczny (np. współistnienie przerzutów do płuc, śledziony) sugeruje rozpoznanie angiosarcoma. Stwierdzenie obszarów hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych przemawia za rozpoznaniem mięsaka naczyniopochodnego po przebyłym krwawieniu (około 15% zmian) [3,7–9].

Bogato unaczynione przerzuty

Zmiany te są zazwyczaj mnogie, a ich wzmocnienie kontrastowe w fazach żyły wrotnej i mięsaszowej, przeciwnie do naczyniaków, jest zazwyczaj takie samo lub słabsze niż w mięszu wątroby.

Naczyniaki powinny być różnicowane z innymi hiperwaskularnymi zmianami. Małe HCC oraz inne hiperwaskularne przerzuty mogą upodabniać się do naczyniaków w fazie tętnicznej. Dokładana analiza faz późniejszych oraz obrazu klinicznego pozwala z reguły na postawienie właściwego rozpoznania. Podobnie duże naczyniaki o zróżnicowanej budowie, zawierające włóknistą bliznę centralną muszą być różnicowane z innymi guzami (FNH, HCC- włóknisto-beleczkowy, cholangiocarcinoma), w których również może być widoczna blizna centralna (Tabela 2). W tych przypadkach długie utrzymywanie się we wszystkich późniejszych fazach badania, wzmocnienia kontrastowego przeważającej części guza przemawia za naczyniakiem [3,7–9].

Leczenie

W zdecydowanej większości chorych z naczyniakami wątroby nie wymagają leczenia. W przypadku naczyniaków objawowych, których odsetek nie przekracza 15%, zachodzi konieczność leczenia operacyjnego. Zalecanym postępowaniem są resekcje oszczędzające mięsasz wątroby. W uzasadnionych przypadkach (naczyniaki olbrzymie) wykonuje się hemihepatektomie (nawet poszerzone o dodatkowe segmenty wątroby) [2,7].

Wskazania do leczenia operacyjnego [7]:

- 1. zmiany o średnicy >10 cm,
- 2. objawy kliniczne (ból, gorączka, objawy uciskowe),
- 3. koagulopatia (bardzo rzadko),
- 4. istotne wątpliwości diagnostyczne,
- 5. szybkie powiększanie się naczyniaka,
- 6. ucisk naczyniaka na narządy sąsiednie.

Monitorowanie

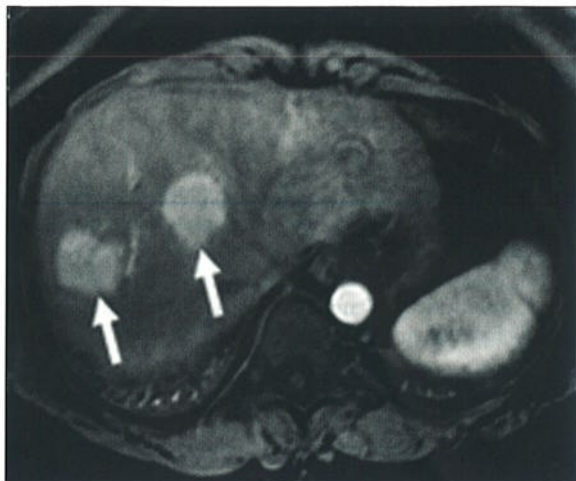
U chorych niewymagających leczenia operacyjnego powinno się okresowo (co 12 miesięcy) wykonywać USG wątroby.

Ogniskowy przerost guzkowy (Ogniskowy Rozrost Guzkowy, Guzkowy Przerost Wątroby, Focal Nodular Hyperplasia, FNH)

Epidemiologia, etiologia i patogeneza

Ogniskowy rozrost guzkowy (FNH) wątroby jest drugim pod względem częstości występowania litym, niezłośliwym guzem wątroby. Sekcyjnie rozpoznawany jest od 0,4% do 3% przypadków. Występuje u 0,3% osób dorosłych. Stwierdzany 6–8 razy częściej u kobiet (częściej także u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą lub długotrwale przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne) niż mężczyzn, zwykle między 20 a 50 rokiem życia. Jest rozpoznawany również u dzieci, u których stanowi 2% wszystkich guzów wątroby. FNH może towarzyszyć naczyniakom wątroby (w 23% przypadków), a także innym malformacjom naczyniowym, guzom mózgu i atrezji żyły wrotnej [2,6,7,10].

Etiologia nie jest do końca wyjaśniona. Według teorii naczyniowej nieprawidłowa tętnica zaopatrująca część wątroby, w wyniku podziału tworzy kształt gwiazdy i powoduje odseparowanie fragmentu mięsasz w postaci guzka, natomiast według teorii rozrostu klonalnego guzek powstaje z jednej pluripotencjalnej komórki progenitorowej, która może się różnicować w hepatocyty lub nabłonek żółciowy. Związek z przyjmowaniem steroidowych hormonów anabolicznych



Rycina 4. TK – wieloogniskowy przerost guzkowy (FNH).

nie jest jasny. W odróżnieniu od gruczolaka, środki antykoncepcyjne nie są czynnikiem etiologicznym FNH, jednak ich stosowanie jak i ciąża mogą powodować powiększanie się zmiany [2,7,10].

FNH nie podlega przemianie złośliwej. Większość zmian (około 85%) jest mniejsza od 5 cm (średni wymiar wynosi 3 cm). W około 80% zmiana jest pojedyncza, przeważnie zlokalizowana w prawym płacie, w 12% podwójna, a w 7% stwierdza się mnogie ogniska (Rycina 4).

W badaniu histopatologicznym są to żółte lub jasnobrązowe twory guzowate, nie posiadające torebki, utworzone przez hiperplastyczne hepatocyty („ogniskowa marskość”), oddzielone od pozostałego mięszu, skupione wokół położonej centralnie blizny łącznotkankowej. W bliznie przebiega stosunkowo duża tętnica zaopatrująca, która bywa widoczna również poza guzkiem. Od blizny odchodzą promieniste przegrody włókniste. FNH zazwyczaj nie zawiera gałęzi żyły wrotnej ani większych przewodów żółciowych.

Rzadkie odmiany FNH nie posiadające łącznotkankowej blizny trudno jest odróżnić od guzków regeneracyjnych oraz gruczolaków [2,7,10].

Rozpoznanie

Obraz kliniczny

FNH na ogół nie powoduje żadnych objawów; najczęściej jest wykrywany przypadkowo w USG. Wyjątkowo osiąga takie rozmiary, że można go wyczuć przez powłoki. Ból brzucha występuje rzadko, niekiedy wywołany śródściennym krwawieniem. W dużych, dobrze unaczynionych guzach może być słyszalny przez powłoki szmer naczyniowy. Bardzo rzadko mnogie guzy mogą powodować nadciśnienie wrotne. W przeciwieństwie do gruczolaka, pęknięcie oraz krwawienie FNH jest rzadkością [2,7,10].

Rozpoznanie ustala się na podstawie badań obrazowych.

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest po usunięciu zmiany i wykonaniu badania histologicznego. Biopsja cienkoigłowa nie jest zalecana ze względu na niebezpieczeństwo krwawienia [2,7,10].



Rycina 5. USG-FNH z niewielką blizną centralną.



Rycina 6. USG-Doppler-FNH. Typowe unaczynienie zmiany.

FNH nie powoduje odchyień w wynikach badań laboratoryjnych. Poziom alfafetoproteiny (AFP) jest prawidłowy [2,7].

Obraz radiologiczny

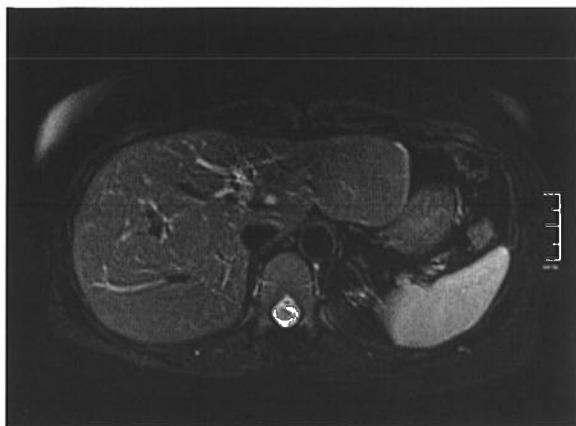
USG

Ogniskowy przerost guzkowy to zmiana najczęściej pojedyncza, średnicy poniżej 50 mm. Nie występuje wyraźna torebka ani ogniska krwawień czy martwicy ze względu na zadowalający stopień ukrwienia guza, nie notuje się także zwapnień.

Zmiany są zazwyczaj izoechogeniczne, rzadziej hipo- lub hiperechogeniczne. W wykrywaniu zmian izoechogenicznych pomocne bywa przemieszczenie naczyń przebiegających w ich bezpośrednim sąsiedztwie. Blizna centralna jest widoczna jedynie w około 20–30% przypadków jako struktura hipo- lub hiperechogeniczna. USG dopplerowskie pozwala uwidocznienie naczyń w obrębie blizny [7,8].

Najbardziej typową cechą, widoczną w USG w 80% przypadków, jest położona w bliznie centralnej tętnica zaopatrująca z rozchodzącymi się od niej promieniste naczyniami, biegnącymi w przegrodach łącznotkankowych. Tworzy to obraz tzw. „koła ze szprychami” (Ryciny 5, 6).

Przy uwidocznieniu typowego układu naczyń USG pozwala na postawienie jednoznacznego rozpoznania, dla potwierdzenia wymaga wykonania badania o wyższej referencyjności TK lub/i MR [7–10].



Rycina 7. MR-FNH lewego płata wątroby. W obrazach T2-zależnych widoczna hiperintensywna blizna.

TK

W badaniu bez wzmocnienia kontrastowego FNH jest izo- lub, rzadziej, hipodensyjny. W fazie tętnicznej zmiana ulega jednorodnemu (z wyjątkiem blizny centralnej, o ile jest widoczna), przejściowemu wzmocnieniu kontrastowemu. W fazach późniejszych (żyły wrotnej, miąższowej) staje się izodensyjna lub prawie izodensyjna w stosunku do mięszu wątroby. Blizna centralna uwidacznia się w około 35–70% przypadków (częściej w większych zmianach). W fazie tętnicznej blizna nie wzmacnia się. Niekiedy, widoczne są jedynie drobne, punktowe obszary wzmocnienia w bliznie, odpowiadające tętnicom. W fazach późniejszych blizna ulega wzmocnieniu kontrastowemu, co jest związane z obecnością tkanki łącznej [7,9,10].

MR

Zarówno w obrazach T1, jak i T2-zależnych FNH cechuje się sygnałem zbliżonym do mięszu wątroby (jest izo- lub nieco hipointensyjny T1W i izo- lub nieco hiperintensyjny w T2W). Jedynie blizna centralna (widoczna w ponad 50%) jest wyraźnie hiperintensywna w obrazach T2-zależnych (Rycina 7).

W badaniu dynamicznym obraz jest zbliżony do TK: w fazie tętnicznej zmiana ulega silnemu, jednorodnemu (z wyjątkiem blizny centralnej) przejściowemu wzmocnieniu kontrastowemu. FNH zazwyczaj staje się izointensyjny w fazie żyły wrotnej lub miąższowej. Blizna centralna, przeciwnie do pozostałej części guza, wzmacnia się dopiero w późniejszych fazach [7,9].

W badaniu z zastosowaniem kontrastu hepatotropowego, zawierający czynne hepatocyty FNH, ulega wzmocnieniu kontrastowemu w fazie wątrobowej. Przeciwnie do gruczolaka wzmocnienie w tej fazie nie zależy od rodzaju użytego środka kontrastowego (Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA, Mn-DPDP). Wzmocnieniu nie ulega natomiast, utworzona z tkanki łącznej, blizna centralna [7].

Diagnostyka różnicowa

Blizna centralna, uznawana za cechę typową dla FNH, w około 50% przypadków nie jest widoczna w badaniach obrazowych. Z drugiej strony nie jest ona swoista dla tej zmiany, gdyż obserwuje się ją niekiedy również w guzach innego typu (m.in. w: HCC, HCC typu włókniasto-błazkowy, wewnątrzwątrobowy cholangiocarcinoma oraz naczyńskiak) [3]

(Tabela 2) – jest ona wtedy zazwyczaj hipointensyjna w obrazach T2-zależnych. Najwyższą swoistością w rozpoznaniu FNH cechuje się badanie MR.

Gruczolak

Gruczolaki są przeważnie większe od FNH. Są to łagodne, dobrze unaczynione guzy, ulegające często niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Przeciwnie do FNH, nie wzmacniają się w fazie wątrobowej po podaniu Gd-BOPTA. Najtrudniej odróżnić małe gruczolaki, mogące imitować FNH w badaniach obrazowych [7,9,10].

HCC

Obraz małego HCC w badaniach obrazowych może być podobny do FNH. W różnicowaniu pomocny jest obraz kliniczny. Za rozpoznaniem HCC przemawiają: marskość wątroby, podwyższony poziom α -fetoproteiny, płeć męska, wiek powyżej 50 roku życia oraz wypłukiwanie kontrastu w późnych fazach badania („wash out”). Z kolei, rozpoznanie FNH jest bardziej prawdopodobne w przypadku kobiety poniżej 50 roku życia, z niezmienionym mięszem wątroby [3,7].

Bogato unaczynione przerzuty

Zmiany te mogą wykazywać podobne, jak FNH, przejściowe wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej w badaniach TK i MR. W różnicowaniu pomocna bywa ocena sygnału przerzutów w obrazach T2-zależnych – jest on silniejszy niż w FNH [7].

Leczenie

Małe zmiany położone w głębi mięszu nie wymagają leczenia. Wskazana jest okresowa kontrola USG. Duże zmiany, powodujące objawy kliniczne powinny być usunięte chirurgicznie. Preferowane są ograniczone resekcje wątroby, tj. segmentektomie, bisegmentektomie lub resekcje nieanatomiczne. Rzadziej wykonywane są rozległe resekcje wątroby [2,7,10].

Wskazania do operacji:

1. krwotok z guza do jamy otrzewnej lub niekiedy do guza (jeżeli możliwe – resekcja wątroby, częściej doraźnie tamponada serwetami i reoperacja),
2. wątpliwości diagnostyczne, zwłaszcza podejrzenie nowotworu złośliwego,
3. planowana w przyszłości ciąża (wskazanie względne),
4. zmiana >10 cm,
5. powiększanie się guza po zaprzestaniu przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Gruczolak (Hepatocellular Adenoma, HCA)

Epidemiologia, etiologia i patogenez

Gruczolaki wątroby powstają w prawidłowej wątrobie u 30–40 kobiet/milion w wieku 15–45 lat przyjmujących długotrwale doustne środki antykoncepcyjne i u około 1 kobiety na milion, z grupy nie stosujących tych leków (dla preparatów zawierających małe dawki estrogenów ryzyko prawdopodobnie jest mniejsze). Po ich odstawieniu zmiany mogą się zmniejszyć. Co do tego czy ciąża również zwiększa ryzyko powstania oraz powiększanie się istniejących już gruczolaków zdania są podzielone. Gruczolaki rzadko opisywane są również u mężczyzn przyjmujących leki anaboliczne i preparaty androgenowe [2,7,10,11].

Niektóre choroby metaboliczne, takie jak cukrzyca typu I, galaktozemia i choroba spichrzeniowa glikogenu typu I również sprzyjają rozwojowi gruczolaków.

Zmiany te są często guzami niejednorodnymi (>5 cm), ze zmianami degeneracyjnymi (martwica, krwawienie do guza). Pęknięcie zmiany podtorebkowej może być przyczyną krwotoku do jamy otrzewnej. Rzadsze, mniejsze gruczolaki mają zazwyczaj jednorodną strukturę. Gruczolak wątrobowokomórkowy może ulegać przemianom złośliwej. Odstawienie leków hormonalnych zmniejsza ale nie likwiduje ryzyka przemiany w HCC [2,7,10,11].

HCA najczęściej rozwija się w prawym płacie, pod torebką wątroby (75%). Same guzy zazwyczaj nie posiadają torebki, otacza je jedynie tzw. torebka rzekoma, uformowana przez uciśnięty miąższ wątroby.

Zmiany są mnogie w około 20% przypadków. Obecność wielu (powyżej 10) gruczolaków określamy terminem gruczolakowatości (adenomatosis). Zazwyczaj towarzyszy ona przyjmowaniu sterydów anabolicznych lub chorobie spichrzeniowej. Ryzyko rozwoju HCC zwiększa się w tej grupie chorych. Obraz poszczególnych zmian w gruczolakowatości przypomina obraz pojedynczych gruczolaków [2,7,10,11].

Nakłucie gruczolaka w celu pobrania materiału do badania histopatologicznego jest obarczone ryzykiem krwawienia. Skuteczność biopsji cienkoigłowej w rozpoznaniu gruczolaka znacząco ustępuje biopsji gruboigłowej. W badaniu histopatologicznym gruczolaki są guzami składającymi się z morfologicznie prawidłowych hepatocytów. Nierzadko zawierają zwiększoną ilość tłuszczu, glikogenu lub obszary krwotoczne. Należy pamiętać, że histologiczne odróżnienie gruczolaka od dobrze zróżnicowanego HCC może być bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe [2,7].

Rozpoznanie

Obraz kliniczny

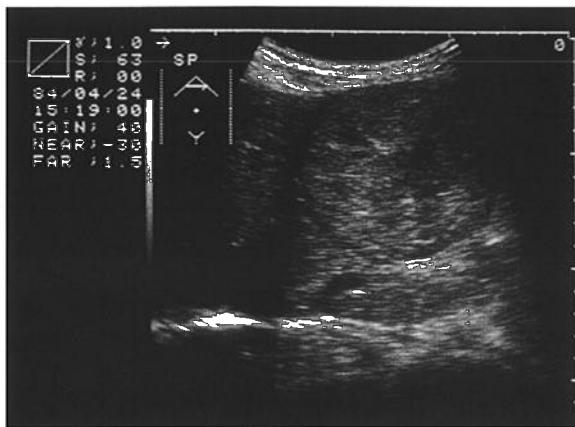
Z objawów klinicznych, najczęściej stwierdza się ból w nadbrzuszu po stronie prawej, związany z pęknięciem gruczołka lub krwotokiem. Przeważnie jednak przebieg jest bezobjawowy i są one wykrywane przypadkowo.

Jeśli gruczolak jest bardzo duży, to wyczuwa się guz pod prawym łukiem żebrowym. Pierwszym objawem choroby może być krwawienie do jamy otrzewnej wskutek samoistnego pęknięcia guza [2,7,10,11].

Powikłania [2,7,10]:

1. samoistne pęknięcie i krwotok z guza (wg niektórych autorów nawet u 25% chorych),
2. przemiana złośliwa w HCC w materiale ponad 1600 chorych wystąpiła w 4,2% wszystkich przypadków i w 4,5% usuniętych gruczolaków. Inni autorzy uważają, że ryzyko jest większe, podając odsetek wynoszący 10%. Jej ryzyko jest większe w guzach o wymiarach przekraczających 5–8 cm.

Wstępne rozpoznanie ustala się na podstawie badań obrazowych. Rozpoznanie ostateczne jest możliwe niekiedy dopiero po wycięciu guza i wykonaniu badania histologicznego. Biopsja cienkoigłowa nie jest zalecana.



Rycina 8. USG – gruczolak wątroby (HCA).



Rycina 9. MR – gruczolak 6 segmentu wątroby. Niejednorodne wzmocnienie w fazie tętniczej.

Obraz radiologiczny

USG

Cechy USG gruczolaka są niecharakterystyczne. Guz jest najczęściej pojedynczy (80% przypadków), wyraźnie odgraniczony od wątroby, zlokalizowany najczęściej podtorebkowo. Echogeniczność zmiany jest różna co utrudnia rozpoznanie, często hipoechogenna w niewielkich guzach. W świetle notuje się przestrzenie płynowe, po przebytym krwawieniu, często widoczne są duże zwapnienia. W badaniu dopplerowskim widoczny jest przepływ krwi w zlokalizowanych głównie podtorebkowo naczyń. Często jest obniżenie współczynnika pulsacyjności PI. Torebka guza może być widoczna w badaniu, a okolice tkanki są uciśnięte i modelowane [7,8] (Rycina 8).

TK

W TK bez wzmocnienia kontrastowego obserwuje się guzy izo- lub hipodensyjne, czasami z obszarami hiperdensyjnymi (krwotok), bardzo rzadko o gęstości typowej dla tłuszczu. W badaniu dynamicznym zmiany wykazują bogate unaczynienie, z wczesnym, często niejednorodnym, wzmocnieniem w fazie tętnicznej. W niektórych przypadkach uwidacznia się torebka (rzekoma) otaczająca zmianę [7,9,10].

MR

W obrazach T1-zależnych gruczolaki są izo- lub hiperintensywne, często niejednorodne. Stwierdzenie podwyższonego sygnału przemawia za przebytym krwotokiem lub obecnością tłuszczu. W 1/3 guzów widoczna jest hipointensywna torrebka (rzekoma) (Rycina 9).

W obrazach T2-zależnych guzy są hiperintensywne i niejednorodne. Obszary martwicy w guzie cechuje silny sygnał. W około 1/3 przypadków stwierdza się hipointensywną włóknistą torebkę rzekomą.

W badaniu dynamicznym obserwuje się, podobnie jak w TK, wczesne, często niejednorodne wzmocnienie w fazie tętnicznej.

Według niektórych autorów, po podaniu kontrastu hepatotropowego Gd-BOPTA ogromna większość gruczolaków (przeciwieństwo do FNH) nie wykazuje wzmocnienia kontrastowego. Dzieje się tak pomimo wciąż czynnego mechanizmu wychwytu Gd-BOPTA przez hepatocyty, który opiera się na ATP-zależnym organicznym anionie transportującym – cMOAT, znajdującym się w ich błonie komórkowej. Brak wzmocnienia jest prawdopodobnie wynikiem braku przewodów żółciowych w gruczolakach. Odmienne zachowuje się, gromadzący się w gruczolakach, Mn-DPDP. Wzmocnienie związane jest z wczesną dysocjacją Mn-DPDP w osoczu i nieswoistym transportem jonów manganu (Mn^{++}) przez kanały jonowe obecne w tych guzach [7,9,10].

Diagnostyka różnicowa

HCA nie ma swego obrazu w badaniach obrazowych, jednak rozpoznanie gruczolaka powinno być brane pod uwagę w przypadku wykrycia dobrze unaczynionego, niejednorodnego guza, u młodej kobiety przyjmującej doustne środki antykoncepcyjne. Małe gruczolaki (<5 cm) są często zmianami jednorodnymi, imitującymi FNH. Większe gruczolaki (>5 cm) są natomiast niejednorodne i przypominają HCC [7,10].

Ogniskowy przerost guzkowy (FNH)

Za rozpoznaniem FNH przemawiają mniejsze wymiary guza (<5 cm), jednorodna struktura i wzmocnienie kontrastowe oraz wzmocnienie w fazie wątrobowej w badaniu MR z użyciem GD-BOPTA [7,9].

Rak wątrobowo komórkowy (HCC)

Obraz HCA i HCC w badaniach obrazowych może być identyczny. Często pomocny bywa obraz kliniczny – guz wykryty

u młodej kobiety, bez współistniejącej choroby miększego wątroby, przyjmującej doustne środki antykoncepcyjne jest częściej gruczolakiem, niż zmianą w wątrobie marskiej – HCC. Również wysoki poziom AFP, naciekanie naczyń i obecności przerzutów przemawiają za rozpoznaniem HCC.

Postać włóknisto-błazkowa HCC

Większość guzów jest duża, niejednorodna i posiada bliźnię centralną, która jest hipointensywna w obrazach T2-zależnych [7,9].

Bogato unaczynione przerzuty

Zmiany są najczęściej mnogie. Obecność pierwotnego nowotworu pozawątrobowego przemawia za rozpoznaniem przerzutów. W MR bogato unaczynione przerzuty są zazwyczaj dość silnie hiperintensywne w obrazach T2-zależnych [7].

Leczenie

HCA jest zmianą łagodną, jednak z uwagi na możliwość krwotoku, pęknięcia lub przemiany w HCC, guzy przekraczające średnicę 5 cm, położone pod torebkowo oraz w przypadku diagnostycznych wątpliwości powinny być usunięte.

Leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Zakres planowanej operacji powinien uwzględniać wielkość i umiejscowienie zmiany, ale należy dążyć do resekcji anatomicznych [2,7,10,11].

Nowe badania potwierdzają istnienie immunohistochemicznych markerów (glutaminowa synteaza – GS, β -catenin), których obecność potwierdza mutacje genowe w guzie, sprzyjające przemianie nowotworowej. Pozwoli to w przyszłości na kwalifikację do operacji tych chorych, u których stwierdzona zostanie większa aktywność wspomnianych markerów [7,10,11].

W mniejszych guzach stosuje się leczenie zachowawcze oparte na przerwaniu terapii hormonalnej oraz okresowej kontroli z zastosowaniem badań obrazowych.

Piśmiennictwo:

1. Wittekind C, Tannapfel A: Tumoren der Leber. W: Denk H, Dienes HP, Dulmann J i wsp. (red.), Pathologie der Leber und der Gallenwege 2000. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
2. Dancyngier H: Primary Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. W: Dancyngier H (red.), Clinical Hepatology 2010, Springer, Heidelberg, Dordrecht, London, New York, 2010; 1271–305
3. Ciewszanowski: Guzy Złoteli. W: Gołębiowski M, Małkowski P, Zieniewicz K (red.), Diagnostyka PZWL, Warszawa, 2010
4. Małkowski P i wsp.: Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym. Gastroenterologia Polska, 2009; 16(4): 333–38
5. Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński: Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego. MSR Hepatologia, 2009; 9: 27–33
6. Patkowski W, Frączek M: Nowotwory wątroby i dróg żółciowych. W: Frączek M (red.), Podstawy diagnostyki i terapii nowotworów. Alfa-medica press, 2008; 186–95
7. Cieszanowski A: Guzy łagodne. W: Gołębiowski M, Małkowski P, Zieniewicz K (red.), Diagnostyka PZWL, Warszawa, 2010
8. Dietrich FC: Ultrasonography. W: Dancyngier H (red.), Clinical Hepatology, Springer, Heidelberg, Dordrecht, London, New York, 2010; 359–404
9. Erturk SM, Cay E, Ros PR: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. W: Dancyngier H (red.), Clinical Hepatology, Springer, Heidelberg, Dordrecht, London, New York, 2010; 405–36
10. Belghiti J: Focal Nodular Hyperplasia & Hepatocellular Adenoma. EASL Postgraduate Course: Liver Tumors. EASL 44th Annual Meeting Copenhagen, Denmark, 2009; 59–63
11. Stoot JAMB, Coelen RJS, de Jong MC, Dejong CHC: Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma casus. HPB, 2010; 12: 509–22

Problemy diagnostyczne w rozpoznawaniu HCC u pacjentów z marskością wątroby

Diagnostic problems in HCC diagnosis with patients with liver cirrhosis

Monika Pazgan-Simon, Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Primary liver cancer (HCC) is the fifth most commonly recognizable cancer in the world. Its progression tends to be very rapid, therefore, considering subtle clinical manifestations, it makes the early diagnosis difficult. Cirrhosis of the liver, regardless of etiology is the most significant risk factor for the HCC development among Polish patients. Patients presenting this kind of pathology should have effective screening performed using the most up to date technology available, because as we know the earlier stages of the disease are manageable and have remarkably better susceptibility to treatment. Earlier diagnosis consequently leads to the improvement of the overall result of treatment. In this review we focus on assessment of widely recognized, traditional, and introduced diagnostic techniques and algorithms with high sensitivity and specificity values.

Słowa kluczowe: liver cirrhosis • HCC • czynniki ryzyka rozwoju HCC

Key words: liver cirrhosis • HCC • risk factors for HCC

Adres do korespondencji: Monika Pazgan-Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@gmail.com

Wstęp

W ciągu ostatniej dekady istotnie poprawiła się przeżywalność i jakość życia pacjentów z marskością wątroby. Równocześnie zarówno w Stanach Zjednoczonych Ameryki Pół. oraz w krajach Europy Zachodniej i Środkowo-Wschodniej, w tym Polsce, wzrosła liczba pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowo-komórkowego (HCC). Jest to zrozumiałe jeśli traktujemy marskość, i to niezależnie od etiologii, jak najważniejszy uznany czynnik rozwoju HCC. Bowiem postęp farmakoterapii, jak i endoskopowych metod zabiegowych istotnie wpłynął na wydłużenie przeżycia pacjentów z marskością wątroby. Natomiast obserwowany w ostatnim dwudziestolecu postęp w technikach diagnostycznych, wprowadzenie nowych metod leczenia chirurgicznego, jak i wprowadzenie terapii systemowej leczenia HCC (sorafenib) jak do tej pory nie wpłynęły w sposób istotny na wydłużenie okresu życia pacjentów z HCC (5 letnie przeżycie <12%). Wydaje się, że może się to wiązać z bardzo późnym rozpoznaniem tej choroby nowotworowej wątroby, która przynajmniej na początkowych etapach swojego rozwoju i progresji przebiega najczęściej bezobjawowo.

W przypadku raka pierwotnego wątroby znane są stany predisponujące do jego wystąpienia (Tabela 1) [1]. W Polsce

HCC występuje najczęściej u pacjentów z pozapalną marskością wątroby na tle zakażeń wirusami hepatotropowymi HCV, HBV. W Japonii 32,5% rozpoznań nowotworu pierwotnego wątroby dotyczy zmian mniejszych niż 2 cm. Diagnoza w tak wczesnym stadium istotnie zwiększa szanse na skuteczną terapię i przedłużenie czasu przeżycia, jednak często zmiana poniżej 2 cm nie prezentuje wszystkich cech pozwalających na jednoznaczne postawienie rozpoznania. U pacjentów z marskością typowo wykrywa się szereg zmian ogniskowych, które mogą być zarówno zmianami regeneracyjnymi, jak i nowotworowymi, ale niekoniecznie nowotworami złośliwymi. W artykule staraliśmy się przedstawić trudności diagnostyczne związane z pierwotnym rakiem wątroby.

Kancerogeneza

Proces powstawania HCC ma charakter niezmiernie złożony. Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV uważany jest za silny karcynogen), czasem z koinfekcją HDV, czy wirusem typu C zapalenia wątroby (HCV jest słabym karcynogenem), różnorodne zaburzenia metaboliczne, narażenie na czynniki toksyczne (zasadniczo tylko narażenie przewlekłe), działanie czynników środowiskowych może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia wątroby, co skutkuje uruchomieniem

Tabela 1. Znane czynniki wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu pierwotnego wątroby(HCC) [Schirmacher P, Hepatol Intl, 2010; 4(1): S45–S47].

Uznane czynniki ryzyka
Marskość wątroby bez względu na etiologię (pozapalna! >poalkoholowa >autoimmunologiczna, >inne)
Wirusowe zapalenie wątroby B (ok. 50%) ryzyko ×100
Przewlekła koinfekcja HBV/HDV
Pacjenci z HBeAg dodatnim mężczyźni pochodzenia azjatyckiego >40 lat
Pacjentki z HBeAg dodatnim pochodzenia azjatyckiego > 50 r.ż
Pacjenci z HBeAg dodatnim pochodzenia afroamerykańskiego > 20 r.ż.
Wirusowe zapalenia wątroby C (ok.20% -zasadniczo w wątrobie marskiej) ryzyko ×20
Przewlekła koinfekcje HBV/HDV, HBV/HCV, z koinfekcją HIV i niedoborem odporności
Schistosomoza i zarażenie Clonorchis sinensis (głównie CCC ew. HCC/CCC)
Choroby metaboliczne: (niedobór alpha-1AT, hemochromatoza, wrodzona tyrozynergia)
Niealkoholowe stłuszczenie wątroby(zespół metaboliczny)
Pacjenci z AIH
Karcynogeny: aflatoksyna B1, thorotrast, „żółcień maślana”,
Leki: hormony anaboliczne,estrogeny, metyldopa, metotreksat
Prawdopodobne czynniki ryzyka
Alkohol (1500 g rocznie) ×24↑ (w porównaniu z pacjentami bez marskości)
Nikotynizm (20 paczek rocznie) ×64↑ (w porównaniu z pacjentami bez marskości)
Uwaga: Ryzyko wzrasta przy kumulacji czynników ryzyka i kofaktorów np. marskość + HBV (ryzyko ×1000)

mechanizmów apoptozy, śmierci komórki oraz regeneracji miększu i przebudowy w kierunku marskości. U >90% pacjentów z HCC zakażonych HBV lub HCV stwierdza się obecność induktorów/ kofaktorów karcinogenezy takich jak: marskość, alkoholizm, narażenie na aflatoksyny (B1), współistnienie "non-alcoholic steatohepatitis", wrodzone zaburzenia metaboliczne (Fe, alfa1AT i inne) . Niezależnie od czynnika sprawczego i kofaktorów podstawowy czynnik predysponujący do HCC to: **przewlekły proces martwiczo-zapalny** prowadzący do potencjalnie proonkogennych zmian w wyniku:

1. nasilonego „obrotu” komórkowego, co wiąże się z intensywnym mnożeniem się genomu i wzrostem częstości mutacji (narastanie liczby błędów!),
2. indukcji określonych dróg sygnałowych o znaczeniu proonkogenym (NFkB, Il-6),
3. zmian cytoangioarchitektoniki promującej proliferację hepatocytów (np. w FNH),
4. nasileniem ilościowych i jakościowych zmian w ECM a w konsekwencji zmian w przekazywaniu sygnałów między ECM a hepatocytami (np. poprzez receptory integrynowe). Procesy te mają charakter dynamiczny, a w przypadku marskości wątroby możemy mieć do czynienia równocześnie ze zmianami o różnym charakterze. W przewlekłej chorobie wątrobie można więc zaobserwować guzki regeneracyjne, progresję do guzków dysplastycznych i w końcu HCC. Rozpoznanie czy powstały guzek ma charakter RG, DG czy HCC wymaga dużej czujności klinicznej, doświadczenia i wykonania panelu badań laboratoryjnych, histologicznych i wizualizujących.

Badanie kliniczne

W przypadku wizyty pacjenta z stanami chorobowymi predysponującymi do rozwoju HCC, podobnie jak i w innych

przypadkach chorobowych, istotny jest dokładnie zebrany wywiad. U wielu pacjentów, szczególnie z marskością, HCC wykrywa się przypadkowo, gdyż pacjenci ci zwykle nie zgłaszają istotnych nowych dolegliwości chorobowych [2]. Część pacjentów (szczególnie w zaawansowanych stadiach HCC) zgłasza jednak znaczne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, wydolności fizycznej, co często znajduje odzwierciedlenie w wyższej punktacji w skali CHILD-PUGH czy MELD i może to wynikać z pogorszenia funkcji wątroby w przebiegu marskości, ale może być sygnałem nowotworzenia w wątrobie. U części pacjentów istnieje problem alkoholowy (czasem głęboko skrywany), który pogarsza rokowanie. W postaci zaawansowanej HCC zwykle występują poboлевания nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej, utrata wagi ciała, rzadko objawy ostrego brzucha (gdy guz pęknie). Szczególny niepokój hepatologa klinicysty prowadzącego pacjenta z marskością wątroby niezależnie od etiologii czy przewlekłe zakażonego HBV musi budzić pojawienie się niczym nie uzasadnionej hypoglikemii, policytemia, hypercholesterolemii, czy feminizacji (u mężczyzn).

Badanie przesiewowe

Uważa się, że pacjenci ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowo-komórkowego powinni podlegać badaniom przesiewowym obejmującym badanie ultrasonograficzne wątroby oraz stężenie AFP co 6 (Europejskie, Brytyjskie, Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne) – 12 miesięcy (Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą). Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem rozwoju HCC, obciążeni wywiadem rodzinnym w kierunku HCC powinni być badani co 3–6-miesięcy. W przypadku pojawienia zmian ogniskowych mniejszych niż 1–2 cm lub o niejasnym charakterze wskazane jest

powtórzenie badań co 3 miesiące – co związane jest z czasem podwajania się masy guza (1–20 miesięcy, średnio 4 miesiące).

Szczególnie liczna grupę w naszej populacji stanowią pacjenci z przewlekłym procesem zapalnym wątroby, lub marskością wątroby, często leczeni przeciwwirusowo. U pacjentów z marskością wątroby zakażonych HCV leczonych interferonem i rybawiryną, mimo przeciwnowotworowej aktywności interferonu, nigdy nie należy zapominać o systematycznym wykonywaniu badań przesiewowych, gdyż w części przypadków możemy wykryć rozwijający się proces nowotworowy. Podobnie jest w przypadku marskości wątroby czy przewlekłego zapalenia wątroby typu B leczonych interferonem czy analogami nukleozydowymi i nukleotydowymi [3].

Pytaniem otwartym pozostaje częstość badań kontrolnych pacjentów z zespołem metabolicznym i niealkoholowym tłuszczeniem wątroby przebiegającym niezależnie lub w powiązaniu z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby. Z uwagi na pojedyncze doniesienia o zwiększonym ryzyku nowotworzenia w tej grupie oraz na obserwowane zmiany populacyjne w zakresie wzrostu BMI wydaje się, że badania przesiewowe w kierunku HCC należy wykonywać także w tej grupie pacjentów.

Biochemiczne markery HCC

Alfafetoproteina – AFP

Stężenie AFP powyżej 350–400 ug/L uważane jest za graniczne przy rozpoznaniu pierwotnego raka wątroby. Jednak czułość i specyficzność tego badania wynosi odpowiednio jedynie 65% i 96%. Badania wskazują, że w przypadku zmian nowotworowych mniejszych niż 3 cm czułość spada do 25%; ponadto aż 80% zmian w początkowym stadium może przebiegać z prawidłowym stężeniem AFP. Równocześnie w 35,6% przypadków marskości wątroby bez uchwytanych zmian ogniskowych, oraz w trakcie kolejnych zaostrzeń procesu zapalno-martwiczego stwierdzamy podwyższone stężenie AFP. Dlatego według większości ekspertów badanie stężenia AFP nie jest zalecane w diagnostyce przesiewowej HCC; wydaje się, że bardziej wartościowym w tym względzie jest tylko AFP-L3. Niemniej, niezależnie od wartości bezwzględnych, postępujący wzrost wartości stężeń AFP uzasadnia celowość pilnego wykonania badań wizualizujących (USG, CEUS, KT, NMR) wątroby. AFP-L3 jest izoformą alfa fetoproteiny charakteryzującą się wyższą czułością – do 95% w diagnostyce raka wątroby. Wykazano, że ten biomarker umożliwia rozpoznanie raka wątroby u pacjentów z marskością, nawet przed uwiódzeniem zmiany technikami obrazowymi [4].

Des-gamma karboksyprotrombina (DCP)

Czynnik ten charakteryzuje się wysoką czułością 53–89%, specyficznością 86–99% i dokładnością diagnostyczną 59–84%. Ten biomarker oznaczany w surowicy krwi polecany jest obok AFP-L3 do profilaktyki przesiewowej HCC. Jednak wydaje się, że najdokładniejszym badaniem przesiewowym byłoby równoczesne badanie 3 biomarkerów: AFP, DCP i GPC3, co jednak istotnie zwiększa koszty tak prowadzonych badań przesiewowych.

Badania obrazowe

Celem badań obrazowych jest jak najwcześniejsze wykrycie zmiany ogniskowej i ocena jej charakteru. Zgodnie

z obowiązującym kryteriami za wczesną postać raka wątrobowo-komórkowego uważa się zmiany < niż 2 cm. Spośród aktualnie dostępnych w praktyce klinicznej badań obrazowych w diagnostyce HCC przydatne są badanie: USG, USG "power-doppler", USG z kontrastem (CEUS), arteriografia, TK (badanie z kontrastem) TK spiralne, NMR (badanie z kontrastem). Najbardziej dostępnym, bezinwazyjnym i najtańszym badaniem jest niewątpliwie USG jamy brzusznej. Czułość tego badania wynosi 65–80%, a specyficzność 90% (niestety w przypadku guzów wczesnych tylko ok. 30%). W grupie pacjentów z marskością wątroby bardzo często równocześnie mamy do czynienia ze zmianami ogniskowymi o różnicowanym charakterze: zmiany zarówno regeneracyjne, jak i nowotworowe. Badaniem istotnie ułatwiającym diagnostykę różnicową niewątpliwie jest ultrasonografia z kontrastem (CEUS), która umożliwia ocenę unaczynienia zmian w trakcie badania [5]. W USA badanie to jest zalecane co 3–6 miesięcy dla kontroli bardzo małych zmian <1 cm; również w przypadku zmian guzkowych – 1–2 cm CEUS odgrywa istotną rolę w ocenie charakteru zmian. Dla potwierdzenia charakteru zmian ogniskowych wątrobie wysoce przydatne są: tomografia komputerowa z kontrastem (w przypadku guzów wczesnych czułość ok. 50%) [6], tomografia komputerowa techniką spiralną, a najlepiej rezonans magnetyczny z kontrastem (w przypadku guzów czułość ok. 70%) [7]. Typowe zmiany charakteryzują się nadmiernym unaczynieniem w fazie tętnicznej i szybkim wypłukiwaniem kontrastu w fazie żyłnej. Rozwój techniki wykonania rezonansu mechanicznego oraz zastosowanie środków kontrastowych coraz lepiej penetrujących do odpowiednich narządów i tkanek umożliwia nie tylko trafne różnicowanie zmian przednowotworowych i nowotworowych, ale co ważniejsze również dostarcza informacji o zmianie charakteru sygnału w marskiej wątrobie, na granicy czy nawet przed pojawieniem zmian ogniskowych. Tomografia komputerowa z kontrastem jest uważana za możliwą technikę skринingową u niektórych pacjentów, np. z otyłością. Jest techniką droższą i niestety narażającą pacjenta na dużą dawkę promieni RTG. Wg aktualnych standardów rozpoznanie HCC uważa się za prawie jednoznaczne jeśli: w 2 badaniach wizualizujących stwierdza się guz wątroby nadmiernie unaczyniony w fazie tętnicznej; lub w 1 badaniu wizualizującym stwierdza się guz nadmiernie unaczyniony a wartości AFP przekraczają 400 ng/ml.

Prognostyczne Markery Genomowe

Pojawiają się też doniesienia i odniesienia grup eksperckich w sprawie prognostycznych markerów genomowych, z których kilka otrzymało już rekomendacje REMARK (Tabela 2) [8]. Niewykluczone, że w przyszłości badania miRNA zrewolucjonizują diagnostykę i prowadzenie pacjentów również z HCC.

Biopsja wątroby

Badaniem jednoznacznie potwierdzającym rozpoznanie jest badanie histopatologiczne biopsji wątroby, jednak dopiero zmiany wielkości 2 cm udaje się potwierdzić w 95%. W 85–95% badanych biopsji z HCC stwierdza się obecność swoistych biomarkerów glicpian-3, LYVE-1, survivin co ułatwia i przyspiesza postawienie diagnozy. Niemniej potwierdzenie histologiczne rozpoznania jest często utrudnione przez niejednoznaczne wyniki biopsji lub wykonanie biopsji niemożliwe u chorych z przeciwwskazaniami do nakłucia. Należy też pamiętać, że u pacjentów z marskością wykonanie biopsji wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem

Tabela 2. Prognostyczne markery genomowe zaaprobowane przez REMARK.

Zmiany molekularne zmiany w mRNA	Znaczenie kliniczne	Rok zgłoszenia	Główni autorzy (liczba badanych)
Poor survival signature	Marker krótkiego przeżycia	2008	Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M i wsp. (307 pacjentów)
EpCAM signature	Marker krótkiego przeżycia	2008	Yamashita T, Forgues M, Wang W i wsp. (40/238)
Venous metastases signature	Przerzuty żylne	2006	Budhu A, Forgues M, Ye Q i wsp.
Class A i/lub hematoblast signature	Marker krótkiego przeżycia	2006	Lee JS, Heo J, Libbrecht L i wsp. (61 ludzkie/30 mysie)
Down- regulation miR-26a	Marker krótkiego przeżycia	2009	Ji J, Shi J, Budhu A i wsp. (241)
20-miRNA signature	Przerzuty żylne, przeżycie całościowe	2008	Budhu A, Jia HL, Forgues M i wsp. (131/241)

krwawienia, a także z minimalnym ryzykiem rozsiewu procesu nowotworowego [9]. Charakterystyczne wyniki badań obrazowych umożliwiają w wielu przypadkach wczesne rozpoznanie HCC, a w połączeniu z innymi objawami (m.in. stężenie AFP) eliminują konieczność badania histologicznego. Zgodnie ze standardami światowymi zaakceptowanymi przez AASLD i EASL nie wykonuje się już weryfikacji histologicznej, postawionego jednoznacznie technikami nieinwazyjnymi, rozpoznania pierwotnego raka wątroby.

Podsumowanie

HCC jest więc nieco innym nowotworem wymagającym uwagi klinicysty i cierpliwości diagnostycznej. Integralnym elementem leczenia HCC u pacjentów zakażonych HBV lub HCV pozostaje terapia p/ wirusowa. Stąd chory z HCC wymaga interdyscyplinarnej opieki ze względu na współistnienie dwóch lub więcej różnych, ale zależnych od siebie chorób.

Piśmiennictwo:

1. Schirmacher P: Molecular mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2010; 4(1): S45–47

2. Colombo M, Sangiovanni A: How I manage my patients with hepatocellular carcinoma *Liv Intl*, 2011; 31(S1):145–50

3. Shimomura S, Ikeda N, Saito M i wsp.: Long term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2011; 5: 559–66

4. Wang H: Biomarkers for the diagnosis of HCC. *Hepatology*, 2010; 4(1): S77–80

5. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang H-J: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast- enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s000261-011-0686-0

6. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J i wsp.: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi- step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s00261-011-9685-1

7. Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast- enhanced MR, *Abdom. Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s00261-011-9687-z

8. Villanueva A, Hoshida Y, Toffanin S i wsp.: New Strategies in Hepatocellular Carcinoma: Genomic Prognostic Markers. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/19/4688.long>

9. Bolondi L, Cheng A-L, Di Bisceglie AM: Handbook of hepatocellular carcinoma, *Evolving Medicine*, 2009; 13–16, 35–37

Rak wątroby – wzrastające zagrożenie. Czy można je zmniejszyć?

Hepatocellular carcinoma – a growing threat. Can it be reduced?

Andrzej Habior

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego i Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa, Polska

Summary: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of death from cancer. The highest incidence of HCC is reported in East Asia and Africa, however in the last decades the incidence and mortality from HCC are increasing in developed countries in North America and Europe. These changes of epidemiology of HCC in Western nations result mainly from growing incidences of HCV infection, high consumption of alcohol and “epidemics” of metabolic disorders (obesity, diabetes and fatty liver disease).

The prevention of HCC should be complex. It means protection of healthy people from viral infection (HBV, HCV) by detection of infected patients, improving quality of medical services and public health measures and vaccinations. In patients with chronic liver diseases with risk of HCC the prevention of cancer should focus on medical treatment in order to eliminate of etiologic factor and to slow the progression of the disease. Vaccines and eradication treatments for prevention infection-caused cancer will continue to reduce morbidity and mortality from these diseases. National programme of vaccination against HBV in Taiwan was first in the world and has been introduced 27 years ago. Recently published reports have shown spectacular results of this kind of primary prevention. In Taiwan, actual incidence of HBV infection is ten times lower than figure before vaccination programme and the incidence of HCC dropped almost three times.

Słowa kluczowe: rak • wątroba • epidemiologia • zapobieganie

Key words: cancer • liver • epidemiology • prevention

Adres do korespondencji: Andrzej Habior, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP, Centrum Onkologii, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska, e-mail: ahab@coi.waw.pl

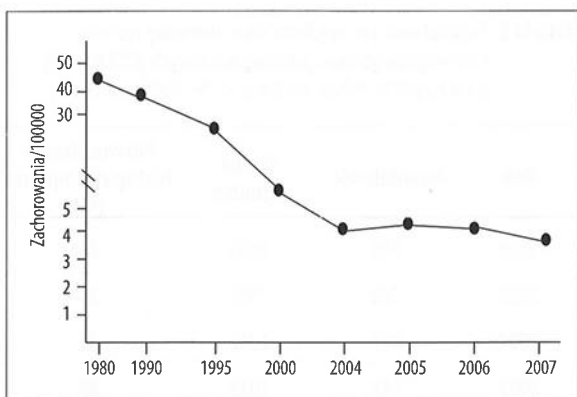
Wstęp

Nowotwory złośliwe są najczęstszą przyczyną zgonów w Europie [1] i na świecie [2]. Według danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organisation, WHO), w 2004 roku z powodu raka zmarło na świecie 7,4 mln ludzi (13% wszystkich zgonów). Spośród nowotworów najczęstszą przyczyną zgonów był rak płuca (1,3 mln), a następnie – rak żołądka, jelita grubego i wątroby (610 000 zgonów) [2]. Cztery lata później (dane z 2008 roku) na świecie najczęściej rozpoznawane były: rak płuca (12,7% wszystkich nowotworów złośliwych), rak piersi (10,9%) i rak jelita grubego (9,7%), ale na liście przyczyn zgonów, rak wątroby wysunął się już na trzecie miejsce (696 000 zgonów, 9,2%) po raku płuca i raku żołądka, a wyprzedzając rak jelita grubego [3].

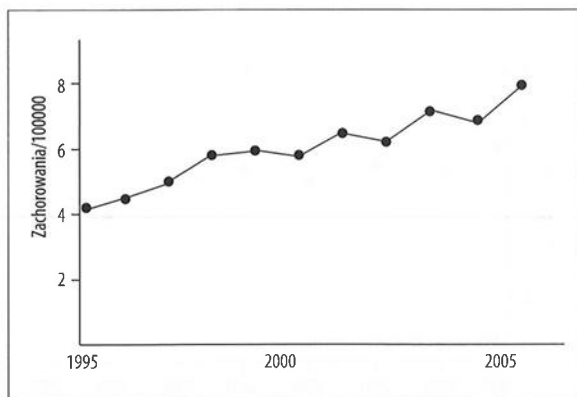
„Pierwotny rak wątroby” lub „rak wątroby” jest terminem, pod którym kryją się dwa nowotwory: rak wywodzący się z hepatocytów, czyli rak wątrobowo-komórkowy (ang.: hepatocellular carcinoma, HCC) i rak rozwijający się z komórek wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (ang.: cholangiocarcinoma). Te dwa nowotwory mają odmienną biologię i epidemiologię, jednak w klasyfikacji chorób i przyczyn zgonów traktowane są łącznie (ICD10-C22). Tematem dalszej części opracowania będzie rak wywodzący się z komórek wątrobowych (HCC).

Epidemiologia raka wątrobowo-komórkowego na świecie

Występowanie HCC na świecie nie jest równomierne. Obserwuje się różnice w zależności od płci. U mężczyzn, jest on trzecim



Rycina 3. Zapadalność na zapalenie wątroby wywołane wirusem hepatitis B (HBV) w Polsce. Przypadki hospitalizowane. Wykres na podstawie danych opublikowanych przez Państwowy Zakład Higieny i dostępnych pod adresem: www.pzh.gov.pl/oldpage/epidemiol/2007 (pobrano w grudniu 2009).



Rycina 4. Zachorowania na zapalenie wątroby wywołane wirusem hepatitis C (HCV) w Europie w dekadzie 1995–2005 [wg 11].

jak już wspomniano jest przedostatnim etapem spektrum: ostre uszkodzenie wątroby – przewlekłe zapalenie – marskość – rak [18]. Wiadomo też, że alkohol etylowy jest substancją kancerogenną i w wyniku jego bezpośredniego działania u osoby bez marskości, ale pijącej może rozwinąć się HCC [19]. Europa jest kontynentem o największym spożyciu alkoholu. Z wyjątkiem kilku państw (Szwecja, Włochy, Francja i Niemcy), w pozostałych krajach spożycie alkoholu nadal wzrasta [20,21]. Wszystkie te dane wskazują, że alkohol etylowy może być uznany za jedną z przyczyn wzrostu zachorowań na HCC.

NAFLD, otyłość, cukrzyca

Nadwaga, otyłość, cukrzyca i NAFLD, który jest wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego, usposabiają do rozwoju HCC. W krajach rozwiniętych, blisko 25% populacji dorosłych ma NAFLD, które podobnie jak zakażenia HBV lub HCV oraz alkohol, prowadzi do marskości. Badania przeprowadzone w Japonii wykazują, że w latach 1997–2005, u osób z NAFLD, częstość HCC wzrosła dziesięciokrotnie [22]. Cukrzyca i otyłość są bezpośrednimi czynnikami ryzyka HCC. Oba typy zaburzeń metabolicznych są ważnym problemem społecznym w krajach rozwiniętych, szczególnie w USA i w Europie, gdzie otyłość ma 15% mężczyzn i 22% kobiet, na cukrzycę choruje ponad 58 mln ludzi i wskaźniki te pogarszają się z każdą dekadą [13,14]. Te bardzo niekorzystne kierunki w epidemiologii chorób metabolicznych na świecie rzutują na wzrost ryzyka HCC. Podkreślić należy, że wymienione główne czynniki etiologiczne HCC często występują w skojarzeniu, co jeszcze bardziej zwiększa ryzyko raka (Rycina 5).

Jak można zmniejszyć zapadalność na raka wątrobowo-komórkowego (HCC)?

W celu zahamowania wzrostu zachorowań na HCC należy podejmować wielokierunkowe działania, których ideę można streścić do dwóch podstawowych punktów:

1. zapobieganie chorobom wątroby, które wywoływane są wymienionymi wyżej czynnikami kancerogennymi i kończą się marskością,
2. skutecznie leczyć choroby już istniejące, aby zapobiec, albo przynajmniej spowolnić ich przejście w marskość.

Bardziej szczegółowe metody prewencji raka, które mają zastosowanie w zapobieganiu HCC przedstawia Tabela 5.

Zachodniej, co jest przede wszystkim wynikiem utrzymującego się, a nawet rosnącego oddziaływania głównych czynników prowadzących do marskości wątroby, czyli zakażeń wirusami hepatotropowymi, alkoholu i NAFLD. Są jednak regiony, w których obserwuje się zmniejszanie zapadalności na HCC. Przykładem jest Japonia, gdzie szczyt zakażeń HCV rejestrowano w połowie ubiegłego wieku. Historia naturalna zakażenia tym wirusem charakteryzuje się 10-letnimi okresami od ostrego zapalenia wątroby przez przewlekłe zapalenie, marskość do HCC. Szczyt zachorowań na HCC w Japonii był już w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku i od tego czasu obserwowany jest stopniowy spadek zapadalności na ten nowotwór [5,15].

Wirus hepatitis B (HBV)

W niektórych krajach dalekiego Wschodu (np. Chiny) i w Afryce, HBV jest nadal główną przyczyną zapaleń wątroby i nic nie wskazuje, aby w najbliższej przyszłości zmniejszała się częstość marskości oraz raka na tle tego zakażenia. Są jednak regiony, w których liczba nowych zakażeń HBV jest z roku na rok mniejsza. Takie trendy obserwuje się w Hong Kongu, na Tajwanie oraz w Europie Zachodniej i USA [16]. W Polsce, w ostatnich dwóch dekadach również zmniejsza się częstość zakażeń HBV (Rycina 3). W skali globalnej, w ostatniej dekadzie, zapadalność na HCC, którego czynnikiem etiologicznym jest HBV zmniejsza się [16].

Wirus hepatitis C (HCV)

Mimo znacznych i wydaje się skutecznych wysiłków organizacyjnych polegających na poprawie warunków sanitarno-epidemiologicznych zmierzających do zahamowania rozprzestrzeniania się HCV, liczba nowych zakażeń w wielu regionach świata wciąż wzrasta. Dotyczy to szczególnie USA [7,8,17] i Europy (Rycina 4) [5,9]. Ten wzrost tłumaczony jest skutkami ruchów migracyjnych z regionów o dużej częstości HCV, a przede wszystkim – nadal rosnącym problemem narkomanii [5,17]. Z tych powodów w USA i w Europie, w najbliższych latach mało prawdopodobny jest spadek zachorowań na HCC podobny do obecnie obserwowanego w Japonii.

Alkohol

Alkohol etylowy jest od dawna znanym i dobrze udokumentowanym czynnikiem etiologicznym marskości wątroby, która

Tabela 5. Metody prewencji raka wątrobowo-komórkowego (HCC).

Pierwotna
• uniemożliwienie inicjacji karcynogenezy (etiologia)
Wtórna
• zahamowanie lub utrudnienie metabolizmu karcynogenu
• uniemożliwienie dotarcie karcynogenu do DNA gospodarza
Trzeciorzędowa
• zahamowanie przejścia zmian przedrakowych (marskości) w raka

Tabela 6. Odległe wyniki szczepień przeciw HBV, jako profilaktyki zakażeń i profilaktyki raka wątrobowo-komórkowego (HCC) na Tajwanie [wg 23,24].

	Przed wdrożeniem programu szczepień	Po wdrożeniu programu szczepień
Częstość zakażeń HBV (%)	10–17	0,7–1,7
Zapadalność na HCC (przypadki/100 000/rok)	0,52–0,54	0,13–0,2

Prewencję pierwotną najłatwiej można zaplanować i przeprowadzić (przynajmniej w części) w stosunku do wirusowych czynników etiologicznych marskości. W tej grupie chorób wątroby prewencja pierwotna jest najskuteczniejsza i polega na zabezpieczeniu człowieka przed wirusami hepatotropowymi za pomocą 2 metod:

a) stosując zabiegi uniemożliwiające przenoszenie wirusów z osoby zakażonej na osobę zdrową,

b) szczepienie.

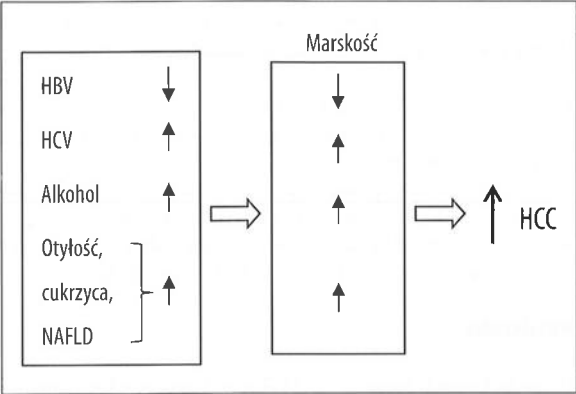
Trudniej jest stworzyć skuteczny program prewencji pierwotnej w przypadkach etiologii alkoholowej lub metabolicznej przewlekłych chorób wątroby.

Uniemożliwienie transmisji wirusów

Na ten kierunek prewencji HCC składają się powszechnie znane działania poprawiające warunki sanitarno higieniczne i jakość szeroko pojętej działalności medycznej, identyfikacja osób zakażonych oraz oświata sanitarna. Jednak efektywność tych działań w zmniejszeniu częstości HCC jest ograniczona, czego przykładem są wysoko rozwinięte kraje Europy Zachodniej.

Szczepienia

W chwili obecnej istnieje możliwość szczepień przeciw HBV i wirusowi hepatitis A (HAV). Nie ma szczepionki przeciw HCV. Szczepienia przeciw HAV nie mają bezpośredniego znaczenia w prewencji HCC, ponieważ ostre zapalenie wątroby A nie przechodzi w postać przewlekłą i w marskość, ale mogą odgrywać pomocną rolę w zmniejszeniu ryzyka HCC u osób z chorobami wątroby (patrz dalej). Najlepsze i bardzo wymierne efekty w prewencji HCC uzyskuje się szczepieniami przeciw HBV. Szczepionka przeciw HBV została stworzona w1980 roku. Obowiązek szczepienia wszystkich noworodków wprowadzono najwcześniej, już w 1984 roku na Tajwanie (kraj o jednym z największych na świecie wskaźniku zachorowań na zapalenia wątroby B, skutkujące największą



Rycina 5. Przyczyny wzrostu zachorowań na raka wątrobowo-komórkowego (HCC) w krajach rozwiniętych. Wzrasta częstość zakażeń HCV, nie maleje spożycie alkoholu, wzrasta częstość zaburzeń metabolicznych. I chociaż spada liczba zakażeń HBV, to zwiększa się częstość marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego (HCC).

częstością HCC), a następnie w USA (1995 r.). W Polsce ten obowiązek wprowadzono w 1997 roku. Dołączenie szczepień do działań prewencyjnych polegających na poprawie świadomości społecznej, warunków sanitarnych i standardów działań medycznych dało spektakularne efekty. Korzyści wynikające ze szczepień przeciw HBV najwcześniej zaobserwowano na Tajwanie, gdzie program szczepień wdrożono przed 27 laty. W ostatnio opublikowanych analizach wykazano nie tylko zmniejszenie liczby zakażonych HBV, ale również (dzięki długiemu okresowi obserwacji) wykazano zmniejszenie zachorowań na HCC (Tabela 6) [23,24]. W Europie i w Polsce nie ma jeszcze wyników obserwacji skuteczności szczepień przeciw HBV. Wydaje się, że spadek zachorowań na zapalenie wątroby B obserwowany w naszym regionie jest przynajmniej w części, wynikiem tej prewencji (Rycina 3).

W celu zmniejszenia ryzyka HCC należy zapewnić jak największą dostępność szczepień przeciw HBV, poprawić wykrywalność zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz poprawić nadzór nad osobami z grup ryzyka. W Polsce znaczna częstość aktualnie rozpoznawanych przewlekłych chorób wątroby wywołanych HBV lub HCV jest odległym skutkiem wysokiej fali zakażeń tymi wirusami w ostatnich dekadach ubiegłego wieku. U tych chorych jest miejsce na prewencję trzeciorzędową, która jednak nie zawsze może być skuteczna ze względu na zaawansowanie marskości. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia HCC należy dążyć do usunięcia onkogenu, czyli wirusa HBV lub HCV z organizmu chorego oraz zwalniać postęp marskości. Pierwszy cel można osiągnąć stosując leczenie przeciwwirusowe. Jednak po tym postępowaniu nie można się spodziewać spektakularnych sukcesów, ponieważ w zakażeniach HCV pełną skuteczność leczenia farmakologicznego osiąga się u około 50% chorych, a u chorych zakażonych HBV, mimo zahamowania replikacji wirusa, u większości chorych dochodzi do trwałego wbudowania HBsAg w genom gospodarza, co stanowi duże zagrożenie rozwoju HCC.

Postęp marskości można zwolnić eliminując współistniejące z zakażeniem HCV czynniki usposabiające do rozwoju HCC to jest alkohol i nadwagę. Korzystne w tym zakresie może być szczepienie przeciw HAV (i HBV, jeśli pacjent „wymknął się” z programu obowiązkowego szczepienia*), ponieważ

* zgodnie z ustawą, osoby z przewlekłymi chorobami wątroby mają w Polsce zagwarantowane bezpłatne szczepienie przeciw HBV, natomiast koszt szczepienia HAV pokrywa pacjent.

nadkażenie HAV lub HBV może przyspieszać progresję marskości i tym samym zwiększać ryzyko HCC.

Zmniejszenie ryzyka HCC u chorych z patologią wątroby wywołaną alkoholem etylowym i z chorobą tłuszczową wątroby również jest możliwe. Postępowanie w tym zakresie teoretycznie jest proste – polega na usuwaniu czynników sprawczych, ale w praktyce, mimo coraz większej świadomości społecznej i wielu akcji promujących „zdrowy tryb życia” – skuteczność tych działań jest w Polsce niewielka.

Wnioski

W wielu krajach na świecie, a także w Europie obserwuje się wzrost zachorowań na HCC. Jest to wynik wielu procesów,

wśród których najważniejszymi są: wzrost zakażeń HCV, niemalejące spożycie alkoholu etylowego i wzrost częstości chorób metabolicznych (otyłości, cukrzycy i stłuszczeniowej choroby wątroby). W zahamowaniu tego bardzo niekorzystnego trendu duże znaczenie mają programy szczepień przeciw HBV. Skuteczność takiego postępowania w prewencji marskości HBV i HCC jest już udokumentowana. W przypadku zakażeń HCV, prewencja HCC powinna polegać na zahamowaniu transmisji wirusa. U osób z chorobami wątroby i ryzykiem HCC, prewencja raka powinna polegać na eliminacji czynnika etiologicznego z ustroju chorego i zwalnianiu postępu marskości.

Piśmiennictwo:

1. European Commission. Eurostat. Causes of death. Dane dostępne pod adresem: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics> (pobrano 28.12.2010)
2. World Health Organisation. Cancer fact sheets No 297 (February 2009). Dane dostępne pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (pobrano 28.12.2010)
3. Ferlay J, Shin H, Bray F i wsp.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010; 127: 2893–917
4. Cancer Fact Sheet GLOBOCAN 2008: Liver cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Dane dostępne pod adresem: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/liver.asp> (pobrano 28.12.2010)
5. Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P: Hepatocellular carcinoma – epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*, 2009; 27: 80–92
6. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74–108
7. Altekruse S, McGlynn K, Reichman M: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 1485–91
8. El-Serag H, Rudolph K: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2557–76
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P i wsp.: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology*, 2008; 48: 137–45
10. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii, Ministerstwo Zdrowia, 2010
11. EUROSTAT, dane dostępne pod adresem: <http://epp.eurostat.ec.europa/tgm/> (pobrano 28.12.2010)
12. Liu Y, Wu F: Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2010; 118: 818–24
13. Polesel J, Zucchetto A, Montella M i wsp.: The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 2009; 20: 353–57
14. Stickel F, Hellerbrand K: Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*, 2010; 59: 1303–7
15. Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K i wsp.: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol*, 2009; 44(Suppl.19): 102–7
16. Nguyen V, Law M, Dore G: Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. Wersja elektroniczna z *J Viral Hepatitis*. Cytowany 5.10.2009 [7 ekranów] Dostępny pod adresem: http://www.medscape.com/viewarticle/709167_print
17. El-Serag H: Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Medscape Gastroenterology* [periodyk online] 2009, cytowany 5.10.2009; [22 ekrany]. Dostępny pod adresem: URL: http://www.medscape.com/viewarticle/70917_print
18. Gomaa A, Khan S, Toledano M i wsp.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 4300–8
19. McKillop I, Schrum L: Role of alcohol in liver carcinogenesis. Wersja elektroniczna z *Sem Liv Dis*, Cytowany 24.07.2009 [13 ekranów]. Dostępny pod adresem: http://www.medscape.com/viewarticle/705411_print
20. Brand D, Saisana M, Rynn L i wsp.: Comparative analysis of alcohol control policies in 30 countries. *Plos Med*, 2007; 4(4): e151
21. Sheron N, Olsen N, Gilmore I: An evidence-based alcohol Policy. *Gut*, 2008; 57: 1341–44
22. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M i wsp.: Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 2009; 44(Suppl.19): 89–95
23. Chang M, You S, Chen C i wsp.: Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101: 1348–55
24. Chang M: Hepatitis B vaccination: disease and cancer prevention – a Taiwanese experience. *Clin Liver Dis*, 2010; 14: 521–30

Płytki krwi w przewlekłych chorobach wątroby

Blood platelets in liver diseases

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Chronic hepatic diseases are a local and systemic processes. Etiologic factors (viruses, toxins, autoimmunity), inducing liver failure, also influence other organs leading to consequences distant in time and localization. Changes in the liver depend on the kind and force of the damaging stimulus. Homeostasis disturbances caused by hepatic diseases have many consequences as far as blood platelets are concerned. Blood platelets, due to their short lifetimes, are sensitive cellular elements of the peripheral blood. Thus, severity of hepatic diseases can be evaluated by observing platelets disturbances. Morphological tests of blood, as the directly accessible tissue, can indirectly assess the stage of chronic hepatic disease advancement.

Słowa kluczowe: płytki krwi • choroby wątroby • interferon alfa

Key words: blood platelets • liver diseases • interferon alfa

Adres do korespondencji: Anatol Panasiuk, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: anatol@panasiuk.pl

Wstęp

Płytki krwi są elementami morfotycznymi krwi powstającymi w wyniku trombocytopoezy i stanowią bezjądrzasty fragment cytoplazmy megakariocytów. Trombocyty powstają w szpiku kostnym i łożysku naczyniowym płuc [1]. Plt odgrywają rolę w transporcie, adhezji, wydzielaniu oraz aktywowaniu osoczowych czynników krzepnięcia. W wyniku pobudzenia plt uruchamiane są procesy degranulacji ziarnistości płytkowych z uwolnieniem do otoczenia substancji aktywnych. Plt zużywane są w procesach hemostatycznych stosunkowo w małych ilościach, większość ulega eliminacji w wyniku naturalnych procesów starzenia się [2].

Kluczową rolę w regulacji produkcji plt odgrywa trombopoetyna (TPO) [3]. TPO produkowana jest głównie w wątrobie, a jej poziom zmniejsza się w chorobach wątroby. Mniejsze ilości TPO powstają w nerkach, śledzionie i szpiku. Istotną rolę w trombocytopoezie odgrywa czynnik wzrostowy hepatocytów produkowany w dużych ilościach w ostrych chorobach infekcyjnych jak posocznica, grypa, zapalenie płuc czy w ostrych zapaleniach wątroby [4]. Przewlekłym zapaleniom wątroby zwykle towarzyszą niskie stężenia HGF, nie osiągając wartości jak u osób zdrowych. Obserwuje się zależność między stężeniem HGF a aktywnością trombocytopoezy i liczbą płytek krwi w przewlekłych chorobach wątroby. Megakariocytopoezę reguluje wiele czynników, które wymieniono w Tabeli 1.

Czas przeżycia płytek krwi w krążeniu wynosi maksymalnie 10 dni i ulega skróceniu w przypadku zwiększonego

Tabela 1. Czynniki wpływające na megakariocytopoezę [5].

Wpływ pobudzający	• M-CSF (Megakaryocyte Colony Stimulating Factor) • GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) • Interleukiny: IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-12 • Trombopoetyna (TPO) • Erytropoetyna (EPO)
Wpływ hamujący	• Czynnik płytkowy 4 (PF 4) • TGF-β (Transforming Growth Factor beta) • PDGF (Platelet Derived Growth Factor) • TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa)

zapotrzebowania organizmu na aktywność plt, zwiększonego zużycia. Nadciśnienie wrotne z zastojem w łożysku naczyniowym śledziony powoduje zwiększony i wydłużony kontakt plt z komórkami USS śledziony i sprawia, że znaczna większość plt jest eliminowana z krążenia prowadząc trombocytopenię [6].

Najbardziej zauważalnymi następstwami niedoboru plt są zaburzenia hemostazy z krwotocznością do skóry i błon śluzowych, z przewodu pokarmowego, do jam ciała. Następstwa immunologiczne wynikające z upośledzonej współpracy z komórkami immunokompetentnymi są mniej zauważalne. Opisano ponad 100 leków, witamin oraz produktów spożywczych wpływających uszkadzająco na plt. Większość z nich ma umiarkowany wpływ na funkcje plt, jedynie aspiryna zwiększa

istotnie ryzyko wystąpienia krwawień z powodu nieodwracalnego blokowania cyklooksygenazy płytkowej.

Wzrasta ilość danych wykazujących wielofunkcyjność plt, w tym udział w procesach zapalnych, autoimmunologicznych. Związane jest to z reakcją wydzielniczą plt, interakcją z innymi komórkami aktywnie uczestniczącymi w reakcjach zapalnych oraz ze zdolnościami fagocytarnymi plt. Procesy zakrzepowe i zapalne mają wspólne ogniwa biochemiczne i zaangażowane w nich są w większości te same elementy komórkowe, które tworzą układ odpornościowy organizmu [7]. Płytki zaangażowane w procesach zapalnych wydzielają substancje aktywne oddziałujące na inne komórki np.: PDGF, histaminę, P-sekretynę.

Rola płytek krwi w patogenezie chorób wątroby

Badania ostatnich lat dowodzą, że plt odgrywają dużą rolę w patogenezie uszkodzenia wątroby. Chorobom wątroby towarzyszą często ilościowe i jakościowe zaburzenia płytek krwi [8,9]. Stopień uszkodzenia plt zależy od ciężkości przebiegu choroby wątroby, a uszkodzenia mogą być częściowo odwracalne wraz z poprawą wydolności wątroby. Wpływ przewlekłych chorób wątroby na plt jest bardzo złożony i często trudny do interpretacji. Za przyczynę trombocytopenii w zaawansowanych chorobach wątroby zwykle uznawano wybiórcze gromadzenie i/lub uszkodzanie plt w śledzionie [10]. Jednakże splenektomia nie wpływa znacząco na wzrost liczby plt we krwi obwodowej. W przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby obserwuje się odwrotną korelację między liczbą plt a nadciśnieniem wrotnym i splenomegalią. Częściej trombocytopenia towarzyszy splenomegalii, natomiast wielkość śledziony uzależniona jest od stopnia nadciśnienia wrotnego. U chorych bez splenomegalii liczba plt odwrotnie koreluje ze stopniem nasilenia włóknienia wątroby. Liczba plt zmniejsza się istotnie statystycznie w stadium B oraz C niewydolności wątroby wg Childa-Pugh'a [11]. W marskości wątroby rozważany jest hamujący wpływ toksycznych produktów przemiany materii na aktywność hematopoetyczną szpiku [12]. Średni czas przeżycia płytek krwi ulega skróceniu <7 dni [13]. Plt są zużywane w wyniku subklinicznie rozwijającego się DIC, a także ulegają wzmożonej eliminacji przez układ siateczkowo-śródbłonkowy śledziony, wątroby [14]. Krótszy czas życia plt jest wynikiem ciągłej aktywacji przez cytokiny, których jest więcej w krążeniu (IL2, IL6, TNF alfa) u osób z chorobami wątroby [15]. Możliwy bezpośredni wpływ na plt mogą mieć czynniki etiologiczne chorób wątroby takie jak alkohol, wirusy hepatotropowe (HBV, HCV) czy też leki [16,17]. Powstające nadciśnienie wrotne sprawia, że krążenie w dorzeczu żyły wrotnej jest hiperkinetyczne, co wpływa aktywnie na płytki krwi i skraca czas ich przeżycia.

Płytki krwi ulegając aktywacji w procesach zapalnych, immunologicznych, w zaburzeniach hemostazy w wątrobie uwalniają z alfa ziarnistości płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet derived growth factor – PDGF) [18]. Istota znaczenia biologicznego tego związku tkwi w stymulującym wpływie na fibrogenezę i mitogenezę komórek Ito w wątrobie. W zapaleniu wątroby źródłem PDGF obok zaktywowanych płytek krwi są makrofagi oraz komórki Browicza-Kupffera. W wątrobie nieuszkodzonej PDGF oraz receptory dla PGDF (PDGF-R) występują na niewielkiej liczbie komórek mezenchymalnych w przestrzeniach wrotnych. Wraz z nasileniem się stopnia uszkodzenia wątroby wzrasta zawartość PDGF i PDGF-R.

Stwierdzono obecność PDGF-R w naciekach zapalnych oraz wzdłuż naczyń rozproszonych w tkance łącznej wątroby oraz na proliferujących komórkach Ito [19]. W przewlekłych zapaleniach wątroby wykazuje się wysoką korelację między ekspresją PDGF-R, aktywnością, zaawansowaniem zmian morfologicznych a odkładaniem się kolagenu. Zasadniczą rolę we włóknieniu wątroby odgrywają komórki satelitarne Ito (fat-storing cells). W warunkach doświadczalnych cholestazy zapalenia wątroby wykazano, że proliferacja komórek Ito ulegających przekształceniu w miofibroblasty jest regulowana głównie przez PDGF. Znaczącymi czynnikami wpływającymi na procesy włóknienia w wątrobie są cytokiny a ich źródłem są limfocyty, hepatocyty, osiadłe makrofagi, komórki endotelialne, komórki nabłonkowe dróg żółciowych, komórki Ito oraz płytki krwi. Wyróżnia się cytokiny o działaniu mitogennym – stymulującym proliferację komórek satelitarnych wątroby (TGF alfa, PDGF, IL-1, TNF alfa, ILGF) oraz fibrogennym – indukującym białka macierzy (TGF-beta, IL-6). Jedną z przyczyn trombocytopenii w przewlekłych chorobach wątroby jest powstawanie autoprzeciwciał przeciwplatektywnych prowadzących do zwiększonej destrukcji plt [20].

Trombopoetyna jest cytokiną łączącą funkcję komórek wątrobowych z trombocytopenią, a ilość cytokiny pozostaje w ścisłym związku ze stopniem wydolności tych komórek. Zmniejszenie masy wydolnych czynnościowo hepatocytów w zaawansowanych chorobach wątroby prowadzi do zmniejszenia wytwarzania TPO [21]. W doświadczalnym uszkodzeniu wątroby lipopolisacharydami (LPS) obserwowano istotne zmniejszenie liczby plt i neutrofilii we krwi obwodowej a zwiększenie w wątrobie [22]. Pod wpływem endotoksemii plt ulegają aktywacji i przemieszczają się z krwi do przestrzeni zatokowych i okołozatokowych (Dissego) umiejscowionych pomiędzy hepatocytami a komórkami endotelialnymi. Rozwijająca się zakrzepica oraz pobudzenie komórek Browicza-Kupffera i makrofagów jest przyczyną ogniskowej martwicy hepatocytów [23].

Płytki krwi – interferon

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C interferon alfa stosowany jest jako lek przeciwwirusowy, doprowadza bezpośrednio lub pośrednio (poprzez mechanizmy immunologiczne) do eliminacji wirusa. Jednym z powikłań tej terapii jest postępujące obniżenie liczby plt. Stosowany w dawkach terapeutycznych wywołuje po kilku dniach zmniejszenie liczby plt [24]. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca poznane. Obserwacje Wadenvika i wsp. [25] wykazują, że jest to efektem głównie zmniejszenia produkcji plt przez megakariocyty, a w mniejszym stopniu skrócenia czasu życia plt. Średni czas życia plt u chorych z trombocytopenią leczonych IFN alfa wynosi około 8 dni [26]. Nie obserwuje się zmniejszenia liczby megakariocytów w szpiku pod wpływem interferonu alfa. Interferon alfa zmniejsza stopień aktywacji plt, hamuje reakcję uwalniania oraz powoduje upośledzenie procesów agregacji. U chorych z nadpłytkowością leczonych IFN alfa obserwowano znaczne zmniejszenie się stężenia β TG w surowicy, nie zmienia się jednak stosunek ilości β TG w surowicy do całkowitej zawartości w płytkach krwi. Trombocytopenia w następstwie IFN-terapii może być wynikiem zwiększonej eliminacji plt przez osiadłe makrofagi. Scheithauer i wsp. [27] wykazali zwiększoną ekspresję receptora Fc na plt co może sprzyjać łączeniu z immunoglobulinami IgG i wychwytywi przez układ usś. U chorych leczonych interferonem alfa analiza kinetyki plt znakowanych

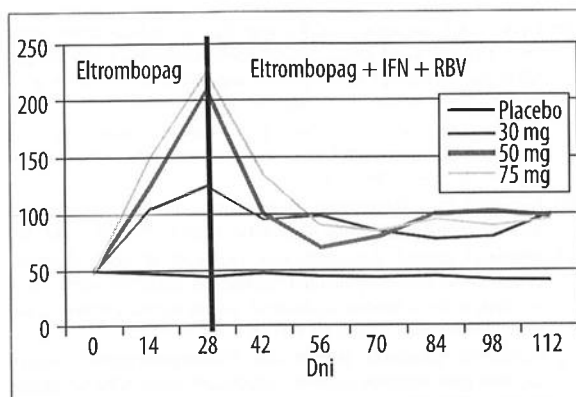
11In wykazała, że w pierwszej dobie kumulują się one głównie w śledzionie, a w wątrobie maksymalna kumulacja występuje w 7 dobie [26].

Wpływ IFN alfa na zjawiska immunologiczne powoduje, że u około 70% chorych powstają immunoglobuliny (platelet-associated immunoglobulins) PAIg klasy IgM i u około 30% chorych IgG [28]. Nie wykazano korelacji statystycznej między stężeniem PAIg a liczbą plt. Inkubacja PAIg pobranych od chorych leczonych IFN alfa z płytkami osób zdrowych nie wpłynęła w istotny sposób na niszczenie plt. Nie stwierdza się również we frakcji PAIgM i PAIgG autoprzeciwciał przeciwplateletowych. Istnieją doniesienia o pojawianiu się autoprzeciwciał przeciwplateletowych w czasie długo stosowanej IFN terapii [29,30]. Pod wpływem IFN alfa wzrasta ekspresja receptorów glikoproteinowych na plt (GPIV), trombospandyny oraz agregacja plt. Stosowanie interferonu alfa powoduje zmniejszenie liczby płytek krwi, wpływa stabilizując na płytki, zmniejsza ich aktywację, wzmacnia aktywność bakterioobójczą oraz cytotoksyczną [31].

Wystąpienie trombocytopenii w trakcie terapii interferonem jest powodem do rozważenia redukcji dawki, wprowadzenia przerwy w leczeniu a nawet przerywania stosowania leku.

Postępowanie w trombocytopenii

Leki pobudzające megatrombocytopoezę są w trakcie badań klinicznych. Obecnie brak jest dostępnych na rynku czynników wzrostowych i/lub leków stymulujących produkcję płytek. Zostały wycofane z badań klinicznych postacie rekombinowane i pegylowane trombopoetyny z powodu działań niepożądanych. Zaawansowane badania kliniczne III fazy (ENABLE 1,2; ELEVATE) nad eltrombopagiem, niepeptydowym mimetykiem receptora TPO wykazały, że może być skutecznym lekiem zwiększającym liczbę plt w trakcie terapii interferonem. Preparat ten stosowany codziennie w formie doustnej zwiększa liczbę plt już od 5. dnia terapii pozwalając kontynuować terapię interferonem u chorych z trombocytopenią. Eltrombopag stwarza nadzieje na zwiększenie



Rycina 1. Eltrombopag w leczeniu pzwz C z trombocytopenią [32].

skuteczności leczenia i uzyskanie SVR w większej populacji chorych z hepatitis C i trombocytopenią (Rycina 1) [32].

U chorych z pzw C z trombocytopenią w trakcie leczenia nie ma wskazań do transfuzji płytek ze względu na krótki czas przeżycia przetoczonych płytek krwi (ok. 4 godzin). Dlatego celowość przetaczania masy płytkowej poza pilnym przygotowaniem do zabiegów chirurgicznych jest kontrowersyjna.

Wnioski

Płytki krwi są wrażliwym elementem komórkowym w przewlekłych schorzeniach wątroby. Często, przy prawidłowych markerach niewydolności wątroby są one jedynym wskaźnikiem wskazującym na zaawansowaną chorobę wątroby. Liczba płytek krwi koreluje ze stopniem uszkodzenia wątroby, dlatego może ona stanowić czynnik predykcyjny skuteczności leczenia chorób wątroby. Niekiedy wskazana jest modyfikacja postępowania terapeutycznego ze względu na liczbę plt. U znacznej części chorych po przeszczepie wątroby (OLT) magakariocytopoeza staje się efektywna i normalizuje się liczba plt [33]. U części osób po OLT utrzymuje się trombocytopenia, a przyczyną jest włóknienie szpiku spowodowane czynnikiem toksycznym (np. alkohol).

Piśmiennictwo:

- Behnke O, Forer A: From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the blood stream. *Eur J Haematol*, 1998; 60: 3-23
- Clemetson KJ: Platelet activation: signal transduction via membrane receptors. *Thromb Haemost*, 1995; 74: 111-16
- Kaushansky K: Thrombopoietin and hematopoietic stem cell development. *Ann NY Acad Sci*, 1999; 872: 314-19
- Giannini E, Botta F, Borro P i wsp.: Relationships between thrombopoietin serum level and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 2516-20
- Vadhan-Raj S, Cohen V, Bueso-Ramos C: Thrombopoietic growth factors and cytokines. *Current Hematology Reports*, 2005; 4: 137-44
- Laschke MW, Dold S, Menger MD i wsp.: Platelet dependent accumulation of leukocytes in sinusoids mediates hepatocellular damage in bile duct ligation-induced cholestasis. *Br J Pharmacol*, 2008; 153: 148-56
- Iannacone M, Sitia G, Isogawa M i wsp.: Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nat Med*, 2005; 11: 1167-69
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V i wsp.: Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*, 2002; 22: 83-96
- Witters P, Freson K, Verslype C i wsp.: Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 27: 1017-29
- Kajihara M, Okazaki Y, Kato S i wsp.: Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 112-18
- Rios R, Sangro B, Herrero I i wsp.: The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1311-16
- Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A i wsp.: Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol*, 2001; 113: 590-95
- Panasiuk A, Prokopowicz D, Żak J, Panasiuk B: Reticulated platelets as a marker of megakariopoiesis in liver cirrhosis; relation in thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration. *Hepatogastroenterology*, 2004; 51: 1124-28
- Aoki Y, Hirai K, Tanikawa K: Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis: kinetics of indium - 111 tropolone labelled platelets. *European Nuclear Med*, 1993; 20: 123-29
- Fujii T, Shimomura T, Fujimoto TT i wsp.: A new approach to detect reticulated platelets stained with thiazole orange in thrombocytopenic patients. *Thromb Res*, 2000; 97: 431-40
- Panasiuk A, Kemona A, Prokopowicz D: Blood and bone marrow in inflammatory liver cirrhosis. *Med Sci Monit*, 1997; 3: 158-62
- Panasiuk A, Kemona A: Bone marrow failure and hematological abnormalities in alcoholic liver cirrhosis. *Rocz Akad Med Białymst*, 2001; 46: 100-5

18. Panasiuk A, Prokopowicz D, Żak J i wsp.: Activation of blood platelets in chronic hepatitis and liver cirrhosis P-selectin expression on blood platelets and secretory activity of β -thromboglobulin and platelet factor-4. *Hepagastroenterology*, 2001; 48: 818–22
19. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E: Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res*, 1997; 46: 4–18
20. Panasiuk A, Żak J: Autoimmunologiczne przyczyny trombocytopenii w przewlekłych chorobach wątroby. *Merkuriusz Lekarski*, 2001; 61: 487–90
21. Ishikawa T, Ichida T, Matsuda Y i wsp.: Expression of hepatic thrombopoietin mRNA in primary cultured hepatocytes and in rats with acute liver injury or bone marrow suppression with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 15: 647–53
22. Pearson JM, Schultze AE, Jean PA i wsp.: Platelet participation in liver injury from gram-negative bacterial lipopolysaccharide in the rat. *Shock*, 1995; 4: 178–86
23. Shibayama Y, Asaka S, Urano T i wsp.: Role of neutrophils and platelets in the pathogenesis of focal hepato – cellular necrosis in endotoxaemia. *Exp Toxic Pathol*, 1995; 47: 35–39
24. Li L, Han D-K, Lu J: Interferon- α induced severe thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 1414–17
25. Wadenvik H, Kutti J, Ridell B i wsp.: The effect of alpha-interferon on bone marrow megakaryocytes and platelet production rate in essential thrombocythemia. *Blood*, 1991; 77: 2103–8
26. Sata M, Yano Y, Yoshiyama Y i wsp.: Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 1997; 32: 206–10
27. Scheithauer W, Gisslinger H, Temsch EM i wsp.: Effect of recombinant interferon-alpha2C on reticuloendothelial function in patients with thrombocytosis. *J Interferon Res*, 1990; 10: 237–42
28. Kosugi S, Imai Y, Kurata Y i wsp.: Platelet – associated IgM elevated in patients with chronic hepatitis C contains no anti – platelet autoantibodies. *Liver*, 1997; 17: 230–37
29. Demirturk N, Cevik F, Demirdal T i wsp.: Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C. *Platelets*, 2006; 17: 340–43
30. Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT i wsp.: Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: 84–86
31. Panasiuk A, Prokopowicz D, Żak J i wsp.: Inhibition of activated blood platelets by interferon alfa2b in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*, 2004; 51: 1417–21
32. McHutchinson JG, Duszheiko G, Shiffman ML i wsp.: Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2227–36
33. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J i wsp.: Thromboietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*, 2000; 95: 795–801

Testy oddechowe w diagnostyce hepatologicznej

Breath tests in hepatology

Karolina Piwczyńska, Marek Woynarowski

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Breath tests with ^{13}C marked compounds metabolized in the liver are modern tests for diagnosis of the liver function. The measurement of ^{13}C labeled CO_2 in the exhaled air allows to evaluate the selected metabolic tracks. There are several substances that can be used in the breath test in hepatology. They are metabolized in microsomes (aminopyrine, phenacetine, methacetine, caffeine, diazepam and erythromycine), liver cell cytoplasm (galactose, phenylalanine) or mitochondria (α -ketoisocaproic acid, methionine and octanoate acid). The paper describes the clinical experience with breath tests in hepatology. They are promising however up to now breath test did not replace the standard methods of liver function testing.

Słowa kluczowe: testy oddechowe • diagnostyka • hepatologia

Key words: breath tests • diagnostics • hepatology

Adres do korespondencji: Karolina Piwczyńska, Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail. karolinaju@wp.pl

Wstęp

Testy oddechowe wykorzystujące stabilne izotopy to nowoczesne narzędzia diagnostyczne pozwalające na ocenę aktywności metabolicznej enzymów i funkcji narządów *in vivo*. Ich historia sięga 3–4 dekady wstecz, kiedy rozpoczęto badania z zastosowaniem radioaktywnego izotopu ^{14}C w celu oceny wydzielania egzokrynnego trzustki, wchłaniania jelitowego i czynności wątroby [1]. Izotop ^{14}C jest pierwiastkiem promieniotwórczym, a jego zastosowanie może być niebezpieczne, dlatego szybko zrezygnowano z jego stosowania i zastąpiono go bezpiecznym stabilnym izotopem ^{13}C . Aktualnie badania z bezpiecznym ^{13}C wyparły prawie całkowicie radioaktywny izotop ^{14}C , dzięki temu badania mogą być bez ryzyka wykonywane u dzieci, kobiet w ciąży a także mogą być wielokrotnie powtarzane u osób dorosłych. Obecnie dostępnych jest wiele izotopowych testów oddechowych. Wykorzystuje się je w diagnostyce czynności trzustki, wątroby, wykrywaniu przerostu bakteryjnego w jelicie, zaburzeń wchłaniania cukrów, określaniu szybkości opróżniania żołądka i czasu tranzytu jelitowego oraz diagnostyce zakażenia *Helicobacter pylori* [1,2].

Testy oddechowe stosowane w hepatologii polegają na podaniu substratu znakowanego izotopem węgla ^{13}C . Substrat powinien szybko wchłaniać się z przewodu pokarmowego i drogą krążenia wrotnego trafiać do wątroby. Tam metabolizowany jest z uwolnieniem $^{13}\text{CO}_2$. Następnie dwutlenek węgla zawierający izotop ^{13}C jest eliminowany z powietrzem

wydychanym. W trakcie badania w określonych interwałach czasowych pobierane są próbki powietrza wydychanego a następnie poddawane analizie za pomocą spektrometru masowego. Ocena szybkości i/lub ilości wydalania $^{13}\text{CO}_2$ pozwala na pośrednią ocenę drogi metabolicznej poddawanej badaniu [3]. Substancja znakowana powinna mieć prostą znaną farmakokinetykę i podlegać przemianom wyłącznie w wątrobie. Musi również być bezpieczna, dostępna i tania.

Ideą badań oddechowych stosowanych w hepatologii jest nieinwazyjna ocena zaawansowania zmian patologicznych i rezerwy czynnościowej narządu, a także w późniejszym etapie monitorowanie postępu choroby lub regresji zmian będących wynikiem terapii [3]. Badania oddechowe miały być alternatywą dla konwencjonalnie w tym celu używanych parametrów laboratoryjnych oraz dla badania histopatologicznego biopsji wątroby. Ponieważ żaden z powszechnie stosowanych testów laboratoryjnych nie jest rzeczywistym wskaźnikiem funkcji komórki wątrobowej a przezskórna, gruboigłowa biopsja wątroby to badanie inwazyjne obciążone ryzykiem powikłań trwały i wciąż trwają poszukiwania testu „idealnego” oceniającego rzeczywistą rezerwę czynnościową wątroby.

Testy ^{13}C stosowane w hepatologii w zależności od drogi metabolicznej poddawanej analizie dzieli się ze względu na miejsce zachodzenia reakcji na trzy zasadnicze grupy: mikrosomalne, cytoplazmatyczne i mitochondrialne (Tabela 1).

Tabela 1. Podział testów oddechowych ze względu na miejsce reakcji z określeniem enzymów, które w niej uczestniczą.

Grupa	Substrat	Enzymy
Testy mikrosomalne	Aminopiryna	P450s (CYP1A2?, 2C9?, 3A4?)
	Fenacetyna	CYP1A2 (CYP2E1)
	Metacetyną	CYP1A2
	Kofeina	CYP1A2(CYP2E1, 3A3,2B6)
	Diazepam	CYP2C19(CYP3A)
	Erytromycyna	CYP3A (CYP3A4, A5, A7?)
Testy cytoplazmatyczne	Galaktoza	Galaktokinaza
	Fenylalanina	Hydrosylaza
Testy mitochondrialne	Kwas alfa-ketotokapronowy	Kompleks dehydrogenazy α-ketokwasu
	Metionina	Cykl Krebsa
	Kwas kapronowy	Cykl Krebsa

Testy mikrosomalne

Mikrosomy to drobne pęcherzyki powstające w wyniku zamknięcia się fragmentów błon reticulum endoplazmatycznego, błony komórowej i błon cystern układu Golgiego, biorące udział w biosyntezie białka.

Test oddechowy aminopiryną (Aminopyrine Breath Tests – ABT)

Pierwszym testem oddechowym wprowadzonym w hepatologii w latach 70. był test z ¹⁴C-Aminopiryną. Obecnie izotop ¹⁴C zastąpiono izotopem ¹³C, a znakowana w ten sposób dimetylaminoantypiryna jest jednym z najczęściej wykorzystywanych substratów. Znacznik ten szybko wchłania się i w mikrosomach hepatocytu jest metabolizowany przez monooksygenazy cytochromu P450 do formaldehydu i aminoantypiryny. Ostatecznie formaldehyd zostaje przekształcony do zawierającego izotop ¹³C dwutlenku węgla, eliminowanego z krążenia z powietrzem wydychanym [4].

Test ABT jest bezpieczny. Nie opisywano działań niepożądanych po jednorazowym podaniu aminopiryny, ale raportowano przypadki agranulocytozy po stosowaniu przewlekłe niewielkich dawek [5].

Test z aminopiryną był pierwszym testem oddechowym w stosunku do którego wykazano, że wyniki uzyskane u zdrowych wolontariuszy statystycznie znacząco różnią się od wyników uzyskiwanych u pacjentów z marskością wątroby [6]. W dostępnym piśmiennictwie wielokrotnie porównywano wyniki testu oddechowego z aminopiryną z powszechnie stosowanymi parametrami oceny funkcji wątroby. Opisywano dobrą korelację wyników testu z poziomem albumin w surowicy krwi [7] i czasem protrombinowym [8]. Obserwowano również znaczące statystycznie różnice między wynikami ABT u pacjentów z grupy A i C wg skali Child-Pugh [9]. Badanie oddechowe zwiększało również możliwości prognostyczne skali Child-Pugh [10]. Wyniki testu oddechowego z ¹³C aminopiryną porównywano do badania histopatologicznego biopsji wątroby. Wielokrotnie opisywano, że ABT różnicuje osoby zdrowe, chorych z przewlekłą chorobą wątroby i nieistotnym włóknieniem od chorych z marskością

wątroby o różnej etiologii [9,11–14], ale nie jest przydatny w różnicowaniu pośrednich stadiów zaawansowania włóknienia [11]. Nie stwierdzono pogorszenia wyników testu oddechowego u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby opisywanym w biopsji [11]. Krótkotrwałe spożywanie alkoholu walnych ilościach nie wpływa na wynik ABT, natomiast wyniki ABT są znacząco gorsze u pacjentów z alkoholową marskością wątroby niż u zdrowych ochotników [15].

Wykazano, że wyniki badania ABT są również wartościowym narzędziem prognostycznym wystąpienia ciężkich powikłań u pacjentów z marskością wątroby [14]. Udowodniono, że ABT ma lepsze wartości prognostyczne niż skala MELD (Model for End-stage Liver Disease) u pacjentów oczekujących na przeszczep narządu [16,17].

Test z ¹³C aminopiryną jest aktualnie najczęściej wykonywanym izotopowym badaniem oddechowym w hepatologii. Może on być skutecznym narzędziem w rozpoznawaniu marskości wątroby, monitorowaniu postępu choroby i prognozowaniu u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem. Duże ograniczenie testu spowodowane jest wpływem czynników zewnętrznych takich jak płeć, wiek, leki czy palenie papierosów na metabolizm aminopiryny [13].

Test oddechowy z fenacetyną (Phenacetin Breath Test – PBT)

Fenacetyna po wchłonięciu z przewodu pokarmowego jest metabolizowana w wątrobie w mechanizmie pierwszego przejścia do acetaldehydu i etanolu. Reakcja zachodzi w mikrosomach hepatocytu. Następnie oba produkty przekształcane są do ¹³CO₂ wykrywanego w próbkach powietrza wydychanego [4]. Efekt pierwszego przejścia determinuje ścisłą zależność metabolizmu fenacetyny od przepływu wrotnego.

Opisywano statystycznie znaczące gorsze wyniki badania u pacjentów z patologią wątroby [18], nie uwzględniono jednak możliwości istnienia krążenia omijającego wątrobę u pacjentów z marskością narządu. Porównywano wyniki badania z testem oddechowym z aminopiryną, uzyskując ich dobrą korelację u chorych z patologią wątroby, ale nie u zdrowych pacjentów [19].

Test oddechowy z fenacetyną jest słabo przebadanym i rzadko wykonywanym badaniem a dostępne piśmiennictwo jest ubogie i dotyczy głównie fenacetyny znakowanej radioaktywnym ^{14}C . Doświadczenia z PBT są niewystarczające, aby test ten mógł być stosowany w codziennej praktyce klinicznej.

Test oddechowy z metacetyną (Methacetin Breath Test – MBT)

^{13}C Metacetyna jest substancją podlegającą efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Jest ona rozkładana przez zespół enzymów cytochromu P450 do acetaminofenu i $^{13}\text{CO}_2$ [4]. Biorąc pod uwagę jego prostotę nieinwazyjność i brak działań niepożądanych test oddechowy z metacetyną budzi zainteresowanie hepatologów. Jako mniej toksyczny i mniej podatny na wpływ czynników zewnętrznych MBT może zastąpić potencjalnie toksyczny test z aminopiryną [4].

Przeprowadzono wiele badań oceniających przydatność MBT w nieinwazyjnej diagnostyce włóknienia w porównaniu z powszechnie stosowanymi współczynnikami – APRI (AST to Platelet Ratio Index) i współczynnika AAR (AST to ALT Ratio). Wykazano, że wyniki MBT wykazują wyższą czułość i swoistość niż APRI i AAR [20]. Wielokrotnie próbowano ocenić skuteczność testu w różnicowaniu pacjentów zakwalifikowanych do różnych grup wg skali Child-Pugh. Autorzy zgodni byli, że MBT różnicuje pacjentów z grup B i C [21,22]. Natomiast wartość MBT w różnicowaniu pacjentów z grupy A i chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby bez marskości były sprzeczne [21,22]. Analiza krzywych ROC (area under the Receiver Operating Characteristic) wykazała dobre wartości różnicujące testu między chorymi z zaawansowanym włóknieniem i marskością a pacjentami zdrowymi, a także między dwoma wcześniej wymienionymi grupami a pacjentami z przewlekłym zapaleniem wątroby [22].

Udowodniono, że test oddechowy z metacetyną może być skutecznym narzędziem monitorującym pacjentów znajdujących się na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby a także testem rokowniczym u pacjentów we wczesnej fazie po transplantacji [23]. Podejmowano też próby użycia MBT w prognozowania powrotu do zdrowia chorych z ostrą niewydolnością wątroby. Poprawę wyników MBT u pacjentów o pomyślnym przebiegu obserwowano już w 3 dobie choroby natomiast polepszenie wyników badań laboratoryjnych pojawiało się dopiero w między 7 a 9 dobą choroby [24].

Z uwagi na dobrą znajomość cyklu przemian metacetyny i jej szybki metabolizm wydaje się, że MBT może być przydatny w ocenie sprawności metabolicznej wątroby [3]. Jego ograniczeniem może być zależność od przepływu wrotnego.

Test oddechowy z kofeiną (Caffeine Breath Test – CBT)

Kofeina jest substancją pozbawioną toksyczności obecną powszechnie w pożywieniu człowieka [4]. Po całkowitym wchłonięciu z przewodu pokarmowego kofeina metabolizowana jest wyłącznie przez wątrobę, gdzie zostaje poddana demetylacji przez zespół oksydaz cytochromu P450 mikrosomów hepatocyta, z uwolnieniem CO_2 . CBT ma wiele cech opisywanego wcześniej „idealnego” testu oddechowego, mimo to piśmiennictwo dotyczące jego zastosowania klinicznego jest ubogie.

Opisywano istotną korelację wyników CBT z poziomem albumin i płytek krwi, słabą korelację z INR, bilirubiną, GGTP, a także parametrem oceniającym włóknienie – współczynnikiem AST/ALT [25,26]. CBT różnicuje pacjentów zakwalifikowanych do grup A, B i C wg skali Child-Pugh [26]. Badanie z kofeiną porównywano z wynikami histopatologicznymi biopsji narządu. Stwierdzono, że wyniki CBT u osób zdrowych różnią się od wyników u pacjentów z marskością wątroby. Opisywano też różnice wyników CBT pomiędzy chorymi z zapaleniem wątroby a chorymi z istotnym włóknieniem. CBT nie pozwala natomiast na odróżnianie osób zdrowych od chorych z niewielkim zaawansowaniem zmian [25]. CBT może być narzędziem monitorującym terapię przeciwwirusową (Lamivudyna) u badanych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B [25]. Wyniki badania z kofeiną korelują także z zaawansowaniem włóknienia u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby [27].

Wydaje się, że CBT może być użytecznym dodatkowym narzędziem diagnostycznym, monitorującym przebieg choroby, a także w niektórych przypadkach potwierdzającym regresję zmian w trakcie terapii. Jednak wpływ czynników zewnętrznych na jej metabolizm wymaga dalszych badań, gdyż wiadomo, przykładowo że metabolizm kofeiny jest znacząco zwiększony u pacjentów palących papierosy [26,28].

Test oddechowy z diazepamem (Diazepam Breath Test – DBT)

Diazepam jak inne benzodiazepiny metabolizowany jest przez mikrosomalny cytochrom P450, głównie przez podtyp CYP2C19, jednak z uwagi na polimorfizm genetyczny podtypu CYP2C19 diazepam uważany jest aktualnie za nieodpowiedni substrat do testów oddechowych [4].

Test oddechowy z erytromycyną (Erythromycin Breath Test – ERMBT)

Erytromycyna po podaniu doustnym lub parenteralnym poddawana jest demetylacji przez cytochrom P4503A, głównie subpopulację CYP3A4 i CYP3A5. Typ 3A cytochromu jest najczęściej występującym i reprezentuje 25–30% wszystkich białek cytochromalnych wątroby. Cytochrom P4503A występuje również w enterocycie i obok glikoproteiny P bierze udział w metabolizmie wielu leków takich jak sterydy, leki immunosupresyjne, uspakajające i antyhistaminowe, estrogeny, makrolidy [3,4].

Ograniczeniem zastosowania ERMBT jest brak wystarczających danych dotyczących substratu znakowanego ^{13}C a większość piśmiennictwa dotyczy substratu znakowanego radioaktywnym ^{14}C [3]. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na brak korelacji wyników ERMBT z powszechnie stosowanymi badaniami biochemicznymi czynności wątroby. Dodatkowo polimorfizm CYP3A oraz wpływ czynników zewnętrznych na metabolizm erytromycyny powodują, że ERMBT jest nieprzydatny w ocenie funkcji wątroby [29] natomiast może być interesującym narzędziem w ocenie polimorfizmu i aktywności P4503A [4].

W celu oceny frakcji wątrobowej CYP3A konieczne jest ominięcie przewodu pokarmowego, co powoduje, że w testach tych znacznik podawany jest parenteralnie [30]. Zmienność populacyjną CYP3A wykazano wykonując ERMBT u 30 zdrowych ochotników i uzyskując sześć różnych profili wydalania

$^{14}\text{CO}_2$ niezależnych od płci, nikotynizmu i leków [31]. Opisywano wzrost wydalania dwutlenku węgla po zastosowaniu induktorów CYP3A (dexametazonu i rifampicyny), a także obniżenie wydalania po podaniu inhibitorów (oleandomycyna) [29,32]. Przy pomocy ERMBS udowodniono również, że u chorych ze znacznym zaawansowaniem zmian w wątrobie zakwalifikowanych do przeszczepienia narządu zmniejsza się ilość CYP3A [29]. W ostatnich latach podjęto próbę wykonania badania oceniającego metabolizm podanej doustnie ^{13}C erytromycyny u noworodków z zakażeniem układu moczowego. Nie uzyskano wzrostu wydzielania $^{13}\text{CO}_2$ w ciągu 24 godzin badania co świadczy o spowodowanym niedojrzałością organizmu braku aktywności CYP3A u noworodków [30].

Stwierdzono że, ERMBS może być przydatny do przewidywania szybkości metabolizmu leków immunosupresyjnych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Udowodniono związek między stężeniem cyklosporyny i takrolimusu a wynikami ERMBS [33,34]. Wydaje się, że ERMBS może znaleźć zastosowanie w tzw. terapii indywidualnej (personalized medicine), której istotą jest próba oceny aktywności enzymów polimorficznych. Pozwoli to na wyodrębnienie osób szybko i wolno metabolizujących i dostosowanie dawki leku do potrzeb konkretnego pacjenta [35]. ERMBS może być przydatny w terapii indywidualnej jednak radioaktywność ^{14}C bardzo ogranicza jego zastosowanie.

Testy cytoplazmatyczne

Cytoplazma to obszar w komórce oddzielony od środowiska zewnętrznego błoną komórkową wypełniony płynnym złożonym koloidem wodnym.

Test oddechowy z galaktozą (Galactose Breath Test – GBT)

Galaktoza ulega fosforylacji w cytoplazmie hepatocytu poprzez galaktokinazę z uwolnieniem znakowanego CO_2 . Aktywność tego enzymu determinuje szybkość metabolizmu galaktozy. Można ją ocenić podając galaktozę parenteralnie i oceniając krzywą eliminacji galaktozy z krwi (Galactose Elimination Capacity – GEC) lub podając doustnie znakowaną ^{13}C galaktozę i oceniając krzywą wydalania znakowanego CO_2 (GBT). Ze względu na małą inwazyjność i łatwość wykonania GBT prawie całkowicie wyparł GEC [3]. Jednak nie udowodniono wyższości testu oddechowego z galaktozą nad GEC. Ocena czy droższy, ale nie inwazyjny GBT jest bardziej przydatny od inwazyjnego ale tańszego testu eliminacji galaktozy wymaga dalszych badań.

W dostępnych publikacjach nie wykazano korelacji GBT z powszechnie stosowanymi testami biochemicznymi oceniającymi czynność wątroby [36]. Potwierdzono właściwości różnicujące GBT między pacjentami zdrowymi i chorymi z marskością wątroby ocenianą na podstawie badania histopatologicznego biopsji narządu [37,38]. Opisywano, że badanie może być również przydatne w różnicowaniu pomiędzy pacjentami z grup A oraz B i C wg klasyfikacji Childa-Pough [37] oraz różnicowaniu chorych na grupy o różnym zaawansowaniu włókienia [36]. Wyniki GBT u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby typu C są zmiennymi statystycznie gorsze niż u zdrowych ochotników. Z pomocą testu można monitorować regresję zmian w wątrobie będącą wynikiem zastosowanej terapii antywirusowej [39].

Test oddechowy z fenyloalaniną (Phenylalanine breath tests – PHBT)

Fenyloalanina metabolizowana jest w cytoplazmie hepatocytu. Ulega początkowo hydroksylacji do tyrozyny, która następnie poprzez aminotransferazę tyrozyny przekształcana jest do produktu i CO_2 .

Wielu autorów raportuje ścisłą korelację wyników PHBT z testami laboratoryjnymi takimi jak AlAT, AspAT, czas protrombinowy, poziom albumin, bilirubiny całkowitej i sprzężonej [40–22]. Wykazano związek pomiędzy wynikiem PHBT a stężeniami kwasów żółciowych, kwasu hialuronowego i kolagenu 7S u dzieci po operacji niedrożności dróg żółciowych [42]. Wyniki PHBT są odwrotnie proporcjonalne do klasyfikacji wg Childa-Pough [40,41]. Na podstawie parametrów testu można różnicować osoby zdrowe i chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby zakwalifikowanych do klas B i C [21,22]. Wyniki badania nie mają wartości różnicujących pomiędzy zdrową kontrolą a pacjentami z grupy A wg skali Childa-Pough [22]. Udowodniono, że PHBT jest nie tylko dobrym testem w różnicowaniu pacjentów zdrowych od tych z marskością wątroby [40], ale również tych z pośrednim zaawansowaniem włókienia [43]. Analiza krzywych ROC wykazała, że PHBT jest średnim badaniem różnicującym pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby i chorych z marskością narządu [22]. Podkreślano również, że badanie nie odpowiada na pytanie dotyczące etiologii marskości wątroby [44].

Test oddechowy z ^{13}C fenyloalaniną wydaje się być interesującym nieinwazyjnym i pozbawionym działań niepożądanych badaniem diagnostycznym, ale wymaga dalszych badań.

Testy mitochondrialne

Uszkodzenie funkcji mitochondrium hepatocytu prowadzi do wielu chorób np.: zespołu Reye'a, stłuszczenia wątroby ciężarnych, choroby alkoholowej wątroby oraz niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Dysfunkcja mitochondriów odpowiedzialna jest również za objawy ostrej patologii wątroby w przebiegu intoksykacji szeroko rozumianymi ksenobiotykami. Substancje endogenne (leki, alkohol) metabolizowane są w głównej mierze właśnie poprzez mitochondria [45]. Prosty i nieinwazyjny test mogący ocenić działanie tych organelli hepatocytu, mógłby być pomocny w doborze odpowiedniej terapii.

Test oddechowy z kwasem α -ketoizokapronowym (α -Ketoiso Caproic Acid Breath Test – KICABT)

Rozkład kwasu α -ketoizokaproнового zachodzi poprzez dwa szlaki metaboliczne: dekarboksylacji pod wpływem dehydrogenazy α -ketokwasu i konwersji poprzez aminotransferazę leucyny do kwasu aminoleucynowego. Kompleks dehydrogenazy α -ketokwasu znajduje się również poza wątrobą np. w mięśniach szkieletowych, ale zwykle podlega fosforylacji i jest nieaktywny, co powoduje, że nie ma wpływu na wyniki testu [3]. W celu zablokowania alternatywnej drogi rozkładu kwasu α -ketoizokaproнового aminotransferaza blokowana jest jednoczasową podażą leucyny [46].

Dotychczas KICABT oceniano głównie w stłuszczeniach wątroby (NAFLD-non-alcoholic fatty liver disease, NASH-non-alcoholic steatohepatitis). Opisano, że KICABT może być

przydatny w różnicowaniu przyczyny stłuszczenia. Wyniki testu są znamienne obniżone jedynie u pacjentów z chorobą alkoholową mimo zmian histopatologicznych o podobnym nasileniu [47]. Porównywano również, wyniki testu u pacjentów z marskością wątroby o etiologii alkoholowej i innej. W obu grupach metabolizm KICA był zwolniony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, przy czym wyniki u pacjentów z marskością alkoholową były gorsze niż u pacjentów z marskością o innej etiologii. Raportowano, że abstynencja powoduje poprawę wyników KICABT [48]. Wyniki badania z kwasem α -ketoizokapronowym są odwrotnie proporcjonalne do włóknienia wątroby ocenianego w biopsji. Interesujące wydają się również doniesienia, że otyłość nie powoduje pogorszenia rezultatów badania, natomiast pacjenci z prostym stłuszczeniem i otyłością mają znamienne gorsze wyniki badań niż chorzy ze stłuszczeniem bez nadwagi [49].

Badano również wpływ jednorazowego podania alkoholu i leków na metabolizm kwasu α -ketoizokapronowego. Stwierdzono, że etanol odwracalnie hamuje natomiast kwas alfasalicylowy przyspiesza rozkład KICA. Konieczna jest dalsza ocena wpływu ksenobiotyków w dawkach toksycznych na wyniki KICABT w celu rozszerzenia spektrum zastosowania testu w pacjentów z ostrą patologią wątroby.

Test oddechowy metioniną (Methionine Breath Test – MTHBT)

Metionina to aminokwas metabolizowany całkowicie w wątrobie. Do testów oddechowych stosowane są dwa rodzaje substratu Metyl- ^{13}C metionina i L-metionina- $1\text{-}^{13}\text{COOH}$. Metabolizm metyl- ^{13}C -metioniny zależy od dekarboksylazy kwasu butanowego, który uważany jest za enzym ograniczający powstawanie $^{13}\text{CO}_2$ a co za tym idzie determinuje funkcję mitochondrium. Z tego powodu w większości dostępnych prac wykorzystywana jest właśnie ta forma metioniny.

Piśmiennictwo dotyczące testu oddechowego z metioniną jest stosunkowo ubogie i dotyczy głównie zagadnienia szeroko rozumianej intoksykacji. Opisywano znaczne pogorszenie wyników MTHBT u pacjentów po spożyciu niewielkich ilości alkoholu w porównaniu do wyników uzyskanych wyjściowo u tych samych zdrowych ochotników [50–52]. Badano również zależności rezultatów testu u zakażonych HIV bez farmakoterapii i leczonych preparatami antywirusowymi, uzyskując znamienne lepsze wyniki testu u chorych bez terapii, porównywalne z tymi u zdrowych ochotników [53]. Także wyniki MTHBT były znamienne obniżone u pacjentów po spożyciu toksycznych dawek kwasu walproinowego i ulegały normalizacji w okresie zdrowienia [54].

Opisywano upośledzenie metabolizmu metyl- ^{13}C -metioniny zarówno u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby jak i marskością wątroby o różnej etiologii. Wyniki badań były znamienne gorsze u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem potwierdzonym w biopsji wątroby [55]. Najnowsze opracowania donoszą o przydatności testu we wczesnym prognozowaniu po przeszczepieniu wątroby. U pacjentów o pomysłnym przebiegu normalizacja wyników następowała w 5. dobie po zabiegu, u chorych z pierwotnym brakiem podjęcia funkcji narządu rezultaty testu nie poprawiały się [56].

Wydaje się, że test z metioniną może być narzędziem diagnostycznym i prognostycznym ale wymaga to dalszych badań na większych grupach pacjentów.

Test oddechowy kwasem kaprylowym (Octaonate Acid Breath Test – OBT)

Kwas kaprylowy to średnio łańcuchowy kwas tłuszczowy, który całkowicie i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i jest metabolizowany wyłącznie w wątrobie. Przemiany kwasu kaprylowego zachodzą w mitochondriach hepatocytów. Kwas kaprylowy ulega β -oksydacji do koenzymu A, który wchodzi w cykl Krebsa dając końcowy produkt w postaci CO_2 [45].

Kwas kaprylowy jest najnowszym substratem izotopowych testów oddechowych, dlatego jego możliwości diagnostyczne nie są w pełni poznane. Badano korelację testu z powszechnie stosowanymi wykładnikami biochemicznymi uszkodzenia wątroby. Nie stwierdzono zależności rezultatów badania od poziomu albumin, czasu protrombinowego ani bilirubiny. Nie znaleziono również korelacji pomiędzy wynikiem OBT a skalą Child-Pough. Wyniki testu u chorych z marskością wątroby nie różniły się od rezultatów uzyskanych u zdrowych ochotników [57]. W dostępnych pracach opisano brak znamiennych różnic w wynikach testu u pacjentów z różnym zaawansowaniem prostego stłuszczenia wątroby (NASH) [58]. Z tych powodów mimo zachęcającej farmakokinetyki kwasu kaprylowego dotychczasowe badania nie dają podstaw do zastosowania OBT w praktyce klinicznej.

Podsumowanie

Przegląd piśmiennictwa pokazuje, że dostępnych jest wiele substancji znakowanych ^{13}C , których metabolizm prowadzi do uwolnienia znakowanego CO_2 , co daje potencjalne możliwości zastosowania ich w teście oddechowym. Testy oddechowe mają niewątpliwie wiele zalet. Są nieinwazyjne i pozbawione działań niepożądanych. Nieskomplikowana procedura może być bezpiecznie powtarzana, również u chorych w stanie ciężkim, nieprzytomnych i z zaawansowaną patologią wątroby. Badanie to jest także dopuszczone do stosowania u dzieci i kobiet w ciąży [45]. Istotnym atutem testów oddechowych jest możliwość pobrania próbek wydechanego powietrza poza ośrodkiem i przesłania ich w celu dalszej analizy. Mimo tych wszystkich zalet testy oddechowe nie weszły do praktyki klinicznej i nadal są wykonywane głównie w celach naukowych. Spowodowane jest to wysokimi kosztami aparatury niezbędnej do odczytu, oraz stosunkowo drogimi odczynnikami do badań.

Ograniczeniem dla wprowadzenia testów oddechowych do praktyki jest też niejednoznaczna interpretacja wyników, oraz ich podatność na czynniki oddziaływujące na szybkość badanej reakcji i na czas od podania znacznika do jej rozpoczęcia. Po podaniu substratu jego przemiany zależą od szybkości opróżniania żołądka, wchłaniania z przewodu pokarmowego, przepływu krwi przez wątrobę. Na metabolizm wpływ mogą mieć alternatywne drogi eliminacji, również te występujące poza wątrobą [45]. W wielu badaniach oddechowych należy brać pod uwagę wiek, płeć, polimorfizm populacyjny czy obecność innych substancji egzogennych.

Prostota testu oddechowego w porównaniu do biopsji wątroby, która jest nadal „złotym standardem” w ocenie zaawansowania zmian histopatologicznych sprawia, że powstaje wiele badań próbujących ustalić obiektywną czułość i swoistość tej metody diagnostycznej. Wydaje się jednak, że dotychczasowa wiedza nadal nie pozwala wprowadzić badań oddechowych do rutynowej pracy klinicznej.

1. Braden A, Lembcke B, Kukera W: ^{13}C -breath tests: Current state of the art and future directions. *Digestive and Liver Disease*, 2007; 39: 795–805
2. Mion F: Place des tests respiratoires au carbone 13 en Exploration Fonctionnelle. *Digestive Acta Endoscopica*, 2000; 30: 3
3. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA: Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16: 1977–96
4. Nista EC, Fini L, Armuzzi M: ^{13}C -breath tests in the study of microsomal liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2004; 8: 33–46
5. Schneider JF, Schoeller DA, Nenchausky B: Validation of $^{13}\text{CO}_2$ breath analysis as measurement of demethylation of stable isotope labeled aminopyrine in man. *Clin Chim Acta*, 1978; 84: 153–62
6. Hepner GW, Vesell ES: Assessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of ^{14}C -aminopyrine. Effects of phenobarbital, disulfiram and portal cirrhosis. *N Engl J Med*, 1974; 291: 1384–88
7. Hepner GW, Vesell ES: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of ^{14}C aminopyrine. *Ann Intern Med*, 1975; 83: 632–38
8. Carlise R, Galambos JT, Warren D: The Relationship Between Conventional Liver Tests, Quantitative Function Tests, and Histopathology in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 1979; 24: 5
9. Herold C, Heinz R, Raderspiel-Troger M: Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver*, 2001; 21: 26–30
10. Irving CS, Schoeller DA, Nakamura KI: The aminopyrine breath test as a measure of liver function. A quantitative description of its metabolic basis in normal subjects. *J Lab Clin Med*, 1982; 100(3): 356–73
11. Schneider A, Teuber G, Paul K: Patients age is a strong independent predictor of 13 aminopyrine breath test results: a comparative study with histology, Duplex-Doppler and laboratory index in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006; 33: 300–4
12. Giannini EG, Fasoli A, Borro P: ^{13}C -galactose breath test and ^{13}C -aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3(3): 279–85
13. Herold C, Ganslmayer M, Ocker M: Incubility of microsomal liver function may differentiate cirrhotic patients with maintained compared with severely compromised liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 445–49
14. Forestier J, Dumortier J, Guillaud O: Noninvasive diagnosis and prognosis of liver cirrhosis: a comparison of biological scores, elastometry, and metabolic liver function tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 22(5): 532–4015. Saunders JB, Wright N, Lewis KO: Predicting outcome of paracetamol poisoning by using ^{14}C aminopyrine breath test. *Br Med J*, 1980; 1: 279–80
15. Ecochard M, Boillot M, Guillaud O: Could metabolic liver function tests predict mortality on waiting list for liver transplantation? A study on 560 patients. *Clin Transplant*, 2010; 16: 1399–406
16. Degre D, Bourgeois N, Boon N: Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int*, 2004; 17(1): 31–38
17. Breen KJ, Bury RW, Calder IV: A ^{14}C phenacetin breath test to measure hepatic function in man. *Hepatology*, 1984; 4: 47–52
18. Schoeller DA, Kotake AN, Lambert GH: Comparison of the phenacetin and aminopyrine breath test: effect of liver disease, inducers and cobalt chloride. *Hepatology*, 1985; 5: 276–81
19. Branden B, Faust D, Sarrazin U: ^{13}C -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21: 1791–85
20. Baruque SL, Razquin M, Jimenez I: ^{13}C -Phenylalanine and ^{13}C -methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig Liv Dis*, 2000; 32: 226–32
21. Festi D, Capodicasa S, Sandri L: Measurement of hepatic mass by means of ^{13}C -methacetin and ^{13}C -phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World J Gastroenterol*, 2005; 11: 1421–48
22. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G: ^{13}C -methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 15: 18(8): 785–90
23. Lalazar G, Adar T, Ilan Y: Piont – of-care continuous ^{13}C -methacetin breath test improved decision making in acute liver disease: Results of a pilot clinical trial. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(8): 966–72
24. Park GJH, Katelaris PH, Jones DB: The ^{13}C -caffeine breath test distinguishes significant fibrosis in chronic hepatitis B and reflects response to lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 22: 395–403
25. Park GJH, Katelaris PH, Jones DB: Validity of the ^{13}C -Caffeine Breath Test as a Noninvasive, Quantitative Test of Liver Function. *Hepatology*, 2003; 38: 1227–36
26. Schmilovitz-Weiss H, Niv Y, Orit Pappo O: The ^{13}C -Caffeine Breath Test Detects Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2008; 42: 408–12
27. Caubet MS, Laplante A, Caille J: ^{13}C Aminopyrine and ^{13}C caffeine breath test: influence of gender, cigarette smoking and oral contraceptives intake. *Isotopes Environ. Health Stud*, 2002; 38(2): 71–77
28. Lown K, Kolars JC, Turgeon K, Merion RM: The erythromycin breath test selectively measures P450IIIa in patients with severe liver disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1992; 51: 229–38
29. De Wildt SN, Berns MJP, Van den Anker JN: ^{13}C -Erythromycin Breath Test as a Noninvasive Measure of CYP3A Activity in Newborn Infants: A Pilot Study. *Ther Drug Monit*, 2007; 29: 225–30
30. Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG: Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. *Studies in rats and patients. J Clin Invest*, 1989; 83(2): 688–97
31. Schwartz JB: Erythromycin breath test results in elderly, very elderly, and frail elderly persons. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79(5): 440–48
32. Watkins PB: Erythromycin Breath Test and Clinical Transplantation Therapeutic Drug Monitoring, 1996; 18(4): 368–71
33. Cakaloglu Y, Tredger JM, Devlin J, Williams R: Importance of cytochrome P-450IIIa activity in determining dosage and blood levels of FK 506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Hepatology*, 1994; 20: 309–16
34. Modak A: Diagnostic breath tests in personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008; 8(5): 563–64
35. Mion F, Rousseau M, Scoazec JY: ^{13}C -Galactose breath test: correlation with liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest*, 1999; 29: 624–29
36. Saadeh S, Behrens PW, Parsi MA: The utility of the ^{13}C -galactose breath test as a measure of liver function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18: 995–1002
37. Giannini EG, Fasoli A, Borro P: ^{13}C -galactose breath test and ^{13}C -aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3(3): 279–85
38. Mion F, Rousseau M, Paliard P: ^{13}C galactose breath test: early indicator of liver fibrosis in hepatitis C infection. *Gut*, 1998; 43(3): S25–27
39. Koeda N, Iwai M, Kato A: Validity of ^{13}C -phenylalanine breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in patients with liver cirrhosis and acute hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21: 851–59
40. Zhang G, Bao Z, Zou J: Clinical research on liver reserve function by ^{13}C -phenylalanine breath test in aged patients with chronic liver diseases. *Geriatrics*, 2010; 10: 23
41. Wada M, Wada Y, Uchiyama M: ^{13}C -phenylalanine breath test correlates with liver fibrosis in postoperative biliary atresia. *Pediatrics International*, 2007; 49: 836–41
42. Ishii Y, Suzuki S, Kohno T: L-[1- ^{13}C] phenylalanine breath test reflects histological changes in the liver. *J Surg Res*, 2003; 114(2): 120–25
43. Moran S, Gallardo-Wong I, Rodriguez-Leal G: L-[1- ^{13}C]phenylalanine breath test in patients with chronic liver disease of different etiologies. *Isotopes. Environ Health Stud*, 2009; 45(3): 192–97
44. Portincasa P, Gratiagliano I, Bonfrate L: Clinical Investigation of liver mitochondrial function: a role for ^{13}C -stable isotope breath tests? *Clujul Medical*, 2010; 83: 2
45. Candelli M, Cazzato IA, Zocco MA: ^{13}C -Breath Tests in the study of mitochondrial liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2004; 8: 23–31
46. Mion F, Rousseau M, Brazier JL: Human Hepatic Macrovesicular Steatosis: A Noninvasive Study of Mitochondrial Ketoisocaproic Acid Decarboxylation. *Metabolism*, 1995; 44(6): 699–700
47. Lauterburg BH, Liang D, Schwarzenbach FA: Mitochondrial dysfunction in alcoholic patients as assessed by breath analysis. *Hepatology*, 1993; 17: 418–22

49. Parra D, González A, Martínez JA: *In vivo* assessment of the mitochondrial response to caloric restriction in obese women by the 2-keto[1-¹³C]isocaproate breath test. *Metabolism*, 2003; 52(4): 463–67
50. Candelli M, Miele L, Armuzzi A: ¹³C-methionine breath tests for mitochondrial liver function assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008; 12: 245–49
51. Armuzzi A: Non-Invasive Assessment of Human Hepatic Mitochondrial Function through the ¹³C-Methionine Breath Test. *Scand J Gastroenterol*, 2000; 35(6): 650–53
52. Wutzke KD, Forberger A, Wigger M: Effect of alcohol consumption on the liver detoxication capacity as measured by [13C]methacetin- and [methyl-¹³C]methionine-breath tests. *Isotopes Environ Health Stud*, 2008; 44(2): 219–26
53. Milazzo L, Piza M, Sangaletti O: [13C]Methionine breath test: a novel method to detect antiretroviral drug-related mitochondrial toxicity. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 55: 84–89
54. Spahr L, Negro OF, Rubia-Brandt L: Acute valproate-associated microvesicular steatosis: could the [13C]methionine breath test be useful to assess liver mitochondrial function? *Dig Dis Sci*, 2001; 46: 2758–61
55. Spahr L, Negro F, Leandre G: Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the ¹³C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patients with cirrhosis. *Med Sci Monit*, 2003; 9(1): CR6–11
56. Di Campli C, Angelini G, Armuzzi A: Quantitative evaluation of liver function by the methionine and aminopyrine breath tests in the early stages of liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hep*, 2003; 15: 7
57. Van de Casteele M, Luybaerts A, Geypens B: Oxidative breakdown of octanoic acid is maintained in patients with cirrhosis despite advanced disease. *Neurogastroenterol Motil*, 2003; 15: 113–20
58. Schneider ARJ, Kraut C, Lindenthal B: Total body metabolism of ¹³C-octanoic acid is preserved in patients with non-alcoholic steatohepatitis, but differs between women and men. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 17(11): 1181–84

Fibrynoliza w przewlekłych chorobach wątroby

Fibrinolysis in chronic liver disease

Piotr Czupryński¹, Marta Wawrzynowicz-Syczewska²

¹ Novo Nordisk Pharma, Warszawa, Polska

² Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin, Polska

Summary: Integrity of vascular system is guarded by a complicated system of interplaying cellular and humoral processes that include: primary hemostasis (platelets and the vessel's wall), coagulation (thrombin generation and conversion of fibrinogen into fibrin) and fibrinolysis (fibrin clot dissolution). In the advanced chronic liver disease an acquired hemostasis dysfunction is observed such as prolonged bleeding time, chronic activation of coagulation and secondary hyperfibrinolysis. Depending on the type of impairment either thrombosis or bleeding can occur. Most observations, based on measurements of individual components of the system suggest hyperfibrinolytic state in decompensated liver cirrhosis but further observations are necessary to assess its true role in the initiation/maintenance of bleeding events.

Słowa kluczowe: fibrynoliza • marskość wątroby • aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy

Key words: fibrinolysis • liver cirrhosis • thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Fizjologia fibrynolizy

W warunkach fizjologicznych procesy krzepnięcia i fibrynolizy są precyzyjnie regulowane przez skomplikowany układ substratów, aktywatorów, inhibitorów, kofaktorów i receptorów komórkowych. Dokładnie odmierzone powiązania między tymi układami pozwalają na utrzymanie krwi w fazie płynnej bez jej utraty, przy jednoczesnym usuwaniu powstających złożeń fibryny w łożysku naczyniowym [1–4].

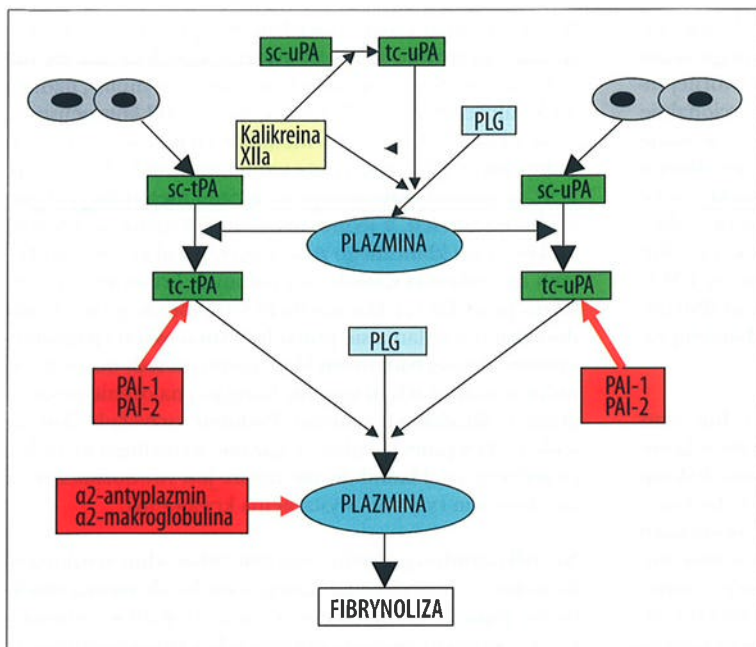
Głównymi składnikami układu fibrynolitycznego są: plazminogen (PLG), aktywator plazminogenu (tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), aktywator plazminogenu typu urokinazy (u-PA)), które przekształcają go w aktywny enzym plazminy, inhibitory plazminy (alfa2-antyp plazmina, alfa2-makroglobulina) oraz inhibitory aktywatorów plazminy (PAI-1, PAI-2). Plazminogen – białko o masie cząsteczkowej 92 KD, syntetyzowane głównie w wątrobie, krąży w formie zymogenu w osoczu krwi. W skład plazminogenu wchodzi 791 aminokwasów usieciowanych przez 24 mostki dwusiarczkowe, 16 z nich bierze udział w tworzeniu pętlowych struktur zwanych "kringles". W strukturach tych zlokalizowane są miejsca wiążące lizynę, które determinują powinowactwo plazminogenu i plazminy do fibryny [4–6]. Plazmina jest proteazą serynową, która powstaje w wyniku hydrolizy wiązania pomiędzy 560. a 561. aminokwasem plazminogenu [4]. Aktywatory plazminogenu (t-PA, u-PA) w postaci czynnej są swoistymi proteazami serynowymi, dla których substratem jest

PLG [7–9]. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) – proteaza serynowa o masie cząsteczkowej 72KD, syntetyzowany jest głównie w śródbłonku naczyniowym jako białko jednołańcuchowe (scf-PA, *single chain*). Pod wpływem plazminy zostaje przekształcony w aktywator dwułańcuchowy (tct-PA). Do krwioobiegu jest uwalniany przez wiele bodźców takich jak trombina, histamina, bradykinina, adrenalina, acetylocholina, wazopresyna, wysiłek fizyczny, czy stres. Zarówno forma jedno- jak i dwułańcuchowa mają aktywność zbliżoną do syntetycznych substratów i PLG, jednak przy braku fibryny aktywacja PLG jest mało skuteczna. W obecności fibryny wydajność tkankowych aktywatorów plazminogenu wzrasta 200–400-krotnie.

Tkankowy aktywator plazminogenu typu urokinazy (u-PA) – proteaza serynowa o masie cząsteczkowej 54 KD, wytwarzany jest przez wiele typów komórek i podobnie jak t-PA pierwotnie występuje w formie jednołańcuchowej (scu-PA). Do formy dwułańcuchowej przekształcany jest pod wpływem plazminy, kalikreiny lub aktywnego czynnika krzepnięcia XII (cz. XIIa). Forma dwułańcuchowa ma 1000-krotnie większą aktywność wobec PLG niż forma jednołańcuchowa [4].

Inhibitory plazminy

Alfa2-antyp plazmina jest głównym osoczym inhibitem plazminy. Syntetyzowana jest w wątrobie jako jednołańcuchowa glikoproteina o masie cząsteczkowej 70 KD, należąca do



Rycina 1. Ogólny schemat procesów fibrylizacji.

rodziny serpin. Tworzy z plazminą nieodwracalne kompleksy w stosunku 1:1, a reakcja ta należy do najszybszych tego rodzaju. Do fibryny jest wiązana przy udziale aktywnego czynnika XIII (cz. XIIIa), tworząc wiązanie typu kowalencyjnego.

Alfa2-makroglobulina syntetyzowana jest przez komórki śródbłonna, makrofagi, znajduje się również w alfa ziarnistościach płytek krwi. Jest to białko o masie cząsteczkowej 72,5 KD, nie jest serpiną, z plazminą tworzy wiązania niekowalencyjne.

Inhibitory aktywatorów plazminy (PAI-1, PAI-2)

PAI-1 – białko o masie cząsteczkowej 52 KD jest najważniejszym i najdynamiczniej działającym inhibitorem zarówno w stosunku do tct-PA i tcu-PA, nie działa na scu-PA. Wytwarzany jest m. in. w komórkach wątroby, śródbłonna, monocytach i makrofagach. Do osocza jest uwalniany ze śródbłonna w formie aktywnej i po napotkaniu t-PA i u-PA inaktywuje je. PAI-2 – białko o masie cząsteczkowej 60 KD jest drugim inhibitorem aktywatorów plazminy, wytwarzanym przez monocytów, makrofagi i inne komórki o podobnym działaniu do PAI-1, inaktywuje szybciej u-PA i t-PA niż PAI-1.

TAFI (aktywowany trombiną inhibitor fibrylizacji) jest inhibitorem fibrylizacji, aktywowany przez trombinę powstałą w czasie aktywacji układu krzepnięcia i przez kompleks trombomodulina/trombina (reakcja wydajniejsza ponad 1000-krotnie). Aktywny TAFI odszczepia C-końcowe reszty lizyny z fibryny zmniejszając w ten sposób powinowactwo plasminogenu i plazminy do fibryny (Rycina 1).

Konsekwencją aktywacji układu krzepnięcia jest wybuch trombinowy, prowadzący do przejścia dużych ilości fibrynogenu w fibrynę i aktywacji płytek krwi. Aby nie doszło do zamknięcia światła wcześniej uszkodzonego naczynia, a tylko do zamknięcia uszkodzenia, w warunkach fizjologicznych jednocześnie rozpoczyna działalność układ fibrynolityczny, którego zadaniem jest ograniczenie skrzepu do miejsca uszkodzenia. Pod wpływem aktywacji czynników kontaktu (cz. XII i kalikreiny) dochodzi do aktywacji plasminogenu

do plazminy i prourokinazy (scu-PA) do urokinazy (tcu-PA). Plazmina powstała w wyniku tych reakcji przekształca jednolącuchowe aktywatory plasminogenu (sct-PA i scu-PA), pochodzące z komórek śródbłonna naczyniowego i innych komórek obecnych w obrębie uszkodzenia, do form dwulącuchowych (tct-PA, tcu-PA), które z kolei w obecności fibryny powstałej w procesach krzepnięcia aktywują odpowiednie ilości plazminy z plasminogenu. Plazmina powstała w wyniku tych reakcji prowadzi do fibrylizacji nadmiaru fibryny i ograniczenia skrzepu. Podobnie jak reakcje krzepnięcia, tak i reakcje fibrylizacji w warunkach fizjologicznych zachodzą głównie na powierzchniach komórkowych.

Procesy degradacji fibrynogenu i fibryny przez plazminę prowadzą do powstania produktów degradacji (FDP). W przypadku degradacji fibrynogenu powstają monomery łańcuchów D i dimery łańcuchów E, w przypadku degradacji stabilizowanej fibryny dochodzi do powstania D-dimerów. Wielocząsteczkowe FDP mają właściwości antykoagulacyjne, hamują funkcje płytek i stymulują produkcję fibrynogenu. Drobnocząsteczkowe FDP między innymi zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych.

Zaburzenia w równowadze pomiędzy czynnikami pro- i antyfibrynolitycznymi mogą skutkować stanem hiper- albo hipofibrylizacji, czyli mieć związek odpowiednio z epizodami krwotocznymi lub zakrzepowymi.

Fibrylizacja w chorobach wątroby

Wątroba odgrywa kluczową rolę w hemostazie syntetyzując większość czynników krzepnięcia (z wyjątkiem cz. VIII), inhibitorów krzepnięcia i białek układu fibrylizacji. Dodatkowo aparat siateczkowo-śródbłonkowy wątroby odpowiedzialny jest za usuwanie krążących aktywowanych czynników krzepnięcia oraz aktywnych kompleksów układu krzepnięcia i fibrylizacji. Pacjenci, którzy cierpią na zaawansowane choroby wątroby, przede wszystkim marskość, mogą rozwijać różnorodne zaburzenia zarówno układu krzepnięcia, jak i fibrylizacji. Zaburzenia te są wikłane przez małopłytkowość wtórną do nadciśnienia wrotnego. Tak, więc w marskości

wątroby spotykamy u ok. 30% chorych bardzo złożoną nabytą dysfunkcję hemostazy w postaci wydłużonego czasu krwawienia, przewlekłej aktywacji krzepnięcia i wtórnej hiperfibrinolizy. Dysfunkcja ta zależy wprost proporcjonalnie od stopnia niewydolności wątroby [10]. W przeciwieństwie do alkoholowej marskości, w początkowych fazach alkoholowej choroby wątroby (ALD), czyli w stłuszczeniu i w zapaleniu alkoholowym, obserwuje się stan hipofibrinolizy, związany z podwyższonym poziomem PAI-1. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niejasne, ale sugeruje się, że PAI-1, oprócz swojej klasycznej funkcji w kontrolowaniu fibrynolizy, może odgrywać rolę w progresji ALD do bardziej zaawansowanych postaci [11].

Chociaż zdekompensowaną marskość wątroby cechuje stan hiperfibrinolizy, jej rola w warunkowaniu incydentów krwotocznych u tych chorych jest nadal przedmiotem dyskusji i wątpliwości. Wynika to z braku możliwości globalnej oceny fibrynolizy w warunkach *in vivo*. Większość obserwacji bazuje na pomiarach poszczególnych elementów systemu, co nie oddaje jego ogólnej aktywności, wynikającej z równowagi pomiędzy składowymi pro- jak i antyfibrynolitycznymi. W marskości wątroby upośledzeniu ulega bowiem synteza plazminogenu, inhibitora plazminy, czynnika XIII i TAFI, ale wzrasta poziom tPA i PAI-1. Wartość kliniczna hiperfibrinolizy jest więc w tych warunkach dyskusyjna.

Przykładem mogą być badania nad udziałem TAFI w wywoływaniu stanu hiperfibrinolizy w przewlekłych chorobach wątroby, co mogłoby mieć związek ze zwiększoną tendencją do krwawień lub trudnościami w opanowaniu krwawienia.

Autorzy Lisman i wsp. stwierdzili, że wprawdzie w marskości wątroby synteza TAFI jest wyraźnie upośledzona, ale nie przekłada się to na wzmożoną osoczną fibrynolizę badaną w globalnych testach, jako że niedobór TAFI kompensowany jest przez równoczesny niedobór elementów antyfibrynolitycznych [12]. Sprzeczne wyniki uzyskali Colucci i wsp. [13], co można wytłumaczyć różnicami metodologicznymi w obu badaniach, a jednocześnie nadal nierozstrzygniętymi kwestiami klinicznego znaczenia hiperfibrinolizy u chorych z marskością wątroby, zagrożonych krwawieniem z żyłaków przełyku czy krwawieniem śródoperacyjnym. Z obu doświadczeń wynika się potrzeba wypracowania jednolitej i potwierdzonej badaniami klinicznymi metody oceny fibrynolizy w warunkach *in vivo*, nie bazującej na ocenie poszczególnych składowych systemu. Podobne przykłady dotyczą kaskady krzepnięcia, gdzie wykazanie wyraźnego niedoboru jednego ze składników nie zawsze jest równoznaczne ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Nie tylko trudno jest jednoznacznie udowodnić nasiloną fibrynolizę u chorych z marskością wątroby, ale można obiektywnie pomylić ją z wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, które czasami towarzyszy chorobie w bardzo zaawansowanej fazie. Z uwagi na wymienione wątpliwości bardzo trudno jest podjąć decyzję o leczeniu antyfibrynolitycznym u chorych, którzy krwawią spontanicznie albo w wyniku inwazyjnej procedury medycznej. Retrospektywna analiza piśmiennictwa wskazuje, że w takich przypadkach leczenie antyfibrynolityczne powinno być podejmowane [14], ale na podstawie kontrolowanych badań prospektywnych nie udało się wykazać ani skuteczności, ani bezpieczeństwa takiego postępowania.

Piśmiennictwo:

1. Esmen CT, Fukudome K, Mather T i wsp.: Inflammation, sepsis and coagulation. *Haematologica*, 1999; 84: 254–59
2. Degen JL: Genetic interactions between the coagulation and fibrinolytic systems. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001; 86: 130–37
3. Hajjar KA: The endothelium in thrombosis and hemorrhage. W: *Thrombosis and Hemorrhage*. Loscalzo J, Schaefer AI (red.), Lippincott Williams and Wilkins 2003, 206–19, Philadelphia, USA
4. Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. PZWL Warszawa 2002, Wyd. II zmienione i unowocześnione, 19–51
5. Raum D, Marcus D, Alper CA i wsp.: Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science*, 1980; 208: 1036–37
6. Forsgren M, Raden B, Israelsson M i wsp.: Molecular cloning and characterization of a full-length cDNA clone for human plasminogen. *FEBS Letters*, 1987; 213: 254–60
7. Cierniewski CS: Postępy wiedzy o regulacji fibrynolizy. *Acta Haematologica*, 1994; 25(Suppl.2): 15–26
8. Collen D: The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost*, 1999; 82: 259–70
9. Lijnen HR, Collen D: Molecular and cellular basis of fibrinolysis. W: *Hematology. Basic principles and practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ i wsp. (red.), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco 2000, 1804–14
10. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T i wsp.: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*, 2006; 44: 1039–46
11. Artele GE: New role of plasminogen activator inhibitor-1 in alcohol-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; (Suppl.1): S54–S59
12. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO i wsp.: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*, 2001; 121: 131–39
13. Colucci M, Binetti BM, Branca MG i wsp.: Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*, 2003; 38: 230–37
14. Gunawan B, Runyon B: The efficacy and safety of ε-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. *Alim Pharm Ther*, 2006; 23: 115–20

Wrodzone włóknienie wątroby

Congenital hepatic fibrosis

**Dorota Wicher¹, Irena Jankowska¹, Dariusz Lebensztejn²,
Joanna Cielecka-Kuszyk³, Joanna Pawłowska¹**

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD, Warszawa, Polska

² Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu
Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

³ Zakład Patologii IP-CZD, Warszawa, Polska

Summary: Congenital hepatic fibrosis (CHF) is an autosomal recessive disease characterized histologically by a variable degree of periportal fibrosis and irregularly shaped proliferating bile ducts. It is one of the fibropolycystic diseases.

CHF manifests itself clinically with hepatosplenomegaly, portal hypertension and its related complications. Hepatocellular function is usually well preserved. Other clinical features of CHF include recurrent cholangitis, especially in patients with CHF and Caroli's syndrome (CS).

Patients usually develop nonspecific symptoms, making the diagnosis of this disorder extremely difficult. Most cases are diagnosed during adolescence and early adulthood.

Histopathologic findings on liver biopsy are the gold standard for diagnosis of CHF.

Słowa kluczowe: wrodzone włóknienie wątroby • hepatosplenomegalia • nadciśnienie wrotne • zapalenie dróg żółciowych • surowicze markery włóknienia

Key words: congenital hepatic fibrosis • hepatosplenomegaly • portal hypertension • cholangitis • serum fibrosis markers

Adres do korespondencji: Dorota Wicher, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: d.wicher@czd.pl

Wstęp

Wrodzone włóknienie wątroby (CHF – congenital hepatic fibrosis) jest rzadką jednostką chorobową dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której na skutek zaburzeń embriogenezy wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych dochodzi do postępującego włóknienia wątroby. Do głównych manifestacji klinicznych CHF zalicza się nadciśnienie wrotne i nawracające zapalenie dróg żółciowych. W badaniu histopatologicznym biopsji wątroby stwierdza się różnego stopnia włóknienie okołowrotne oraz liczne przewody żółciowe nieregularnego kształtu [1].

Pierwsze opisy przypadków CHF pochodzą z 1856 r., ale termin wrodzone włóknienie wątroby został utworzony dopiero w 1960 r. przez Dobbsa oraz wprowadzony do nomenklatury medycznej w 1961 r. przez Kerra. Wg definicji Kerra termin CHF zarezerwowany był dla pacjentów z nadciśnieniem wrotnym bez laboratoryjnych cech uszkodzenia wątroby i nerek. Pierwszy polski opis przypadku CHF przedstawił Socha w 1979 r., a kolejny przypadek opisali rok później autorzy z Gdańska [2–6].

Wraz z rozwojem medycyny, doskonaleniem metod diagnostycznych i pogłębianiem wiedzy na temat patogenezy włóknienia wątroby zmieniała się klasyfikacja CHF.

Obecnie CHF zaliczane jest do grupy chorób charakteryzujących się włóknieniem i zmianami wielotorbielowatymi w różnych narządach (fibropolycystic diseases). Do grupy tej obok CHF należy także choroba Caroliego oraz autosomalna recesywna i autosomalna dominująca wielotorbielowość nerek.

Ze względu na zmieniającą się terminologię i trudności diagnostyczne częstość występowania CHF nie jest znana.

Patofizjologia

Wewnątrzwątrobowe przewody żółciowe powstają z cylindrycznej warstwy komórek, która otacza drobne odgałęzienia żyły wrotnej (ang. ductal plate). Proces ten odbywa się między 12 a 20 tygodniem życia płodowego. Zatrzymanie tego procesu prowadzi do przetrwania nadmiernej ilości niedojrzałych, embrionalnych przewodników żółciowych

Tabela 1. Jednostki chorobowe często współistniejące z CHF.

Jednostka chorobowa	Częstość występowania	Gen	Charakterystyczne cechy kliniczne
Autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek (ARPKD)	1–9/100000	PKHD1	Torbiele nerek (z cewek zbiorczych), nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie wrotne; u noworodków często niewydolność oddechowa.
Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD)	>1/1000	PKD1 PKD2	Torbiele nerek, krwinkomocz lub krwimocz, nadciśnienie tętnicze, zakażenia torbieli, niewydolność nerek; torbiele wątroby, trzustki, jajników; tętniaki wewnątrzczaszkowe i aorty, wady serca.
Choroba Caroliego (Zespół Caroliego = choroba Caroliego + wrodzone włóknienie wątroby)	<1/1000000	–	Choroba Caroliego – torbielowate, odcinkowe poszerzenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, nawracające zapalenia dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych.
Zespół Meckela (z. Meckela-Grubera)	<1/1000000	MKS1 MKS2 MKS3	Dysplastyczne, torbielowate nerki, malformacje oun – przepuklina mózgowa w części potylicznej, małogłowie, wrodzone wady serca, polidaktylia pozaosiowa, wady kończyn, rozszczep wargi i podniebienia.
Zespół Jouberta (z. Jouberta-Boltshausera; z. móżdżkowo-oczno-nerkowy)	1–9/100000	AHI1 NPHP1 CEP290 TMEM67 RPGRI1L ARL13B CC2D2A JBTS1 CORS2/JBTS2	Agenezja lub hipoplazja robaka mózdzku, opóźnienie rozwoju umysłowego, ataksja, hipotonia, apraksja wzrokowa, oczopląs, dysplazja torbielowata nerek, niewydolność nerek, nieprawidłowy wzór oddechowy (bardzo szybki, szarpany oddech, bezdechy), polidaktylia.
Zespół Bardet-Biedla	1–9/1000000	BBS1-BBS12	Otyłość, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, polidaktylia pozaosiowa, torbielowatość nerek, hypogonadyzm, trudności w uczeniu się, zaburzenia mowy, zez, zaćma, astygmatyzm, ataksja, cukrzyca, zaburzenia rozwoju zębów.
Zespół Alströma	1–9/1000000	ALMS1	Wrodzona dystrofia siatkówki, utrata słuchu, otyłość, insulinooporność i hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2, kardiomiopatia rozstrzeniowa, postępująca niewydolność wątroby i nerek.

(ang. ductal plate malformation – DPM). To z kolei stymuluje produkcję tkanki włóknistej (fibrogenezę).

W zależności od tego, na jakim etapie embriogenezy dróg żółciowych dojdzie do jej zatrzymania, zaburzenia dotyczą małych przewodów międzyczajkowych lub średnich przewodów wewnątrzwątrobowych. W pierwszym przypadku skutkiem będzie CHF, w drugim – choroba Caroliego. Zajęcie obu rodzajów przewodów określa się mianem zespołu Caroliego.

Zaburzenia rozwojowe mogą dotyczyć także żyły wrotnej – odgałęzienia żyły wrotnej są wtedy zbyt liczne, drobne i położone blisko siebie (ang. „pollard willow” malformation). Zarówno obecność licznych odgałęzień żyły wrotnej o wąskim świetle jak i nadmiar tkanki włóknistej zaciskającej naczynia żylne może tłumaczyć dlaczego u pacjentów z CHF dochodzi do rozwoju nadciśnienia wrotnego.

Objawy, przebieg kliniczny

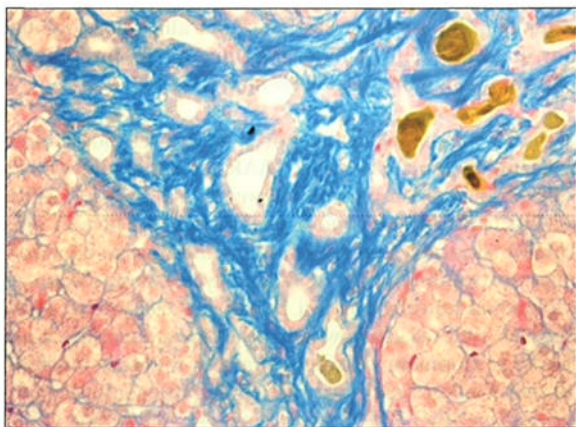
Chociaż zmiany mikroskopowe w wątrobie obecne są już przy urodzeniu, CHF może przebiegać skrycie przez wiele lat. Aktywność aminotransferaz jest przeważnie prawidłowa

lub tylko nieznacznie podwyższona. Niekiedy stwierdza się jedynie podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej.

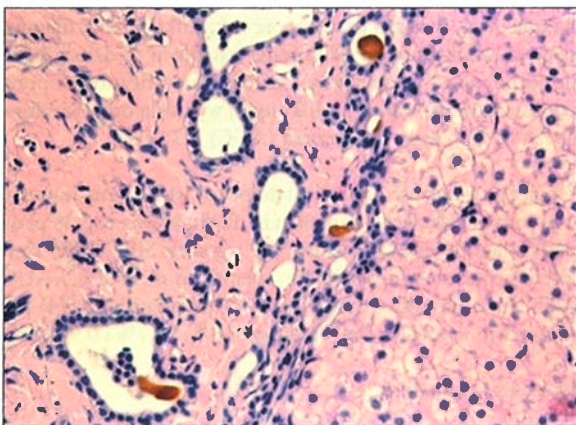
Obecnie coraz częściej dzieci diagnozowane są z powodu hepatomegalii i/lub splenomegalii stwierdzanej w badaniu przedmiotowym lub przypadkowo podczas badania ultrasonograficznego jamy brzusznej wykonywanego z innych wskazań. Splenomegalii mogą towarzyszyć cechy hipersplenizmu w badaniach laboratoryjnych (małopłytkowość, leukopenia).

W badaniu przedmiotowym dodatkowo można stwierdzić cechy rozwiniętego krążenia obocznego (poszerzone naczynia żylne, np. wokół pępka – *caput medusae*), wybroczyny w przypadku małopłytkowości oraz gorączkę i żółtaczkę w trakcie zapalenia dróg żółciowych.

Dzieci z CHF bardzo rzadko skarżą się na ból brzucha. Jeśli jednak ból występuje, to jest miernie nasilony i zlokalizowany w prawym górnym kwadrancie brzucha. Pierwsze objawy CHF związane są przeważnie z nadciśnieniem wrotnym. Pacjenci hospitalizowani są z powodu krwawień z przewodu



Rycina 1. Proliferacja przewodów żółciowych w przestrzeni wrotnej, czopy żółci w świetle przewodów żółciowych. Pow. 400×.



Rycina 2. Obrączkowato zmienione przewody żółciowe zatopione w tkance łącznej włóknistej. Pow. 400×.

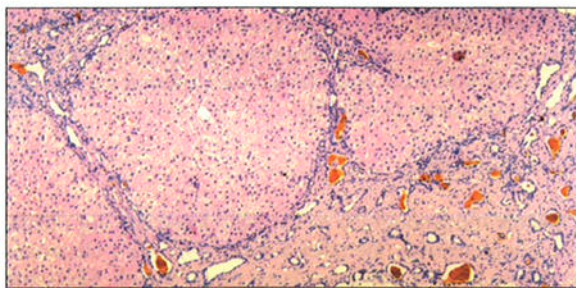
pokarmowego (fusowate wymioty, smoliste stolce). Rzadziej pierwszą manifestacją choroby jest cholestaza w przebiegu zapalenia dróg żółciowych.

W literaturze opisywano także przypadki dzieci diagnozowanych z powodu pancytopenii, u których ostatecznie rozpoznano CHF [7,8].

Persic opisał 18 dzieci z CHF (10 chłopców, 8 dziewczynek), w średnim wieku w momencie postawienia rozpoznania ok. 10 lat (od 8 miesięcy do 17 lat). Początkowymi objawami były: hepatomegalia u 4 dzieci, hepatosplenomegalia i żółtaczka u 4 dzieci, hepatosplenomegalia i cholestaza u 3 dzieci, fusowate wymioty i splenomegalia u 5 dzieci, u 2 dzieci stwierdzono encefalopatię, splenomegalię i niewydolność nerek, a u 1 z nich wystąpiło dodatkowo wodobrzusze [9].

Z kolei autorzy z Turcji zebrali grupę 26 pacjentów z CHF (16 kobiet i 10 mężczyzn). W grupie tej średni wiek w momencie rozpoznania choroby wynosił 28,4 lat, a do głównych objawów należało powiększenie obwodu brzucha związane z hepatosplenomegalią (11 pacjentów), nawracające zapalenie dróg żółciowych (6 chorych) i krwawienia z żylaków przełyku (2 pacjentów) [1].

U dzieci z chorobami współistniejącymi z CHF, w obrazie klinicznym mogą dominować objawy tych chorób (np. nadciśnienie tętnicze w przypadku wielotorbielowości nerek, objawy neurologiczne w zespole Jouberta).



Rycina 3. Zraziki z przylegającymi przestrzeniami wrotnymi, żyła centralna bez włóknienia, obecne mostki włókniste wrotno-wrotne oraz proliferujące przewody żółciowe z czopami żółci. Pow. 200×.

Ze względu na przebieg kliniczny CHF podzielono na cztery postacie:

1. CHF z nadciśnieniem wrotnym (postać najczęstsza),
2. CHF z nawracającym zapaleniem dróg żółciowych,
3. postać mieszaną,
4. postać latentna (późne wystąpienie objawów).

CHF bardzo rzadko występuje w postaci izolowanej [10]. Najczęściej współistniejące jednostki chorobowe przedstawiono w Tabeli 1. W literaturze opisywano także przypadki współistnienia CHF i choroby von Recklinghausena oraz CHF i niedoboru izomerazy fosfomannozowej [11,12].

Diagnostyka

Badanie histopatologiczne biopsjatu wątroby

Mimo swojej inwazyjności, biopsja wątroby pozostaje nadal „złotym standardem” w diagnostyce CHF. Ocena biopsjatu przez doświadczonego histopatologa umożliwia ostateczne postawienie rozpoznania.

Typowy obraz histologiczny dla CHF to różnego stopnia włóknienie okołowrotne oraz przestrzenie bramne zawierające liczne struktury przewodnikowe nieregularnego kształtu. W CHF mostki włókniste łączą ze sobą przestrzenie bramne, natomiast w marskości mostki te rozciągają się od przestrzeni bramnych do żył centralnych. Dodatkowo w CHF zachowana jest przeważnie budowa zrazikowa narządu. Kolejną cechą odróżniającą CHF od włóknienia wątroby w przebiegu innych chorób, jest brak nacieków zapalnych.

Histopatolog może również stwierdzić nieprawidłowości w obrębie odgałęzień żyły wrotnej („pollard willow” malformation) [1,13]. Przykładowe obrazy histologiczne przedstawiono na Rycinach 1–3.

Inne badania diagnostyczne

Badania pomocnicze w ustaleniu i monitorowaniu zaawansowania włóknienia wątroby

Klasyczne badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (usg)

Usg jamy brzusznej jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym u pacjentów z CHF. Badanie to pozwala ujawnić zwiększoną echogeniczność wątroby, powiększenie wątroby (powiększony jest głównie płąt lewy i ogoniasty; płąt prawy może być prawidłowy, a nawet atroficzny) i/lub śledziony, poszerzenie dróg żółciowych. Usg pozwala także na

wykrycie współistniejących nieprawidłowości w obrębie nerek. Dzięki ultrasonografii dopplerowskiej możliwa jest ocena przepływów w naczyniach wątroby i wykrycie cech nadciśnienia wrotnego [1,13–15].

Sonoelastografia

Obecnie ultrasonografia to nie tylko klasyczne usg i badanie dopplerowskie, ale także sonoelastografia – ultrasonograficzna metoda pomiaru elastyczności tkanek. Elastografia opiera się na pomiarach prędkości rozchodzenia się fali ultradźwiękowej o niskiej częstotliwości (<50 Mhz) w tkankach. Prędkość ta jest tym większa, im większą sztywność wykazuje badana tkanka. Do oceny stopnia zaawansowania włóknienia wątroby wykorzystuje się elastografię impulsową oraz elastografię dynamiczną w czasie rzeczywistym kodowaną kolorem. Ograniczeniem sonoelastografii, wpływającym na wiarygodność wyniku jest otyłość, znaczne wodobrzusze i stłuszczenie wątroby. Natomiast dużą zaletą tej metody jest to, iż ocenia ona proces włóknienia w obszarze ponad 100-krotnie większym od biopsji wątroby, w związku z czym zmniejsza się ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego.

Elastografia może wykazać włóknienie wątroby nawet wtedy, gdy konwencjonalne usg nie wykazuje nieprawidłowości w obrębie tego narządu [16].

Metaanalizy licznych badań wskazują na przydatność elastografii w praktyce klinicznej. Wartość pola pod krzywą ROC (receiver operator characteristic) oszacowano na 0,84–0,94 w zależności od nasilenia włóknienia. Czulość i specyficzność tego badania w przypadku marskości wątroby wynosi odpowiednio 87 i 91%, a w przypadku niższych stopni włóknienia odpowiednio 70 i 84% [17,18].

Gierdlński i Wocial, oceniając przydatność elastografii kodowanej kolorem w badaniu stopnia zaawansowania włóknienia wątroby oszacowali czulość tej metody na 86%, a specyficzność na 84%. Badana grupa obejmowała 39 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i 22 zdrowe osoby. Wyniki elastografii odniesiono do stopnia włóknienia wątroby ocenionego wg systemu METAVIR. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego (PPV) i wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV) wyniosły odpowiednio 89 i 81%, a wielkość pola pod krzywą ROC 0,90 (wysoka wartość diagnostyczna) [19].

Markery biochemiczne

Oprócz elastografii do oceny stopnia zaawansowania włóknienia i monitorowania przebiegu choroby posłużyć mogą markery biochemiczne.

Wśród tych markerów wyróżniamy markery pośrednie, oparte na wykorzystaniu podstawowych badań biochemicznych oraz markery bezpośrednie, oceniające metabolizm macierzy pozakomórkowej.

Markery pośrednie

Pośród różnych badanych markerów pośrednich, na uwagę zasługują wskaźnik APRI i Fibrotest (Fibrosure w USA). Wskaźnik APRI (AspAT-to-Platelet Ratio Index) wyliczany jest jako stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej do liczby płytek krwi. Natomiast Fibrotest wyliczany jest komputerowo na podstawie 6 parametrów biochemicznych

oznaczanych w surowicy krwi (stężenia: alfa-2 makroglobuliny, alfa-2 globuliny, gammaglobuliny, apolipoproteiny A₁, bilirubiny całkowitej oraz aktywność GGTP).

Skiba i wsp. oceniali przydatność wybranych pośrednich wskaźników biochemicznych: AAR (stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej do alaninowej), APRI, GAPRI (stosunek aktywności GGTP do liczby płytek) oraz HAPRI (stosunek stężenia kwasu hialuronowego do wskaźnika protrombinowego) w diagnostyce zaawansowanego włóknienia wątroby u dzieci przewlekłe zakażonych HBV. Spośród tych wskaźników jedynie APRI znamienne korelowało ze stopniem włóknienia wątroby w ocenie morfologicznej. Czulość i specyficzność tej metody oceniono odpowiednio na 74% i 72%. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) wyniosła 71,9%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) 74,2%, a pole pod krzywą (AUC) 0,7445 [20].

Bakula i wsp. wykazali przydatność wskaźnika APRI w diagnostyce zaawansowanego włóknienia wątroby u 45 dzieci z niedoborem alfa-1-antytrypsyny. Czulość i specyficzność w przypadku zaawansowanego włóknienia wyniosła odpowiednio 60% i 87%, a pole pod krzywą (AUC) 0,74 [21].

Z kolei przydatność Fibrotestu do oceny włóknienia wątroby w populacji dziecięcej oceniali m.in. El-Shabrawi i wsp. W przypadku łagodnego włóknienia (F2 wg skali METAVIR) czulość Fibrotestu wyniosła 92,3%, specyficzność 95,8%, a AUC 0,97. Natomiast dla wyższych stopni włóknienia (F3, F4) parametry te wyniosły odpowiednio 71,4%, 90,7% i 0,92 [22].

Markery bezpośrednie

W grupie markerów bezpośrednich wyróżniamy markery związane z odkładaniem się macierzy pozakomórkowej (np. laminina, chondrex, kwas hialuronowy), markery związane z rozpadem macierzy pozakomórkowej (metaloproteinazy i ich inhibitory) oraz cytokiny i chemokiny związane z procesem włóknienia (TGF alfa, TGF beta, PDGF).

Parsian i wsp. wykazali, że stężenia kwasu hialuronowego i lamininy w surowicy mogą być dobrymi markerami różnicującymi pacjentów z włóknieniem od tych bez włóknienia oraz różnicującymi pacjentów z łagodnym i zaawansowanym włóknieniem [23].

Natomiast Lebensztejn i wsp. ocenili przydatność cytokeraatyny 18 i kwasu hialuronowego jako osoczowych markerów włóknienia u dzieci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Wg wymienionych autorów laminina i YKL-40 nie spełniły kryteriów przydatności diagnostycznej [24].

Badania pomocne w ocenie nadciśnienia wrotnego

Oprócz wspomnianej już wcześniej ultrasonografii dopplerowskiej, głównym narzędziem diagnostycznym w przypadku nadciśnienia wrotnego jest badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego (gastroskopia). Gastroskopia jest nie tylko zabiegiem diagnostycznym, ale i leczniczym. Stwierdzając obecność żylaków przełyku, endoskopa może podczas tego samego badania wykonać zabieg podwiązania żylaków przy pomocy specjalnych opasek gumowych (EVL – ang. endoscopic varices ligation) lub zabieg sklerotyzacji żylaków (obecnie rzadziej wykonywany).

Pozostałe badania.

Tomografia komputerowa

Chociaż tomografia komputerowa (CT) pozwala na dokładniejsze zobrazowanie narządów jamy brzusznej niż usg, to ze względu na narażenie pacjenta na promieniowanie X oraz konieczność znieczulenia ogólnego u najmłodszych pacjentów, jej zastosowanie jest ograniczone. Dodatkowo u chorych z towarzyszącą chorobą nerek i upośledzeniem ich czynności podanie kontrastu może wiązać się z dużym ryzykiem powikłań.

CT jamy brzusznej jest metodą przydatną do uzyskania dokładnych pomiarów i oceny naczyń u pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia wątroby. Obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego przy pomocy CT pozwala natomiast na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej (np. z zespołem Jouberta).

Rezonans magnetyczny (MRI)

Cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego (MRCP) jest bardzo przydatną metodą obrazowania dróg żółciowych. Umożliwia bowiem nieinwazyjną ocenę nie tylko dużych, ale też również drobnych, obwodowych odgałęzień dróg żółciowych.

Rezonans magnetyczny jamy brzusznej (MRI) pozwala uwiarygodnić nieprawidłowości w obrębie wątroby i nerek nawet wówczas, gdy wynik badania usg jest prawidłowy. Przy pomocy MRI głowy można poszukiwać również zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego dla jednostek chorobowych współistniejących z CHF [1,13].

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa CHF polega przede wszystkim na wykluczeniu innych przyczyn włóknienia wątroby i / lub nadciśnienia wrotnego, takich jak:

I. Blok wewnątrzwątrobowy w przebiegu:

- pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC – primary sclerosing cholangitis),
- autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH – autoimmune hepatitis),
- zespołów nakładania (AIH/PSC),
- niedoboru alfa-1-antytrypsyny,
- choroby Wilsona,
- wirusowych zapaleń wątroby,
- toksycznego (polekowego) uszkodzenia wątroby,
- marskości wątroby.

II. Blok przedwątrobowy:

- niedorozwój lub zakrzepica żyły wrotnej,
- zakrzepica żyły śledzionowej.

III. Blok nadwątrobowy:

- zespół Budda-Chiariego,
- zaciskające zapalenie osierdzia,
- niewydolność prawokomorowa serca.

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie zachowawcze

Od lat poszukuje się leków, które mogłyby odwrócić lub chociaż zahamować procesy włóknienia w wątrobie. Początkowo duże nadzieje wiązano z pochodnymi d-penicylaminy

(cuprenil) i kolchicyną, jednak nie uzyskano zadowalających efektów leczniczych u ludzi.

Obecnie, dzięki coraz lepszej znajomości mechanizmów odpowiedzialnych za procesy włóknienia w wątrobie, możliwe są nowe kierunki badań. Preparaty farmakologiczne mogą wykazywać właściwości antyfibrotyczne poprzez hamowanie transformacji wątrobowych komórek gwiazdzystych do miofibroblastów, pobudzanie aktywności metaloproteinaz (MMPs) degradujących składniki macierzy pozakomórkowej (ECM) lub pobudzanie apoptozy. Trwają badania nad wykorzystaniem takich substancji jak: interferony, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści TGF-beta i PDGF, halofunginon, rapamycyna oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko tkankowym inhibitorom metaloproteinazy typu 1, jak również nad możliwościami terapii genowej (wprowadzanie przy pomocy wektorów wirusowych DNA metaloproteinazy typu 1 lub 8) [25,26].

Jednak na dzień dzisiejszy, jedynym sposobem farmakoterapii, jaki możemy zaproponować pacjentom z CHF, jest antybiotykoterapia i podawanie preparatów kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) w przypadku zapalenia dróg żółciowych, wazopresyna i somatostatyna w przypadku krwawień z żyłaków przełyku oraz propranolol w profilaktyce tych krwawień.

Leczenie zabiegowe

U większości pacjentów z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu CHF udaje się skutecznie zapobiegać groźnym dla życia krwawieniom z górnego odcinka przewodu pokarmowego dzięki regularnej ocenie gastroscopowej i wykonywaniu zabiegów opaskowania (EVL) w przypadku stwierdzenia żyłaków przełyku.

Gdy zabiegi EVL nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, w celu zyskania na czasie przed przeszczepieniem wątroby (LTx), można rozważyć wykonanie wewnątrzwątrobowego przeszłyjnego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

U pacjentów z kamcią przewodową i/lub nawracającymi zapaleniami dróg żółciowych należy rozważyć wskazania do wykonania endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) z ewentualnym protezowaniem dróg żółciowych.

Leczenie chirurgiczne

W przypadku nadciśnienia wrotnego i żyłaków przełyku, gdy leczenie endoskopowe jest niemożliwe lub nieskuteczne, opcją terapeutyczną jest wykonanie zespolenia (*shuntu*) wrotno-systemowego. Należy jednak uwzględnić fakt, iż taka operacja może w przyszłości bardzo utrudnić wykonanie LTx.

Również wskazania do splenektomii powinny być rozważane indywidualnie i bardzo wnikliwie. Usunięcie śledziony poprawi bowiem parametry morfologii krwi, może jednak nasilić nadciśnienie wrotne, a dodatkowo stwarza zagrożenie uogólnionymi zakażeniami poprzez wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego.

U pacjentów z zespołem Caroliego i nawracającym zapaleniem dróg żółciowych, u których torbielowate poszerzenia dróg żółciowych są zlokalizowane w części wątroby, istnieje możliwość częściowej resekcji narządu (hemihepatektomii).

Niestety nie ma gwarancji, że po takiej operacji nie dojdzie do powstania nowych torbieli w pozostałym mięszu wątroby.

Nawracające zapalenie dróg żółciowych o ciężkim przebiegu oraz niewydolność wątroby są wskazaniami do LTx. Pacjenci z CHF i niewydolnością nerek mogą wymagać jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki.

Edukacja pacjentów

Ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne w przypadku CHF, należy położyć nacisk na edukację pacjentów (i ich rodzin) oraz działania hepatoprotekcyjne.

Pacjenci powinni dobrze znać objawy sugerujące krwawienie z przewodu pokarmowego i objawy zapalenia dróg żółciowych, aby w odpowiednim czasie mogli zgłosić się po pomoc do lekarza.

Wszyscy pacjenci powinni być zaszczepieni przeciwko WZW B i A, a pacjenci ze splenomegalią dodatkowo przeciwko zakażeniom meningokokowym, pneumokokowym i *Haemophilus influenzae* typu b.

Należy dążyć do utrzymania prawidłowego stanu odżywienia pacjentów z CHF i prawidłowych wartości glikemii.

Podsumowanie

Chociaż CHF występuje bardzo rzadko, to następstwa choroby mogą stwarzać istotne zagrożenia dla życia pacjentów (krwawienie z żylaków przełyku, zapalenie dróg żółciowych o ciężkim przebiegu). Niestety, ze względu na początkowo skryty przebieg choroby i zwykle prawidłowe wykładniki funkcji wątroby, choroba jest rozpoznawana często z ponad 10-letnim opóźnieniem [27].

CHF należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przyczyn nadciśnienia wrotnego, hepatomegalii i hipersplenizmu. Wczesne rozpoznanie choroby będzie szczególnie istotne, gdy do użytku wejdą skuteczne leki antyfibrotyczne.

Piśmiennictwo:

1. Shorbagi A, Bayraktar Y: Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 683–90
2. Bristowe F: Cystic disease of the liver associated with a similar disease of the kidneys. *Trans Pathol Soc Lond*, 1856; 7: 229–34
3. Dobbs RH: Congenital hepatic fibrosis with portal hypertension. *Proc R Soc Med*, 1960; 3: 327–28
4. Kerr DN, Harrison CV, Sherlock S i wsp.: Congenital hepatic fibrosis. *Q J Med*, 1961; 30: 91–117
5. Socha J, Szymański W, Biera I: Wrodzone zwłóknienie wątroby u 10-letniej dziewczynki. *Pediatr Pol*, 1979; 54: 1073–76
6. Klimkiewicz-Wiesiołek E, Jankowski Z, Gacyk W i wsp.: Wrodzone zwłóknienie wątroby jako rzadka przyczyna nadciśnienia wrotnego u dzieci. *Wiad Lek*, 1980; 33: 905–9
7. Trizzino A, Farruggia P, Russo D i wsp.: Congenital hepatic fibrosis. A very uncommon cause of pancytopenia in children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005; 27: 567–68
8. Figurski S, Korczowski B: Pancytopenia u dziecka z wrodzoną torbielowością nerek o dominującym typie dziedziczenia – opis przypadku. *Przeg Med Uniw Rzeszowskiego*, 2006; 2: 158–61
9. Persic VN: Long-term studies on congenital hepatic fibrosis in children. *Acta Paediatr*, 1995; 84: 695–96
10. Yonem O, Ozkayar N, Harmanci O i wsp.: Is congenital hepatic fibrosis a pure liver disease? *Am J Gastroenterology*, 2006; 101: 1253–59
11. Jorge O, Jorge A: Congenital hepatic fibrosis associated with von Recklinghausen's disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006; 98: 693–97
12. Koning T, Nikkels P, Dorland L i wsp.: Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency. *Virchows Arch*, 2000; 437: 101–5
13. Gunay-Aygun M, Gahl WA, Heller T: Congenital Hepatic Fibrosis Overview. *GeneReviews* [periodyk online] 2008 Dec [cytowany 2011.04.03]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2701/#top>
14. Akhan O, Karaosmanoglu AD, Ergen B: Imaging findings in congenital hepatic fibrosis. *European J Radiol*, 2007; 61: 18–24
15. Nazer H, Nazer D, Liacouras C i wsp.: Congenital Hepatic Fibrosis. *Medscape Reference* [periodyk online] 2010 Mar [cytowany 2011.04.03]. Dostępny pod adresem URL: <http://emedicine.medscape.com/article/927984-overview>
16. Kisaka Y, Abe M, Tokumoto Y i wsp.: Congenital hepatic fibrosis without any symptoms as diagnosed by laparoscopy. *Digestive Endoscopy*, 2010; 22: 357–59
17. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S i wsp.: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 960–74
18. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ i wsp.: Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis; systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5: 1214–20
19. Gierbliński IW, Wociał T: Dokąd zmierza współczesna ultrasonografia? Postępy w diagnostyce zmian ogniskowych i włóknienia w wątrobie. *Postępy Nauk Medycznych*, 2009; 2: 131–37
20. Skiba E, Lebensztejn D, Sobaniec-Łotowska M i wsp.: Ocena przydatności pośrednich biochemicznych wskaźników w diagnostyce zaawansowanego włóknienia wątroby u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żywnie Dziecka*, 2009; 11: 23–26
21. Bakula A, Socha P, Dądalski M i wsp.: APRI as an indicator of advanced liver fibrosis in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Materialy z: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Annual Meeting*; 2010.06.09–12; Istanbul, Turkey. Lippincott Williams and Wilkins, 2010
22. El-Shabrawi M, Mohsen N, Sherif M i wsp.: Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 22: 946–51
23. Parsian H, Rahimipour A, Nouri M i wsp.: Serum Hyaluronic Acid and Laminin as Biomarkers in Liver Fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010; 19: 169–74
24. Lebensztejn D, Wierzbicka A, Socha P i wsp.: Serum fibrosis markers in children with fatty liver disease. *Materialy z: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Annual Meeting*; 2010.06.09–12; Istanbul, Turkey. Lippincott Williams and Wilkins, 2010
25. Lebensztejn D: Odwracalność zaawansowanego włóknienia wątroby – możliwości terapeutyczne i biochemiczne monitorowanie procesu chorobowego. *Przeg Epidemiol*, 2005; 59: 535–40
26. Gutkowski K, Pluta A: Włóknienie wątroby – możliwości terapeutyczne. *Gastroenterol Pol*, 2006; 13: 203–7
27. Ławniczak M, Urasińska E, Starzyńska T: Chora z wrodzonym włóknieniem wątroby. *Gastroenterol Pol*, 2005; 12: 365–68

Indexed in:

Index Copernicus

Wybrane aspekty kliniczne

Choroby sieroce – co hepatolog wiedzieć powinien

Orphan diseases – what hepatologist should know

Joanna Pawłowska, Piotr Socha, Jerzy Socha

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Orphan diseases are rare diseases that affect fewer than 1 in 2 000 people. They can vary in prevalence between populations, rare disease in some populations may be common in others. The European Organization for Rare Diseases (EURORDIS) estimates that there are about 8 000 rare diseases and the list is still open. Most of the liver diseases are orphan diseases. European and Polish medical and research activities to improve medical care of orphan diseases are described and discussed.

Słowa kluczowe: choroby sieroce • hepatologia

Key words: orphan diseases • hepatology

Adres do korespondencji: Joanna Pawłowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: j.pawlowska@czd.pl

Choroby rzadkie (ang. „rare diseases”) inaczej zwane chorobami sierocymi (ang. orphan diseases) są to bardzo rzadko występujące choroby, najczęściej, ale nie tylko, uwarunkowane genetycznie, o ciężkim, przewlekłym przebiegu. Do chorób tych zalicza się także rzadkie odmiany raka, choroby autoimmunizacyjne, wady wrodzone oraz niektóre choroby infekcyjne.

Definicja występowania choroby rzadkiej różni się w zależności od kryteriów przyjętych w danym kraju. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej od roku 2002 za choroby sieroce uważa się schorzenia, które występują z częstością nie większą niż 1 na 1 500 osób. W Japonii z częstością 1 na 2 500, a w Europie 1 na 2 000 osób lub rzadziej.

Większość, bo około 65% chorób zaliczanych do sierocych ma ciężki przebieg, a znaczna ich liczba (70%) ujawnia się w wieku dziecięcym. Skuteczność pomocy chorym zależy w dużej mierze od czasu, który upływa między wystąpieniem pierwszych objawów, a postawieniem rozpoznania. Istnieje grupa pacjentów w przypadku, których postępowanie takie musi być traktowane jako „pilne”, z uwagi na zagrożenie życia lub/i powikłania rzutujące na dalsze lata.

Według Europejskiej Organizacji do Chorób Rzadkich (European Organization for Rare Diseases – EURORDIS) istnieje około 8 000 chorób rzadkich i lista ich nie jest zamknięta. W Europie choruje na nie 6–8% ludności. Występowanie chorób sierocych może znacznie różnić się w zależności od

populacji. Najlepszym tego przykładem jest mukowiscidoza występująca znacznie częściej w populacji europejskiej niż azjatyckiej. Dotyczyć to może również pewnych chorób nowotworowych, rozpoznawanych u osób dorosłych, a bardzo rzadko w populacji dziecięcej. W ostatnim dziesięcioleciu, dzięki wprowadzeniu nowych metod diagnozowania stale powiększa się lista tych chorób oraz grupa pacjentów nimi dotkniętych.

W większości pacjenci ci wymagają długotrwałej i bardzo kosztownej specjalistycznej terapii.

Pierwsza organizacja zajmująca się chorobami rzadkimi powstała w 1983 w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (National Organization for Rare Disorders – NORD) [1]. Od tego czasu powstało wiele innych działających na arenie międzynarodowej (światowej) oraz w ramach poszczególnych państw.

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach UE dotyczących zdrowia i badań naukowych. Od 2008 roku jest realizowany Europejski Projekt na rzecz Opracowania Krajowych Planów Zwalczania Chorób Rzadkich – EUROPLAN [1,2]. W ramach Europejskiego Projektu na rzecz Opracowania Krajowych Planów Opieki nad Chorymi na Choroby Rzadkie, przedstawiciele 27 państw europejskich, w tym również Polski, zobowiązali się do 2013 roku przygotować oraz wprowadzić w życie krajowe strategie rozwiązania trudnej sytuacji osób cierpiących na choroby rzadkie. 21

Tabela 1. Wybrane, przykładowe choroby sieroce przebiegające z uszkodzeniem wątroby [4].

Atrezja dróg żółciowych
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby
Choroba Gauchera
Choroba Niemana-Picka
Choroby peroksyzomalne
Choroba spichrzania estrów cholesterolu
Choroba Wilsona
Choroba Wolmana
Galaktozemia
Glikogenozy
Hemochromatoza
Łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa (BRIC)
Mukopolisacharydozy
Mukowiscidoza
Nawrót zakażenia HBV/HCV w przeszczepionej wątrobie
Niedobór alfa-1-antytrypsyny
Ostra niewydolność wątroby
Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych
Pierwotna żółciowa marskość wątroby
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC)
Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)
Rak wątrobowokomórkowy
Tyrozyndemia
Wątrobiak płodowy
Wrodzone zakażenia CMV
Wrodzona nietolerancja fruktozy
Zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych
Zespół Aageneasa
Zespół Alagille’a
Zespół Budda-Chiariego
Zespół Caroliego
Zespół Crigler-Najjara
Zespół Dubin-Johnsona
Zespół Reya
Zespół Zellwegera

lipca 2008 roku Minister Zdrowia powołał Zespół ds. Chorób Rzadkich. 22 października 2010 r. w Krakowie odbyła się Konferencja EUROPLAN, organizowana na zlecenie Federacji EURODIS [3]. W czasie Konferencji podsumowano postępy realizacji projektu w Polsce. Jest to bardzo ważne, gdyż dyrektywy UE zobowiązują każde państwo członkowskie do wypracowania własnej polityki zdrowotnej wobec chorób sierocych.

Wydaje się jednak, że nadal wiedza o chorobach rzadkich w Polsce jest niewystarczająca i istnieje pilna konieczność zdefiniowania tych schorzeń pod względem częstości występowania, możliwości leczenia i długofalowej opieki medycznej. Szczególnie jest to istotne wobec rozwoju nowych metod postępowania, gdyż terapie te, często ze względu na wysokie koszty leczenia, stanowią poważną przeszkodę w ich wprowadzeniu.

Piśmiennictwo:

1. <http://www.europlan.org.pl>
2. <http://www.europlanproject.eu>
3. Wojtowicz P: Narodowa strategia dla chorób rzadkich – nowe wyzwanie dla Polski. Matio, 2010; 3–4: 4–6

Znaczna liczba chorób wątroby zaliczona jest do chorób sierocych. Co jest oczywiste, dotyczy to wszystkich chorób metabolicznych przebiegających z uszkodzeniem wątroby, znacznej liczby chorób cholestazycznych (np. wszystkie cholestazy genetycznie uwarunkowane, atrezja dróg żółciowych, cholestaza ciężarnych), ale również grupa chorób autoimmunizacyjnych (np. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie wątroby), chorób nowotworowych (np. rak wątrobowokomórkowy, wątrobiak płodowy), a także ostra niewydolność wątroby, wrodzone zakażenia CMV czy reinfekcje wirusowych zapaleń wątroby (zarówno B jak i C) w przeszczepionej wątrobie. Pełna lista chorób znajduje się na stronie internetowej ORPHANET, a wybrane schorzenia przedstawiono w Tabeli 1 [4].

Co jest szczególnie ważne, do rozpoznania chorób rzadkich często konieczne są wyrafinowane metody diagnostyczne, niedostępne w większości ośrodków hepatologicznych (badania molekularne, enzymatyczne).

Olbrzymim problemem jest terapia chorób sierocych. Blisko połowie tych chorób towarzyszy opóźnienie rozwoju. Znaczna część prowadzi do zgonu już we wczesnym okresie życia (35% do 1 roku życia, a następnie 12% od 1 do 15 roku życia). Niektóre z chorób wymagają specyficznego leczenia (np. choroba Gauchera), które mogą być realizowane w ramach programów lekowych, w większości jednak obserwuje się małe zainteresowanie firm farmaceutycznych w produkcji leków dla niewielkiej liczby pacjentów. Problematyka ta została podjęta przez UE, która ustanowiła Dyrektywę UE 141/2000 powołującą Unijną Komisję ds. Sierocych Produktów Medycznych, wskazującą na potrzebę tworzenia równego dostępu do terapii pacjentów w Unii Europejskiej [5].

W Polsce istnieje jeszcze szereg innych problemów, które dotychczas nie znalazły rozwiązania. Choroby rzadkie nie zostały ujęte ani w Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007–2015, ani w „Strategii rozwoju nauki w Polsce do 2015 roku”. Nie ma możliwości dobrego rozliczania diagnostyki i leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi. Rodziny pacjentów i oni sami mają poczucie pozostawienia ich z własnymi problemami. Stąd też powstają liczne, społeczne organizacje zajmujące się problematyką chorób rzadkich, często jednak „walczące” o indywidualne sprawy.

Problemem chorób sierocych zajął się w ostatnim okresie Komitet Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk, który między innymi wnioskuję o ogłoszenie konkursu na naukowo-rozwojowy projekt celowy zamawiany by móc utworzyć „rejestr chorób rzadkich w populacji polskiej” [5].

Wydaje się, że towarzystwa naukowe powinny się włączyć w działania mające na celu poprawę sytuacji pacjentów z rzadkimi chorobami w kraju. Pomogłoby to w przyszłości w opracowaniu zasad diagnostyki i leczenia oraz oceny realnych kosztów opieki medycznej (i nie tylko, pacjenci Ci w przyszłości mogą stać się grupą rencistów) oraz oszacowania problemu przekazywania ich do dalszej opieki, po ukończeniu 18 roku życia.

4. <http://www.orpha.net>
5. Pronicka E, Kawalec W, Chlebna-Sokół D i wsp.: Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce. Standardy Medyczne Pediatra, 2010; 7: 206–10

Jakość życia z przewlekłą chorobą wątroby

Quality of life in chronic liver disease

Anna Boroń-Kaczmarzka

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin, Polska

Summary: Chronic liver diseases (CLDs) are progressive disorder which have a significant impact on the well-being of patients and leads to significant morbidity. CLDs are also characterized by disturbances in physical, psychological and social aspects of well-being and responsible for significant health-related quality of life (QOL) impairment. In this article, an overview of different studies on QOL is presented and the need to implement such examination into clinical practice is emphasized.

Słowa kluczowe: przewlekłe choroby wątroby • zdrowie • przewlekłe zapalenie wątroby typu C • jakość życia zależna od zdrowia (HRQOL)

Key words: chronic liver disease • health • chronic hepatitis C • health related quality of life

Adres do korespondencji: Anna Boroń-Kaczmarzka, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: annabk@inet.com.pl

Obowiązujący przez wiele lat tradycyjny „biomedyczny model „, zdrowia uwzględniał integrację wyników badań nauk podstawowych z modelem dyscyplin socjologicznych i tym samym nie odpowiadał definicji zdrowia w naukach biologicznych. W medycynie natomiast, praktyka kliniczna oraz osiągnięte efekty badawcze wymagają nie tylko uwzględnienia fizjologii i przemian biochemicznych ale także oceny jakości życia w zdrowiu.

W roku 1947 Światowa Organizacja Zdrowia zaproponowała definicję zdrowia, która właśnie ujmowała, obok braku choroby, także dobrostan psychiczny, socjalny i sprawność fizyczną [1].

Jakość życia wyraża się poczuciem satysfakcji człowieka lub grupy społecznej wynikającej ze świadomego spełnienia własnych potrzeb oraz z możliwości dalszego rozwoju. W takim ujęciu, jakość życia zależna jest także od czynników pozazdrowotnych (np. edukacja, opieka socjalna) i dlatego też wyodrębniana jest jako jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health related quality of life – HRQOL); w medycynie będąc ważnym wskaźnikiem, niekiedy uciążliwego, procesu diagnostycznego i przede wszystkim – terapeutycznego.

W przypadku przewlekłe chorych, takie ujęcie jakości życia w zdrowiu (ang. health related quality of life) oznacza ocenę jakości życia z punktu widzenia chorego i uwzględnia sprawność psychologiczną, socjalną, fizjologiczną oraz fizyczną osoby borykającej się z chorobą będąc tym samym bodaj najistotniejszym wykładnikiem skuteczności leczenia [2,3].

Zróżnicowana etiologia przewlekłych chorób wątroby a także ich przebieg często z ujawniającymi się komplikacjami, długotrwała terapia, dyskretne dolegliwości subiektywne – wszystkie te zjawiska wpływają na pogorszenie jakości życia chorych.

Badania nad jakością życia prowadzone w końcu XX wieku dotyczyły przede wszystkim chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego i z przewlekłymi chorobami wątroby [4].

W analizach prowadzonych na początku XXI wieku udokumentowano, że czynniki demograficzne (wiek, płeć, konsumpcja alkoholu), współistniejące inne zaburzenia zdrowotne ale nie ciężkość przebiegu klinicznego choroby wątroby pogarszają jakość życia pacjentów [5,6].

W przeprowadzanych badaniach tamtego okresu nie uwzględniano natomiast udziału czynników socjoekonomicznych i tzw. percepcji zdrowia. W badaniach Wilsona wykazano, że chorzy, którzy, w kontekście percepcji zdrowia, próbowali sami borykać się z poważnym problemem zdrowotnym jakim jest przewlekła postępująca choroba wątroby szybciej zagrożeni byli utratą życia. Takie subiektywne pojmowanie zachowań prozdrowotnych przez chorego z przewlekłą chorobą wątroby jest jednym z najsilniejszych wskaźników predykcyjnych szybkiego postępu schorzenia prowadzącego do niekorzystnego zejścia [7].

Natomiast potwierdzono fakt, że chorzy pozostający w stałych związkach znajdujący oparcie w swoich bliskich, nie tylko emocjonalne ale też i psychosocjalne, reprezentują lepszą

Tabela 1. Niekorzystne czynniki pogarszające jakość życia z przewlekłą chorobą wątroby.

Starszy wiek
Płeć żeńska
Niski status socjo-ekonomiczny
Obciążenie ekonomiczne
Rozumienie zdrowia/percepcja zdrowia

jakość życia [8]. Z badań tychże autorów wynika, że do najważniejszych czynników redukujących jakość życia należy nie tylko zaawansowanie choroby wątroby ale także starszy wiek, płeć żeńska, niski status socjalno-ekonomiczny, obciążenie finansowe i niska percepcja zdrowia. Wprawdzie leczenie choroby wątroby jest kluczowe w poprawie jakości życia z chorobą, to jednak wsparcie psychologiczne jest równie potrzebne pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby. Ze-stawienie czynników pogarszających jakość życia z przewle-kłą chorobą wątroby w tamtym okresie zebrano w Tabeli 1.

Narzędzia badawcze

Ocena jakości życia przewlekle chorego stała się tematem szeregu badań w ostatnich dwudziestu latach. Wykazano, że znacznie bardziej przydatne w tych analizach są ankie-ty dotyczące określonych chorób; dają bowiem możliwość bardziej realnych określeń największych problemów, z któ-rymi styka się pacjent. Dla potrzeb badania jakości życia pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby wypracowa-no szereg kwestionariuszy jak CLDQ – chronic liver dise-ase questionnaire, HQLQ – hepatitis quality of life, LDSI – liver disease quality of life and the liver disease symptoms index [9]. Spośród wymienionych ankiet, najczęściej uży-wana jest CLDQ przedstawiona pod koniec lat 90. Pozosta-łe nie znalazły szerokiego zastosowanie głównie ze względu na zbyt dużą liczbę pytań, ograniczenia w zasadności zada-wanych pytań a tym samym utrudnienie analizy statystycz-nej uzyskanych rezultatów.

W 1999 roku Younossi i wsp. opublikowali kwestionariusz adresowany tylko do chorych z przewlekłymi chorobami wą-troby, który po powszechnej akceptacji środowisk medyczn-ych świata znany jest jako chronic liver disease question-naire (CLDQ) [10].

- W kwestionariuszu uwzględniono sześć kryteriów:
1. ocena powinna dotyczyć zarówno zdrowia somatycznego jak i emocjonalnego,
 2. zapytania powinny odzwierciedlać czynności ważne dla chorego,
 3. wyniki należy uzyskiwać w punktach elementarnego pod-sumowania i ewentualnej analizy statystycznej,
 4. kwestionariusz powinien uwzględniać nawet bardzo nie-wielkie zmiany mające znaczenie w klinice,
 5. powinien mieć cechy realności i powtarzalność,
 6. rozważania dotyczące kosztów i skuteczności diagnostyki lub terapii powinny być relatywnie krótkie i zawierać się pomiędzy 20 a 30 problemami.

Kwestionariusz ten ujęty jest w 29 pytaniach rozdzielonych na 6 głównych domen, tj.:
– poczucie zmęczenia,

- aktywność życiowa,
- reakcje emocjonalne,
- dolegliwości ze strony jamy brzusznej,
- objawy ogólne,
- nerwowość.

Końcowe wyniki w każdej domenie prezentowane są w ska-li od 1 do 7. Jednak, w opinii autorów tego pierwszego kwe-stionariusza adresowanego tylko do chorych z przewlekłymi chorobami wątroby, bardziej dokładne dane dotyczące ja-kości życia uzyskuje się wykorzystując dwie ankiety, tj. SF-36 (Short Form-36) i opisany CLDQ.

Kwestionariusz CLDQ może być wykorzystany w badaniach jakości życia u każdego chorego z przewlekłym schorze-niem wątroby niezależnie od etiologii i fazy zaawansowania zmian chorobowych.

Zmiany jakości życia u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby

Wykorzystując kwestionariusz CLDQ, wykazano, że dominu-jące problemy chorych z marskością wątroby dotyczą dolegli-wości ze strony jamy brzusznej oraz zwiększonej pobudliwo-ści nerwowej. Mniej nasilone zaburzenia jakości życia u tych chorych związane były z zaburzeniami emocjonalnymi i ob-jawami ogólnymi. Przyczyna marskości nie miała wpływu na jakość życia tych chorych [11].

W badaniach autorów japońskich nie wykazano wpływu wie-ku ani płci na jakość życia w przebiegu przewlekłej choroby wątroby. Postęp choroby wydaje się mieć większe znaczenie w rozwoju zaburzeniach emocjonalnych niż wiek. W prze-biegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C obserwuje się pogorszenie jakości życia we wszystkich sześciu domenach kwestionariusza CLDQ; jakość życia tych chorych w porów-naniu z grupą badanych z przewlekłym zapaleniem wątro-by typu B i niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby jest gorsza. Chorzy leczeni przeciwwirusowo z powodu prze-wlekłego zapalenia wątroby prezentowali wyższą jakość życia pomimo nie zawsze dobrego samopoczucia [12]. Podobne wyniki uzyskali autorzy z Tajlandii [13].

Z uwagi na fakt, że zgodnie z danymi epidemiologicznymi świata, najczęstszą chorobą wątroby jest przewlekłe zapale-nie przyczynowo związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) szereg opracowań prezentuje wyniki badań nad jakością życia wśród tych chorych.

- Interesujące opracowanie podsumowujące wyniki badań nad jakością życia przedstawił Spiegel i wsp. w 2005 r. [14]. Konstruując model poznawczy uwzględniający czynniki bio-logiczne zależne od choroby i czynniki zależne od chorego przeanalizowali 259 opublikowanych prac spośród których tylko 32 dostarczały danych do oceny jakości życia; żadne z tych doniesień nie pozwoliło na określenie minimalnie istotnych klinicznie różnic. Obciążenie chorobą HCV poza znanymi powszechnie biologicznymi konsekwencjami wywie-ra także niekorzystny wpływ na jakość życia chorych. Uzyska-no następujące wyniki badań:
- generalnie, chorzy zakażeni HCV prezentują niższą jakość życia niż osoby przewlekle chore wolne od tej infekcji,
 - skuteczne leczenie przeciwwirusowe poprawia jakość życia,
 - wpływ zakażenia HCV dotyczy zarówno witalności, ogół-nego stanu zdrowia, aktywności fizycznej i socjalnej,

- oddziaływanie zakażenia HCV na jakość zdrowia ma znaczenie kliniczne,
- tradycyjne pojmowanie zarówno efektów terapeutycznych, zapisów w programach badań klinicznych jak i aktywności ALT oraz wczesnych zmian patomorfologicznych w tkance wątrobowej nie wpływają na jakość życia chorych i tym samym ograniczenie się tylko do wymienionych danych może maskować inne problemy z którymi boryka się pacjent.

Ważnym elementem przeprowadzonych analiz jest stwierdzenie, że chory powinien akceptować treści zawarte w kwestionariuszu adresowanym tylko do zakażonych HCV.

W kolejnym badaniu autorzy potwierdzają spostrzeżenia kliniczne, że depresja i poczucie zmęczenia nie uzasadnione wysiłkiem są częste w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C i tym samym wywierają znaczący wpływ na ogólne samopoczucie chorego. Terapia bazująca na podaży interferonu-alfa i rybawiryny ma w początkowym okresie negatywny wpływ na jakość życia i może przyczyniać się do ograniczenia możliwości leczniczych. U chorych, u których uzyskano przetrwałą odpowiedź wirusową jakość życia ulega znacznej poprawie. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi podawanymi w małych dawkach korzystnie wpływa nie tylko na nastrój chorego ale także zmniejsza poczucie zmęczenia [15].

Badania Hauser i wsp. ograniczające się do aspektów bio-psycho-socjalnych wykazały, że zakres zmian

patomorfologicznych w wątrobie nie wpływał na pogorszenie jakości życia u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw C). Nie wykazano również wpływu jatrogennego ani samoograniczającego się zakażenia HCV na jakość życia badanych kobiet zwłaszcza w odniesieniu do depresji i innych zaburzeń emocjonalnych. Meta analiza jakości życia przemawia za silniejszym oddziaływaniem zakażenia HCV na jakości mentalne niż na zdrowie somatyczne. Częściowo niezależny od zaburzeń psychiatrycznych, wpływ na pogorszenie jakości życia mają potencjalnie letalne konsekwencje infekcji, możliwość transmisji seksualnej wirusa oraz ewentualna stygmatyzacja socjalna. Nie wykazano wpływu płci ani wieku na pogorszenie HRQOL. W oparciu o przeprowadzone badania, autorzy spekulują, że podjęte leczenie zarówno przeciwwirusowe jak i inne formy farmakoterapii (chorzy nie kwalifikujący się do terapii interferonem-alfa i rybawiryną ze względu na niewielki zakres zmian chorobowych w wątrobie) ma korzystne oddziaływanie na jakość życia [16].

Wnioski

Podsumowując, badanie jakości życia zależnej od zdrowia stanowi cenne narzędzie we współpracy z każdym przewlekle chorym, pozwala bowiem na lepszą komunikację z pacjentem i uzyskiwanie dobrych efektów terapeutycznych zwłaszcza przy zastosowaniu długotrwałego i niekiedy uciążliwego leczenia.

Piśmiennictwo:

- Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM: The impact of liver disease on health – related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002; 4: 79–83
- Sousa KH: Description of a health – related quality of life conceptual model. *Outcomes Manag Nurs Pract*, 1999; 3: 78–82
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR: Impact of functional dyspepsia on quality of life. *Dig Dis Sci*, 1995; 40: 584–89
- Borgaonker MR, Irvine EJ: Quality of life assessment and chronic liver diseases. *Gut*, 2000; 47: 444–54
- Younossi ZM, Bopari N, McCormick M i wsp.: Assessment of utilities and health related – quality of life In patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 579–83
- Marchesini G, Bianchi G, Amodio P i wsp.: Factors associated with poor health – related quality of life of patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 2001; 120: 170–78
- Wilson IB, Cleary PD: Linking clinical variables with health – related quality of life. A conceptual model of patients outcomes. *JAM*, 1995; 273: 59–65
- Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R i wsp.: Factors influencing health-related quality of life In chronic liver disease, *WJG Press*, 2006; 12: 7786–91
- Pui Lam ET, Kuen Lam CL, Lai Lung C i wsp.: Psychometrics of the chronic liver disease questionnaire for Southern Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2009; 15: 3288–97
- Younossi ZM i wsp.: Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life In patients with chronic liver disease. *Gut*, 1999; 45: 295–300
- Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kapcinskas L: Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 7792–97
- Mahmood S, Kida T, Izumi A i wsp.: Assessment of health related quality of life In chronic liver disease patients Using the Japanese version of CLDQ and SF-36. *Open Gastroenterol J*, 2008; 2: 57–63
- Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R i wsp.: Chronic liver disease questionnaire: Translation and validation In Thais. *World J. Gastroenterol*, 2004; 10: 1954–57
- Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD i wsp.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*, 2005; 41: 790–800
- Younossi Z, Kallman J, Kincaid J: The effect of HCV infection and management on health related quality of life. *Hepatology*, 2007; 45: 806–16
- Hauser W, Zimmer C, Schiedermaier P, Grandt D: Biopsychosocial predictors of health-related quality of life In patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatic Medicine*, 2004; 66: 954–58

Problemy hepatologiczne kobiet ciężarnych

Liver disease in pregnancy

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota, Anita Olczak

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: Liver diseases in pregnancy may be categorized into liver disorders that occur only in the setting of pregnancy and liver diseases unrelated to pregnancy which may be classified into preexisting disorders, that might become active during pregnancy and those co-incident with pregnancy. Hyperemesis gravidarum, preeclampsia/ eclampsia, syndrome of hemolysis, elevated liver tests and low platelets (HELLP), acute fatty liver of pregnancy and intrahepatic cholestasis of pregnancy are pregnancy-specific disorders. Early diagnosis and immediate delivery are essential for maternal and fetal survival.

Słowa kluczowe: choroby wątroby • ciąża

Key words: liver diseases • pregnancy

Adres do korespondencji: Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Prawidłowa ciąża przebiega z fizjologicznymi dla tego stanu zmianami czynności wątroby wynikającymi ze zmian hormonalnych i metabolicznych. Nieprawidłowe wartości wykładników biochemicznych funkcji wątroby występują szacunkowo u 3 do 5% kobiet ciężarnych i nie zawsze odzwierciedlają chorobę wątroby. Jednak w przypadku wykrycia nieprawidłowych wartości testów wątrobowych zawsze należy wykluczyć patologię wątroby, gdyż niektóre schorzenia tego narządu mogą być w okresie ciąży trudne do zdiagnozowania i leczenia, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań zagrażających życiu matki i płodu.

W ciąży o prawidłowym przebiegu obserwuje się fizjologiczny wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, stężenia fibrynogenu, alfa i beta globulin, cholesterolu, trójglicerydów oraz obniżenie frakcji gamma globulin. Opisano także wzrost stężenia alfa-fetoproteiny, zwłaszcza w ciążach mnogich (Tabela 1) [1].

Według niektórych autorów wartości tych wykładników mogą zmieniać się wraz z czasem trwania ciąży. W III trymestrze ciąży w wyniku hemodylucji wtórnej do zwiększonej objętości krwi krążącej dochodzi do obniżenia stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz i GGTP. Przeciwnie, wraz z postępem ciąży wzrasta aktywność fosfatazy alkalicznej, która osiąga w osoczu wartości do 300% wartości sprzed ciąży, a jest wynikiem wzmożonej produkcji jednego z jej izoenzymów przez łożysko [2,3].

Zaburzenia funkcji wątroby u kobiet ciężarnych dzieli się na:

- wynikające z istniejących wcześniej chorób wątroby,
- występujące incydentalnie w okresie ciąży, niezależne od tego stanu,
- ściśle związane z okresem ciąży.

Tabela 1. „Fizjologiczne” zmiany wartości wykładników biochemicznych funkcji wątroby w przebiegu ciąży prawidłowej.

Wykładniki biochemiczne	Wartości
Bilirubina	N
AlAT, AspAT	N
PT	N
PA	↑ 2–4xN
Fibrynogen	↑ o 50%
Globuliny	↑ alfa i beta globulin
AFP	↑ niewielki, ciąża mnoga
WBC	↑
Ceruloplazmina	↑
Cholesterol	↑↑
TG	↑
Globuliny	↓ gamma globulin
Hb	↓

Do najczęściej obserwowanych przewlekłych chorób wątroby u kobiet ciężarnych należą:

- przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B) lub typu C (pzw C),
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- choroba Wilsona.

Znacznie rzadziej spotyka się w tej grupie:

- marskość wątroby,
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Przewlekłe zakażenia wirusami hepatotropowymi HBV czy HCV występują u kobiet w wieku rozrodczym z częstością zbliżoną lub nawet wyższą niż w populacji ogólnej. Ciąża o prawidłowym przebiegu z zasady nie przyspiesza historii naturalnej przewlekłej choroby wątroby, z wyłączeniem rzadkich przypadków zaawansowanej choroby wątroby (np. marskość). Głównym problemem ciężarnych przewlekłe zakażonych HBV czy HCV jest ryzyko transmisji wertykalnej tych zakażeń i ich profilaktyka. Obecnie w Polsce zapadalność na WZW B i WZW C w grupach wiekowych 15–19 lat oraz 20–24 lata przewyższa zapadalność ogólną, co w niedługim czasie może zaowocować wzrostem ryzyka transmisji wertykalnych tych zakażeń. Jego ocena wymaga oznaczenia replikacji HBV czy HCV, gdyż ryzyko transmisji tych zakażeń do płodu wzrasta proporcjonalnie do wysokości wirerii u matki. Profilaktyka wertykalnych zakażeń HBV obejmuje monitorowanie wirerii HBV u matki, przy wysokich wartościach HBV DNA ewentualne zastosowanie leków obniżających wiramię w trzecim trymestrze ciąży oraz elekttywne cięcie cesarskie, jak też czynno-bierne uodpornienie u noworodka [4].

W zaproponowanym algorytmie postępowania w zakażeniach HBV u kobiet ciężarnych lamiwudyna jest jedną z głównych propozycji lekowych w profilaktyce wertykalnej transmisji tego zakażenia [5].

U kobiet ciężarnych przewlekłe zakażonych HCV również istotne jest monitorowanie stężenia HCV RNA i przy wysokich wartościach propozycja rozwiązania ciąży elektywnym cięciem cesarskim. Wskazuje się także na zakaz używania alkoholu oraz leków potencjalnie hepatotoksycznych, w tym ziołowych. Zakażone HCV kobiety w wieku rozrodczym powinny być zaszczepione p/WZW A i B [6].

Przewlekłe zapalenie wątroby etiologii HBV i HCV nie stanowią przeciwwskazania do karmienia naturalnego [7].

Przebieg **autoimmunologicznego zapalenia wątroby** w ciąży bywa zmienny. Opisano zaostrzenia 3 miesiące po porodzie, ale także już w I trymestrze ciąży. Niewątpliwie choroba ta wymaga stabilnej immunosupresji w okresie ciąży, przede wszystkim przy zastosowaniu sterydoterapii. Stosowanie azatiopryny jest kontrowersyjne ze względu na możliwość przenikania leku i jego metabolitów przez łożysko oraz potencjalnego działania toksycznego na płód. Działanie takie udowodniono na modelach zwierzęcych, a nie potwierdzono w badaniach na ludziach [8,9]. Częstość śmierci płodu u kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby wynosiła 19–24%, a główną przyczyną było wcześniactwo i niska masa urodzeniowa [10]. Jako czynniki ryzyka pogorszenia przebiegu AIH w ciąży uznano zmiany hormonalne oraz obecność specyficznych autoprzeciwciał – SLA/LP oraz Ro/SSA [8].

Ze względu na rzadkie występowanie **choroby Wilsona** (1:30.000–1:50.000) w piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień opisujących przebieg tej choroby u ciężarnych. Sinha i wsp. wskazują na wyższą częstość nawykowych poronień u kobiet z nieleczoną chorobą Wilsona w porównaniu do leczonych [11]. Wskazuje się, że u kobiet z nie rozpoznaną wcześniej chorobą Wilsona ostra niewydolność wątroby i hemoliza mogą być interpretowane jako zespół HELLP.

Podobnie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby również choroba Wilsona wymaga kontynuacji leczenia podczas ciąży przy czym rekomendowane jest podawanie preparatów cynku [12].

Marskość wątroby, w tym również pierwotna marskość żółciowa związana jest z niższą płodnością, wtórnym brakiem miesiączki, endometriozą, przedwczesną niewydolnością jajników, ryzykiem utraty ciąży. Ciąża u kobiety z marskością wątroby jest zawsze ciążą wysokiego ryzyka, obarczoną w 50% ryzykiem utraty płodu. Szczególnym zagrożeniem są krwotoki z żyłaków przełyku w drugim trymestrze lub podczas porodu, jak też niewydolność wątroby [13].

Wellge i wsp. na podstawie analizy przebiegu 25 ciąży u 17 kobiet z **PSC** wskazują, że choroba ta nie wydaje się mieć wpływu na płodność, przebieg ciąży oraz rozwój płodu i noworodka. Nie obserwowali oni poważnych komplikacji położniczych pomimo częstego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. 2 spośród 21 żywo urodzonych noworodków było urodzonych przedwcześnie. Wszystkie rozwijały się prawidłowo w ocenianym okresie od 3 do 132 miesięcy po urodzeniu. U 4 kobiet ciąża zakończyła się poronieniem między 6 a 11 tygodniem ciąży; w 2 przypadkach łączono to z odstawieniem leczenia UDCA/azatiopryną [14].

W okresie ciąży, niezależnie od etapu jej zaawansowania mogą wystąpić:

- ostre wirusowe zapalenia wątroby,
- kamica żółciowa,
- polekowe uszkodzenia wątroby,
- odczynowe zapalenia wątroby (np. w posocznicy),
- zespół Budd-Chiari’ego, który w postaci indukowanej ciążą ujawnia się w okresie poporodowym.

W badaniach przeprowadzonych w USA wykazano, że **wirusowe zapalenia wątroby** etiologii HAV, HBV, HCV, HDV, HSV, CMV i EBV stanowią przyczynę około 40% przypadków żółtaczki u ciężarnych [15]. Częstość występowania wirusowych zapaleń wątroby u kobiet ciężarnych nie różni się zasadniczo od częstości w populacji ogólnej. Przebiecie ostrego WZW w ciąży stanowi najwyższe ryzyko transmisji wertykalnej tego zakażenia.

Dowodniono, że dla kobiet ciężarnych niebezpieczne są zakażenia HEV, występujące endemicznie na terenach Azji, Afryki i Ameryki Środkowej. We wczesnym okresie ciąży mogą one wywołać poronienie lub wady wrodzone płodu, natomiast w trzecim trymestrze ciąży są przyczyną nadostrych zapaleń wątroby obarczonych 25% śmiertelnością okołoporodową. W badaniach pochodzących z Indii wskazano na HEV jako główną przyczynę zarówno ostrych jak i piorunujących zapaleń wątroby u ciężarnych [16].

Zakażenia HSV występują rzadko, jednak ze względu na poważne rokowanie i konieczność podania acyklowiru jako leku ratującego życie należy rozważać to rozpoznanie, zwłaszcza w przypadkach nadostrych zapaleń wątroby w III trymestrze ciąży [17].

Ciąża predysponuje do rozwoju **kamicy żółciowej**, jednak pomimo jej występowania u 5–12% kobiet, objawy występują tylko u 0,1–0,3% ciężarnych, najczęściej pod postacią kolki żółciowej, odczynowego zapalenia trzustki, rzadko ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Objawy kliniczne schorzeń

drog żółciowych nie różnią się od populacji ogólnej i mogą wystąpić w każdym trymestrze ciąży. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w drugim trymestrze ciąży [18].

Wskazuje się, że około 20% przypadków zespołu Budd-Chiari dotyczy kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, ciężarnych oraz w okresie pierwszych 3 miesięcy po porodzie. U kobiet z rozpoznaniem zespołu Budd-Chiari ciąża stanowi czynnik ryzyka zaostrzenia choroby w związku ze zmianami hormonalnymi i względnym ryzykiem zwiększenia krzepliwości krwi. Decydującym badaniem jest badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera [19].

Ciąża u kobiety z **przeszczepioną wątrobą** powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych ze względu na zwiększone ryzyko cukrzycy ciążowych, gestozy oraz stanów przedrzucawkowych. Problemy stwarzać może leczenie immunosupresyjne w kontekście teratogenności. Mykofenolan mofetilu powinien być odstawiony u kobiet planujących ciążę. Dozwolone są takrolimus, cyklosporyna. Według szacunków 70% kobiet po przeszczepie wątroby ma szansę urodzić zdrowe dzieci. Z badań retrospektywnych wynika, że częściej noworodki tych matek urodzone są przedwcześnie oraz mają niską masę urodzeniową [20].

Do schorzeń wątroby ściśle związanych z ciążą należą:

- niepowściągliwe wymioty ciężarnych (*hyperemesis gravidarum* – HG),
- wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – ICP),
- stan przedrzucawkowy i rzucawka,
- zespół HELLP,
- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP).

Te stany chorobowe występują w określonym czasie ciąży: niepowściągliwe wymioty w pierwszym trymestrze ciąży, ICP w drugim, a pozostałe trzy w trzecim trymestrze ciąży. Trzy z wymienionych schorzeń wątroby – stan przedrzucawkowy, zespół HELLP i AFLP mogą wywołać rzucawkę porodową, są stanami zagrożenia życia i wymagają ścisłego nadzoru nad ciężarną i płodem.

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych (HG) dotyczą około 0,3–2% ciężarnych. Typowo występują między 4., a 10. tygodniem ciąży, częściej u kobiet w młodszym wieku oraz z nadczynnością tarczycy, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz w ciąży mnogiej. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych z zasady ustępują około 20. tygodnia ciąży, opisuje się jednak przypadki tej choroby trwającej do porodu. Najczęstszym problemem jest odwodnienie wymagające parenteralnej podaży płynów i elektrolitów. W połowie przypadków niepowściągliwe wymioty nie wywołują zaburzeń funkcji wątroby, w pozostałych przebiegają ze wzrostem aktywności aminotransferaz oraz niewielką żółtaczką. W tych przypadkach należy wykluczyć ostre zapalenie wątroby [21]. U noworodków częściej obserwowano niską masę urodzeniową.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ICP) związana jest z nieprawidłowym transportem przez błony kanalików żółciowych, prawdopodobnie w związku ze zmianami hormonalnymi zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży. Przebiega ze świądem skóry i wzrostem stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej. Występowanie rodzinne oraz

wyższa częstość ICP w określonych grupach etnicznych zasugerowały istnienie predyspozycji genetycznych. Badania członków rodzin dzieci z postępującą rodzinną wewnątrzwątrobową cholestazą zidentyfikowały mutację genu MDR3 (ABCB4) związaną z ICP. MDR3 jest transporterem fosfolipidów przez błony kanalikowe, a mutacja związana z osłabieniem tej funkcji doprowadza do wzrostu stężenia kwasów żółciowych. Dotychczas zidentyfikowano przynajmniej 10 różnych mutacji genu MDR3 [22]. Zwraca się także uwagę na inne, egzogenne czynniki predysponujące do ICP jak: niedobór seleniu w diecie, zróżnicowanie geograficzne i sezonowe.

Następstwem ICP może być niewydolność łożyska, poród przedwczesny oraz nagła śmierć płodu prawdopodobnie wskutek wzrostu stężenia kwasów żółciowych, które prawidłowo są transportowane do krążenia matczynego przez błony płodowe. Świąd skóry w ICP występuje około 25. tygodnia ciąży, obejmuje całe ciało i nasila się w nocy. U około 10–25% pacjentek po 2–4 tygodniach świądu skóry pojawia się żółtaczka, zwykle ze stężeniem bilirubiny poniżej 5 mg%. Aktywność aminotransferaz rzadko przekracza 2-krotność wartości normy, ale może wzrastać nawet 10–20-krotnie. Najbardziej specyficznym wykładnikiem ICP jest wzrost stężenia kwasów żółciowych powyżej 10 $\mu\text{mol/L}$, często do wartości 10–20-krotnie przekraczających wartości prawidłowe, ze wzrostem stężenia kwasu cholowego i obniżeniem chenodezoksycholowego. Stężenie kwasów żółciowych powyżej 40 $\mu\text{mol/L}$ związane jest z wysokim ryzykiem niewydolności łożyska, porodem przedwczesnym i nagłą śmiercią płodu. Leczeniem z wyboru jest podawanie ciężarnej preparatów kwasu ursodezoksycholowego (UDCA), który usprawnia transport kwasów żółciowych przez zwiększenie ekspresji ich łożyskowych transporterów [23]. Wymagane jest monitorowanie dojrzałości płuc płodu w kontekście ewentualnego porodu przedwczesnego i ryzyka zespołu zaburzeń oddychania u noworodka.

Typowe dla ICP jest ustępowanie objawów po porodzie i występowanie w kolejnych ciążach. Wykazano, że ICP może przepowiadać kamicy żółciową, zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz trzustki.

Stan przedrzucawkowy występuje w trzecim trymestrze ciąży i dotyczy 5–10% kobiet ciężarnych. Obejmuje triadę objawów: nadciśnienie, obrzęki i białkomocz. Zajęcie wątroby zwykle pogarsza rokowanie, zwiększając śmiertelność okołoporodową. Jest on wykładnikiem ciąży wysokiego ryzyka, wymagającej ścisłego monitorowania celem uniknięcia rzucawki porodowej, pęknięcia wątroby i jej rozległej martwicy. Czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego są wiek matki poniżej 16 lat lub powyżej 45 lat, wcześniejsze nadciśnienie, pierwsza ciąża, występowanie rzucawki w poprzedniej ciąży lub w rodzinie. Zwraca się uwagę na procesy niedokrwienia łożyska prowadzące do dysfunkcji śródbłonnków i aktywacji wykrzepiania, predyspozycje genetyczne oraz zaburzenia równowagi układu prostacyklin i tromboksanów [24].

Zidentyfikowano naczyniowe markery pomocne w rozpoznaniu stanu przedrzucawkowego u kobiet bez nadciśnienia i białkomoczu. Obejmują one obniżenie ekspresji łożyskowych czynników wzrostowych, wzrost frakcji rozpuszczalnych endoglin w osoczu oraz wzrost rozpuszczalnych receptorów fms-like kinazy-1 tyrozyny (VEGF) (25). W około 2–12% przypadków ciężki stan przedrzucawkowy, przebiegający z zajęciem wątroby wywołuje zespół HELLP.

Tabela 2. Klasyfikacje zespołu HELLP.

Klasyfikacja Mississippi	Liczba płytek krwi
Klasa 1	<50.000/mm ³
Klasa 2	50.000–100.000/mm ³
Klasa 3	100.000–150.000/mm ³ hemoliza ↑ aktywności aminotransferaz ↑ LDH >600 IU/L
Klasyfikacja Tennessee	Charakterystyka
Pełny z. HELLP	↑ aktywności aminotransferaz >40 IU/L liczba płytek krwi <100.000/mm ³ LDH >600 IU/L AspAT >70 IU/L
Niepełny z. HELLP	obecny jeden lub dwa z wymienionych objawów

Zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver tests, low platelets*) jest to niedokrwistość hemolityczna naczyń włosowatych związana z uszkodzeniem endothelium, odkładaniem depozytów fibryny w naczyniach krwionośnych, aktywacją i zużyciem płytek krwi. W konsekwencji dochodzi do powstawania ognisk krwotocznych i martwicznych w wątrobie obejmujących cały płat, prowadzących do powstania krwiaków, prze-rwania torebki i masowych krwawień do jamy otrzewnej. W części przypadków zespół HELLP może przebiegać z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation – DIC*).

Objawy HELLP występują najczęściej między 27., a 36. tygodniem ciąży, u około 25% kobiet po porodzie. U większości kobiet pojawia się silny ból w prawym nadbrzuszu, nudności, wymioty, ból głowy przy występujących obrzękach, nadciśnieniu i białkomoczu (objawy stanu przedzrzucawkowego). Rozpoznanie HELLP wymaga potwierdzenia laboratoryjnego hemolizy (obniżenie stężenia hemoglobiny, obecność retikulocytów w rozmazie krwi obwodowej, wzrost stężenia bilirubiny pośredniej, LDH >600 U/L), wzrostu aktywności aminotransferaz oraz trombocytopenii. W zależności od liczby płytek krwi wyróżnia się trzy postaci zespołu HELLP: ciężką (z liczbą płytek krwi <50.000/ml), średnią (z liczbą płytek krwi 50–99.000/ml) oraz umiarkowaną (z liczbą płytek krwi 100.000–150.000/ml). W ocenie zespołu HELLP pomocne są skale Mississippi i Tennessee (Tabela 2) [26].

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP), plamicę zakrzepową małopłytkową (z. Moschkovitz’a), zespół hemolityczno-mocznicowy oraz zespół antyfosfolipidowy.

Pacjentki z podejrzeniem HELLP wymagają przed porodem stabilizacji ciśnienia tętniczego oraz hemostazy, profilaktyki przeciwnapadowej oraz monitorowania płodu. Wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej wątroby oraz jak najszybsze rozwiązanie ciąży, zwłaszcza jeśli trwa ona ponad 34 tygodnie lub istnieje zagrożenie wystąpienia u matki niewydolności wielonarządowej, DIC, niewydolności nerek, odklejenia łożyska czy zaburzeń oddychania płodu. Około 50% kobiet z HELLP wymaga rozwiązania ciąży

cięciem cesarskim. U kobiet przed 34. tygodniem ciąży zaleca się przed rozwiązaniem podanie kortykosterydów celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu.

U większości kobiet po porodzie następuje szybka poprawa z normalizacją liczby płytek krwi do 5 dni. Małopłytkowość lub hemoliza trwające powyżej 72 godzin zwiastują wystąpienie zagrażających życiu powikłań.

Do powikłań zespołu HELLP należą: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. (DIC), odklejenie łożyska, ostra niewydolność nerek, zrzucawka, obrzęk płuc, ostry zespół zaburzeń oddychania, ciężkie wodobrzusze, krwiak podtorebkowy wątroby, ostra niewydolność wątroby, pęknięcie wątroby. Śmiertelność okołoporodowa noworodków wynosi około 11%, a przyczynami są wcześniactwo, zaburzenia dojrzewania płodu wskutek niewydolności łożyska oraz ciężkie powikłania zespołu HELLP u matki. W przypadku pęknięcia wątroby śmiertelność matek osiąga 50%, noworodków 10–60% głównie z powodu pęknięcia łożyska, niedotlenienia wewnątrzmacicznego lub wcześniactwa [1].

Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP)

Choroba została opisana po raz pierwszy w 1943 roku przez Standera jako „ostry żółty zanik wątroby”. Obecnie częstość jej występowania wynosi od 1/7270 do 1/13.000 porodów. Dotyczy częściej pierwszej ciąży, według niektórych autorów ciąży z płodem płci męskiej oraz ciąży mnogiej, a też kobiet, u których obserwuje się cechy stanu przedzrzucawkowego. Objawy AFLP pojawiają się między 30., a 38. tygodniem ciąży. Należą do nich złe samopoczucie, anoreksja, nudności, wymioty, bóle w prawym i środkowym nadbrzuszu, może wystąpić gorączka, ból głowy, biegunka, bóle mięśni, krwawienia ze śluzówek, krwiste wymioty, krwotoki z pochwy. Stopniowo dołączają się żółtaczka, encefalopatia, wodobrzusze i obrzęki. W badaniach laboratoryjnych aktywność aminotransferaz zwykle osiąga wartości pomiędzy 300 a 500 U/L, stężenie bilirubiny nie przekracza 5 mg%. Jej wzrost jest złym prognostykiem. Typowo występują niedokrwistość normochromiczna, leukocytoza, rzadziej małopłytkowość, koagulopatia, kwasica metaboliczna, wykładniki zaburzeń funkcji nerek oraz trzustki, podwyższone stężenie amoniaku. Wczesne powikłania AFLP obejmują ostrą niewydolność nerek, zapalenie trzustki, stany hipoglikemiczne oraz zakażenia. W wyniku powikłań dochodzi do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Śmiertelność matek w wyniku AFLP wynosi od 3% do 12,5%, płodów/novorodków 66%.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zespół HELLP oraz nadostre zapalenie wątroby. Wczesne rozpoznanie, rozwiązanie ciąży i intensywne leczenie są kluczowe dla utrzymania przy życiu matki i dziecka [27].

Wykazano związek choroby z defektem enzymatycznym mitochondrialnej beta oksydacji kwasów tłuszczowych FAO (*fatty acids oxidation*). ALFP obserwowano u 16% ciężarnych z niedoborami enzymatycznymi FAO w porównaniu do 0,88% w populacji ogólnej. Najczęściej AFLP dotyczyło osób z niedoborem aktywności enzymatycznej dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych – LCHAD (*long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*). Sugeruje się, że heterozygotyczna dla genu tego enzymu ciężarna, której płód

Tabela 3. Różnicowanie zespołu HELLP i AFLP.

Wykładniki wczesne	HELLP	AFLP
Liczba płytek	50.000–150.000/mm ³	>100.000/mm ³
LDH	60–1.400 IU/l	N
Bilirubina	N	↑ +
PT	N	wydłużony +++
Kwas moczowy		↑ +++
Wykładniki późne	HELLP	AFLP
Liczba płytek	<50.000/mm ³	<100.000/mm ³
LDH	>1.400 IU/l	<600 IU/l
PT	wydłużony	wydłużony +++
Bilirubina	↑	

jest homozygotą defektywnego genu FAO rozwija AFLP jako efekt zaburzonej zdolności metabolizowania podwyższonego wskutek zwiększonej lipolizy stężenia kwasów tłuszczowych w ciąży [28].

Ze względu na ścisły związek AFLP z niedoborem LCHAD u płodu sugeruje się badania noworodków tych matek w kierunku defektów enzymatycznych mitochondrialnej beta

oksydacji kwasów tłuszczowych (FAO). Niedobór LCHAD u noworodków jest przyczyną zespołu Reye-like (ostre stłuszczenie wątroby z encefalopatią, kardiomiopatią), który nie leczony prowadzi do zgonu dziecka w okresie 6 miesięcy. Interesujące, że w Polsce, na Kaszubach żyje 37 chorych obarczonych mutacją odpowiedzialną za niedobór LCHAD. Wczesne rozpoznanie i ograniczenia dietetyczne zapewniania dziecku przeżycie [29].

Różnicowanie zespołu HELLP i AFLP przedstawiono w Tabeli 3.

Reasumując, zaburzenia funkcji wątroby u kobiet ciężarnych występują stosunkowo rzadko lecz są niezwykle ważne ze względu na ich konsekwencje kliniczne zarówno dla matki jak i płodu. Choroby wątroby w przebiegu ciąży mogą przebiegać bezobjawowo, z niewielkim wzrostem aktywności wykładników biochemicznych funkcji wątroby lub pod postacią ostrej niewydolności wątroby z niewydolnością wielonarządową i zespołem wykrzepiania śródnaczyniowego. Niezwykle ważne jest szybkie rozpoznanie stanów zagrożenia życia (np. stanu przedrzucawkowego) i przekazanie ciężarnej do ośrodka referencyjnego celem intensywnego nadzoru i leczenia, co umożliwi przeżycie matki i dziecka.

Piśmiennictwo:

1. Hay JE: Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 2008; 47: 1067–76

2. Girling JC, Dow E, Smith JH: Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 246–50

3. Mackillop L, Williamson C: Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med*, 2010; 86: 160–64

4. Jonas M: Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International*, 2009; 29(Suppl.1): 133–39

5. Tran TT: Management of the pregnant hepatitis B patient. *Current Hepatitis Reports*, 2008; 7: 12–17

6. Valladares G, Sjorgen MH, Chacaltana A: The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol*, 2010; 9(Suppl.1): S92–S97

7. Pawłowska M, Halota W: Zakażenia wertykalne HBV i HCV. *Med Sci Rev Hepatol*, 2009; 9: 54–56

8. Schramm C, Herkel J, Beuers U i wsp.: Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 556–60

9. Joshi D, James A, Quaglia A: Liver disease in pregnancy. *Lancet*, 2010; 375: 594–605

10. Candia L, Marquez J, Espinoza LR: Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin. Arthritis Rheum*, 2005; 35: 49–56

11. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK: Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci*, 2004; 217: 37–40

12. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD i wsp.: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31: 364–70

13. Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O i wsp.: Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2005; 42: 418–19

14. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A i wsp.: Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 2011, doi: 10.1136/gut.2010.228924

15. Hay JE: Viral hepatitis in pregnancy. *Viral Hepatitis Reviews*, 2000; 6: 205–15

16. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G i wsp.: Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001; 72(2): 103–8

17. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC i wsp.: herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology*, 1991; 100: 239–44

18. Ko CW, Beresford AA, Schulte SJ i wsp.: Incidence, natural history and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*, 2005; 41: 359–65

19. Rautou PE, Plessier A, Bernuau J i wsp.: Pregnancy: a risk factor for Budd-Chiari syndrome? *Gut*, 2009; 58: 606–8

20. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R i wsp.: Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 121–28

21. Lee NM, Brady CW: Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol*, 2009; 28: 15(8): 897–906

22. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA i wsp.: Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 2007; 45: 150–58

23. Serrano MA, Brites D, Larena MG i wsp.: Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*, 1998; 28: 829–39

24. Cannigia I, Winter J, Lye SJ i wsp.: Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*, 2000; 21(Suppl.A): S25–30

25. Robinson CJ, Johnson DJ: Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynaecol*, 2007; 197: 174–76

26. Magann EF, Martin JN: Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42: 532–50

27. Ibdah JA: Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 7397–404

28. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE i wsp.: Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 115–20

29. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D: Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inher Metab Dis*, 2011; 34(1): 185–95

Wybrane aspekty kliniczne nadużywania alkoholu

Some clinical aspects of hazardous drinking

Dorota Kozielowicz, Dorota Dybowska, Waldemar Halota

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: Poland is among countries with growing and the highest alcohol consumption. Alcohol abuse is a direct cause of over 60 different diseases and injuries. Some of them are present in the largest group. Harmful drinking is the cause of more than 2.5 million deaths annually. This paper provides an overview of the neuropsychiatric and cardiovascular medical problems associated with risky alcohol use.

Słowa kluczowe: alkohol • zaburzenia neuropsychiczne • kardiomiopatia alkoholowa

Key words: alcohol • neuropsychiatric disturbances • alcoholic cardiomyopathy

Adres do korespondencji: Dorota Kozielowicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) średnie spożycie 100% alkoholu na osobę dorosłą w roku 2005 r. wynosiło na świecie 6,13 litra, w Europie 12,2 litra natomiast w Polsce 13,3 litra. Polska jest w grupie krajów o rosnącym spożyciu alkoholu na mieszkańca powyżej 15 roku życia. W ostatnich latach ponad połowa spożytego alkoholu przypada na piwo. Świadczy to o zmieniającym się w Polsce wzorcu konsumpcji. Wzrasta również częstotliwość spożywania alkoholu wśród kobiet. Całkowitą abstynencję w okresie ostatnich 12 miesięcy deklarowało tylko 16,4% mężczyzn i 32,3% kobiet. Wskazuje się, że niemal 30% napojów alkoholowych jest produkowanych w warunkach domowych lub pochodzi z nielegalnych źródeł [1–3].

Alkohol wywiera bezpośredni efekt toksyczny na narządy i tkanki człowieka powodując ostre lub przewlekłe zatrucia. Jego nadużywanie przyczynia się bezpośrednio do ponad 60 różnych chorób i urazów, w tym wzrostu ryzyka chorób cywilizacyjnych. Poprzez degradację funkcji odpornościowych zwiększa podatność na zakażenia patogenami wywołującymi zapalenia płuc i gruźlicę. Przyczynia się również do szerzenia się chorób przenoszonych drogą płciową, w tym AIDS [1,4,5].

Szkodliwe picie alkoholu jest powodem ponad 2,5 miliona zgonów rocznie, co stanowi 4% wszystkich zgonów na świecie. Niepokojące jest, że wśród nich znajduje się ponad 300 tysięcy ludzi między 15–29 rokiem życia. W Polsce zgony spowodowane alkoholem sięgają prawie 10% [1,2].

W pracy przedstawiono choroby neuropsychiatryczne i układu krążenia, jedne z najczęstszych klinicznych wykładników nadużywania alkoholu.

Choroby neuropsychiatryczne

Ostre zatrucie

Jest to najczęstszy skutek nadużywania alkoholu. Do jego objawów należą pobudzenie, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle i zawroty głowy, zwężenie źrenic, oczopląs, podwójne widzenie, zaburzenia koncentracji, równowagi, mowy, oddychania, drgawki, hipotensja, bradykardia, hipoglikemia. Nie ma swojego leczenia. Postępowanie lekarskie polega na podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych i zwalczaniu pojawiających się zaburzeń. Chorego trzeba zabezpieczyć przed zachłyśnięciem się wymiocinami.

Alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA)

Występuje on u alkoholików wkrótce po zaprzestaniu długotrwałego picia alkoholu. Podstawą rozpoznania jest wystąpienie co najmniej dwóch z następujących objawów:

1. bezsennaść,
2. pobudzenie psychoruchowe,
3. nudności, wymioty,
4. objawy pobudzenia układu wegetatywnego,
5. nasilone drżenie rąk,
6. napady drgawkowe toniczno-kloniczne,
7. przemijające omamy wzrokowe, słuchowe lub dotykowe.

Jeśli objawy od 1 do 5 pojawiają się w okresie 36 godzin i współistnieją ze wzrostem ciśnienia tętniczego mamy do czynienia z łagodnym zespołem odstawienia.

Inną postacią AZA są drgawki związane z odstawieniem alkoholu. Zwykle pojawiają się w postaci jednego krótkotrwałego

napadu w ciągu dwóch dni od zaprzestania picia alkoholu. Ustępują one samoistnie. Jeżeli się powtarzają należy je leczyć (benzodiazepiny, fenytoina).

Ostra halucynozja alkoholowa to stan, w którym występują omamy wzrokowe, słuchowe lub dotykowe bez innych zaburzeń świadomości. W leczeniu skuteczny jest haloperidol.

Majaczenie alkoholowe (zespół abstynencyjny z majaczeniem), jest najgroźniejszą postacią AZA. Zaburzeniom procesów psychicznych w postaci dezorientacji, dyzatrii, amnezji i omamów, towarzyszą objawy somatyczne, takie jak hipertermia, tachypnoe, tachykardia, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększona potliwość. Leczenie jest wielospecjalistyczne i wymaga intensywnego nadzoru medycznego [6].

Padaczka

Alkohol jest przyczyną 9–25% przypadków stanów padaczkowych. Rokowanie z reguły jest pomyślne. Obserwuje się wydłużenie okresu ponapadowego. Często pozostaje ona w związku z urazami głowy, do których dochodzi u osób zamoczonych. Do padaczki prowadzą też wywoływane przez alkohol zaburzenia metaboliczne na przykład hipoglikemia, oraz towarzysząca alkoholizmowi narkomania i lekiomanie [7].

Neuropatie obwodowe

Nadużywanie alkoholu prowadzi do ostrych i przewlekłych neuropatii.

Do pierwszych należy „porażenie sobotniej nocy” („saturday night palsy”), ogniskowe porażenie nerwu obwodowego będące rezultatem jego ucisku podczas mocnego snu lub odurzenia.

Przewlekłe neuropatie występują w kończynach dolnych, są najczęściej symetryczne, czuciowo-ruchowe. Mogą być długotrwale bezobjawowe. Wśród objawów wymienia się ból, drętwienie, przeczulicę, uczucie bolesnego palenia stóp oraz osłabienie siły mięśni i odruchów ścięgniętych. Po kilku miesiącach dołączają się zaniki mięśni, głównie podudzi. Gdy u podłoża tych zmian leży niedobór tiaminy, jej suplementacja może łagodzić objawy [7–9].

Niekiedy wykładnikiem alkoholizmu jest *neuropatia nerwu kraniowego wstecznego* przebiegająca z chrypką i ściszeniem głosu.

Wśród rzadko występujących *neuropatii nerwów czaszkowych*, dominuje neuropatia nerwu wzrokowego. Manifestuje się ona postępującą, stopniową utratą widzenia centralnego, pogorszeniem ostrości widzenia i dyschromatopsią. Zmiany na dnie oka i zanik tarczy nerwu wzrokowego pojawiają się w późniejszym okresie. Procesy te nasila palenie papierosów (niedowidzenie tytoniowo-opilcze) [9,10].

Alkoholowy zanik mózdzku

Głównymi objawami tego przewlekłego schorzenia są zaburzenia chodu, dyssynergia tułowa i trudności w utrzymaniu pozycji stojącej (zespół astazja-abazja). W Europie Środkowej i Wschodniej to najczęstsza nabyta cerebelopatia wśród mężczyzn w średnim wieku [7,9].

Miopatja alkoholowa

Choroba ta występuje w postaci ostrej i przewlekłej.

Ostra miopatja alkoholowa rozwija się u przewlekłych alkoholików po jednorazowym spożyciu dużej ilości alkoholu. Jej objawem jest bolesny obrzęk mięśni kończyn ze znacznym osłabieniem ich siły. Dolegliwości utrzymują się około 7–10 dni. Wykładnikami laboratoryjnymi są mioglobinuria i wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi.

Przewlekła miopatja alkoholowa przejawia się zanikiem mięśni obręczy barkowej i miednicy [9].

Mielinoliza środkowa mostu (zespół Adamsa-Viktora-Mancalla)

Zespół ten jest konsekwencją intensywnego wyrównywania deficytu sodu (ponad 12 mEq/1/dobę) u osób nadużywających alkoholu. Objawy rozwijają się po około 6 dniach od wyrównania hiponatremii. Klinicznymi wykładnikami jest symetryczna parapareza lub tetrapareza, porażenie mięśni mimicznych twarzy oraz zespół opuszkowy [7,9].

Zespół Wernickiego i Korsakowa

W skład tego zespołu, będącego skutkiem ostrego lub przewlekłego niedoboru tiaminy, wchodzi *encefalopatia Wernickiego i zespół Korsakowa*. Do objawów encefalopatii należy oczopląs, porażenia mięśni gałek ocznych, ataksja, bezsensowność, niepokój, lęk przed ciemnością, zaburzenia świadomości. *Zespół Korsakowa, nazywany inaczej alkoholowym zespołem amnestycznym*, prowadzi do przewlekłych zaburzeń pamięci. Może mu towarzyszyć otępienie alkoholowe lub neuropatie obwodowe [6,9].

Płodowy zespół alkoholowy

Jest to zespół objawów występujący u dzieci urodzonych przez matki, które w okresie około 2–3 lat przed zajściem w ciążę oraz w dwóch pierwszych trymestrach jej trwania nadużywały alkoholu. Dzieci te charakteryzuje niska masa urodzeniowa, opóźniony rozwój ruchowy, upośledzenie umysłowe lekkiego stopnia. Nierzadko spotyka się wady rozwojowe czaszki: wydłużenie grzebienia nosowego i kolca nosowego przedniego szczęki, rozszczep wargi i podniebienia [9].

Inne

Wśród innych klinicznych następstw przewlekłego alkoholizmu wymienia się *przewlekłą halucynozję alkoholową*, z omamami słuchowymi, urojeniami i lękiem oraz *depresję*. Ta ostatnia występuje w różnorodnym nasileniu wśród 80% alkoholików. Co trzeci z nich spełnia kryteria choroby depresyjnej. Opisano też *paranoję alkoholową* (zespół Otel-la), w której występują urojenia dotyczące niewierności żony lub partnerki [6].

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kardiomiopatja alkoholowa (alcoholic cardiomyopathy ACM)

Choroba stanowi około jednej trzeciej wszystkich nie niedokrwiennej kardiomiopatii rozstrzeniowych. Występuje

sześciokrotnie częściej u mężczyzn. Jej rozwój zagraża osobom spożywającym regularnie ponad 90 g czystego alkoholu dziennie przez okres ponad 5 lat. W okresie objawowym występują cechy niewydolności serca w postaci wypełnionych żył szyjnych, trzeszczeń nad polami płucnymi i obrzęków obwodowych (III-IV NYHA).

W badaniu echokardiograficznym stwierdza się spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca, powiększenie lewej komory serca i niekiedy zredukowaną grubość jej ściany. W elektrokardiogramie występują zmiany odcinka ST-T i wydłużenie odstępu QT. Brak abstynencji prowadzi do śmierci połowy chorych w ciągu 4 lat [11,12].

Zaburzenia rytmu serca

Arytmie występują zarówno w okresie ostrego, jak i przewlekłego zatrucia alkoholem. Mogą również towarzyszyć zespołowi abstynencyjnemu.

Najczęstszą tachyarytmią jest *migotanie przedsionków*, rzadziej *częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy). Wśród bradyarytmii najbardziej znaną jest *bradykardia zatokowa* z nawracającymi omdleniami [11]. W patogenezie tych zaburzeń uczestniczą różne mechanizmy, takie jak nagły wzrost stężenia katecholamin i mediatorów stresu oksydacyjnego, kwasica metaboliczna, dyselektrolitemie. Następstwem tych procesów jest zwłóknienie mięśnia sercowego, zaburzenia metaboliczne i wzrost napięcia układu współczulnego [13].

Piśmiennictwo:

1. The Global Status Report on Alcohol and Health 2011. http://www.who.int/substance_abuse/publications
2. Spożycie alkoholu w Polsce. Wielkość i struktura spożycia. Raport Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych. <http://www.parpa.pl>
3. Główny Urząd Statystyczny. Stan Zdrowia Ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2004 roku. Rozdział III: ocena jakości życia i stylu życia. Informacje i opracowania statystyczne. Warszawa, luty 2007, strony 42–45 lub <http://www.stat.gov.pl>
4. Lönnroth K, Williams B, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C: Alcohol use a risk factor for tuberculosis – a systemic review. BMC Public Health, 2008; 8: 289
5. Baliunas D, Rehm J, Irving H, Shuper P: Alcohol consumption and risk of incident human immunodeficiency virus infection: a meta analysis. Int J Public Health, 2009; 55: 159–66
6. Szajewski J: Zatrucia substancjami chemicznymi. W: Szczekliki A (red.) Choroby Wewnętrzne. I wyd. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2006; 2221–62
7. McIntosh C, Chick J: Alcohol and the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004; 75(Suppl.III): iii16–iii21
8. Koike H, Sobue G: Alcoholic neuropathy. Curr Opin Neurol, 2006; 19(5): 481–86
9. Kozubski W: Zespoły neurologiczne związane ze spożywaniem alkoholu. W: Kozubski W, Liberski PP. Choroby układu nerwowego. I wyd. Warszawa, PZWL, 2004; 543–48
10. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Liappas I: Alcoholic optic neuropathy: another complication of alcohol abuse. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2008; 20(3): 368–69
11. Laongiro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E: Alcohol abuse and heart failure. Eur J Heart Fail, 2009; 11(5): 453–62
12. Piano MR: Alcoholic cardiomyopathy incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. Chest, 2002; 121: 1638–50
13. Balbão CE, de Pádua AA, Fenelon G: Effects of alcohol on a trial fibrillation: myths and thruths. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009; 3(1): 53–63
14. Patra J, Taylor B, Irving H i wsp.: Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types – a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health, 2010; 10: 258
15. Taylor B, Irving H, Baliunas D i wsp.: Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. Addiction, 2009; 104(12): 1981–90

Udary mózgu

Alkohol zwiększa ryzyko zarówno udaru krwotocznego jak i niedokrwiennej choroby mózgu. Zagrożenie *udarem krwotocznym* rośnie proporcjonalnie do ilości spożywanego alkoholu. W przypadku *udaru niedokrwiennej choroby mózgu* niska i umiarkowana konsumpcja alkoholu działa ochronnie, natomiast znaczna zwiększa jego ryzyko. U podłoża obu udarów leży nadciśnienie tętnicze. Udary występują częściej u kobiet oraz osób spożywających ponad trzy drinki dziennie [14].

Nadciśnienie tętnicze

Zarówno u mężczyzn jak i kobiet ryzyko nadciśnienia tętniczego wzrasta liniowo z ilością spożywanego alkoholu. Wskazują na to wyniki metaanalizy 12 badań kohortowych [15].

Podsumowanie

W Polsce liczba hospitalizacji będących wynikiem szkodliwego picia alkoholu systematycznie wzrasta. W pracy przedstawiono tylko niektóre jego skutki. Pominięto choroby przewodu pokarmowego, w tym alkoholową chorobę wątroby, ostre, przewlekłe zapalenie trzustki, zespół Mallory-Weisa, ostrą gastropatię krwotoczną. Stanowi to materiał na osobne opracowanie. Podobnie oddzielnego omówienia wymaga udział alkoholu w rozwoju nowotworów. Do tej pory został on uznany jako karcynogen dla raka jamy ustnej, krtani, gardła, przełyku, jelita grubego, wątrobowo-komórkowego oraz piersi [1]. Nadużywanie alkoholu jest przyczyną również wielu niezamierzonych i zamierzonych szkód (wypadki drogowe, utonięcia, przemoc, samobójstwa, samookaleczenia).

Zastosowanie metod zabiegowych w leczeniu cholestaz wewnątrzwątrobowych

The role of interventional treatment in intrahepatic cholestasis

Irena Jankowska¹, Dorota Gliwicz¹, Piotr Czubkowski¹, Hor Ismail²,
Piotr Kaliciński², Józef Ryżko¹, Joanna Pawłowska¹

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

² Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

Summary: Familial cholestasis is the group of disorders with varying clinical course and outcome. Medical treatment is the first step in clinical approach however it is rarely successful to stop progression of disease and alleviate symptoms of cholestasis. Introduction of surgical interventions: partial external biliary diversion, ileal bypass and liver transplantation shed the new light on prognosis and quality of life in affected individuals. In this review we present the role of surgery and artificial liver support in treatment of children with PFIC, BRIC and Alagille syndrome.

Słowa kluczowe: cholestaza wewnątrzwątrobową • częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci • przeszczepienie wątroby

Key words: intrahepatic cholestasis • partial external biliary diversion • liver transplantation

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu – Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-740 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Wstęp

Cholestazy rodzinne należą do grupy cholestaz wewnątrzwątrobowych uwarunkowanych genetycznie, których najczęstszymi przedstawicielami są postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (progressive familial intrahepatic cholestasis – PFIC) oraz zespół Alagille’a (AGS). Podstawowymi problemami hepatologicznymi u tych pacjentów jest postępujące uszkodzenie wątroby, niedobory żywieniowe oraz świąd skóry. Przełomem w poprawie jakości życia oraz rokowania było wprowadzenie do leczenia metod chirurgicznych: częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (partial external biliary diversion – PEBD), zespolenia omijającego końcowe jelito cienkie (ileal bypass – IB) oraz przeszczepienia wątroby (LTx). Znacznie rzadziej występuje łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową (benign recurrent intrahepatic cholestasis – BRIC). Choroba charakteryzuje się nawracającymi okresami cholestazy, z towarzyszącym świądem skóry, pomiędzy którymi, w większości, pacjenci są zdrowi i nie wykazują odchyłań od normy w zakresie badań biochemicznych. W cholestazie znacznego stopnia, przy uporczywym, nie poddającym się leczeniu farmakologicznemu świądzie

skóry, istnieją wskazania do zastosowania powtarzanych zabiegów dializy albuminowej.

Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (PEBD)

PEBD jest preferowaną metodą leczenia u pacjentów z PFIC, u których nie doszło do marskości wątroby. Zabieg polega na wytworzeniu krótkiej (10–15-centymetrowej) izolowanej wstawki jelitowej (z jelita czczego), której część dystalna zostaje wyprowadzana na skórę jako zewnętrzna przetoka żółciowa, a koniec proksymalny jest łączony z pęcherzykiem żółciowym. W efekcie uzyskuje się częściowe odprowadzenie żółci na zewnątrz z przerwaniem krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Po pierwszym doniesieniu Whittingtona i wsp. z 1988 roku [1] opublikowano wyniki licznych badań przemawiające za skutecznością tej metody. Obserwowano poprawę stanu ogólnego chorych, ustąpienie świądu skóry oraz cholestazy, jak również korzystny wpływ na obraz histopatologiczny wątroby [2–5].

W IP CZD zabieg PEBD wykonano u 29 dzieci z PFIC. U 27 pacjentów okres obserwacji po operacji wynosił co najmniej

6 miesięcy. U 18 (66,7%) spośród tych chorych całkowicie ustąpił świąd skóry i żółtaczka, a wielkość wątroby uległa zmniejszeniu lub normalizacji. U dzieci tych zaobserwowaliśmy także pełną normalizację wyników badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby. U 3 pacjentów wystąpiła częściowa poprawa (zmniejszenie świądu skóry), chociaż nadal występują u nich odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych. Wśród 24 pacjentów, obserwowanych pod kątem wpływu PEBD na wzrost, korzystny efekt zabiegu stwierdzono po 2 latach u 9, a po 5 latach obserwacji u kolejnych 2 dzieci (łącznie u 11 (45,8%) chorych).

U 29,6% chorych nie obserwowano poprawy. Nie ulegały normalizacji stężenia bilirubiny ani kwasów żółciowych. U dzieci tych w wycinkach wątroby pobranych podczas zabiegu operacyjnego stwierdzono masywne włóknienie, a u jednego nawet marskość wątroby (zmian tych nie opisywano w badaniu histopatologicznym wątroby wykonanym przed zabiegiem).

W zespole Alagille'a PEBD nie jest postępowaniem rutynowym. Pierwsze doniesienia na temat skuteczności tej metody pojawiły się w 1988 roku [1]. Wśród pacjentów z przewlekłą cholestazą, przedstawiono tam dwóch z AGS, u których wykonano PEBD z dość dobrym rezultatem w zakresie świądu (jednak gorszym niż u pacjentów z PFIC), ale bez wpływu na czynność biochemiczną wątroby. Objętość odprowadzanej na zewnątrz żółci była znacząco mniejsza u tych pacjentów w porównaniu z dziećmi z PFIC. W szerszej pracy [6] autorzy opisali bardzo pozytywny wpływ PEBD na jakość życia dziewięciu pacjentów z AGS – u wszystkich zanotowano znaczącą redukcję świądu i zniknięcie żółtaków. Co więcej, efekt ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji (0,5–16 lat, w tym u 7 pacjentów ponad 5 lat). Podobnie jak poprzednio, nie stwierdzono wpływu PEBD na poprawę czynności wątroby, jednak nie obserwowano także postępu choroby u żadnego z pacjentów. W pracy przeanalizowano także wpływ PEBD na niskorosłość, będącą jednym z objawów AGS, nie stwierdzając poprawy u większości dzieci.

Również w pracy Matei i wsp. (2006 r.), u trojga pacjentów z AGS po wykonaniu PEBD stwierdzono natychmiastowe zmniejszenie świądu [7]. Autorzy zwrócili uwagę na technikę przeprowadzania zabiegu, zwłaszcza miejsce wyłonienia stomii i długość wykorzystanego fragmentu jelita.

Podsumowując, nie należy oczekiwać aby PEBD odgrywał w terapii AGS taką samą rolę jak w PFIC, gdzie zarówno poprawia jakość życia pacjentów jak i hamuje postęp choroby wątroby. Okazuje się jednak potencjalną alternatywą dla LTx w grupie pacjentów z nasilonym świądem skóry, u których nie rozwinęły się jeszcze objawy marskości wątroby.

Krętniczko-kątnicze zespolenie omijające

Alternatywą PEBD jest zespolenie omijające końcowe 15% jelita cienkiego połączone z wykonaniem z zespolenia krętniczko-kątniczego (ileal bypass, IB) [5,8,9]. Operacja łączy jelito końcowe gdzie zachodzi większość wchłaniania zwrotnego kwasów żółciowych wydanych z żółcią do przewodu pokarmowego. Zabieg przeprowadza się głównie u pacjentów, którzy mieli wcześniej usunięty pęcherzyk żółciowy z powodu kamicy i niemożliwe jest przeprowadzenie u nich zabiegu PEBD. Innym wskazaniem są powikłania zabiegu PEBD związane ze stomią (zaburzenia elektrolitowe, brak akceptacji stomii szczególnie u nastolatków). Choć

efekty tej operacji często są zadowalające, to jednak IB nie powinien być proponowany jako leczenie pierwszego rzutu z uwagi na częste powikłania biegunkowe oraz niepewny efekt długofalowy [2,9].

W IP CZD zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego wykonano u 9 dzieci z PFIC, w tym u jednego chorego po wcześniejszej cholecystectomii (uniemożliwiło to wykonanie PEBD), u dwóch pacjentów (w tym jednego chorego po skutecznym zabiegu częściowego odprowadzenia żółci), ze względu na zaburzenia elektrolitowe związane z wydalaniem bardzo dużych ilości żółci; u trójki pacjentów, których rodzice odmówili zgody ze względów estetycznych na wykonanie PEBD oraz u 3 młodocianych pacjentów, 8, 10 i 11,6 lat po skutecznym zabiegu częściowego odprowadzenia żółci, z powodu złej jakości życia ze stomią żółciową. Niestety, pomimo dobrego efektu w kilkumiesięcznym okresie po operacji, ze względu na progresję choroby u 1 dziecka konieczne było wykonanie PEBD, u kolejnego przeszczepienia wątroby. Z grupy 3 młodocianych (16,6, 17,6 i 22 lat), u których zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego wykonany był po wcześniejszym efektywnym zabiegu PEBD w obserwacji dwuletniej utrzymuje się korzystny efekt kliniczny i biochemiczny. U pozostałych pacjentów utrzymuje się niewielki świąd skóry oraz stopniowe podwyższanie się stężenia kwasów żółciowych, prawdopodobnie związane z adaptacją pozostawionej części jelita krętego do wchłaniania kwasów żółciowych. Warto zauważyć, że u chorych leczonych w IP CZD za pomocą IB, dotychczas nie obserwowano biegunki jako powikłania po zabiegu.

Opierając się o dane z literatury wiadomo, że na całym świecie liczba chorych, u których wykonano zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego jest bardzo mała. Dlatego trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące wpływu zabiegu na rokowanie u chorych z PFIC, a kwalifikacja do IB powinna mieć zawsze charakter indywidualny.

Leczenie wątrobowo wspomagające

Dializa albuminowa w systemie MARS (molecular adsorbent recirculating system) stosowana jest u pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową w celu skrócenia epizodów żółtaczki i świądu (BRIC), poprawy stanu klinicznego (PFIC, AGS) lub jako leczenie wspomagające przed transplantacją wątroby [10–12]. Dane dotyczące leczenia innymi metodami usuwania substancji zarówno rozpuszczalnych w wodzie jak i związanych z albuminami, takimi jak system FPSA – Prometeusz (fractionated plasma separation and adsorption) and SPAD (single pass albumin dialysis) są ograniczone, szczególnie u pacjentów z pediatricznych.

Zastosowanie systemu MARS w leczeniu pacjentów z BRIC łagodzi świąd oraz obniża parametry cholestazy, jednak długofalowa ocena skuteczności oraz częstotliwości powtarzania zabiegów wymaga dalszych obserwacji [13–16]. Ostatnio ukazała się praca wieloośrodkowa, przedstawiająca łącznie zastosowanie dializy albuminowej typu MARS u 21 pacjentów. Autorzy uzyskali poprawę kliniczną, niezależnie od rodzaju cholestazy [17]. Innym wskazaniem do zastosowania dializy wątrobowej może być zaostření przewlekłego uszkodzenia wątroby (ACLF – acute-on-chronic liver failure). Wówczas leczenie takie może być traktowane jako „pomost” do transplantacji wątroby [18].

Transplantacja wątroby

U dzieci z PFIC przeszczepienie wątroby jest wykonywane w razie niepowodzenia PEBD/IB lub w przypadkach, w których stwierdzono marskość wątroby w momencie rozpoznania choroby.

W IPCZD LTx wykonano u 14 dzieci z PFIC. U 6 dzieci LTx przeprowadzono po nieskutecznym PEBD. Czas od wykonania PEBD do wykonania LTx wynosił od 9 miesięcy do 4,7 lat. U jednego dziecka z powodu zaburzeń elektrolitowych, będących powikłaniem PEBD, najpierw zamknięto stomię odprowadzającą żółć i wykonano IB, a 2 lata później z powodu cech niewydolności wątroby wykonano transplantację tego narządu. Dwoje dzieci zmarło bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby: u jednego chorego przyczyną było zakażenie wirusem cytomegalii z rozwinięciem się ciężkiego zapalenia płuc, u drugiego pacjenta przyczyną zgonu były ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca nie poddające się leczeniu. U trzeciej pacjentki, która wymagała dwukrotnej retransplantacji z powodu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby *de novo* w przeszczepionej wątrobie zgon nastąpił po 14 latach od pierwszego przeszczepienia wątroby. U większości dzieci, u których przeszczepienie narządu zostało przeprowadzone wcześniej, obserwuje się stopniowy, systematyczny przyrost wzrostu. Żyje 11 dzieci po LTx, a czas obserwacji po transplantacji wynosi 3 lata i 10 miesięcy do 19,5 lat.

Ostatnio poruszonym problemem po transplantacji jest nawrót choroby podstawowej w przeszczepionym narządzie, wiązany z pojawieniem się autoprzeciwciał przeciw transporterowi kwasów żółciowych, którego defekt jest odpowiedzialny za postęp PFIC [19].

U pacjentów z AGS przeszczepienie wątroby jest konieczne w ok. 20–30% przypadków [20]. Mimo to, LTx w AGS jest wciąż tematem budzącym wiele dyskusji, problematycznych jest bowiem kilka kwestii – (1) trudności z ustaleniem kryteriów kwalifikacyjnych do LTx, (2) bezpieczeństwo LTx, (3) transplantacja od dawcy rodzinnego.

Wskazania do LTx w tej grupie pacjentów są zdecydowanie różne od występujących u dzieci z cholestazą o innej etiologii. U pacjentów z AGS rzadziej dochodzi do syntetycznej niewydolności wątroby bądź nadciśnienia wrotnego. Do LTx częściej kwalifikuje się pacjentów z obniżoną jakością życia z powodu świądu skóry oraz z niedoborem masy ciała i wzrostu. Świąd skóry, hipercholesterolemia i żółtaki ustępują szybko po wykonaniu transplantacji, natomiast wpływ LTx na rozwój fizyczny nie jest już tak jednoznaczny. Mimo że w części prac wskazuje się na przyspieszenie tempa wzrastania, to jednak większość autorów jest zgodna, że nie należy się spodziewać pełnej normalizacji centylowej po LTx [20–22]. Obserwowaną niskorosłość u pacjentów z AGS należy więc wiązać nie tylko z zaburzeniami wchłaniania wtórnymi do cholestazy, ale także z innymi, pozawątrobowymi czynnikami tj. predyspozycją genetyczną, niewydolnością trzustki czy wadą serca. Moment podjęcia decyzji o kwalifikacji do LTx jest trudny z powodu bardzo zmiennego naturalnego przebiegu choroby. Dotychczas nie udało się ustalić czynników prognostycznych, które ułatwiłyby ostateczną decyzję, jednak istotnym wskazaniem jest tutaj postępująca cholestaza i świąd skóry, nie poddające się leczeniu innymi metodami.

Wobec wielonarządowego charakteru choroby, dzieci z AGS wymagają dokładnej diagnostyki przed LTx, przede wszystkim w zakresie serca, nerek i układu naczyniowego.

Przeszczep od dawcy rodzinnego w zespole Alagille'a budzi kontrowersje z powodu dziedzicznego charakteru objawów i obawy przed pobraniem narządu ze skaפוścią dróg żółciowych. Wydaje się jednak, że jeśli zachowane zostaną środki ostrożności przy doborze dawcy, takie jak wykluczenie cech klinicznych AGS i mutacji w genie JAG1, wyniki rodzinnej transplantacji powinny być porównywalne z wynikami przeszczepienia narządu od dawcy niespokrewnionego [23].

Podsumowując, zastosowanie metod zabiegowych w rodzinnych cholestazach przyczyniło się zdecydowanie do poprawy rokowania, a przede wszystkim jakości życia pacjentów. Zasadnicze znaczenie ma opieka wielozespołowa oraz odpowiedni moment kwalifikacji do kolejnych interwencji.

Piśmiennictwo:

- Whittington PF, Whittington GL: Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988; 95(1): 130–36
- Emond JC, Whittington PF: Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surgery*, 1995; 30: 1635–41
- Felberbauer FX, Amann G, Rebhandl W, Huber WD: Follow-up after partial external biliary diversion in familial cholestasis of infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 3: 322–26
- Ismail H, Kaliciński P, Markiewicz M i wsp.: Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant*, 1999; 3: 219–24
- Kaliciński PJ, Ismail H, Jankowska I i wsp.: Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg*, 2003; 13: 307–17
- Emerick KM, Whittington PF: Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology*, 2002; 35(6): 1501–6
- Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, Rand E: Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 41: 104–7
- Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R i wsp.: Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg*, 1998; 33: 220–24
- Whittington PF, Freese DK, Alonso EM i wsp.: Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994; 18: 134–42
- Jalan R, Sen S: Temporary liver support: current concepts. *Medicine Update*, 2005; 46–68
- Sen S, Williams R, Jalan R: Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 468–75
- Nakad A, Geubel AP, Lejeune D i wsp.: Plasmaferesis: an effective therapy for cholestatic episodes related to benign recurrent intrahepatic cholestasis? *Ann Med Interne*, 1988; 139: 128–30
- Sturm E, Franssen CMF, Gouw A i wsp.: Extracorporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Liver*, 2002; 22(Suppl.2): 72–75
- Huster D, Schubert C, Achenbach H i wsp.: Successful clinical application of extracorporeal albumin dialysis in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *J Gastroenterol*, 2001; 39: 13–14
- Saich R, Collins P, Ala A i wsp.: Benign recurrent intrahepatic cholestasis with secondary renal impairment treated with extracorporeal albumin dialysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 17: 585–88

16. Pawłowska J, Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U i wsp.: Treatment of benign recurrent intrahepatic cholestasis with extracorporeal liver support therapy (MARS and Prometheus). Clinical experiences with two cases. *E&C Hepatology*, 2010; 6: 16
17. Parés A, Herrera M, Avilés J, Sanz M, Mas A: Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol*, 2010; 53(2): 307–12
18. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS: Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care*, 2011; 17(2): 195–203
19. Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z i wsp.: *De novo* bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: A novel mechanism of cholestasis. *Hepatology*, 2009; 50: 510–17
20. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N: Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 50(1): 11–15
21. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R: Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*, 2006; 10(2): 154–58
22. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB i wsp.: Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 29: 431–37
23. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y i wsp.: Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation*. 2003; 75(12): 2147–50

Medical Science Review. Hepatologia (MSR) jest publikacją poglądowo-edukacyjną wydawaną w języku polskim, prezentującą najnowszą wiedzę oraz osiągnięcia polskich naukowców i badaczy w hepatologii.

MSR ukazuje się raz w roku. Redakcja przyjmuje do druku artykuły w języku polskim (z angielskim tytułem, streszczeniem i słowami kluczowymi). Na prośbę pierwszego autora Redakcja może zlecić tłumaczenie wykwalifikowanemu tłumaczowi na koszt autora(ów).

Redakcja MSR uznaje zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej i w związku z tym oczekuje od autorów, aby wszelkie badania wykonane z udziałem człowieka zostały przeprowadzone zgodnie z tymi zasadami.

W przypadku eksperymentów na zwierzętach wymagamy przestrzegania Międzynarodowych zasad i wytycznych w zakresie udziału zwierząt w badaniach i edukacji, wydanych przez Komisję d/s Badań na Zwierzętach przy Nowojorskiej Akademii Nauk. Wymagana jest również zgoda komisji bioetycznej właściwej dla głównego autora na prowadzenie eksperymentów z udziałem ludzi lub zwierząt. Wskazane jest załączenie kopii wyżej wymienionego dokumentu do złożonej pracy.

Regulamin recenzowania i przyjmowania prac

Redakcja rozpatruje nadesłane prace oryginalne i kazuistyczne, które zostaną uznane przez recenzentów i redaktorów za właściwe pod względem tematyki i stanowiące oryginalny wkład do postępu w nauce i/lub praktyce klinicznej lub posiadają pożądane walory dydaktyczne (szkoleniowe). Podpis pierwszego autora pod oświadczeniem jest równoznaczny ze stwierdzeniem, że:

- złożona praca jest własna,
- praca nie była nigdzie wcześniej publikowana tak w całości, jak i w istotnej części w druku lub mediach elektronicznych,
- wyniki badań nie zostały przedtem opublikowane lub złożone do druku,
- wszyscy autorzy wyrażają zgodę na publikację przedstawionego materiału.

Otrzymany manuskrypt jest na wstępie oceniany przez zespół redakcyjny MSR pod względem poprawności przygotowania manuskryptu, dokumentacji fotograficznej, obecności zgody wszystkich autorów na publikację w Medical Science Review. Hepatologia. Manuskrypty niekompletne będą zwracane autorom do uzupełnienia bez analizy merytorycznej.

Manuskrypt, co do którego nie ma uwag wstępnych, zostaje opatrzony kolejnym numerem, o którym informuje się autora korespondencyjnego. Maszynopis każdej pracy podlega recenzjom. Kompetentnych recenzentów wyznacza Redaktor Naczelny. Recenzenci przygotowują opinie, które

zawierają uzasadnione zalecenia i sugestie poprawek i uzupełnień treści i formy artykułu. Recenzje są anonimowe.

Dyskwalifikacja nadesłanego maszynopisu wymaga dwóch negatywnych recenzji. Redaktor Naczelny zastrzega sobie prawo odmowy druku pracy zawierającej wyniki badań, w których nie przestrzegano zasad etycznych eksperymentu klinicznego sformułowanych w deklaracji Światowego Zgromadzenia Medycznego w Helsinkach w r. 1964, w Tokio w 1975 i w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia w 1982 r.

Ostateczna decyzja o przyjęciu pracy do druku lub jej odrzuceniu należy do uprawnień Kolegium Redakcyjnego i nie podlega odwołaniu. Podjętych decyzji Kolegium Redakcyjne nie musi uzasadniać.

Proces recenzowania pracy nie powinien trwać dłużej niż 3–4 tygodnie, jednak Redakcja nie może zagwarantować określonego terminu podjęcia decyzji.

Sprzeczność interesów

Redakcja MSR oczekuje, że autorzy artykułów nie będą mieli udziału finansowego w firmie mającej w ofercie produkt przedstawiany w tekście lub w innej firmie konkurującej z tą firmą.

Autorzy artykułu naukowego powinni ujawnić w momencie złożenia pracy istnienie jakichkolwiek umów z firmą, której produkt jest przedmiotem dyskusji w pracy. Podczas procesu recenzowania informacje te pozostają do wyłącznej wiadomości Redakcji i nie będą miały wpływu na naukową ocenę pracy. Jednak w momencie zatwierdzania artykułu do druku, Redakcja uzgodni z autorem formę upowszechnienia tej informacji lub odstąpi od tego.

Regulamin pracy czasopisma wymaga, aby recenzenci, redaktorzy, zastępcy redaktorów i honorowi redaktorzy ujawnili w piśmie do redaktora naczelnego istnienie jakichkolwiek związków, które mogłyby stanowić podstawę do podejrzenia konfliktu interesów wobec autora pracy. Pismo winno zawierać ujawnienie umów z firmą komercyjną związaną z przedstawianym w artykule produktem medycznym.

Zezwolenia na druk

Materiałom wykorzystanym z innych źródeł musi towarzyszyć pisemna zgoda pierwszego autora, jak i wydawcy pierwotnej publikacji, w której materiał ten został opublikowany, w których wyrażona jest zgoda na przedruk na łamach MSR Hepatologia.

W stosunku do prac, które są w trakcie przygotowania do druku należy uzyskać zgodę na piśmie od autorów, osoby, jak również Redakcji czasopisma które udostępniło dane niepublikowane lub informacje ustne wykorzystywane w artykule.

Poufność informacji o pacjencie

Zmiana danych biograficznych pacjenta w celu ochrony tożsamości stanowi manipulację danych i nie powinna mieć miejsca. Niemniej jednak autorzy prac naukowych mają obowiązek ochraniać dane osobowe pacjenta. Publikować należy wyłącznie informacje o znaczeniu naukowym czy klinicznym. W związku z tym, jeżeli zawarte w artykule informacje umożliwiają w jakikolwiek sposób ustalenie tożsamości badanej osoby, autorzy muszą uzyskać pisemną zgodą tej osoby lub jej opiekuna na opublikowanie jej wyników, w tym zdjęć fotograficznych, obrazów radiologicznych i innych przed złożeniem pracy do druku. Szczegóły dotyczące rasy, pochodzenia etnicznego, kulturowego i religii osoby badanej powinny być podane wyłącznie w przypadku, gdy, zdaniem autora, wywierają wpływ na przebieg choroby i/lub leczenia dyskusowanego w danym tekście.

Prawa autorskie

Po akceptacji pracy do druku złożone materiały stają się własnością Index Copernicus International Sp. z o.o. jako wydawcy Medical Science Review. Hepatologia i nie mogą się ukazywać w innej publikacji bez pisemnej zgody Index Copernicus International Sp. z o.o.

Za datę przyjęcia do druku uważa się datę nadesłania ostatecznej wersji artykułu lub jego części. Redakcja nie dostarcza odbitek autorskich.

Odpowiedzialność cywilna

Wydawca wraz z Redaktorem Naczelnym i Radą Naukową czynią wszelkie starania, aby zapewnić rzetelność informacji, opinii i stwierdzeń zawartych w artykule ukazującym się w MSR. Hepatologia. Niemniej jednak za treść artykułów i reklam odpowiada wyłącznie autor, sponsor lub firma marketingowa. Zgodnie z powyższym ani Wydawca, ani Redaktor Naczelny, ani Rada Naukowa nie ponoszą odpowiedzialności za skutki ewentualnych nierzetelności.

Redakcja stara się zapewnić w zakresie publikacji rzetelność dawkowania leków i innych danych ilościowych. Jednakowoż Redakcja zaleca czytelnikom, aby wszystkie metody i techniki polegające na podawaniu leków opisane w MSR, były stosowane wyłącznie zgodnie z instrukcjami i zaleceniami producentów leków lub sprzętu, wydanymi w kraju danego czytelnika.

Kategorie artykułów

Redakcja Medical Science Review. Hepatologia przyjmuje do druku wyłącznie **prace przeglądowe**, tj. doniesienia przedstawiające obecny stan wiedzy na dany temat, ze szczególnym uwzględnieniem bieżących kontrowersji, podejścia teoretycznego i praktycznego do zagadnienia, nierozwiązanych problemów itp., uwzględniające właściwie dobrane piśmiennictwo.

Instrukcja dla autorów

Niniejszy regulamin jest zgodny z wytycznymi opracowanymi przez Wspólny Komitet Wydawców Czasopism Biomedycznych, opublikowanymi w opracowaniu pt.: „Jednolite wymagania dotyczące prac złożonych do druku w czasopismach biomedycznych” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals N Eng J Med 1997; 336: 309–15; www.acponline.org/journals/resource/unifreqr.htm).

Przygotowywanie i nadsyłanie manuskryptów

Manuskrypt powinien być przygotowany w formacie MS Word. Ryciny i zdjęcia w postaci elektronicznej. Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: m.peksyk@indexcopernicus.com

Strona tytułowa

Praca powinna posiadać stronę tytułową, na której znajdują się następujące informacje:

- pełny tytuł artykułu w języku polskim i angielskim,
- imię i nazwisko każdego autora (bez tytułów) jednostkę organizacyjną każdego autora (miejsce pracy) z dokładnym adresem,
- streszczenie wyłączenie w języku angielskim,
- 3–6 słów kluczowych w języku polskim i angielskim, wybranych zgodnie z systemem MeSH (Medical Subject Headings, Index Medicus, MEDLINE),
- imię i nazwisko, tytuł, adres, numer telefonu i/lub faksu, ewentualnie adres e-mail pierwszego autora, który odpowiada za przygotowanie pracy do druku,
- źródła wsparcia materialnego w postaci grantów i dotacji, subwencji, sprzętu, leków itp, jeżeli taki istnieje.

Streszczenia

Streszczenia nadesłane w języku angielskim nie powinny przekraczać 250 słów.

Układ tekstu

W tekście artykułu należy wyodrębnić: Wprowadzenie (lub Wstęp), Wnioski oraz Piśmiennictwo. Po obligatoryjnym dziale Wprowadzenie (lub Wstęp) pozostała część tekstu może zostać podzielona wg uznania autorów.

Przed piśmiennictwem, w razie potrzeby, można załączyć Podziękowania. Każdy z tych działów musi być wyraźnie wydzielony tytułem zaznaczonym grubszym drukiem.

Wprowadzenie (lub **Wstęp**) obejmuje naukowe i/lub kliniczne uzasadnienie podjęcia tematu, główne zagadnienia i kontrowersje.

Wnioski powinny stanowić podsumowanie pracy.

Piśmiennictwo zawiera pozycje z literatury ponumerowane w kolejności ich występowania w tekście, wybrane pod względem ważności i dostępności. Pozycje występujące po raz pierwszy w tabelach lub rycinach należy ponumerować tak, aby utrzymać kolejność z pozycjami cytowanymi w tekście. Redakcja oczekuje na konsekwentne i staranne stosowanie stylu piśmiennictwa Index Medicus. W przypadku artykułu mającego nie więcej niż sześciu współautorów należy podać wszystkie nazwiska, natomiast w przypadku siedmiu lub więcej współautorów podaje się tylko pierwsze trzy nazwiska dodając „i wsp.”

Pytanie Testowe. Autor powinien nadesłać razem z kompletnym manuskrypcem 5 pytań w oparciu o artykuł; forma pytań zamknięta, z 4–5 wariantami odpowiedzi. Pytania należy przesłać wraz z zaznaczonymi odpowiedziami.

Dopuszczalne formaty cytowania

We wszystkich przypadkach prosimy zwrócić uwagę na stosowane znaki interpunkcyjne, oddzielające poszczególne pola bibliograficzne cytowanej pozycji. Źródła internetowe z racji łatwości zmian czy korekt powinny zawierać datę pobrania bądź przejrzenia pliku. Podając listę autorów należy użyć zwrotu „et al.”, jeśli ilość autorów cytowanej pozycji jest wyższa niż 3. Skróty tytułów cytowanych czasopism powinny być zgodne z MEDLINE

Typowy artykuł w czasopiśmie

Lahila R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Ten sam artykuł z uwagi na pomyłki redakcyjne z opublikowaną później erratą

Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide [errata opublikowana w: *N Engl J Med*, 1979; 302: 322–25]. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Artykuł opublikowany wyłącznie elektronicznie

Drayer DE, Koffler D: Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [periodyk online] 1995 Jan–Mar [cytowany 1996.06.05]; 1(1): [24 ekrany]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Artykuł bez autora

Cancer in South Africa [tekst redakcyjny]. *S Afr Med J*, 1994; 84: 15

Monografia z określonym(i) autorem(ami)

Ringsven MK, Bond D: Gerontology and leadership skills for nurses. Ilwyd. Albany (NY), Delmar Publishers, 1996

Książka redagowana

Norman U, Redfern SJ (red.): Mental health care for elderly people. Nowy Jork, Churchill Livingstone, 1996

Książka wydana przez organizację

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medical program. Waszyngton, The Institute, 1992

Rozdział w książce

Phillips SJ, Whisnant JR: Hypertension and stroke. W: Laragh JH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. II wyd. Nowy Jork, Raven Press, 1995; 465–78

Materiały kongresowe

Kimura J, Shibasaki H (red.): Recent advances in clinical neurophysiology. Materiały z X Międzynarodowego Kongresu EMG i Neurofizjologii Klinicznej; 1995.10.15–19; Kyoto, Japonia. Amsterdam, Elsevier, 1996

Referat

Bengtsson S, Solheim BG: Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. W: Lun KG, Oegoulet P, Piemme TE, Rienhoff O (red.) MEDINFO 92. Materiały z VII Światowego Kongresu nt. Informatyki Medycznej; 1992.09.6–10; Genewa, Switzerland

Nie należy cytować, na ogół, abstraktów i przeglądów, jak również „niepublikowanych danych” oraz „informacji ustnej”. Jeżeli jednak są one niezbędne, można je włączyć do tekstu w odpowiednim miejscu.

Tabele i ilustracje. Tabele mają swoje numeracje w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście oraz krótki tytuł. W nagłówkach kolumn stosuje się krótkie hasła lub skróty. Wskazany jest najprostszy możliwy układ tabeli, bez zbędnych poziomych lub pionowych linii podziału. Wyjaśnienia, w tym tłumaczenia niestandardowych skrótów, należy umieścić w przypisach pod tabelą, nie zaś w samej tabeli. Dolne przypisy pod tabelą należy ponumerować odrębnie, zaczynając od 1 dla każdej tabeli. Należy się upewnić, czy każda tabela jest wymieniona w tekście.

Należy przedstawić pomiary statystyczne odmienności, jak np. odchylenie standardowe, standardowy błąd pomiaru średniej. Jeżeli dane pochodzą z innego źródła opubliko-

wanego lub niepublikowanego, należy uzyskać zgodę i podać źródło w pełnym cytacie.

Ryciny i zdjęcia powinny być wykonane profesjonalnie; niedopuszczalne są napisy ręczne lub dopisane na maszynie. Redakcja przyjmuje ryciny i zdjęcia w formie elektronicznej w możliwie najwyższej jakości (rozdzielczości). Litery, cyfry i symbole muszą być wszędzie jasne i równomierne, i mieć taki rozmiar, aby po zmniejszeniu w celu drukowania pozostały czytelne. Tytuły i wyjaśnienia należy pisać w podpisach, nie zaś na samych rycinach.

Ryciny powinny być ponumerowane w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście. Należy się upewnić, czy każda rycina jest wymieniona w tekście. Jeżeli dana rycina została już opublikowana, należy podać źródło i uzyskać pisemną zgodę osoby mającej prawa autorskie na przedruk materiału, za wyjątkiem dokumentów stanowiących dobro publiczne. Zdjęcia mogą być kolorowe lub czarno-białe. Redakcja drukuje standardowo zdjęcia w postaci czarno-białej. Istnieje możliwość wydrukowania zdjęcia w pełnych kolorach, za opłatą.

Zdjęcia mikroskopowe powinny mieć wewnętrzne oznaczenie skali. Używane w zdjęciu mikroskopowym symbole, strzałki i litery powinny być w kolorze kontrastującym z tłem. W przypadku fotografii badanych osób albo należy ukryć tożsamość, albo uzyskać pisemną zgodę na opublikowanie zdjęcia.

Legendy pod rycinami należy numerować cyframi arabskimi odpowiadającymi kolejnym rycinom.

Jednostki miary. Pomiar długości, wysokości, wagi i objętości powinny być podane w jednostkach metrycznych (np. metr, kilogram, litr i inne) lub w systemie dziesiętnym (np. decymetry). Temperatura musi być podana w stopniach Celsusza. Ciśnienie tętnicze powinno być podane w milimetrach słupa rtęci. Wszystkie kliniczne pomiary hematologiczne i chemiczne powinny być podane w systemie metrycznym według Międzynarodowego Systemu Miar (SI). Alternatywne jednostki, nie pochodzące z tego systemu, powinny być dodane w nawiasach.

Skróty i symbole. Redakcja wymaga stosowania jedynie standardowych skrótów. Nie należy używać skrótów w tytule i w streszczeniach. Pełna wersja terminu, dla którego używa się danego skrótu, musi być podana przed pierwszym wystąpieniem skrótu w tekście, za wyjątkiem standardowych jednostek miar.

Wysłanie artykułu do czasopisma

Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: m.peksyk@indexcopernicus.com

Manuskryptowi powinien towarzyszyć list przewodni podpisany, w miarę możliwości, przez wszystkich autorów. List ten powinien zawierać:

- 1) oświadczenie, dotyczące statusu danej pracy, faktu, że nie była dotąd opublikowana, albo została opublikowana częściowo w innej redakcji, według wytycznych zawartych powyżej,
- 2) zaświadczenie, ujawniające istnienie ewentualnych związków finansowych (w tym informacje dotyczące np. grantu, z podaniem źródła i numeru grantu) lub powiązań mogących budzić zastrzeżenia (zob. powyżej: konflikt interesów),
- 3) oświadczenie, że wszyscy autorzy czytali i potwierdzili, że określone powyżej wymagania dotyczące współautorstwa zgodnie z powyższym zostały spełnione oraz, że każdy autor uważa, że złożony tekst stanowi rzetelną pracę wszystkich wymienionych autorów,
- 4) dane personalne, adres i telefony głównego autora, który odpowiada za porozumiewanie się z pozostałymi w sprawach dotyczących ewentualnych korekt i końcowego za potwierdzenia „szczotki” autorskiej (jeżeli autornie poda odrębnego adresu do korespondencji dla czytelników, adres ten zostanie wydrukowany na końcu opublikowanej pracy jako „adres do korespondencji”) do druku.

Należy załączyć również zgody na przedruki opublikowanych materiałów, na wykorzystanie reprodukcji publikowanych materiałów, na użycie zdjęć lub podawanie danych o osobach, których tożsamość można ustalić oraz zgody na imienne wyróżnienie osób za ich wkład.

Wszystkie materiały ukazują się czarno-białym drukiem, jednak na życzenie autorów istnieje możliwość zamówienia kolorowych zdjęć.

Redakcja Medical Science Review. Hepatologia uważa w/w warunki za spełnione, jeżeli złożony zostanie podpis pierwszego autora.

Komplet materiałów należy przesłać do redakcji na adres:

Index Copernicus International S.A.
Redaktor Naczelny, Medical Science Review. Hepatologia
Al. Jerozolimskie 146 C, 02-305 Warszawa
tel. 022 345 50 78, fax 022 347 50 86
lub e-mail: j.lewczuk@indexcopernicus.com