

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2016, Vol. 16

pod redakcją
prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Habióra

Autorzy prac

Agnieszka Adamek (Poznań)
Agnieszka Bernat (Gdańsk)
Anna Boroń-Kaczmarek (Bytom)
Maciej Bura (Poznań)
Jarosław Czerwiński (Warszawa)
Piotr Czubkowski (Warszawa)
Roman Danielewicz (Warszawa)
Marcin Dręzewski (Gdańsk)
Justyna Janocha-Litwin (Wrocław)
Krzysztof Jurczyk (Szczecin)
Ewa Karpińska (Szczecin)
Lucjan Kępa (Bytom)
Arleta Kowala-Piaskowska (Poznań)
Piotr Litwin (Wrocław)
Tadeusz W. Łapiński (Białystok)
Tomasz Mach (Kraków)
Piotr Małkowski (Warszawa)
Iwona Mozer-Lisewska (Poznań)
Dorota Mrotek (Poznań)

Barbara Oczko-Grzesik (Bytom)
Anatol Panasiuk (Białystok)
Joanna Pawłowska (Warszawa)
Małgorzata Pawłowska (Bydgoszcz)
Anna Pniewska (Bydgoszcz)
Małgorzata K. Polańska-Płachta (Warszawa)
Jerzy A. Polański (Warszawa)
Błażej Rozpłochowski (Poznań)
Sylwia Serafińska (Wrocław)
Katarzyna Sikorska (Gdańsk)
Krzysztof Simon (Wrocław)
Tomasz Smiatacz (Gdańsk)
Beata Smok (Bydgoszcz)
Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk (Bydgoszcz)
Wojciech Stolarz (Bytom)
Anna Szymanek-Pasternak (Wrocław)
Mikołaj Teisseyre (Warszawa)
Bożena Walewska-Zielecka (Warszawa)
Dariusz Wasiak (Warszawa)
Marta Wawrzynowicz-Syczewska (Szczecin)
Anna Wróblewska (Gdańsk)

ISSN 1730-5039

Opracowanie i druk na zlecenie:

TERMEDIA Wydawnictwo
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań, Poland
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl

biuro w Warszawie
tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail: biuro.warszawa@termedia.pl

prezes Zarządu, redaktor naczelny Wydawnictwa
Janusz Michalak; e-mail: j.michalak@termedia.pl

Dyrektor Naukowy Wydawnictwa Termedia
Maciej Banach

Sekretarz Redakcji
Marzena Demska
e-mail: m.demska@termedia.pl

Dział Marketingu i Reklamy
Anita Józwiak
tel. +48 61 822 77 81, wew. 500;
e-mail: a.jozwiak@termedia.pl

Dział Dystrybucji i Prenumeraty
tel./faks +48 61 656 22 00

Nakład: 2500 egz.

Szanowni Czytelnicy,

zgodnie z tradycją Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH), która tym razem odbywa się na Mazowszu, towarzyszy wydanie zeszytu czasopisma „Hepatology”. W tegorocznym tomie znajduje się nieco mniejsza liczba artykułów niż w latach poprzednich, ale jestem przekonany, że ich tematyka wzbudzi Państwa zainteresowanie.

Autorami publikacji są doświadczeni klinicyści zajmujący się praktyczną hepatologią oraz dydaktyką z tego zakresu. W przekazywanym Państwu tomie „Hepatology” znajdują się artykuły przedstawiające aktualny stan wiedzy z najważniejszych działów chorób wątroby. Zamieszczono w nim między innymi opracowania interdyscyplinarne, które rozszerzają standardowe ramy wąskich specjalizacji, czego przykładem jest praca omawiająca współpracę klinicysty z patomorfologiem w ujęciu praktycznym, prace dotyczące aspektów chirurgicznych chorób wątroby i artykuł zawierający aktualne informacje na temat przeszczepiania tego narządu w Polsce. Jak zawsze poczesne miejsce zajmuje tematyka wirusowych chorób wątroby. W tegorocznym numerze lista wirusów hepatotropowych kończy się na „D”, ponieważ temat wirusa zapalenia wątroby typu E (HEV) został przedstawiony w zeszłorocznym zeszycie „Hepatology” i jest również uwzględniony w programie Konferencji.

Zgodnie z życzeniem uczestników ubiegłorocznej Konferencji PTH przygotowaliśmy dwie publikacje przybliżające Czytelnikom problematykę białowicy wątroby. Swego rodzaju deserem serwowanym na zakończenie tomu jest artykuł podsumowujący aktualną wiedzę o wpływie kawy na wątrobę.

Dziękuję wszystkim Autorom za dołożenie starań i przygotowanie interesujących i wartościowych pod względem naukowym i dydaktycznym publikacji, które mam nadzieję wzbogacą wiedzę Czytelników zdobytą przez bezpośrednie uczestnictwo w Konferencji. Chciałbym jednak, aby „Hepatology” z 2016 r. dostarczyła ciekawej lektury nie tylko członkom naszego Towarzystwa uczestniczącym w XIX Konferencji PTH, lecz także wszystkim zainteresowanym hepatologią i pragnącym pogłębić swoją wiedzę w ramach szkolenia specjalizacyjnego lub ustawicznego.

prof. dr hab. n. med. Andrzej Habior
Redaktor wydania

PRACA POGLĄDOWA

Współpraca klinicysty i patomorfologa w diagnostyce hepatologicznej

Clinician and pathologist collaboration in hepatological diagnostics

Bożena Walewska-Zielecka^{1,2}¹Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Bożena Walewska-Zielecka, Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, blok F, 02-097 Warszawa, e-mail: bozena.walewska-zielecka@medicover.pl

STRESZCZENIE

Biopsja wątroby jest uznawana za złoty standard w diagnostyce wielu chorób wątroby, ale możliwość zastosowania współczesnych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych spowodowała zmniejszenie częstości jej wykonywania. Biopsja wątroby aktualnie służy do potwierdzenia rozpoznania, oceny aktywności oraz zaawansowania choroby wątroby. Jest również narzędziem do monitorowania skuteczności leczenia i często wykorzystuje się ją w transplantologii. W pracy przedstawiono rekomendowane techniki laboratoryjne w przygotowaniu materiału biopsyjnego oraz zasady interpretacji obrazu biopsji przez patomorfologa. Czynnikiem znacząco poprawiającym skuteczność diagnostyki chorób wątroby jest dobra współpraca hepatologa i patomorfologa. Patomorfolog powinien otrzymać pełne dane kliniczne, hepatolog – dokładny opis zmian w wątrobie z ich interpretacją, wnioskami i jeśli można zastosować – także wspólnie ustaloną półilościową oceną. Zaprezentowano przykłady sytuacji klinicznych wymagających współpracy lekarzy. W celu uzyskania najlepszego wyniku rekomenduje się osobistą współpracę klinicysty i patomorfologa.

SŁOWA KLUCZOWE: wątroba, biopsja wątroby, patomorfologia.

ABSTRACT

Liver biopsy is still regarded as golden standard in liver diseases diagnostics however the application of modern noninvasive diagnostic methods reduced the number of liver biopsies. Currently, liver biopsy serves as confirmation of the diagnosis, enables evaluation of grading and staging of the disease, helps to monitor the effectiveness of treatment and plays important role in transplantology. Recommended laboratory techniques for liver tissue preparation and standards for liver biopsy interpretation by pathologist are presented. Factor significantly improving the effectiveness of diagnosis of liver disease is good cooperation between hepatologist and pathologist. Pathologist should receive full clinical data, hepatologist – precise description of changes in the liver with their interpretation, conclusions, and if applicable – jointly agreed upon semi-quantitative assessment. The examples of clinical situations requiring cooperation of doctors are presented. In order to achieve the best result in liver diseases diagnosis a personal clinician and pathologist teamwork is recommended.

KEY WORDS: liver, liver biopsy, pathology.

Biopsja wątroby od lat była uznawana za złoty standard w diagnostyce chorób wątroby. Pierwszą aspiracyjną biopsję wątroby przeprowadził Paul Erlich w 1883 r. w celu oceny stopnia gromadzenia glikogenu u pacjenta z cukrzycą. Kolejne badanie 12 lat później wykonał Lucatello w celu oceny ropnia tropikalnego wątroby. W 1907 r. Schupfer wykazał użyteczność biopsji wątroby w diagnostyce marskości, w 1958 r. Menghini zastosował igłową biopsję wątroby. Od tamtych czasów

rozwijano zarówno wskazania do badania, techniki, jak i sposób oceny materiału biopsyjnego [1–4].

Powszechnie wiadomo, że podstawą dobrej diagnostyki chorób wątroby jest współpraca patomorfologa z lekarzem klinicystą. W tym celu organizowały się grupy eksperckie, z których już historyczne znaczenie ma grupa założona w 1968 r. przez czołowych europejskich klinicystów i patologów (m.in. prof. P. Scheuer, prof. S. Sherlock, prof. V. Desmet, prof. J. De Groote

i prof. L. Bianchi), którzy znakomicie rozwinęli i udoskonalili diagnostykę chorób wątroby. Grupa nazwała się The Gnomes. W tym samym roku wydano po raz pierwszy podręcznik autorstwa prof. P. Scheuera pt. „Liver Biopsy Interpretation”, którego kolejne wydania do dziś są źródłem wiedzy z zakresu patomorfologii wątroby [1, 2]. Tradycję grupy Gnomów kultywowała grupa młodszego pokolenia, w skład której weszli m.in. prof. J. Crawford, prof. N. Theise, prof. C. Balabaud, prof. B. Portmann, prof. L. Ferrell, prof. P. Bioulac-Sage, a z Polski – dr K. Bardadin. Aby zachować ciągłość tradycji, grupa przyjęła nazwę Elfs.

W Polsce od wielu lat działa także nieformalna grupa ekspercka hepatopatologów (zwana żartobliwie Smerfami), którą założył na wzór wspomnianych wyżej dr Krzysztof Bardadin. Grupę (ok. 10 osób) tworzą hepatopatolodzy z dużym dorobkiem, spotykający się regularnie w celu wymiany doświadczeń i dyskusji nad trudnymi zagadnieniami z zakresu hepatopatologii [3]. Należy wspomnieć, że patomorfolodzy są aktywnymi członkami Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego [4].

Postęp w diagnostyce nieinwazyjnej chorób wątroby sprawił, że obecnie wiele sytuacji klinicznych nie wymaga obligatoryjnego wykonywania biopsji wątroby w celu ustalenia lub potwierdzenia rozpoznania. Pomimo to biopsja wątroby pozostaje nadal metodą rozstrzygającą w przypadkach, gdy analiza kliniczna, badania biochemiczne, immunologiczne, molekularne i obrazowe są niewystarczające.

Analiza obrazów histologicznych bioptatu wątroby umożliwia uzyskanie wielu cennych informacji. Do najważniejszych i bardzo przydatnych dla klinicystów należą:

- ocena aktywności choroby i jej zaawansowania – ma to zastosowanie szczególnie w przewlekłych zapaleniach wątroby o etiologii wirusowej oraz autoimmunizacyjnej; ocena ta może informować o rokowaniu i wskazaniach do określonego sposobu terapii (leczenie przeciwwirusowe, planowanie transplantacji wątroby);
- monitorowanie skuteczności leczenia, np. w zapaleniu wątroby o etiologii autoimmunizacyjnej wspiera decyzję o zakończeniu leczenia immunosupresyjnego;
- ocena zmian w przypadku podejrzenia odrzucania przeszczepu wątroby lub nawrotu choroby podstawowej w narządzie przeszczepionym.

Badanie histopatologiczne wątroby przeprowadza się na tkance pobranej w różny sposób. Może to być przeszskórna, ślepa biopsja gruboigłowa, przeszskórna biopsja gruboigłowa lub cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii (USG) albo biopsja przezżylna (przez żyłę szyjną wewnętrzną), a w czasie operacji lub lapa-

roskopii pobranie wycinka z okolicy podtorebkowej. Każda z tych technik ma swoje wskazania, uzasadnienie i niestety także słabe strony [1, 2, 5].

Materiał pobrany metodą przeszskórnej, ślepej biopsji gruboigłowej igłą Menghiniego lub Tru-Cut jest optymalny do oceny w diagnostyce mięsaszowych chorób wątroby. Należy pamiętać, że nie wszystkie schorzenia wątroby mają jednolity charakter w całym narządzie. W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC; do 2015 r. pod tym skrótem krył się termin „pierwotna marskość żółciowa”) lub w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) zmiany morfologiczne dotyczą niektórych przestrzeni wrotnych, a więc można im przypisać ogniskowy charakter. Istotne jest pobranie odpowiednio obfitego materiału tkankowego. Za optymalną ilość materiału uznaje się wycinek długości 25 mm, pobrany igłą o średnicy 1,6 mm. Podkreśla się, że wycinek powinien zawierać co najmniej 11 widocznych w całości przestrzeni wrotnych (zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Badań Wątroby, *American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) [6]. Jeśli wycinek jest cieńszy niż 1 mm, materiał uznawany jest za niediagnostyczny, niezależnie od jego długości. Należy zatem zaznaczyć, że jakość pobranego materiału jest bardzo ważna dla prawidłowego rozpoznania.

Biopsja przeszskórna pod kontrolą USG ma uzasadnienie w przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej w badaniach obrazowych. Materiał ze zmiany ogniskowej pobiera się po nakłuciu cienką igłą i z pobranych komórek wykonuje się rozmaz cytologiczny. Diagnostyka zmian ogniskowych podejrzanych o złośliwość jest przedmiotem kontrowersji ze względu na podnoszony brak „sterylności onkologicznej”, a ponadto niektóre nowotwory złośliwe wątroby są bardzo wysoko zróżnicowane, co utrudnia ich rozpoznanie.

Biopsja przezżylna jest wskazana u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia, u których nie można wykonać biopsji przeszskórnej, a badanie histologiczne może zmienić rozpoznanie i leczenie. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że materiał tkankowy uzyskany tą metodą często jest dość skąpy, co utrudnia rozpoznanie.

Wycinek operacyjny pobiera się, gdy w przebiegu laparotomii z różnych powodów chirurg stwierdzi zmienioną wątrobę albo jeśli u pacjenta planowana jest biopsja, ale operację wykonuje się z innych powodów niż w celu diagnostyki hepatologicznej. Podczas pobrania wycinka operacyjnego lekarz może dokonać oceny makroskopowej wątroby, co jest pomocne w dalszej diagnostyce. Interpretacja preparatów z wycinka operacyjnego jest trudna, ponieważ materiał z okolicy podtorebkowej wątroby może być źródłem

błędnych wniosków odnośnie do włóknienia w całym narządzie. Mięszk wątrobowy w okolicy podtorebkowej zawiera zwiększoną ilość tkanki łącznej, a ponadto włókna kolagenowe torebki wnikają w głąb mięszku na pewnym odcinku, co może sugerować włóknienie o większym niż w rzeczywistości zaawansowaniu [7]. Kolejną przyczyną trudności lub błędów w ocenie materiału pobranego śródoperacyjnie jest brzeżne uszkodzenie wycinka z powodu cięcia. Do oceny pozostaje jedynie tkanka w środku skrawka, często zbyt mała do ustalenia rozpoznania. Ponadto podczas operacji w wątrobie przejściowo pojawiają się skupienia granulocytów, limfocytów i makrofagów jako konsekwencja samej procedury operacyjnej, tzw. *surgical hepatitis*, co dodatkowo może utrudniać interpretację obrazów histologicznych i być przyczyną błędnego rozpoznania [8]. Pobranie wycinka podczas cholecystektomii z powodu kamicy żółciowej i ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego również nie jest wskazane ze względu na nakładanie się nie tylko opisanych wyżej nieprawidłowości, lecz także wykładników choroby będącej wskazaniem do zabiegu.

Pobieranie wycinka z wątroby metodą laparoskopową zyskuje na atrakcyjności z powodu wprowadzenia nowej techniki – minilaparoskopii [5]. W tej metodzie średnica instrumentów optycznych nie przekracza 2 mm. Zastosowanie igły Veressa umożliwia wprowadzenie w jednym nakłuciu toru wizyjnego i przewodu do wtłoczenia dwutlenku azotu. Do pobrania materiału stosuje się Tru-Cut lub igłę pobierającą aspirat. Należy zauważyć, że wodobrzusze nie jest przeciwwskazaniem do tej metody, ponieważ płyn może być ewakuowany przed biopsją. Stosując tę technikę, można jednocześnie dokonać makroskopowej oceny powierzchni wątroby i wybrać najlepsze miejsce pobrania materiału.

Idealnym postępowaniem, nie zawsze możliwym, jest uzgodnienie przez klinicystę i patologa jeszcze przed pobraniem materiału metody pobrania tkanki, podziału materiału do różnych badań, rodzaju utwardzenia oraz terminu i sposobu transportu.

OPRACOWANIE MATERIAŁU Z BIOPSJI GRUBOIGŁOWEJ WĄTROBY

Materiał biopsyjny należy umieścić od razu po pobraniu w 4-procentowym roztworze buforowanym formaliny. Bufor powoduje zachowanie lepszych warunków kwasowo-zasadowych utwardzania, a co za tym idzie – lepszą jakość materiału badanego. Jeśli w procesie diagnostycznym przewidywane jest wykonanie barwień immunohistochemicznych z użyciem odczynników biologicznych do stosowania wyłącznie na tkance mrożonej, wycinek należy dostarczyć do

pracowni patomorfologii w stanie nieutrwalonym. W tych przypadkach materiał należy umieścić na płycie Petriego na gazie nasączonej (nie obficie zalanej) solą fizjologiczną, szczególnie zamknąć i transportować najlepiej w temperaturze nieprzekraczającej 20°C. Materiał należy dostarczyć w ciągu kilku godzin od pobrania, aby nie dopuścić do procesów autolitycznych [1–4, 9–13].

Jeżeli materiał biopsyjny planuje się umieścić w formalinie, to wykonujący biopsję powinien rozpocząć czynności z tym związane natychmiast po pobraniu, najlepiej przy łóżku chorego. W celu utwardzenia materiału w sposób umożliwiający jednolite skrawanie należy pobrany wycinek delikatnie rozprostować na płycie parafinowej i podzielić na fragmenty długości dostosowanej do szerokości szkiełka podstawowego (optymalnie ok. 12 mm). Każdy z fragmentów powinien się pojedynczo zebrać drewnianą wykałaczką tak, aby przylegał do niej całkowicie wyprostowany. Następnie wykałaczkę z tkanką zanurza się na ok. 30 s w przygotowanym wcześniej roztworze formaliny w buteleczce transportowej, co powoduje ścięcie się powierzchniowej warstwy komórek i usztywnienie wycinka. Następnie delikatnie strząsa się materiał do utwardzacza. Technika ta umożliwia utwardzenie rozprostowanych fragmentów wycinka wątroby, a to w późniejszej preparatyce ułatwia uzyskanie pełnej powierzchni skrawania i zapobiega niepełnemu wykorzystaniu nadesłanego materiału.

Jeśli materiał dostarczony jest do pracowni histopatologii w formie nieutrwalonej, to w celu prawidłowego utwardzenia obowiązuje ta sama procedura i technika patomorfologii. Materiał utrwalą się od 3 do 24 godzin. Utrwalony wycinek przeprowadza się następnie przez zwiększające się stężenia roztworu alkoholu etylowego i ksylen i umieszcza w bloku parafinowym. Zasadnicze znaczenie ma właściwe umieszczenie wycinka w bloku parafinowym tak, aby przylegał on w całości do powierzchni skrawania. Materiał zatopiony w bloku parafinowym można przechowywać w temperaturze pokojowej w stanie niezmiennym przez długie lata. Nierzadko pojawia się potrzeba sięgnięcia do biopsji wykonywanych przed wielu laty w celu porównania z aktualnie badanym wycinkiem.

Materiał do badań immunohistochemicznych wymagających użycia skrawków mrożonych pobiera się z nieutrwalonego wycinka. Fragment długości ok. 5 mm zamraża się w temperaturze –80°C, zanurzając wycinek umieszczony na żelatynie na bloczku aluminiowym w eterze naftowym oziębianym mieszaniną acetonu i suchego lodu. Zamrożoną tkankę należy przechowywać w temperaturze –40°C do dalszego użycia.

ZASADY OCENY BIOPSJI WĄTROBY

Postępowanie wstępne

Przed przystąpieniem do szczegółowego badania należy zmierzyć długość skrawków po przeprowadzeniu materiału i zatopieniu w parafinie (skrawki są nieco mniejsze, krótsze z powodu preparatyki) oraz, jeśli to możliwe, określić ilość widocznych w całości przestrzeni wrotnych. Podanie tych danych służy obiektywnej ocenie reprezentatywności materiału.

Ocenie podlegają: struktura zrazikowa i beleczkowa, zmiany w przestrzeniach wrotnych dotyczące dróg żółciowych i naczyń, blaszka graniczna, obszar wokół żyły środkowej oraz hepatocyty i komórki zatok.

Ocena skrawków pod powiększeniem 100 i 200 razy umożliwia ustalenie zachowania lub zaburzeń w budowie zrazikowej i beleczkowej wątroby, topografii włóknienia i jego nasilenia. Pozwala także na ocenę nasilenia stłuszczenia, obecności nacieków zapalnych i ich topografii oraz innych zmian o charakterze ogniskowym (np. ziarniniaki, mikroropnie). Powiększenie 200 i 400 razy stosuje się do szczegółowej oceny blaszki granicznej, przewodników żółciowych i hepatocytów oraz innych pojedynczych elementów komórkowych [1–4, 9–13].

Oceny biopsji wątroby dokonuje się w kontekście danych klinicznych, odpowiadając na zagadnienie kliniczne. Wszystkie wspomniane wyżej elementy oceny powinny zostać opisane i podsumowane.

W celu określenia aktywności i zaawansowania niektórych chorób wątroby stworzono wiele systemów oceny półilościowej [14–18]. Przydziela się punkty takim parametrom, jak zaawansowanie PBC, aktywność i zaawansowanie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH), stłuszczeniowego zapalenia wątroby, a przede wszystkim przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby. Ważne jest, aby patomorfolog i klinicysta uzgodnili, jaką skalą punktacji będą się posługiwać oraz co każda z osób zaangażowanych rozumie przez takie a nie inne zmiany.

Należy podkreślić, że stosowane punktacje są systemem półilościowym. Nie wszystkie zawierają kategorie ciągu liczb, a zatem analizy statystyczne uzyskanych wyników nie powinny być analizami zbiorów ciągłych. Należy również zauważyć, że ocena półilościowa może się różnić w zależności od patomorfologa (tzw. *inter-observer variability*), a także innej oceny może dokonać ten sam patomorfolog w odstępie czasu (*intra-observer variability*). Zawsze przed wypożyczeniem preparatów pacjentowi oceniający patomorfolog powinien potwierdzić własną diagnozę (ponownie obejrzeć preparaty), a w przypadku jakiegokolwiek zmiany w treści wyniku – zmianę tę formalnie udokumentować.

Barwienia histochemiczne

Podstawowym barwieniem pozwalającym na ocenę materiału tkankowego jest barwienie hematoksyliną i eozyną (HE). Uwidacznia ono szczegóły komórkowe – barwi jądra (kolor granatowy) i cytoplazmę komórek (kolor różowy), w dość przybliżony sposób uwidacznia także tkankę łączną i włókna siateczki, nieco podbarwia złogi i wtręty. W celu uszczegółowienia badania histopatologicznego stosuje się barwienia dodatkowe [1–4, 9–13].

Barwienie metodą chromotrop 2R z błękitem aniliny obrazuje włókna tkanki łącznej, nie różnicując między włóknami kolagenowymi a włóknami siateczki. Dodatkowo na niebiesko barwią się ciała Mallory'ego występujące w hepatocytach w alkoholowym uszkodzeniu wątroby lub zaawansowanej cholestazie.

Różnicowanie pomiędzy dokonanym włóknieniem a zapadnięciem włókien siateczki w miejscach martwicy przeszłowej umożliwia barwienie metodą Gomoriego – srebrzenie włókien siateczki. Barwienie to różnicuje włókna kolagenowe (brązowe) z włóknami siateczki (czarne) i dlatego stosowane jest w ocenie włóknienia.

Zmiany w niedoborze α_1 -antytrypsyny (purpurowe kuliste wtręty wewnątrz cytoplazmy hepatocytów) wykrywane są barwieniem PAS po trawieniu diastazą. Barwienie to uwidacznia również błony podstawne przewodników żółciowych oraz makrofagi i komórki Browicza-Kupffera.

Barwienie orceiną obrazuje włókna elastyczne naczyń, złogi HBsAg w cytoplazmie hepatocytów, a także białko wiążące miedź uznawane przez niektórych za przydatne w diagnostyce choroby Wilsona. Barwienie rodaminą stosuje się w celu wykrycia miedzi w tkance. Niestety uzyskanie dodatniego wyniku barwienia jest trudne, zdarzają się wyniki fałszywie ujemne. Złogi żelaza wykrywa się barwieniem metodą Perlisa – są one intensywnie niebieskie. W przypadku stwierdzenia ziarniniaków w wątrobie należy zawsze wykonać barwienie w kierunku obecności prątków kwasoopornych metodą Ziehla-Neelsena. W rzadkich przypadkach poszukiwania patogenów stosuje się barwienia w kierunku obecności grzybów lub grzybni, np. metodą Grocotta [1–4, 9–13].

Barwienia immunohistochemiczne

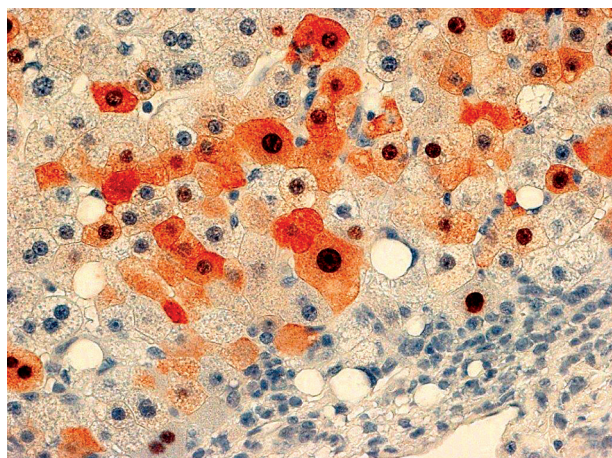
Zasadą barwienia immunohistochemicznego pośredniego jest zastosowanie wiązania odczynnika biologicznego z antygenem, a następnie uzyskanie reakcji barwnej widocznej w mikroskopie świetlnym. Tym odczynnikami są przeciwciała („pierwotne”) wytworzone przez myszy lub inne zwierzęta laborato-

ryjne przeciw określonymu antygenowi. Jako warstwę pierwszą na tkankę stosuje się przeciwciała pierwotne. Warstwę pośrednią stanowią przeciwciała skierowane przeciwko globulinom zwierzęcia, od którego uzyskano przeciwciała pierwotne. Reakcję barwną uzyskuje się po zastosowaniu systemu kompleksu peroksydaza–antypersoksydaza.

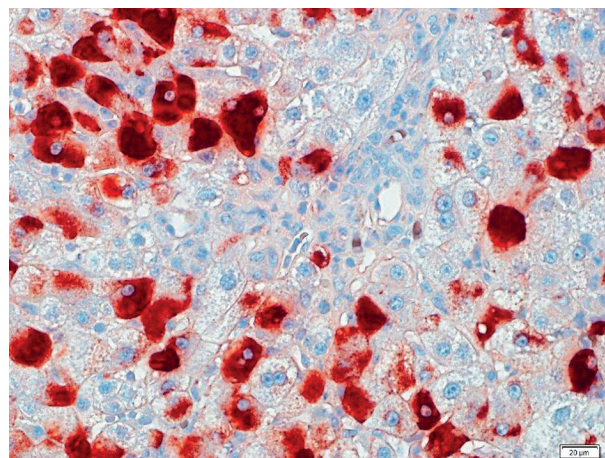
Niektóre przeciwciała pierwotne są przystosowane do reakcji z antygenem w skrawkach parafinowych, inne (np. przeciwciała wykrywające niektóre cząsteczki w badaniach reakcji immunologicznych lub wykrywania antygenów HCV [19]) mogą być stosowane wyłącznie na skrawkach z materiału mrożonego. W praktyce hepatopatologicznej stosuje się przeciwciała przeciwko antygenom wirusów hepatotropowych (ryc. 1–4), α_1 -antytrypsynie, limfocytom w różnicowaniu nacieków limfoidalnych, natomiast w celu oceny nabłonka

drog żółciowych – przeciwciała wykrywające antygeny cytokeratyny 7 i 19 tego nabłonka [1–4, 9–13].

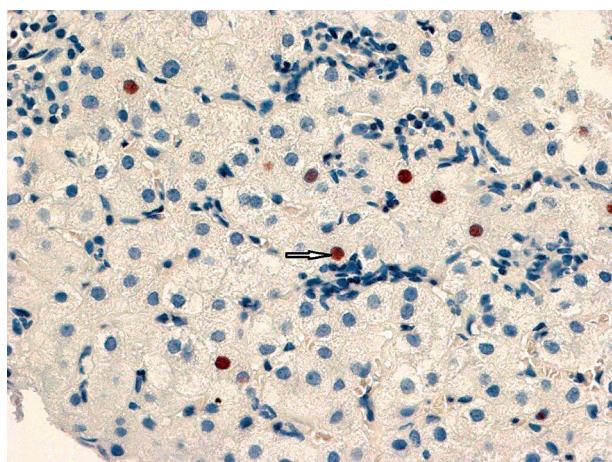
Ważnym czynnikiem w procesie diagnostycznym jest dobra współpraca między klinicystami i patologami. Należy używać takich pojęć, które są jednakowo przez nich rozumiane. Dlatego przed podjęciem współpracy powinno się dokładnie ustalić, jakimi kryteriami i jakim systemem będzie oceniany wycinek z wątroby. Do diagnostyki morfologicznej niezbędne są dane kliniczne (co wymaga od patologa znajomości aspektów klinicznych chorób wątroby) i odwrotnie, klinicysta powinien znać podstawowe pojęcia patomorfologiczne i ich znaczenie. Klinicysta powinien wiedzieć, że na przykład martwica kęsowa nie jest wyłączną cechą przewlekłego zapalenia wątroby, w tym głównie autoimmunizacyjnego. Martwicę kęsową obserwuje się w ostrych zapaleniach wątroby, zapaleniach polekowych, PBC,



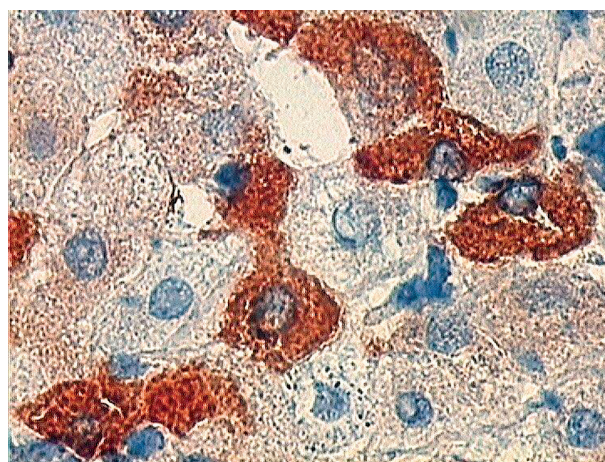
RYCINA 1. Antygen HBs w jądrach i cytoplazmie hepatocytów. Barwienie immunohistochemiczne tkanki zatopionej w parafinie. Poliklonalne przeciwciała królicze anti-HBs, Envision, DAKO, powiększenie 400x



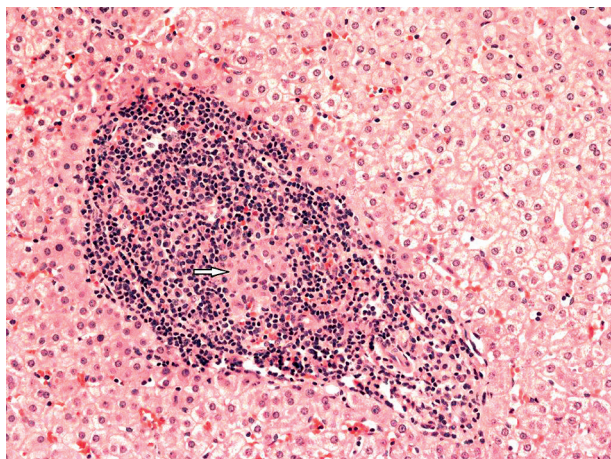
RYCINA 2. Antygen HBs w cytoplazmie hepatocytów. Barwienie immunohistochemiczne tkanki zatopionej w parafinie. Monoklonalne przeciwciała mysie anti-HBs, Envision, DAKO, powiększenie 400x



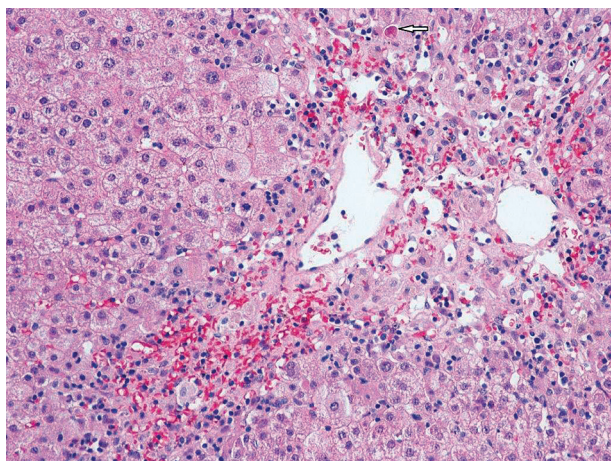
RYCINA 3. Antygeny HDV w jądrach hepatocytów (→). Barwienie immunohistochemiczne tkanki zatopionej w parafinie. Poliklonalne przeciwciała ludzkie anti-HDV, Envision, DAKO, powiększenie 400x



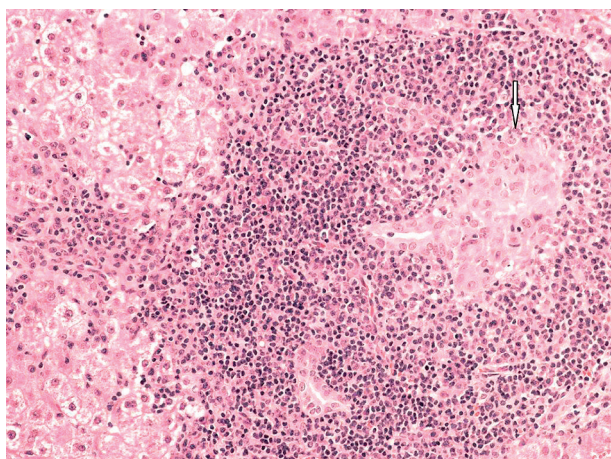
RYCINA 4. Antygeny HCV w cytoplazmie hepatocytów. Barwienie immunohistochemiczne tkanki mrożonej. Poliklonalne przeciwciała ludzkie anti-HCV znakowane fluoresceiną. Warstwa wykrywająca – przeciwciała monoklonalne anti-fluoresceina, Envision DAKO, powiększenie 600x



RYCINA 5. Niszczenie przewodnika żółciowego (→) w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C. HE, powiększenie 200x



RYCINA 6. Ostre zapalenie wątroby związane z działaniem przeciwciał anti-TNF- α . Dość duża aktywność martwiczo-zapalna wokół żył środkowych – naciek zapalny z komórek jednojądrowych, martwica niektórych hepatocytów, pojedyncze ciała apoptotyczne (→), HE, powiększenie 200x



RYCINA 7. Zespół nakładania autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) i autoimmunologicznej cholangiopatii. Zmiany zwyrodnieniowe nabłonka przewodnika żółciowego typu senescence, niszczenie przewodnika żółciowego (→) typowe dla PBC. Obfity naciek zapalny w przestrzeni wrotnej oraz liczne ogniska martwicy kęsowej (nasilenie aktywności większe niż w PBC świadczy o nakładaniu z AIH). HE, powiększenie 200x

a nawet czasem w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby. Ciała Mallory'ego nie są wyłączną cechą uszkodzenia wątroby o etiologii alkoholowej. Występują też w przewlekłej cholestazie. Struktury rzekomogruzołowe nie są wyłącznie cechą AIH, ale mogą być wyrazem regeneracji hepatocytów, a także przewlekłej cholestazy.

Bardzo dobrą praktyką są spotkania klinicystów i patologów (tzw. kominki) w celu szczegółowego omówienia zagadnień diagnostycznych i wspólnego wypracowania rozpoznania. Jeśli patomorfolog nie dysponuje danymi klinicznymi, wynikiem jego oceny będzie jedynie ogólny opis zmian komórkowych, strukturalnych lub nacieku zapalnego, co nie zawsze wystarczy na ustalenie jednoznacznego rozpoznania.

Poniżej przedstawiono przykłady znaczenia danych klinicznych dla właściwej oceny morfologicznej.

Patomorfolog stwierdza zmiany zwyrodnieniowe nabłonka przewodników żółciowych oraz naciek zapalny w ich ścianach z niszczeniem błony podstawnej przewodników. Bez danych klinicznych mógłby sugerować PBC lub autoimmunologiczną cholangiopatię. Jeśli natomiast otrzymał informację o zakażeniu HCV, obraz ten może uznać za odpowiadający przewlekłemu zapaleniu wątroby typu C (ryc. 5).

Patomorfolog stwierdza ostre zapalenie wątroby i jest skłonny sugerować etiologię wirusową lub autoimmunizacyjną. Klinicysta przekazał informację, że chora z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów jest leczona preparatem biologicznym. Wspólna analiza problemu klinicznego kieruje ich rozważania diagnostyczne na ostre zapalenie wątroby związane z działaniem przeciwciał anti-TNF- α (ryc. 6).

Patomorfolog stwierdza przewlekłe zapalenie wątroby o nietypowym obrazie – włóknienie w miejscach martwicy kęsowej, ale bez odczynu zapalnego. Od klinicysty dowiedział się, że pacjentka jest już w trakcie leczenia immunosupresyjnego z powodu AIH. Ta informacja pomogła wyjaśnić przyczynę nietypowego obrazu mikroskopowego.

Patomorfolog stwierdza nietypowe obrazy PBC – większą niż zwykle aktywność zapalną. Dane kliniczne wskazywały raczej na AIH, a ponadto u chorej nie było przeciwciał przeciwmityochondrialnych. Połączenie dokładnych informacji klinicznych z tym obrazem histopatologicznym pozwoliło na rozpoznanie zespołu nakładania AIH i autoimmunologicznej cholangiopatii (AIH/PBC AMA-) (ryc. 7).

Obraz kliniczny sugeruje cholestazę wewnątrzwątrobową [wysoka aktywność enzymatycznych wykładników cholestazy (ALP i GGTP)], a badania obrazowe nie wykazują poszerzenia dróg żółciowych. Na podstawie wywiadów brano pod uwagę polekowe uszkodzenie wątroby. Okazało się jednak, że w badaniu wycinka stwier-

dzono cechy wewnątrzwątrobowego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*small duct PSC* – *sdPSC*; ryc. 8).

Biopsja wątroby umożliwia czasem rozpoznanie dodatkowej choroby. Najczęściej dotyczy to spichrzania żelaza (ryc. 9). Na szczególną uwagę zasługuje sytuacja, gdy na chorobę podstawową, np. zakażenie HBV, nakłada się niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non alcoholic steatohepatitis* – *NASH*) i za podwyższenie aktywności aminotransferaz odpowiedzialne jest raczej *NASH*, a nie zakażenie HBV. W przypadku zakażenia HCV sytuacja jest nieco trudniejsza, ponieważ stłuszczenie bywa elementem morfologicznym zakażenia tym wirusem, zwłaszcza w zakażeniu genotypem 3 HCV. Niemniej jednak *NASH* jest niezwykle rzadko wynikiem replikacji HCV, a raczej skutkiem działania innych czynników, niewynikających z zakażenia (ryc. 10).

Oczywiste jest, że patomorfolog powinien niezwłocznie skontaktować się z klinicystą, jeśli wynik biopsji może mieć znaczenie dla rokowania co do życia. Przykładowo widoczna w badaniu mikroskopowym martwica sąsiadujących zrazików wskazująca na zapalenie wątroby o dużym nasileniu jest wykładnikiem znacznego uszkodzenia wątroby, co nie zawsze koreluje ze wzrostem aktywności aminotransferaz oraz objawami klinicznymi i chory może wymagać szczególnego nadzoru.

Chociaż we współczesnej hepatologii klinicysta dysponuje wieloma nieinwazyjnymi metodami badania wątroby (testy laboratoryjne, serologiczne, badania obrazowe i ich kombinacje), to jednak w wielu przypadkach ocena histopatologiczna nadal stanowi złoty standard, a patomorfolog jest niezastąpionym członkiem zespołu diagnostyczno-terapeutycznego.

PODZIĘKOWANIA

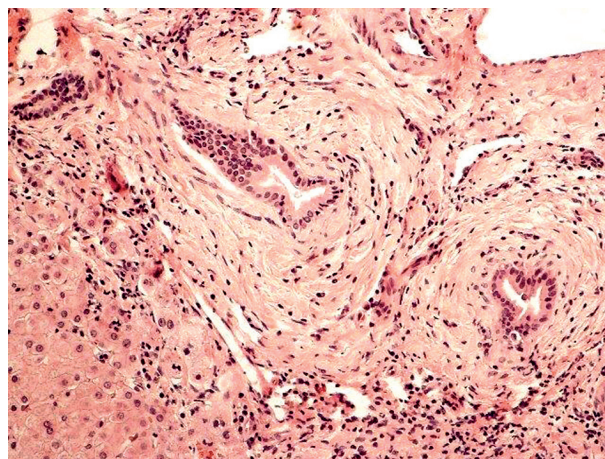
Pragnę podziękować paniom Barbarze Bartocha, Helenie Rachubik i Wandzie Szymanek-Stós za ich niezrównany kunszt w pracy laboratoryjnej i przygotowaniu preparatów.

KONFLIKT INTERESÓW

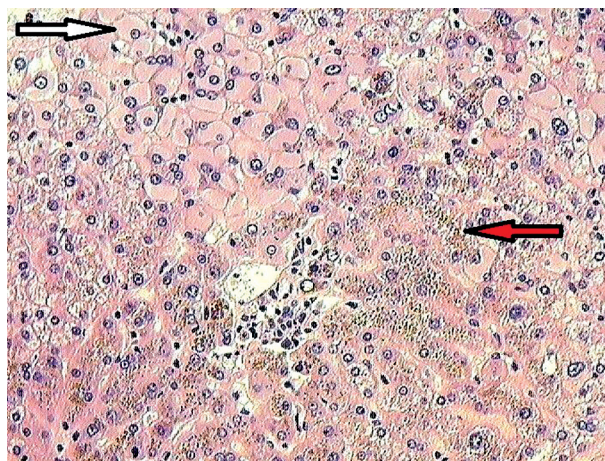
Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

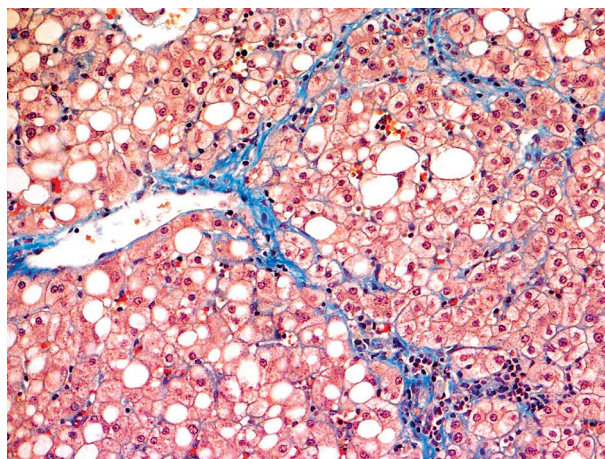
1. Scheuer P, Sherlock S. Liver Biopsy Interpretation. Williams & Wilkins Company, Baltimore 1968.
2. Lefkowitz JH. Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. Elsevier, Edinburgh 2016.
3. Gabriel A, Miętkiewski J, Stolarczyk J i wsp. Podsumowanie wstępne dotyczące wypracowania standardu oceny histopatologicznej biopsatów w przebiegu przewlekłych zapaleń wątroby. Pol J Pathol 1999; 4 Suppl. 1: 31-2.



RYCINA 8. Small duct PSC. Szeroki mankiet koncentrycznie ułożonych włókien kolagenowych wokół przewodników żółciowych z zaciskaniem ich światła. HE, powiększenie 200x



RYCINA 9. Przewlekłe zakażenie HBV i hemochromatoza. Zwyródnienie hepatocytów typu ground glass odpowiadające kroplom HBsAg w cytoplazmie (→). Ziarniste złogi brunatnego barwnika w hepatocytach o typowej okołokanalikowej lokalizacji w pobliżu przestrzeni wrotnej (→). HE, powiększenie 200x



RYCINA 10. NASH u pacjenta z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Stłuszczenie ok. 40% hepatocytów. Odczyn zapalny z mieszanej populacji komórek. Charakterystyczne włóknienie zatokowe wokół żyły środkowej oraz hepatocytów w strefie pośredniej zrazikowej. Cienkie przęsła środkowo-wrotne. CAB, powiększenie 200x

4. Hartleb M, Habior A, Cichoż-Lach H i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E. Znaczenie biopsji wątroby w praktyce klinicznej: rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Medycyna po Dyplomie* 2014; 5: 45-54.
5. Strassburg CP, Manns MF. Liver biopsy (quality and use of gun). In: Zakim & Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Boyer TD, Manns MF, Sanyal AJ (eds). Saunders Inc. Richmond 2012; 173-83.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-44.
7. Petrelli M, Scheuer PJ. Variation in subcapsular liver structure and its significance in the interpretation of wedge biopsies. *J Clin Pathol* 1967; 20: 743-8.
8. Christoffersen P, Poulsen H, Skeie E. Focal liver cell necrosis accompanied by infiltration of granulocytes arising during operation. *Acta Hepatosplenol* 1970; 17: 240.
9. Brunt E. Liver biopsy interpretation. In: Zakim & Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Boyer TD, Manns MF, Sanyal AJ (eds). Saunders, Richmond 2012; 184-200.
10. Mac Sween's Pathology of the Liver. Burt AD, Ferrell LD, Portmann BC (eds). Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh 2012.
11. Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A i wsp. Choroby wątroby. W: Interna Szczeklika. Bartnik W (red.). *Medycyna Praktyczna* 2015, Kraków.
12. Walewska-Zielecka B. Elementy etiopatogenezy przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby w badaniach biopsji wątroby. Praca habilitacyjna. Oficyna Wydawnicza PZH, Warszawa 2004.
13. Walewska-Zielecka B. Obraz morfologiczny ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby typu B. W: Hepatitis B: patogeneza i terapia. Juszczak J (red.), Termedia, Poznań 2010.
14. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
15. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.
16. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
17. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
18. Bedossa P, Poynard T; the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
19. Krawczynski K, Beach MJ, Bradley DW, et al. Hepatitis C virus antigen in hepatocytes: immunomorphologic detection and identification. *Gastroenterology* 1992; 103: 622-9.

PRACA POGLĄDOWA

Endosonografia – przydatność diagnostyczna i terapeutyczna w chorobach przełyku, wątroby i dróg żółciowych

Endosonography – usefulness in the diagnosis and treatment of the esophagus, liver and bile ducts diseases

Justyna Janocha-Litwin^{1,2}, Piotr Litwin³,
Anna Szymanek-Pasternak¹, Krzysztof Simon^{1,2}

¹Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Gromkowskiego we Wrocławiu

³Pogotowie Ratunkowe we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Justyna Janocha-Litwin, Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: justynajanocha@o2.pl

STRESZCZENIE

Endosonografia jest metodą umożliwiającą obrazowanie struktur przewodu pokarmowego wraz z sąsiadującymi narządami dzięki jednoczesnemu zastosowaniu dwóch technik: endoskopii i ultrasonografii. Technika odgrywa coraz ważniejszą rolę w diagnostyce i terapii endoskopowej różnych chorób, nie tylko przewodu pokarmowego, co zostało omówione w poniższym artykule.

SŁOWA KLUCZOWE: endosonografia, ultrasonografia endoskopowa, żylaki przełyku, biopsja cienkoigłowa z zastosowaniem endosonografii.

ABSTRACT

Endosonography is a method of imaging the structures of the gastrointestinal tract, along with adjacent organs by simultaneously using two techniques: endoscopy and ultrasound. Endosonography plays an increasingly important role in the diagnosis and endoscopic treatment of diseases, not just the gastrointestinal tract and is discussed in the following article.

KEY WORDS: endosonography, endoscopic ultrasound, esophagus varices, endoscopic ultrasound-fine needle aspiration.

INFORMACJE OGÓLNE

Ultrasonografia endoskopowa lub endosonografia (*endoscopic ultrasound* – EUS) jest metodą umożliwiającą obrazowanie struktur przewodu pokarmowego wraz z sąsiadującymi narządami dzięki jednoczesnemu zastosowaniu dwóch technik: endoskopii i ultrasonografii. W 1976 r. Lutz i Rosch pracujący w zakładach Siemens skonstruowali jednocentymetrową głowicę ultrasonograficzną, którą przeprowadzili przez kanał endoskopu. Zbadali w ten sposób 2 pacjentów. W 1980 r. kolejne dwie grupy naukowców połączyły endoskop z ultrasonografem, urządzenie to pod nazwą endosonografu wprowadzono do sprzedaży w 1985 r. W 1991 r.

przeprowadzono pierwszą aspiracyjną biopsję cienkoigłową z zastosowaniem EUS (*endoscopic ultrasound-fine needle aspiration* – EUS-FNA).

Aparat służący do wykonywania EUS wyglądem przypomina endoskop, jednak zaopatrzony jest na końcu w głowicę USG. Pozwala to na jednoczesne badanie endoskopowe światła górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z obrazowaniem warstw ściany przewodu pokarmowego i przylegających struktur i narządów, co nie byłoby możliwe podczas standardowego badania ultrasonograficznego przez powłoki brzuszne (np. ocena ściany przełyku lub żołądka).

Endosonograf może być również zaopatrzony w igłę biopsyjną do biopsji cienkoigłowej (EUS-FNA),

co umożliwia badania histopatologiczne i cytologiczne biopłatów pobranych z różnych zmian wymagających rozszerzenia diagnostyki bez interwencji chirurgicznej. Technika ta pozwala także na drenaż zbiorników płynowych przylegających do ściany przewodu pokarmowego, natomiast EUS-FNI (*guided fine needle injection*) umożliwia podanie glikokortykosteroidów, alkoholu i leków przeciwbólowych np. podczas zabiegu neurolizy lub blokady splotu trzewnego, co dokładniej omówiono w dalszej części artykułu.

Endosonografia jest szczególnie przydatna i precyzyjna w obrazowaniu zmian w obrębie trzustki i dróg żółciowych. Znalazła ona również zastosowanie w diagnostyce schorzeń poza przewodem pokarmowym, co omówiono niżej.

BUDOWA ECHOENDOSKOPU

Konstrukcja echoendoskopu nie odbiega istotnie od budowy fibroendoskopu, z wyjątkiem dodatkowych urządzeń, których klasyczny endoskop nie ma, tj. lateksowego balonu oraz głowicy ultrasonograficznej. Końcówka urządzenia z głowicą ultrasonograficzną zaopatrzona jest w lateksowy balonik, który podczas badania napęcza się wodą, co pozwala uniknąć powstawania artefaktów, jakie pojawiają się podczas przemieszczania się fal ultradźwiękowych w powietrzu. Echoendoskop może być zaopatrzony w głowice linearne lub radialne. Głowica liniowa umożliwia obrazowanie wzdłuż osi długiej i łuku o zakresie 80–105°, takie echoendoskopy są stosowane do biopsji cienkoigłowych. Dostępne są igły do biopsji cienkoigłowych o grubości 19 G (*gauge*), 22 G i 25 G. Głowica radialna ma natomiast możliwość obrotu i obrazowania w zakresie 360° w płaszczyźnie prostopadłej do osi długiej.

ZASADY PROWADZENIA BADANIA

Przed zabiegiem u pacjenta należy oznaczyć parametry krzepnięcia i morfologię krwi, a w przypadku procedury zabiegowej (np. biopsja, drenaż) dodatkowo oznaczyć grupę krwi i wykonać aktualne badania biochemiczne (jonogram, stężenie mocznika i kreatyniny, aktywności enzymów wątrobowych i diastazy). Należy przedstawić lekarzowi wykonującemu badanie opis dostępnych badań obrazowych jamy brzusznej, pełną dokumentację medyczną, w tym opis wykonanych badań endoskopowych lub wcześniejszych EUS, a także listę aktualnie stosowanych przez pacjenta leków.

Pacjent przez minimum 6 godzin przed badaniem nie powinien spożywać pokarmów stałych, a przez 2 godziny – przyjmować płynów (podobnie jak przed ezofagogastroduodenoskopią). Może jednak przyjąć

rano w dniu badania leki wymagające regularnego stosowania (np. zażywane w związku z nadciśnieniem tętniczym, padaczką, schorzeniami serca), popijając je niewielką ilością wody. W przypadku EUS dolnego odcinka przewodu pokarmowego obowiązuje przygotowanie tak jak do kolonoskopii.

Osoby stosujące leki przeciwzakrzepowe powinny skonsultować się z lekarzem prowadzącym w celu ustalenia sposobu postępowania i ewentualnej modyfikacji leczenia przed planowanym zabiegiem i dostarczyć aktualne parametry krzepnięcia krwi. U pacjentów chorujących na cukrzycę wskazane jest wykonanie badania w godzinach przedpołudniowych. Nie zaleca się wtedy przyjmowania porannej dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (po wcześniejszej konsultacji z lekarzem prowadzącym).

Zazwyczaj przed EUS wykonuje się standardowe badanie endoskopowe w celu identyfikacji zmiany i określenia jej lokalizacji.

Ze względu na dłuższy czas trwania EUS w porównaniu z klasyczną ezofagogastroduodenoskopią lub kolonoskopią (od 15 do nawet kilkudziesięciu minut) pacjent jest poddawany sedacji (za pomocą leków przeciwlękowych i przeciwbólowych, bez wyłączenia świadomości) lub znieczuleniu anestetycznemu (z podaniem dodatkowo leków nasennych w celu wyłączenia świadomości). Podczas zabiegu monitorowane jest ciśnienie tętnicze, oddech, tętno oraz natlenowanie krwi. W niektórych przypadkach podaje się tlen [1]. Większość pacjentów może zostać wypisana ze szpitala w pierwszej dobie po zabiegu, część wymaga około 24-godzinnej obserwacji w warunkach szpitalnych lub dłuższej hospitalizacji.

Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do wykonania EUS u kobiet w ciąży (po wcześniejszej konsultacji z lekarzem prowadzącym).

MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z EUS LUB EUS-FNA [2]

1. Perforacja przełyku – szacowana na ok. 0,06% [3]. W porównaniu ze standardową endoskopią (0,03%) zdarza się częściej. Wynika to przede wszystkim z budowy echoendoskopu, który jest zapatrzony w ok. 4-centymetrową sztywną końcówkę, co przy wprowadzaniu instrumentu na ślepo stwarza ryzyko perforacji, szczególnie u pacjentów z uchyłkiem Zenkera. Inne czynniki ryzyka perforacji przełyku to starszy wiek (powyżej 65 lat), brak doświadczenia operatora wykonującego badanie oraz trudności przy wprowadzaniu endoskopu w przeszłości. Ponadto nowotwory przełyku i zwężenia stanowią niezależny czynnik ryzyka perforacji [4]. Obserwowano perforacje dwunastnicy, ale brakuje danych oceniających ogólne ryzyko.

2. Ryzyko krwawienia podczas zabiegów EUS-FNA oceniono w jednej z prac autorstwa Wang na 0,13% [5]. Nie oceniono do tej pory wpływu rozmiaru igły biopsyjnej na ryzyko krwawienia.

3. Zakażenia. Bakteriemia jest rzadkim powikłaniem echoendoskopii. Najczęściej przebiega bezobjawowo. Jej częstość nie jest istotnie wyższa w porównaniu z badaniem endoskopowym [6–8]. Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana w przypadku biopsji cienkoigłowych guzów litych i węzłów chłonnych; w przypadku zabiegów nakłucia przestrzeni płynowych (trzustki, śródpiersia) zaleca się podanie antybiotyku (ciprofloksacyna – przed zabiegiem i 3–5 dni po zabiegu) ze względu na ryzyko zakażenia torbieli, zapalenia śródpiersia lub sepsy.

4. Jatrogenne zapalenie trzustki może wikłać zabiegi nakłucia guzów i torbieli trzustki oraz przewodów trzustkowych, co wynika z bezpośredniego przechodzenia igły przez trzustkę. Ryzyko wystąpienia tego powikłania wg Eloubeidiego i wsp. [9] oraz Gressa i wsp. [10] ocenia się na 0–2%, natomiast wg Wanga i wsp. na 0,44% [5]. Ryzyko zapalenia trzustki nie miało związku z rozmiarem igły ani z rodzajem nakłuwanej zmiany (lita vs płynowa).

5. Zapalenie dróg żółciowych – bardzo rzadkie powikłanie EUS-FNA.

6. Rozsiew nowotworu wzdłuż miejsca wprowadzenia igły.

7. Reakcje uczuleniowe na leki podane podczas zabiegu: znieczulające gardło, uspokajające, rozkurczowe, przeciwbólowe, nasenne [1].

WSKAZANIA DO WYKONANIA ORAZ MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA EUS

1. Ocena zaawansowania nowotworów przełyku, żołądka, odbytnicy w klasyfikacji TNM: parametru T (głębokość i zakres naciekania nowotworu) i N (ocena zajęcia lokalnych węzłów chłonnych) w celu odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do leczenia.

2. Diagnostyka zmian podśluzówkowych i wszystkich zmian powodujących uwypuklenia ściany przewodu pokarmowego, z możliwością pobrania materiału do badania histopatologicznego, oceny głębokości naciekania zmiany w celu ustalenia odpowiedniego postępowania i leczenia. Czulość i specyficzność w różnicowaniu zmian podśluzówkowych jest wyższa w porównaniu z ezofagogastroduodenoskopią: odpowiednio 92% vs 87% oraz 100% vs 29% [11].

3. Ocena zaawansowania nadciśnienia wrotnego, czyli obecności poza żyłakami powierzchownymi również żyłaków głębokich, położonych poza ścianą przewodu pokarmowego, a także możliwość wykonania zabiegów obliterujących żyłaki przełyku i żołądka – patrz niżej.

4. Różnicowanie przyczyn pogrubienia fałdów błony śluzowej żołądka pomiędzy zmianami złośliwymi (gruczolakorak, chłoniak) a łagodnymi (żyłaki żołądka, nadmierne pofałdowanie błony śluzowej, choroba Menetriera, zapalenie błony śluzowej żołądka, zespół Zollingera-Ellisona, pogrubienie fałdów w przebiegu gastropatii wrotnej), gdzie często wygląd fałdów w klasycznej endoskopii, ultrasonografii (USG) lub tomografii komputerowej (TK) oraz wynik biopsji (często pobranej zbyt powierzchownie) nie pozwala na ostateczne rozpoznanie. W przypadku zmian złośliwych pogrubiałe są głębokie warstwy ściany żołądka, a w przypadku zmian łagodnych i typu MALT – warstwy powierzchniowe [12].

5. Diagnostyka litych nowotworów trzustki (rak gruczolowy lub guzy neuroendokrynne) oraz różnicowanie z guzami zapalnymi w ostrym, przewlekłym i autoimmunologicznym zapaleniu trzustki. Diagnostyka zmian ogniskowych w trzustce z wykorzystaniem EUS-BAC jest dokładniejszą metodą diagnostyczną w porównaniu z biopsją cienkoigłową pod kontrolą TK lub USG (czulość 80–95% vs 62–81%) [13]. Wyższość tej metody polega również na możliwości wykrycia małych zmian (poniżej 1,5 cm) oraz ograniczeniu ryzyka rozsiewu nowotworu wzdłuż miejsca wprowadzania igły. Endosonografia zdecydowanie ułatwia ocenę zaawansowania nowotworów trzustki, tj. naciekania okolicznych naczyń, węzłów i narządów, w celu ustalenia postępowania.

6. Diagnostyka różnicowa zmian torbielowatych w trzustce, które w większości przypadków są torbielami rzekomymi, rzadziej nowotworami torbielowatymi, w tym o charakterze złośliwym. Inne zmiany to: ropień, torbiel bąblowcowa, zbiornik płynowy zapalny, torbiel krwotoczna, torbiele w mukowiscydozie, tętniak rzekomy, tętniak tętnicy śledzionowej. Z płynu pobranego podczas EUS-FNA można wykonać badanie cytologiczne, ocenić aktywność amylazy (podwyższona > 5000 U/l w torbielach rzekomych), zbadać stężenie antygenu nowotworowego (carcinoembryonic antigen – CEA; jego duże stężenie stwierdza się w złośliwych śluzowych nowotworach torbielowatych) oraz ocenić obecność mutacji KRAS, która jest wysoce specyficzna, ale mało czuła dla nowotworów śluzowych [14–16]. Szczegółowe omówienie EUS w diagnostyce zmian w trzustce przekracza zakres tematyki artykułu.

7. Drenaż torbieli rzekomych trzustki za pomocą EUS jako alternatywa dla zabiegów chirurgicznych, radiologicznych i klasycznych endoskopowych. W porównaniu z drenażem endoskopowym torbiel nie musi powodować wybrzuszenia ściany żołądka, co pozwala na wykonanie zabiegu u większej liczby pacjentów. Dzięki zastosowaniu EUS możliwa jest ocena odległości od ściany żołądka do pseudotorbieli, uwidocz-

nienie naczyń krwionośnych oraz pobranie płynu do badań, np. cytologicznych.

8. Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki (OZT i PZT). W ostrym zapaleniu trzustki EUS wykonywane jest pod kątem diagnostyki kamicy przewodowej (jako jednej z przyczyn OZT), przed przeprowadzeniem terapeutycznej endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW). Oba badania można wykonać podczas jednego znieczulenia. Endosonografia ma zastosowanie także w diagnostyce różnicowej zapalenia trzustki o niewyjaśnionej przyczynie. Pozwala na pewne rozpoznanie przewlekłego zapalenia trzustki na podstawie kryteriów endosonograficznych, którymi są: torbiele, złogi, ogniska i pasma hiperechogenne, zrazikowość mięszu, poszerzenie lub nieregularność przewodu trzustkowego, hiperechogeniczność ściany przewodu, widoczność bocznych przewodów (spełnionych 5 z 9 kryteriów to 100-procentowe rozpoznanie PZT). Endosonografia stanowi aktualnie najczulszą metodą rozpoznawania PZT [17] i ma znaczenie nie tylko diagnostyczne, lecz także terapeutyczne, ponieważ umożliwia drenaż zbiorników płynowych lub neurolizę splotu trzustkowego (zabieg opisano poniżej).

9. Obrazowanie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i przewodów żółciowych – omówiono szczegółowo poniżej.

10. EUS-FNI – polega na wstrzykiwaniu substancji za pomocą cienkiej igły, np. leków przeciwnowotworowych bezpośrednio do zmiany, cyjanoakrylanu do żyłaków żołądka.

11. Pod kontrolą EUS można wprowadzać tzw. punkty centrowania (znaczniki radiograficzne) wykorzystywane w radioterapii do precyzyjnego oznaczenia zakresu napromieniowania zmiany lub bezpośrednio wprowadzać źródło promieniowania poprzez igłę do ognisk nowotworu.

12. Endosonografia z dożylnym podaniem środków kontrastowych (*contrast enhanced EUS* – CE-EUS) w celu polepszenia możliwości diagnostycznych oraz różnicowania zmian ogniskowych zlokalizowanych w trzustce.

13. Elastografia w czasie rzeczywistym przy wykorzystaniu endosonografu pozwala ocenić sztywność tkanek i umożliwia różnicowanie zmian ogniskowych, redukując konieczność wykonania biopsji [18].

14. Ocena zaawansowania raka odbytnicy przed kwalifikacją do leczenia (naciekanie tkanek okolicznych z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych) oraz jako czuła, mało inwazyjna i powtarzalna metoda oceny stanu miejscowego po leczeniu raka odbytnicy z możliwością wykonania biopsji (ze względu na 10–40% nawrotów miejscowych).

ZASTOSOWANIE W DIAGNOSTYCE CHOROÓB POZA PRZEWODEM POKARMOWYM

1. Rak płuca. Endosonografia może być wykorzystana jako metoda uzupełniająca w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania nowotworów płuc, z ewentualną możliwością EUS-BAC zmiany nowotworowej.

2. Diagnostyka limfadenopatii śródpiersia lub ocena zaawansowania zmian w węzłach śródpiersia w przebiegu nowotworów płuc w celu kwalifikacji do odpowiedniego postępowania leczniczego (zabieg, chemioradioterapia). Technika EUS przezprzełykowa i/lub przezoskrzelowa (*endobronchial ultrasound* – EBUS) nabiera ogromnego znaczenia w pulmonologii, również dzięki możliwości wykonania przezoskrzelowej lub przezprzełykowej biopsji węzłów (EBUS/TBNA, EUS/FNA) [19, 20].

3. Wodobrzusze lub płyn w opłucnej. Endosonografia cechuje się większą czułością w rozpoznawaniu niewielkiego wodobrzusza lub płynu opłucnowego w porównaniu z TK lub rezonansem magnetycznym (MRI), z możliwością aspiracji płynu (*endoscopic ultrasound guided paracentesis* – EUS-P) i badania cytologicznego u pacjentów z nowotworami układu pokarmowego lub w diagnostyce wodobrzusza o nieustalonej etiologii. Obecność komórek nowotworowych w płynie wpływa na decyzje odnośnie do postępowania terapeutycznego (np. zakres lub odstępienie od zabiegu chirurgicznego) i ocenę rokowań [21].

4. Zmiany ogniskowe w nerkach usytuowane na przedniej powierzchni nerki mogą być poddane biopsji przy użyciu EUS-FNA (z pozycji sondy na wysokości żołądka lub dwunastnicy). Na tylnej powierzchni nerki lepszy jest dostęp przezskórny pod kontrolą USG lub TK [22].

5. Zobrazowanie lewego nadnercza (zobrazowanie prawego jest znacznie trudniejsze) z możliwością wykonania biopsji cienkoigłowej (różnicowanie między *incidentaloma* – zmianą łagodną a przerzutami).

6. Blokada i neuroliza splotu trzewnego (CPB/CPN; *celiac plexus blockade/neurolysis*) – technika mająca na celu redukcję dolegliwości bólowych u chorych z nowotworem trzustki i innych narządów trzewnych lub u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (najczęściej stosowana jako zabieg paliatywny). Neuroliza to trwałe zniszczenie splotu trzewnego za pomocą np. 98-procentowego etanolu. Blokada natomiast polega na tymczasowej blokadzie splotu poprzez wstrzyknięcie bupiwakainy z triamcinolonem lub bez triamcinolonu (nie udowodniono większej skuteczności po użyciu triamcinolonu) [23]. Neurolizy przeprowadza się również w trakcie zabiegu chirurgicznego lub przezskórnie pod kontrolą TK lub USG, jednak z moż-

liwością wystąpienia częstych powikłań i z mniejszą skutecznością [24]. Neuroliza dobrze znosi trzewny komponent bólu, natomiast na ogół nie jest w stanie całkowicie uwolnić pacjenta od cierpienia (całkowite zniesienie bólu występuje po zabiegu do 25% przypadków). Przeciętny okres czasu zniesienia bólu po CPN to 3 miesiące [25]. Powikłania zabiegu obejmują: niedociśnienie ortostatyczne, przejściowe nasilenie dolegliwości bólowych, biegunkę, krwawienia, ropień okołotrzustkowy, nakłucia innych narządów. Dzięki zastosowaniu EUS do zabiegu neurolizy unika się przechodzenia igły przez mięśnie i kręgosłup (jak przy technice pod kontrolą TK), dzięki czemu nie ma powikłań w postaci paraparezy [26].

7. Ocena tarczycy i ewentualnych zmian ogniskowych.

8. Ocena naczyń klatki piersiowej i jamy brzusznej pod kątem ich poszerzenia, zwężenia, tętniaków, zakrzepicy.

SZCZEGÓŁOWE ZASTOSOWANIE W SCHORZENIACH PRZEŁYKU

Rak przełyku

Endosonografia może być z powodzeniem wykorzystana do oceny zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM w celu ustalenia właściwego postępowania i leczenia. Endosonografia jest idealną metodą oceny zaawansowania miejscowego i kwalifikowania guza do odpowiedniej kategorii T (Tis – rak *in situ*, ograniczony do błony śluzowej bez naruszenia blaszki właściwej; T1m – guz ograniczony do błony śluzowej; T1sm – nacieka błonę podśluzową; T2 – nacieka błonę mięśniową właściwą; T3 – nowotwór nacieka błonę surowiczą i przydanek; T4 – guz nacieka sąsiednie struktury). Ponadto EUS umożliwia ocenę zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (parametr N) z uwzględnieniem wielkości i morfologii węzłów. Dokładność oceny parametru N zwiększa biopsja z użyciem EUS podejrzewanych węzłów chłonnych (czułość do 93%) [27]. Liczne badania potwierdziły wyższość EUS nad TK w ocenie stadium zaawansowania raka przełyku (parametr T i N) [28]. Do oceny parametru M (przerzuty odległe) EUS nie jest zasadniczo stosowana (zalecane badanie TK lub PET), może jednak uwidocznić małe przerzuty w płucu lub wątrobie bądź zajęcie węzłów chłonnych pnia trzewnego (klasyfikowane jako przerzut odległy M1a).

Guzy podśluzówkowe przełyku

Endosonografia jest najlepszą metodą ich oceny i diagnostyki. Badanie umożliwia ocenę wyglądu zmia-

ny, jej wielkości, lokalizacji oraz położenia w stosunku do pięciowarstwowej ściany przełyku, a także ocenę naciekania miejscowego. Najistotniejsze jest rozróżnienie zmian łagodnych (tłuszczak, ektopowa trzustka, żylaki, ucisk z zewnątrz) od złośliwych [rakowiaki, nowotwory podścieliskowe (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST), chłoniaki, guzy przerzutowe], przy czym należy pamiętać, że zmiany łagodne występują znacznie częściej [29]. W różnych grupach pacjentów przeprowadzono liczne badania w celu ustalenia ważności kryteriów, które należy traktować jako niepokojące, czyli sugerujące zmiany złośliwe. Do tej pory uznano za nie zmiany powyżej 3 cm o nieregularnych i nieostrych brzegach, z owrzodzeniem powierzchni. Zaleca się również stałe monitorowanie EUS zmian ocenianych jako łagodne [30]. W wątpliwych przypadkach wskazane jest wykonanie biopsji pod kontrolą EUS (głównie zmian hipoechogenicznych).

Achalazja przełyku

Endosonografia umożliwia ocenę ściany przełyku (grubość, uszkodzenia) po przeprowadzeniu zabiegu terapeutycznego, tj. wstrzyknięciu toksyny botulinowej w dolny zwieracz przełyku, wprowadzeniu balonu rozszerzającego zwężenie oraz po zabiegu miotomii, czyli przecięcia mięśniówki dolnego zwieracza przełyku [31].

Żylaki przełyku i żołądka

Standardową metodą wykrywania powierzchownych żyłaków przełyku i/lub żołądka jest badanie endoskopowe, natomiast EUS umożliwia rozpoznanie i ocenę średnicy głębokich naczyń okołoprzełykowych i okołożołądkowych oraz naczyń przeszywających. Endosonografia pozwala na rozpoznanie nadciśnienia wrotnego na podstawie obecności patologicznych naczyń łączy przełykowo-żołądkowego, które nie są widoczne w klasycznym badaniu endoskopowym. Według Lee i wsp. u 92% chorych z marskością wątroby wykryto obecność patologicznych naczyń głębokich w badaniu EUS [32]. Obecność szerokich naczyń przeszywających oraz szerokich ponad 5 mm naczyń okołoprzełykowych zwiększa ryzyko krwawienia. Endosografię wykorzystuje się również do oceny skuteczności zabiegów podwiązki lub sklerotyzacji żyłaków przełyku. Istnieją rozbieżne opinie co do skuteczności zabiegów podwiązki żyłaków powierzchownych – wg Seno i wsp. [33] opaskowanie, niezależnie od zastosowanej techniki, likwiduje również naczynia przeszywające i głębokie, natomiast wg innych badaczy oraz w praktyce własnej u niewielkiego odsetka badanych taki zabieg może wręcz nasilić objawy nad-

ciśnienia wrotnego w żołądku [34]. Nawroty żylaków przełyku po zabiegu podwiązki są częste (47,5%). Istotnym czynnikiem prognostycznym warunkującym nawroty są zaawansowane i liczne patologiczne głębokie naczynia okołoprzełykowe oraz obecność naczyń przeszywających [35]. W dalszym ciągu bada się możliwość wpływu sklerotyzacji naczyń przeszywających i przyprzelykowych dzięki EUS-FNI na zmniejszenie ryzyka nawrotu żylaków przełyku [32].

SZCZEGÓŁOWE ZASTOSOWANIE W SCHORZENIACH WĄTROBY

1. Diagnostyka zmian ogniskowych (łagodne, guzy pierwotne, przerzuty). Lewy płąt wątroby i znaczna część prawego są bardzo dobrze widoczne w EUS (z wyjątkiem obszaru w pobliżu przepony i dolnej części płata prawego). Biopsja cienkoigłowa pod kontrolą EUS jest korzystna ze względu na ciągłą kontrolę igły biopsyjnej, w nakłuwaniu zmian ogniskowych, które z dostępu przezskórnego są nieosiągalne, oraz z uwagi na uwidocznienie bardzo małych zmian, o średnicy 2–5 mm, niewidocznych w TK i RMI. W diagnostyce zmian ogniskowych wykorzystuje się również EUS-elastografię.

2. Podejmowane są próby leczenia zmian ogniskowych z zastosowaniem EUS, tj. iniekcji alkoholu lub chemioterapeutyków do zmian przerzutowych, ablacji ognisk raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC), stereotaktycznego napromieniowania zmian nowotworowych zlokalizowanych w wątrobie. Wymaga to jednak dalszych badań i obserwacji.

3. Biopsja wątroby z wykorzystaniem EUS (EUS *liver biopsy* – EUS-LB) – w pracy autorstwa Pinedy i wsp. porównano wyniki biopsji z wykorzystaniem EUS, biopsji przezskórnej i biopsji z dostępu przez żyłę szyjną. Przy zastosowaniu EUS uzyskiwano w części przypadków porównywalne, a nawet lepsze biopaty [36]. Metoda jest bezpieczna (0,9% powikłań) i pozwala na ustalenie rozpoznania na podstawie uzyskanych biopatów w ok. 98% przypadków [37].

4. EUS-LAD (EUS *guided liver abscess drainage*) – drenaż ropni (bakteryjnych, amebowych, grzybiczych) stanowi alternatywę dla drenażu przezskórnego lub leczenia chirurgicznego [38]. Drenaż z zastosowaniem EUS z jednoczesną alkoholizacją dużych torbieli zlokalizowanych w lewym płacie wątroby wg Lee i wsp. uznano za metodę bezpieczną i skuteczną [39].

5. Wykorzystanie EUS-FNA u pacjentów ze zmianą ogniskową w wątrobie oraz z zakrzepicą żyły wrotnej, z której pobrano materiał zakrzepowy na badanie cytologiczne i rozpoznano HCC [40].

SZCZEGÓŁOWE ZASTOSOWANIE W SCHORZENIACH DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

1. Kamica dróg żółciowych. Udowodniono, że badanie EUS jest dokładną (czułość 93%, swoistość 96%) i bezpieczną metodą wykrywania kamicy dróg żółciowych (z wyjątkiem dróg wewnątrzwątrobowych, do których obrazowania się nie nadaje) [41]. Kamica przewodowa stała się częstym wskazaniem do wykonania EUS. Endosonografia może być wykorzystywana w celu wykluczenia kamicy przewodowej przed cholecystektomią laparoskopową. Znajduje również zastosowanie w diagnostyce błotka żółciowego i kamicy pęcherzyka (przeoczonych w badaniu USG) oraz w diagnostyce różnicowej polipów pęcherzyka żółciowego (w polipach większych niż 15 mm istnieje duże prawdopodobieństwo występowania raka). Szczególną odmianą endosonografii jest ultrasonografia śródprzewodowa (endosonografia wewnątrzprowadowa, *intraductal ultrasound* – IDUS) trzustki lub dróg żółciowych, najczęściej wykonywana podczas ECPW w celu zdiagnozowania małych złożeń lub błotka żółciowego.

2. Diagnostyka różnicowa zwężeń dróg żółciowych. Ultrasonografia śródprzewodowa jest metodą dokładniejszą w rozpoznawaniu złośliwych zwężeń dróg żółciowych niż ECPW i biopsja wewnątrzprowadowa [42]. Zmiany łagodne oceniane w IDUS są zwykle hiperechogeniczne i mają gładkie obrysy, natomiast te o potencjale złośliwym są hipoechogeniczne, o nieregularnych granicach i pogrubiałych ścianach.

3. *Cholangiocarcinoma* (CCC) – IDUS jest aktualnie najczulszym badaniem pozwalającym na wykrycie wczesnego stadium CCC. Ponadto EUS i IDUS znalazły zastosowanie w klasyfikacji raka wywodzącego się z dróg żółciowych (kryterium T).

4. Drenaż dróg żółciowych pod kontrolą EUS jest alternatywą dla pacjentów, u których nie powiódł się zabieg ECPW [43]. Drenaż pęcherzyka żółciowego u pacjentów z ostrym kamiczym zapaleniem, u których stwierdza się przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego jest postępowaniem skutecznym i bezpiecznym [44].

5. Obrazowanie i diagnostyka zmian nowotworowych w zakresie brodawki Vatera (dwunastniczej większej) – IDUS jest dokładniejszym badaniem obrazującym brodawkę Vatera, pozwalającym na wykrycie małych guzów, niewidocznych w EUS, a także lepszym w porównaniu z biopsją endoskopową w rozpoznawaniu nowotworu. Jest też metodą dokładniejszą w ocenie kryterium T nowotworów brodawki dwunastniczej większej.

6. Hemobilie (krwawienie z dróg żółciowych) można uwidocznic dzięki badaniu EUS. Stąd pogląd, by rozważyć wykonanie EUS u każdego pacjenta z nie-

wyjaśnionym krwawieniem z przewodu pokarmowego (przede wszystkim po urazach wątroby w niedawnej przeszłości) [45].

Podsumowując – EUS odgrywa coraz ważniejszą rolę w diagnostyce i terapii endoskopowej różnych chorób, nie tylko przewodu pokarmowego. Aktualnymi ograniczeniami w rozpowszechnieniu tego badania są wysoki koszt procedury oraz brak odpowiednio wyszkolonych lekarzy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. ASGE Standard of Practice Committee, Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 815-26.
2. ASGE Standard of Practice Committee, Early DS, Acost RD, Chandrasekhra V, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 839-43.
3. Eloubeidi MA, Tamhane A, Lopes TL, et al. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 53-6.
4. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 784-93.
5. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 282-90.
6. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, et al. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 189-92.
7. Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ, et al. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672-8.
8. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, et al. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 339-44.
9. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patient with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2663-8.
10. Gress F, Michael H, Gerlud D, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 864-7.
11. Rosch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 859-62.
12. Gines A, Pellise M, Fernandez-Esparrach G, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endoscopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 64-69.
13. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 966-75.
14. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2339-49.
15. Hutchins G, Draganov PV. Diagnostic evaluation of pancreatic cystic malignancies. *Sure Clin North Am* 2010; 90: 399-410.
16. Oppong KW, Dawwas MF, Charnley RM, et al. EUS and EUS-FNA diagnosis of suspected pancreatic cystic neoplasms: is the sum of the parts greater than the CEA? *Pancreatol* 2015; 15: 531-7.
17. The International Working Group for Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. Minimal standard terminology in gastrointestinal endosonography. *Dig Endosc* 1998; 10: 159-84.
18. Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Larino-Noia J, et al. Endoscopic ultrasound elastography. *Endosc Ultrasound* 2012; 1: 8-16.
19. Dietrich CF, Annema JT, Clementsen P, et al. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. *J Thorac Dis* 2015; 7: E311-25.
20. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015; 47: 545-59.
21. Montgomery NM, Leitman IM. Endoscopic ultrasound and paracentesis in the evaluation of small volume ascites in patients with intra-abdominal malignancies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10219-22.
22. Lopes RI, Moura RN, Artifon E. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of kidney lesions: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 253-7.
23. Stevens T, Costanzo A, Lopez R, et al. Adding triamcinolone to endoscopic ultrasound-guided celiac plexus blockade does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 186-91.
24. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 900-5.
25. Vishal S, Surinder SR, Deepak KB. Endoscopic ultrasound guided interventional procedures. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 628-42.
26. Gress F. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3: 279-81.
27. Vazquez-Sequerios E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 751-7.
28. Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, et al. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with TK and positron emission tomography. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 377-84.
29. Baysal B, Masri OA, Eloubeidi MA, et al. The role of EUS and EUS-guided FNA in the management of subepithelial lesions of the esophagus: a large, single-center experience. *Ends Ultrasound* 2015 Sep 14. doi: 10.4103/2303-9027.155772.
30. Nickl N, Gress F, McClave S, et al. Hypoechoic intramural tumor study: final report. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: AB98.
31. Minami H, Inoue H, Isomoto H, et al. Clinical application of endoscopic ultrasonography for esophageal achalasia. *Dig Endosc* 2015; 27 Suppl. 1: 11-6.

32. Lee YT, Chan FK, Ching JY, et al. Diagnosis of gastro-esophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. *Endoscopy* 2002; 34: 391-8.
33. Seno H, Konishi Y, Wada M, et al. Improvement of collateral vessels in the vicinity of gastric cardia after endoscope variceal ligation therapy for esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 400-4.
34. Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, et al. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 455-62.
35. Masalaite L, Valantinas J, Stanaitis J. Endoscopic ultrasound findings predict the recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: a prospective cohort study. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1322-30.
36. Pineda JJ, Diehl DL, Miao CL, et al. EUS-guided liver biopsy provides diagnostic samples comparable with those via the percutaneous or transjugular route. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 360-5.
37. Diehl DL, Johal AS, Khara HS, et al. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy: a multicenter experience. *Ends Int Open* 2015; 3: E210-5.
38. Shashideep S, Kinesh C, Devin L, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepatic and perihepatic abscess drainage: an evolving technique. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 93-8.
39. Lee S, Soe DW, Paik WH, et al. Ethanol lavage of huge hepatic cysts by using EUS guidance and a percutaneous approach. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1014-21.
40. Kayar Y, Turkdogan KA, Baysal B, et al. EUS-guided FNA of a portal vein thrombus in hepatocellular carcinoma. *Pan Afr Med J* 2015; 21: 86.
41. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, et al. EUS vs. MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 248-54.
42. Domagk D, Poremba C, Dietl KT, et al. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostic of bile duct strictures: a prospective study. *Gut* 2002; 51: 240-4.
43. Widmer JL, Kahaleh M. Endoscopic ultrasound-guided treatment beyond drainage: hemostasis, anastomosis, and others. *Clin Endosc* 2014; 47: 432-9.
44. Widmer J, Alvarez P, Sharaiha RZ, et al. Endoscopic gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Clin Endosc* 2015; 48: 411-20.
45. Indu S, Shou-Jiang T, Andreas SV, et al. Hepatic applications of endoscopic ultrasound: current status and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12544-57.

PRACA POGLĄDOWA

Quo vadis, HAV?**Quo vadis, HAV?**

Maciej Bura, Iwona Mozer-Lisewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Maciej Bura, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel. 61-8739-376, faks: +48 61 8739 290, e-mail: mbura@umed.poznan.pl**STRESZCZENIE**

Zapalenie wątroby typu A (WZW A) jest powszechnie występującą na świecie chorobą zakaźną, wywoływaną przez pierwotnie hepatotropowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV). W niniejszym artykule poglądowym podsumowujemy aktualną wiedzę dotyczącą cech charakterystycznych, objawów klinicznych, rozpoznawania oraz zapobiegania zakażeniom tym drobnoustrojem. Przedstawiono także niektóre tendencje epidemiologiczne dotyczące WZW typu A. Spośród krajów członkowskich Unii Europejskiej (UE) Polskę cechuje jeden z najniższych wskaźników zapadalności na tę chorobę. Spodziewamy się, że w nadchodzących latach w naszym kraju może dojść do epidemii *hepatitis A* i dlatego proponujemy propagowanie szczepienia przeciwko WZW typu A przez lekarzy (także hepatologów) sprawujących opiekę nad pacjentami wysokiego ryzyka narażenia na to zakażenie lub powikłań choroby w przypadku jej wystąpienia.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu A, zapalenie wątroby typu A, epidemiologia.**ABSTRACT**

Hepatitis A is a widespread transmissible disease caused by primary hepatotropic hepatitis A virus (HAV). In this state-of-art review on the HAV we summarize the current knowledge on basic characteristics, clinical manifestations, diagnosis and prevention of infections with the virus in question. Some epidemiological trends in developed countries and in Poland are also described. Poland is the country with one of the lowest hepatitis A incidences among European Union (EU) members. We expect an outbreak of hepatitis A can occur in the coming years in this country and therefore we postulate that vaccination against HAV infection should be promoted by physicians (including hepatologists) being involved in care of high-risk individuals.

KEY WORDS: hepatitis A virus, hepatitis A, epidemiology.**WSTĘP**

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) występują bardzo powszechnie na świecie [1, 2]. Wynika to przede wszystkim z niekorzystnych warunków sanitarnych i związanych z nimi trudności w zapewnieniu satysfakcjonującego poziomu higieny i dobrej jakości wody pitnej w krajach rozwijających się. Ekspozycja na wirusa następuje w takich przypadkach w dzieciństwie, co najczęściej wiąże się z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem zakażenia i skutkuje wysokim odsetkiem odporności w starszych grupach wiekowych populacji zamieszkujących tereny o wysokiej endemiczności.

W większości krajów uprzemysłowionych, w tym w państwach należących do Europejskiego Obsza-

ru Gospodarczego (*European Economic Area* – EEA) (także w Polsce), obecna sytuacja epidemiologiczna dotycząca wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW typu A) jest dobra i dlatego sytuuje problematykę związaną z nim na obrzeżach głównego nurtu hepatologii infekcyjnej, zdominowanego przez zagadnienia dotyczące postępów w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), opieki nad chorymi z pozapalną marskością wątroby oraz przeszczepiania wątroby (*liver transplantation* – LTx) i prowadzenia chorych po LTx.

Celem niniejszego artykułu jest krótkie przypomnienie środowisku polskich hepatologów tematu zakażeń HAV, wzbogaconego o wybrane nowe dane oraz zwrócenie uwagi Czytelników na aktualne trendy

epidemiologiczne dotyczące WZW typu A, ze szczególnym uwzględnieniem Polski.

WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A W PIGUŁCE

Zidentyfikowany po raz pierwszy w 1973 r. [3] HAV jest małym wirusem. Jego pozbawiony osłonki wirion, o symetrii ikozaedralnej, ma średnicę 27–28 nm. Materiał genetyczny czynnika etiologicznego WZW typu A stanowi jednoniciowy RNA o dodatniej polarności i długości 7500 nukleotydów. Charakterystyka ta odpowiada cechom rodziny *Picornaviridae*, do której przypisano HAV; w obrębie tej rodziny jest on jedynym reprezentantem rodzaju *Hepatovirus*.

Według aktualnie obowiązujących poglądów wyróżnia się 6 genotypów wirusa, z których 3 (oznaczane jako I, II i III) są zdolne do zakażenia ludzi [4]. Dodatkowo dla każdego z nich można wyodrębnić również podtypy (określane symbolami A lub B). Uważa się, że na świecie przeważają zakażenia genotypem I, a w Europie infekcje podtypem IA. Niemniej dystrybucja wariantów HAV niekiedy bywa złożona i na określonym obszarze geograficznym mogą krążyć w tym samym czasie odmienne podtypy wirusa.

Różne warianty genetyczne HAV stanowią tylko jeden serotyp [5]. Ma to istotne implikacje praktyczne. Po pierwsze, dla diagnostyki WZW typu A – powszechnie stosowane testy serologiczne (wykrywające przeciwciała anty-HAV w klasie IgM) są skuteczne w rozpoznawaniu zakażeń wywołanych przez odrębne genotypy wirusa; po drugie – dla zapobiegania tej chorobie i jej następstwom szczepionka chroni bowiem przed zakażeniami różnymi odmianami HAV, co zapewnia (co najmniej długotrwałą, a potencjalnie nawet dożywotnią) odporność poszczepienną. Ponadto po przebyciu infekcji omawianym wirusem występuje trwała odporność.

Bardzo istotną cechą bohatera niniejszej pracy jest jego oporność na liczne czynniki chemiczne i fizyczne, która w połączeniu z niską dawką zakażającą oraz obfitym wydalaniem wirusa już w okresie wylęgania sprzyja wydajnej transmisji zakażeń HAV.

DROGI ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A

Ekspozycja na HAV najczęściej jest skutkiem transmisji fekalno-oralnej związanej ze spożyciem zanieczyszczonej żywności albo wody, może również wynikać z bliskiego fizycznego kontaktu z osobą chorą (np. podczas opieki nad dziećmi, w związku z przebywaniem w instytucjach opiekuńczych dla małych dzieci lub podczas relacji intymnych połączonych z niektórymi

praktykami seksualnymi). Ze względu na występowanie wirerii możliwe jest również zakażenie omawianym wirusem drogą parenteralną – w następstwie używania wspólnego sprzętu narkomańskiego (rzadko) [6] lub (marginalne znaczenie praktyczne) podczas przetoczenia preparatów krwiopochodnych [7]. Należy podkreślić, że u osób stosujących środki odurzające w iniekcjach ważniejszym czynnikiem predysponującym do zakażenia HAV od samego uzależnienia są uwarunkowania socjoekonomiczne i związane z nimi zaniedbania higieniczne (niekorzystna sytuacja w tej materii wiąże się z większym ryzykiem ekspozycji) [8].

OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A

Okres wylęgania WZW typu A wynosi przeciętnie 28–30 dni, ale może zawierać się w przedziale od 15 do 50 dni. Zakażenie HAV może mieć przebieg objawowy (z żółtaczką albo bez niej) lub bezobjawowy, przy czym w tym ostatnim przypadku wyróżnia się postacie subkliniczne (w których stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych) oraz utajone (gdy na niedawny kontakt z wirusem wskazuje tylko obecność przeciwciał anty-HAV w klasie IgM) [9]. Ważną determinantą obrazu klinicznego WZW typu A jest wiek. U małych dzieci (poniżej 6. roku życia) ok. 70% zakażeń HAV przebiega bezobjawowo, podczas gdy u dorosłych ponad 70% z nich cechuje przebieg żółtaczkowy [10].

Klasyczne postacie objawowe nie różnią się od innych wirusowych zapaleń wątroby i wiążą się z występowaniem, w różnych konstelacjach, dolegliwości rzekomogrypowych (osłabienie, uczucie rozbicia, bóle stawowe, bóle mięśniowe, podwyższona ciepłota ciała), żołądkowo-jelitowych (brak łaknienia, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka, niechęć do papierosów u przewlekłych palaczy), a także oddawaniem ciemnego moczu i obecnością objawów, które można określić mianem cholestatycznych (żółtaczka, świąd skóry i odbarwienie stolca).

W zakres szerokiego spektrum form klinicznych wchodzi również postacie atypowe WZW typu A oraz tzw. manifestacje pozawątrobowe zakażenia HAV.

Do pierwszych zalicza się przebieg cholestatyczny (przedłużone i nasilone natężenie objawów o takim charakterze), nawrotowe WZW typu A oraz *hepatitis fulminans*. Ich częstości występowania wynoszą odpowiednio: 4,7% [11], 3–20% [9] oraz ok. 0,5% [11].

Czynnikami szczególnie predysponującymi do wystąpienia najbardziej dramatycznego przebiegu choroby są: starszy wiek [12, 13], niska wiremia [14, 15] oraz współistnienie innej (szczególnie zaawansowanej) choroby wątroby [16]. Możliwe również (aczkolwiek mocno dyskusyjne) jest znaczenie płci żeńskiej [14],

niektórych wariantów genetycznych HAV (sprzeczne dane) [17] oraz stosowania paracetamolu przed rozpoznaniem ostrego WZW [14] jako zmiennych niekorzystnie wpływających na przebieg *hepatitis A*. Choć rokowanie pacjentów z piorunującym zapaleniem wątroby o tej etiologii jest zawsze bardzo poważne, to przeżywają oni chorobę bez konieczności wykonania LTx częściej niż osoby z ostrą niewydolnością tego narządu na innym tle [10, 15, 18]. W Polsce w ostatnim dziesięcioleciu wystąpił co najmniej jeden przypadek zgonu w przebiegu WZW typu A [19]. O jego wyjątkowym charakterze świadczy fakt, że było to pierwsze zachorowanie z tak tragicznym zakończeniem obserwowane w Klinice Chorób Zakaźnych dla dorosłych w Poznaniu od ponad 30 lat.

Wśród manifestacji pozawątrobowych w przebiegu infekcji HAV należy wymienić: niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego [12, 19], różnorodne zaburzenia hematologiczne (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, aplazja czerwonych krwinek, płamica małopłytkowa) [12, 20], zapalenie trzustki [12], ostrą niewydolność nerek [11, 12] i niezwykle rzadkie w tym kontekście zespoły neurologiczne (zapalenie nerwu obwodowego, rozсіяne zapalenie nerwów obwodowych, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie mózgu) [20–22]. Zdarzają się również postaci związane z występowaniem objawów zależnych od tworzenia kompleksów immunologicznych – zapalenie naczyń skóry, zapalenie stawów i krioglobulinemia [20]. Większość z nich zdarza się rzadko lub z kazuistyczną wręcz częstością, ale w naszej obserwacji niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego należy do powszechnie spotykanych manifestacji (33% z 54 chorych, dla których dostępny był opis USG jamy brzusznej), szczególnie u osób po 40. roku życia (niemal 50% badanych) [19].

Należy także wspomnieć o nie do końca poznanym, ale możliwym związku zakażeń HAV z rozwojem autoimmunologicznego zapalenia wątroby (jako czynnika spustowego) [23, 24].

UWAGI DIAGNOSTYCZNE

W codziennej praktyce podstawowym markerem WZW typu A (lub szerzej – nieodległego kontaktu z HAV) jest obecność przeciwciał anty-HAV w klasie IgM (anty-HAV IgM) wykrywanych w surowicy. Pojawiają się one ok. 4 tygodnie po zakażeniu i zwykle są wykrywane przez powszechnie stosowane testy serologiczne w momencie wystąpienia objawów klinicznych, po czym utrzymują się przez kolejne 3–6 miesięcy [5], a w czulszych wersjach tych testów – niekiedy nawet do roku [25].

Pragniemy zwrócić uwagę na niedawno opublikowane dane wskazujące, że w części przypadków ten klasyczny dowód niedawno przebytego zakażenia HAV może być początkowo nieobecny u chorych z *hepatitis A* [26]. W pracy będącej źródłem tej informacji autorzy zaobserwowali to zjawisko u 10,9% uczestników studium (u 67 spośród 620 pacjentów z ostatecznie rozpoznany WZW typu A). Czynniki sprzyjające takiemu scenariuszowi były: krótszy czas trwania dolegliwości przed wykonaniem badania, obecność gorączki w terminie oznaczania anty-HAV IgM, niższe wartości aktywności ALT, stężenia bilirubiny i płytek krwi oraz wyższa wartość wskaźnika diagnostycznego (*cut-off index*) testu (w zakresie niepozwalającym jednak uznać go za dodatni). Do konwersji wyniku doszło w czasie średnio $5,8 \pm 4,1$ dnia. Należy jednak pamiętać także o możliwości uzyskania wyników fałszywie dodatnich, szczególnie podczas innych zakażeń wirusowych [27].

Niekiedy wykorzystuje się drugie badanie serologiczne związane z dyskutowanym wirusem, mianowicie oznaczanie przeciwciał anty-HAV w klasie IgG, względnie całkowitych (tzw. *total* anty-HAV; przeciwciała wykrywane w obu tych testach serologicznych określane są dalej wspólnym terminem anty-HAV). Testy te służą badaniom seroepidemiologicznym (ocena rozpowszechnienia ekspozycji na zakażenie HAV w określonej populacji). Okazują się również pomocne w określaniu celowości realizacji szczepienia ochronnego przeciwko WZW typu A (obecność tych przeciwciał oznacza odporność i wskazuje na brak potrzeby realizacji profilaktyki czynnej).

W erze biologii molekularnej nie sposób przecenić znaczenia wykrywania oraz charakterystyki materiału genetycznego HAV. Właściwymi próbkami diagnostycznymi są wówczas krew i kał. Narzędzie to ma ogromne znaczenie z punktu widzenia epidemiologii molekularnej – w połączeniu z klasycznym dochodzeniem epidemiologicznym umożliwia powiązanie odległych w czasie, a nierzadko również geograficznie, epizodów WZW typu A [28, 29] i jest pomocne w ustalaniu źródła lub źródeł zakażenia. Pozwala również na wykazanie krążenia wirusa, np. w określonych grupach ryzyka [30].

Warto także wspomnieć o atrakcyjnej możliwości wykrywania znaczników zakażenia HAV w ślinie [31, 32].

AKTUALNE TRENDY EPIDEMIOLOGICZNE

Według danych Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) z lat 2008–2012 dla krajów Unii Europejskiej (UE) oraz EEA, zdecydowanie najwyższą zapadalność (liczba zarejestrowa-

nych zachorowań/100 tys. mieszkańców) stwierdzano w Bułgarii (12,1–75,8) oraz Rumunii (12,9–18,5) [33]. W większości krajów wskaźnik ten nie przekraczał wartości 1,0.

W państwach uprzemysłowionych, o niskiej oraz bardzo niskiej endemiczności „własnej” dla WZW typu A, zachorowania na tę postać *hepatitis* (zarówno sporadyczne, jak i epidemiczne) można schematycznie podzielić, wzorując się na Gossner i wsp. [34], w zależności od sposobu transmisji HAV i kontekstu, w jakim do niej doszło, na następujące:

- nabyte podczas podróży do krajów o gorszych warunkach sanitarnych (niezależnie od drogi zakażenia),
- związane ze spożywaniem zakażonej żywności oraz
- szerzące się głównie poprzez bliskie kontakty – są to epizody, które często dotyczą specyficznych środowisk, będących niekiedy uznanymi grupami ryzyka [np. narkomani stosujący narkotyki dożylnie lub mężczyźni mający stosunki seksualne z mężczyznami, tzw. MSM (*men who have sex with men*)].

Zachorowania „importowane” stanowią istotny odsetek przypadków rejestrowanych w krajach rozwiniętych, zwłaszcza w Europie. W Niemczech w latach 2007–2008 stwierdzono 43,6% takich zachorowań [35], we Francji w okresie 2010–2014 – pomiędzy 30% a 44% [36], podczas gdy w Stanach Zjednoczonych (dane z 2013 r.) stanowiły one tylko 6,2% epizodów WZW typu A, dla których była dostępna informacja o podróży [37].

Jeśli chodzi o preferencje turystyczne mieszkańców Europy związane z następczymi zachorowaniami na *hepatitis A* w minionych latach, szczególne znaczenie należy przypisać pobytom w Egipcie [38].

Choć epidemie omawianej postaci zapalenia wątroby, których źródłem jest żywność, nie osiągają w krajach rozwiniętych takich rozmiarów jak największa opisana dotąd epidemia szanghajska z 1988 r. (związana ze spożyciem owoców morza, dotknęła ponad 300 tys. mieszkańców tego regionu) [39], to niekiedy również zdumiewają swoim zasięgiem geograficznym. Przykładami takich zdarzeń są: epidemia (2013–2014) związana ze spożyciem mieszanek owoców jagodowych występująca w 13 krajach europejskich, przede wszystkim we Włoszech, w której zarejestrowano 1584 zachorowania [28], epidemia w USA w 2013 r. (ze 165 przypadkami WZW typu A, odnotowanymi u mieszkańców 10 stanów, w większości ($n = 99$) w następstwie spożycia mieszanki owocowej zawierającej ośnówki granatów importowanych z Turcji) [40] lub epidemia w różnych regionach Australii z 2009 r. (istotna część spośród 562 przypadków *hepatitis A*, stanowiących 2-krotność liczby obserwowanej w kilku poprzedzających latach; od 94% z przebadanych pacjentów wyizolowano ten sam wariant wirusa, uzyskany również

z jedynej skutecznie zbadanej próbki podejrzanej żywności, której najbardziej prawdopodobnym źródłem były suszone pomidory) [41].

Wirusowe zapalenie wątroby typu A może rozprzestrzeniać się także podczas bliskich kontaktów ludzi nieuodpornionych z osobami źródłowymi wydającymi HAV w ich otoczeniu. Należy podkreślić, że przypadki pierwotne nierzadko przebiegają bez objawów choroby lub skąpoobjawowo, a nawet jeśli wiążą się z występowaniem objawów klinicznych, to do zakażeń wtórnych dochodzi jeszcze w okresie wylegania choroby u źródła. W związku z charakterem transmisji w tych przypadkach źródłami zakażenia często są małe dzieci, jak w niedawno opisanym małej epidemii w szkockim żłobku [32]. Innymi szczególnymi grupami, w których może dochodzić do zachorowań, są np. narkomani stosujący narkotyki dożylnie [8], MSM [42] oraz niektóre mniejszości etniczne lub religijne [34].

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU A W POLSCE

Polska jest obecnie traktowana jako teren o bardzo niskiej endemiczności zachorowań na WZW typu A. W obrębie UE należymy do krajów o najniższych wskaźnikach zapadalności [33]. W ostatnich 10 latach (2006–2015) do wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych zgłaszano od 38 do 652 zachorowań na WZW typu A rocznie (średnia: 147/rok, mediana: 73 przypadki), z największą liczbą rozpoznanych epizodów *hepatitis A* w 2009 r. (wówczas zapadalność: 1,71/100 tys. mieszkańców), a najniższą w 2007 r. (zapadalność: 0,09/100 tys. mieszkańców). Należy dodać, że w ostatnich 5 latach rejestrowano w kraju zawsze poniżej 80 zachorowań rocznie (zapadalność $\leq 0,2/100$ tys. mieszkańców). Mimo że do jednostek nadzoru epidemiologicznego zgłaszane są praktycznie wyłącznie przypadki objawowych zakażeń HAV (w większości przebiegające z żółtaczką) oraz ze względu na fakt, że w warunkach nadzoru biernego trudno zakładać pełną zgłaszalność nawet objawowych zachorowań na WZW typu A [pomimo istnienia takiego obowiązku, określonego artykułami 27 i 29 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (z późniejszymi zmianami)], to okoliczności te nie wydają się zmieniać poglądu na aktualną sytuację Polski w tym zakresie. Obok niskich wskaźników zapadalności również nieliczne rodzime badania seroprewalencji dotyczące anty-HAV wskazują, że ekspozycja na dyskutowanego wirusa zdarza się obecnie istotnie rzadziej niż w XX w. Według danych z województwa wielkopolskiego większość badanych poniżej 50. roku życia nie była ekspozowana na HAV [43]. Wspomnianego markera przebytego zakażenia

nie stwierdzono u ponad 60% osób w piątej dekadzie życia, u blisko 90% mieszkańców regionu w wieku 31–40 lat i u ponad 95% dorosłych przed 30. rokiem życia. Wyższe (ale nadal charakteryzujące bardzo niską endemiczność, definiowaną jako seropozytywność poniżej 50% u osób w wieku 30 lat [44]) wskaźniki rozpowszechnienia anty-HAV odnotowano u mieszkańców środkowo-wschodniej Polski – były to wartości: 21,1%, 26,7% i 44,9%, obserwowane w podobnych do wcześniej podanych przedziałach wiekowych (odpowiednio: 20–29 lat, 30–39 lat i 40–49 lat) [45]. W doniesieniu tym podano również seroprevalencję u 214 uczestników badania w wieku do 19. roku życia – wyniosła ona 11,2%.

Odnosząc się do wcześniej omówionych trendów epidemiologicznych dotyczących WZW A w krajach rozwiniętych, należy stwierdzić, że można zaobserwować je także u nas.

Analiza danych z lat 2006–2013 wskazuje, że zachorowania na WZW typu A importowane z zagranicy stanowiły od 8,6% (w 2009 r.) do 52% (w 2012 r.) wszystkich zarejestrowanych epizodów, przy czym najczęściej reprezentowały nieco poniżej 50% wszystkich przypadków *hepatitis A* odnotowanych w Polsce [46–52]. Egipt był głównym docelowym miejscem podróży w tych przypadkach, także dla obywateli naszego kraju (47,3% zachorowań zawleczonych w podanym okresie, z wyłączeniem 2010 r., dla którego nie ma takich danych). Wirusowe zapalenie wątroby typu A związane z wyjazdami turystycznymi stanowi uzasadnienie dla promowania szczepienia ochronnego u osób planujących pobyt na terenach powszechnego występowania tej choroby.

Według naszej wiedzy nie ma szczegółowych danych na temat zachorowań związanych ze spożyciem żywności skażonej HAV w Polsce. Warto jednak wiedzieć, że nasz kraj należy do głównych producentów niektórych owoców jagodowych [52] i w związku z powyższym próbowano powiązać przytaczaną już epidemię międzynarodową z porzeczkami pochodzącymi z naszego kraju (alternatywnie z Bułgarii) [53], jednak bez przekonujących dowodów. Znając aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce, Bułgarii oraz we Włoszech (gdzie nastąpiły te zakażenia HAV), według nas jest mało prawdopodobne, aby do zanieczyszczenia przyczynowych owoców doszło na terenie naszego kraju. Należy dodać, że w ramach tego wydarzenia zachorowało także 6 obywateli Polski przebywających w marcu 2013 r. we Włoszech i spożywających tam żywność zawierającą podejrzane owoce; 5 z nich było pacjentami ośrodka poznańskiego [19]. W późniejszym dochodzeniu epidemiologicznym, w materiale uzyskanym od 3 osób wykazano warianty HAV (scharakteryzowane jako należące do genotypu IA)

identyczne ze stwierdzonymi w ognisku włoskim [52]. Z uwagi na nieustalone znaczenie żywności jako przyczyny zachorowań na WZW typu A w Polsce, warto przypominać pacjentom o zasadach bezpiecznego przygotowywania i spożywania potencjalnie ryzykownych potraw, tym bardziej że żywność może być przyczyną także innych infekcji (np. norowirusami, *Salmonella* spp. lub *Campylobacter* spp.).

Należy wspomnieć o jeszcze jednym aspekcie zakażeń HAV w Polsce. W ostatnim dziesięcioleciu zaobserwowano, że istotna część zachorowań na *hepatitis A* u mężczyzn z ustalonym czynnikiem ryzyka dotyczy homoseksualistów. W uzasadnieniu tego stwierdzenia można przytoczyć pracę Dąbrowskiej i wsp., w której opisano 50 przypadków WZW typu A wykrytych u MSM niepodróżujących za granicę w okresie poprzedzających 6 miesięcy, hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2008–2009 [54]. Zachorowania te stanowiły 15,3% spośród wszystkich 326 (brak danych odnośnie do dystrybucji przypadków w zależności od płci) odnotowanych w tym czasie epizodów *hepatitis A* w województwie mazowieckim [48]. Także w skali całego kraju chorzy mężczyźni stanowili 76% wszystkich zarejestrowanych zachorowań na WZW typu A.

W ośrodku poznańskim stwierdzono, że 5 spośród 71 (7%) rozpoznań WZW typu A u mężczyzn hospitalizowanych na Oddziale Zakaźnym w latach 2006–2013 dotyczyło pacjentów ujawniających preferencje homoseksualne [19].

W związku z powyższym postulujemy rutynowe uwzględnianie tego faktu w analizie epidemiologicznej zachorowań na WZW typu A u mężczyzn. Postrzeganie zakażeń HAV również jako związanych z niektórymi praktykami seksualnymi oznacza rozszerzenie pola działań w zakresie wykrywania i zapobiegania chorobom przenoszonym drogą płciową, w tym również zakażenia HIV.

Sądzymy, że sytuacja epidemiologiczna dotycząca WZW typu A w Polsce może się zmienić wraz z ewentualnym napływem do kraju uchodźców z Syrii, a także z sąsiednich państw zza naszej wschodniej granicy.

ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A

Profilaktyka WZW typu A w wymiarze całego społeczeństwa polega na rygorystycznym przestrzeganiu reguł zapewniających bezpieczeństwo żywności, rzetelnym spełnianiu wymogów sanitarnych oraz pogłębianym dochodzeniu epidemiologicznym w stosunku do rozpoznanych zachorowań, na płaszczyźnie indywidualnej natomiast może być zapewniona poprzez

TABELA 1. Charakterystyka szczepionek przeciwko WZW typu A dostępnych obecnie w Polsce

Nazwa i producent	Charakterystyka	Docelowa grupa wiekowa i schemat szczepienia
AVAXIM 160 U; Sanofi Pasteur S.A., Francja	zawiera 160 jednostek antygenowych (oznaczonych wg własnego standardu producenta) inaktywowanego szczepu GBM HAV	– od 16. roku życia – 2 dawki: druga dawka optymalnie 6–12 miesięcy od pierwszej (ale możliwa do 36 miesięcy)
Havrix 720 Junior; GlaxoSmithKline Biologicals, Belgia	zawiera co najmniej 720 jednostek ELISA inaktywowanego szczepu HM175 HAV	– 1–18 lat – 2 dawki: druga dawka optymalnie 6–12 miesięcy od pierwszej (ale możliwa do 5 lat)
Havrix Adult; GlaxoSmithKline Biologicals, Belgia	zawiera co najmniej 1440 jednostek ELISA inaktywowanego szczepu HM175 HAV	– od 19. roku życia – 2 dawki: druga dawka optymalnie 6–12 miesięcy od pierwszej (ale możliwa do 5 lat)
TWINRIX Adult; GlaxoSmithKline Biologicals, Belgia	zawiera 720 jednostek inaktywowanego szczepu HM175 HAV oraz 20 µg rekombinowanego antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg)	– od ukończenia 16. roku życia – 3 dawki: 0–1–6 miesięcy; możliwy również schemat 4-dawkowy (tzw. szybki): 0–7–21 dni oraz 12 miesięcy

sumienne stosowanie zasad higieny osobistej, odpowiednie przygotowywanie posiłków oraz dzięki realizacji szczepień ochronnych.

W Polsce dostępne są szczepionki inaktywowane przeciwko WZW typu A. Ich charakterystykę zamieszczono w tabeli 1. Są one skuteczne (u osób zdrowych odsetek poszczepiennych serokonwersji zapewniających ochronę sięga nawet 100%) i bezpieczne [44]. Uodpornienie czynne w odniesieniu do *hepatitis A* realizuje się, podając szczepionkę domięśniowo – w mięsień naramienny. W niektórych krajach dostępne są również szczepionki żywe, atenuowane przeciwko WZW typu A [44].

Aktualny polski program szczepień ochronnych zalicza szczepienie przeciwko WZW typu A do grupy zalecanych, lecz niefinansowanych ze środków budżetowych, rekomendując je zwłaszcza:

- osobom podróżującym do krajów o pośredniej lub wysokiej endemiczności dla WZW typu A,
- osobom wykonującym niektóre prace (produkcja i dystrybucja żywności, usuwanie odpadów komunalnych i płynnych nieczystości, konserwacja urządzeń wykorzystywanych w tym celu) i
- dzieciom oraz młodzieży, którzy nie chorowali na WZW typu A.

Ważne jest, aby korzystać z tych zaleceń w codziennej praktyce. Ponadto uważamy, że zawsze warto rozważyć rozszerzenie wskazań do szczepienia przeciwko WZW typu A o pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby [55]. Powyższe zalecenia należy uzupełnić o rekomendację Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS w zakresie rutynowej weryfikacji statusu anty-HAV u pacjentów zakażonych HIV i dążenie do szczepienia osób seronegatywnych [56]. Choć z naszych doświadczeń (Klinika Chorób Zakaźnych dla dorosłych w Poznaniu) wynika, że MSM istotnie częściej

realizują profilaktykę czynną WZW typu A niż inne grupy osób o zwiększonym ryzyku zachorowania lub ciężkiego przebiegu tej choroby, to odsetek zaszczepionych osób nadal jest daleki od ideału.

Nasz codzienny kontakt z pacjentami ośrodka referencyjnego w zakresie chorób zakaźnych (w tym infekcyjnych chorób wątroby) dla województwa wielkopolskiego wskazuje, że ważnymi przeszkodami w realizacji uodpornienia są: konieczność całkowitego poniesienia (dość wysokiego) kosztu zakupu szczepionki przez osobę zainteresowaną, brak poczucia zasadności profilaktyki (korzystna sytuacja epidemiologiczna w kraju, przekonanie o braku zagrożenia podczas wyjazdów zagranicznych), obawa przed działaniami niepożądanymi szczepienia oraz brak informacji o możliwości profilaktyki ze strony personelu medycznego. Część z nich można pokonać poprzez dyskusję tych kwestii z pacjentami.

Aktualnie w naszym kraju nie są dostępne preparaty immunoglobuliny swoistej anty-HAV do zapobiegania biernego WZW typu A.

PODSUMOWANIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu A nie jest aktualnie podstawowym problemem hepatologicznym w krajach uprzemysłowionych, w tym w Polsce. Konieczne jest jednak zachowanie czujności epidemiologicznej, ponieważ obecna sytuacja w kraju (zachorowania w zasadzie sporadyczne, niskie odsetki seroprewalencji nawet u dorosłych, rzadkie wykorzystywanie przez Polaków dostępności uodpornienia czynnego przeciwko WZW typu A) dowodzi, że potencjalna epidemia *hepatitis A* jest tylko kwestią czasu. W oczekiwaniu na to nieuniknione wydarzenie postulujemy propagowanie wiedzy na temat po-

tencjalnego zagrożenia związanego z HAV również przez środowisko hepatologiczne. Ma to szczególne znaczenie w kręgach osób z grup ryzyka ekspozycji na wirusa i/lub poważnych następstw w przypadku jej zaistnienia. Istotna jest także edukacja dotycząca zapobiegania zachorowaniom na WZW typu A (higiena osobista, odpowiednia obróbka żywności przed spożyciem, szczepienia ochronne).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 101-11.
2. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653-7.
3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-8.
4. Costa-Mattioli M, Cristina J, Romero H, et al. Molecular evolution of hepatitis A virus: a new classification based on the complete VP1 protein. *J Virol* 2002; 76: 9516-25.
5. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 63-79.
6. Hutin YJ, Sabin KM, Hutwagner LC, et al. Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 186-92.
7. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion* 2014; 54: 2202-6.
8. Luquero FJ, Vallejo F, de La Fuente L, et al.; Project Itinere Group. The role of injection versus socioeconomic factors in hepatitis A virus infection among young heroin users: implications for vaccination policies. *Vaccine* 2009; 27: 2674-9.
9. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl. 1): S71-4.
10. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology* 2010; 53: 15-9.
11. Jung YM, Park SJ, Kim JS, et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. *J Med Virol* 2010; 82: 1318-26.
12. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, et al. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998; 128: 111-4.
13. Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002; 95: 826-33.
14. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003; 38: 613-8.
15. Ajmera V, Xia G, Vaughan F, et al.; Acute Liver Failure Study Group. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011; 18: e167-74.
16. Bura M, Mozer-Lisewska I. Następstwa kliniczne nadkażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi u chorych na przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36: 125-8.
17. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al. Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' non-translated region of hepatitis A virus RNA: strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut* 2002; 51: 82-8.
18. Schiødt FV, Davern TJ, Shakil AO, et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 448-53.
19. Bura M, Michalak M, Chojnicki MK, et al. Viral hepatitis A in 108 adult patients during an eight-year observation at a single center in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 829-36.
20. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
21. Menon D, Jagtap SA, Nair MD. Guillain-Barré syndrome following acute viral hepatitis A. *J Neurosci Rural Pract* 2014; 5: 204-5.
22. Lee JJ, Kang K, Park JM, et al. Encephalitis associated with acute hepatitis A. *J Epilepsy Res* 2011; 1: 27-8.
23. Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-7.
24. Ozaras R, Tahan V, Tabak F. More on autoimmune hepatitis and acute hepatitis A. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 360.
25. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl. 1): S164-72.
26. Lee HK, Kim KA, Lee JS, et al. Window period of anti-hepatitis A virus immunoglobulin M antibodies in diagnosing acute hepatitis A. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 665-8.
27. Alidjinou EK, Lazrek M, Libier L, et al. A patient with fever, abdominal pain and bicytopenia: Trouble once again with these IgM antibodies! *J Clin Virol* 2016; 75: 60-3.
28. Severi E, Verhoef L, Thornton L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2015; 20: 21192.
29. Boxman I, Verhoef L, Vennema H, et al. International linkage of two food-borne hepatitis A clusters through traceback of mussels, the Netherlands, 2012. *Euro Surveill* 2016; 21: pii=30113.
30. Stene-Johansen K, Tjon G, Schreier E, et al. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *J Med Virol* 2007; 79: 356-65.
31. Amado Leon LA, de Almeida AJ, de Paula VS, et al. Longitudinal Study of Hepatitis A Infection by Saliva Sampling. The kinetics of HAV markers in saliva revealed the application of Saliva tests for hepatitis A study. *PLoS One* 2015; 10: e0145454.
32. Li KK, Penrice GM, Gunson RN. An outbreak of hepatitis A virus associated with a multi-national inner-city nursery in Glasgow, Scotland. *J Clin Virol* 2015; 69: 12-5.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – food- and waterborne diseases and zoonoses. ECDC, Stockholm 2014.
34. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, et al. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21101.
35. Faber MS, Stark K, Behnke SC, et al. Epidemiology of hepatitis A virus infections, Germany, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1760-8.
36. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Hepatitis-A/> (dostęp: 28.02.2016).
37. <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/pdfs/2013hepsurveillancerept.pdf> (dostęp: 28.02.2016).
38. Sane J, MacDonald E, Vold L, et al.; Outbreak Investigation Team. Multistate foodborne hepatitis A outbreak among European tourists returning from Egypt – need for reinforced vaccination recommendations, November 2012 to April 2013. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21018.

39. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat* 2000; 7 (Suppl. 1): 1-3.
40. Collier MG, Khudyakov YE, Selvage D, et al.; Hepatitis A Outbreak Investigation Team. Outbreak of hepatitis A in the USA associated with frozen pomegranate arils imported from Turkey: an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 976-81.
41. Donnan EJ, Fielding JE, Gregory JE, et al. A multistate outbreak of hepatitis A associated with semidried tomatoes in Australia, 2009. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 775-81.
42. Tortajada C, de Olalla PG, Diez E, et al.; Saunas Working Group. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 11.
43. Bura M, Bura A, Adamek A, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies (anti-HAV) in adult inhabitants of Wielkopolska region, Poland – the role of simple demographic factors. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 738-41.
44. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 261-76.
45. Pachnia D, Polz-Gruszka D, Macieląg P, et al. Prevalence of hepatitis A virus antibodies in Central-Eastern Poland – a comparative study (1990-2012). *Curr Issues Pharm Med Sci* 2014; 27: 17-9.
46. Baumann A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w latach 2006 i 2007. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 241-4.
47. Baumann A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2008 roku. *Przegl Epidemiol* 2010; 64: 235-7.
48. Baumann-Popczyk A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2009 roku. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 255-8.
49. Baumann-Popczyk A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2010 roku. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 273-6.
50. Baumann-Popczyk A. Hepatitis A in Poland in 2011. *Przegl Epidemiol* 2013; 67: 235-8.
51. Baumann-Popczyk A. Hepatitis A in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 253-6.
52. Baumann-Popczyk A. Hepatitis A in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 247-50.
53. Tavoschi L, Severi E, Niskanen T, et al. Food-borne diseases associated with frozen berries consumption: a historical perspective, European Union, 1983 to 2013. *Euro Surveill* 2015; 20. pii=21193.
54. Dabrowska MM, Nazzari K, Wiercinska-Drapalo A. Hepatitis A and hepatitis A virus/HIV coinfection in men who have sex with men, Warsaw, Poland, September 2008 to September 2009. *Euro Surveill* 2011; 16. pii: 19950.
55. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 300.
56. Rymer W, Gizińska J, Bąkowska E, et al. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV. W: Horban A, Podlasin R, Cholewińska G i wsp. (red.). *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS*. Warszawa 2015; 132.

PRACA POGLĄDOWA

Co nowego w leczeniu HBV?

What is new in HBV therapy?

Ewa Karpińska, Marta Wawrzynowicz-Syczewska,
Krzysztof Jurczyk

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Ewa Karpińska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, e-mail: ewakarpinska@interia.pl

STRESZCZENIE

Pomimo postępu medycyny i 50 lat badań nad wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) pozostaje on nadal poważnym problemem zdrowotnym na świecie. Około 240 milionów mieszkańców globu jest przewlekle zakażonych HBV. Aktualnie rekomendowanymi lekami pierwszego rzutu do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B są interferon pegylowany α oraz analogii nukleozydowe lub nukleotydowe o wysokiej barierze oporności – entekawir (ETV) i tenofovir (TDF). Dostępne terapie wpływają na zmniejszenie śmiertelności z powodu zakażenia HBV, jednak jego eradykacja ciągle nie jest możliwa z powodu episomalnej postaci HBV DNA obecnej w jądrach komórek wątrobowych od chwili zakażenia.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu B, przewlekle zapalenie wątroby typu B, terapia, eradykacja wirusa.

ABSTRACT

Despite the progress in medicine and 50 years of studies on HBV, chronic B hepatitis still causes a major public health problem worldwide. Approximately 240 million people are chronically infected with HBV. Current first-line therapies are: pegylated interferon α and high barrier of resistance nucleos(t)ide analogues such as entecavir (ETV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Accessible therapies reduces mortality due to chronic HBV infection, but none of them can eradicate this infection due to episomal form of HBV DNA, present in the hepatocyte nuclei since the beginning of infection (covalently closed circular DNA, cccDNA).

KEY WORDS: hepatitis B virus, chronic hepatitis B, therapy, viral eradication.

Pomimo znacznego postępu medycyny w zakresie diagnostyki, zapobiegania i leczenia, przewlekle zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) nadal jest poważnym problemem zdrowotnym. Zakażenie to należy do najbardziej rozpowszechnionych na świecie. Aktualnie około 240 mln mieszkańców globu jest przewlekle zakażonych HBV, a roczna śmiertelność z powodu powikłań marskości i raka wątrobowokomórkowego szacowana jest na 310–340 tys. [1, 2].

Należy jednak zaznaczyć, że polityka zdrowotna prowadzona w wielu krajach doprowadziła w ostatnich dekadach do zmniejszenia liczby zakażeń HBV oraz – co ważniejsze – do zmniejszenia śmiertelności

z powodu tego zakażenia. Znaczenie mają: identyfikacja już zakażonych pacjentów, zapobieganie nowym infekcjom (m.in. poprzez masowe programy szczepień), profilaktyka zakażeń wertykalnych, ograniczenie szerzenia wirusa w placówkach medycznych, a w końcu leczenie [3, 4]. Również w Polsce wprowadzony stopniowo do 1996 r. program powszechnych szczepień noworodków przeciwko HBV spowodował praktycznie eliminację tego schorzenia u dzieci. Szczepieniem jest objęta również duża grupa dorosłych, co w połączeniu z poprawą standardów sanitarno-higienicznych w placówkach medycznych doprowadziło do zmniejszenia zapadalności na ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B w naszym kraju [5–8].

W Polsce przewlekłe zakażenie HBV dotyczy 1–1,5% populacji, czyli ok. 380–500 tys. osób. Należy jednak podkreślić, że u 20% populacji polskiej można wykryć markery świadczące o immunogennym kontakcie z wirusem (wg różnych źródeł w zależności od badanych grup od 7,5% do 40%). Wśród pracowników służby zdrowia odsetek przewlekłe zakażonych HBV wynosi ok. 5%, a markery przebytego immunogennego kontaktu z wirusem stwierdza się u 40% osób z tej grupy zawodowej.

Odkrycia ostatnich lat, zwłaszcza dotyczące nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), zachęcają do poszukiwania nowych leków o większej skuteczności w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV. Badania nad nowymi lekami przeciwko HBV są znacznie trudniejsze, gdyż jest to wirus DNA integrujący się z genomem gospodarza, a jego postać episomalna (*covalently closed circular DNA* – cccDNA) jest niezwykle odporna na stosowane dotychczas leki. Pomimo że odkrycie antygenu Australia (AgAu) przez Barucha Blumberga w 1965 r. już pół wieku temu zapoczątkowało badania nad tym patogenem, nadal nie dysponujemy leczeniem eradykacyjnym [9, 10].

Z tego powodu aktualnie celem terapii w zakażeniu HBV jest niedopuszczenie do zgonu pacjenta z powodu powikłań, głównie marskości i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Pożądanym skutkiem leczenia jest nie tylko trwała supresja wirerii HBV i normalizacja aktywności aminotransferaz, lecz także serokonwersja w układzie HBs, tzn. zanik antygenu HBs (HBsAg) i powstanie przeciwciał anti-HBs. W przyszłości chcielibyśmy, wzorem zakażenia HCV, wyeliminować zakażenia całkowicie, ale to musiałoby się wiązać ze skutecznym działaniem leków na cccDNA [11–13].

Od lat praktycznie przez wszystkie gremia naukowe jako terapia pierwszego rzutu rekomendowane są leki o odmiennym sposobie działania: interferon pegylovany α (PEG-IFN- α) oraz analogi o wysokiej barierze oporności, tj. entekawir (ETV) i tenofowir (TDF). Analogi bezpośrednio hamują replikację wirusa, interferon natomiast jest cytokiną o pośrednim działaniu przeciwwirusowym, które jest działaniem antyproliferacyjnym i immunomodulującym. Wytyczne i zalecenia różnych towarzystw różnią się między sobą głównie wskazaniami do rozpoczynania terapii, tj. poziomem wirerii oraz poziomem aktywności aminotransferaz. Różnice te wynikają ze zróżnicowania populacji zakażonej HBV w różnych regionach globu. Dotyczy to występowania odmiennych genotypów HBV oraz mutacji regionów *core* i *precore*, które mają wpływ na przebieg zakażenia, a także na skuteczność terapii. Dodatkowo w rejonach

o różnej częstości występowania zakażeń przeważają odmienne drogi zakażenia i wiek, w którym do niego dochodzi. Wpływa to bezpośrednio na rozwój marskości wątroby i ryzyko rozwoju HCC. Z tych powodów nie każdego pacjenta należy leczyć tak samo i ogólnie rzecz biorąc – nie każdy przewlekłe zakażony HBV wymaga terapii przeciwwirusowej [11–13].

Optymalizacja leczenia, czyli właściwy dobór leku dla pacjenta przewlekłe zakażonego HBV, wymagającego terapii przeciwwirusowej, sprowadza się obecnie do odpowiedzi na pytanie, czy jest to osoba spełniająca kryteria dobrej odpowiedzi na interferon czy raczej wymaga leczenia doustnym analogiem. Do kryteriów dobrej odpowiedzi na interferon należą: młody wiek pacjenta, niska wiremia, wysoka aktywność aminotransferaz (ponad 2 razy powyżej górnej granicy normy), genotyp wirusa (A > B > C > D), brak mutacji w regionach *core* i *precore* genomu HBV. Istotne znaczenie mają też choroby współistniejące jako potencjalne przeciwwskazania do terapii interferonem. Rola interleukiny 28 B (IL-28) jest kontrowersyjna i jej oznaczanie nie jest obecnie rekomendowane przed wyborem leczenia [14].

Wydaje się, że właściwy dobór leku przeciwko HBV ma szczególne znaczenie w Polsce, gdzie nadal dominuje genotyp A wirusa.

Według aktualnej wiedzy 1/3 pacjentów z HBeAg-dodatnim przewlekłym zapaleniem wątroby typu B po 48-tygodniowej kuracji (PEG-IFN- α) uzyskała stałą kontrolę immunologiczną nad zakażeniem, definiowaną jako trwale prawidłowa aktywność aminotransferaz i stężenie HBV DNA < 2000 IU/ml. Identyfikacja pacjentów, którzy korzystnie odpowiedzą na IFN, obecnie jest możliwa już w trakcie leczenia tym preparatem. Niezwykle użytecznym badaniem, oprócz poziomu wirerii HBV, jest ilościowe oznaczanie antygenu HBs we krwi. Brak redukcji stężenia HBsAg w trakcie terapii daje niemal całkowitą pewność braku odpowiedzi na leczenie IFN. Pożądany spadek poziomu antygenu HBs jest różny w zależności od genotypu wirusa. Terapia PEG-IFN- α powinna być kontynuowana, zwłaszcza jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HBsAg zmniejsza się poniżej 1500 IU/ml. Jeżeli natomiast nie dochodzi do redukcji stężenia antygenu HBs lub jego poziom wynosi powyżej 20 000 IU/ml w zakażeniu genotypami B i C HBV, leczenie PEG-IFN- α należy przerwać. Szacuje się, że dzięki ilościowemu oznaczaniu HBsAg 20–30% pacjentów leczonych IFN może wcześniej zakończyć terapię. U pacjentów z HBeAg-dodatnim przewlekłym zapaleniem wątroby przedłużanie terapii IFN powyżej 48 tygodni nie poprawia jej skuteczności [15, 16].

Podobnie około 20–30% pacjentów z HBeAg-ujemnym przewlekłym zapaleniem wątroby uzyskała stałą kontrolę immunologiczną w wyniku leczenia

IFN, a 20–30% z nich dodatkowo wyeliminuje antygen HBs w wieloletniej obserwacji po leczeniu. U części pacjentów z HBeAg-ujemnym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B przedłużanie terapii interferonem do 96 tygodni poprawia jej skuteczność. Również w tym wariancie zakażenia duże znaczenie ma ilościowe oznaczanie HBsAg i na tej podstawie przerywanie leczenia u tych chorych, u których nie ma szansy na dobrą odpowiedź wirusologiczną [17].

W wyniku stosowania analogów (NA) o wysokiej barierze oporności supresja wirerii jest uzyskiwana u ponad 90% leczonych. Dodatkowo u pacjentów przyjmujących te leki normalizuje się aktywność enzymów wątrobowych, a u większości następuje poprawa histopatologiczna. Długoterminowe leczenie NA skutkuje zmniejszonym ryzykiem rozwoju HCC w Azji.

Na stawiane od lat pytanie, u kogo można bezpiecznie odstawić analogi i kiedy, nie ma nadal jednoznacznej odpowiedzi. American Association for the Study of Liver Diseases i European Association for the Study of the Liver nie rekomendują przerywania leczenia NA [12, 13]. Niektórzy sugerują, by rozważać taką opcję z powodów ekonomicznych u HBeAg-dodatnich pacjentów po serokonwersji w układzie HBe i uzyskaniu powtarzalnie nieoznaczalnego HBV DNA w surowicy. Należy się jednak liczyć z 50-procentowym ryzykiem nawrotu replikacji wirusa, co wiąże się z koniecznością ponownego włączenia leczenia [14]. U pacjentów z HBeAg-ujemnym przewlekłym zapaleniem wątroby, w krajach, gdzie nie ma refundacji terapii, uzasadnione wydaje się odstawienie analogu po 3 latach niewykrywalnego HBV pod warunkiem ścisłego monitorowania i ewentualnie ponownego włączenia leczenia w razie reaktywacji.

Pacjenci przewlekle zakażeni HBV poddawani leczeniu immunosupresyjnemu, nawet w fazie nieaktywnego zakażenia, kiedy są HBsAg-dodatni, HBeAg-ujemni, anty-HBe-dodatni, z wiramią HBV < 2000 IU/ml i prawidłową aktywnością aminotransferaz, wymagają leczenia przeciwwirusowego. Jeśli leczenie immunosupresyjne jest planowane na okres krótszy niż 12 miesięcy, można stosować lamiwudynę, w innym przypadku lepiej podać analog o wysokiej barierze oporności [13].

Pacjenci HBsAg-ujemni, którzy mieli w przeszłości immunologiczny kontakt z HBV (są anty-HBc-dodatni) i są poddawani leczeniu z powodu chorób nowotworowych układu białokrwinkowego i/lub terapii rituksymabem albo są po przeszczepieniu szpiku, mają istotne ryzyko reaktywacji zakażenia HBV. Wymagają oni profilaktyki reaktywacji HBV doustnym analogiem, niezależnie od poziomu anty-HBs [18]. U pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich, ale z dodatnim HBV DNA w surowicy występuje ryzyko reaktywacji zakażenia HBV przy każdej chemioterapii,

leczeniu biologicznym lub innego rodzaju immunosupresji i wymagają oni profilaktyki.

Od lat dyskutowane jest leczenie skojarzone NA i IFN. Spodziewamy się addytywnego lub wręcz synergistycznego efektu leków, które mając odmienne mechanizmy działania przeciwwirusowego, mogą silniej oddziaływać na HBV, nawet na postać cccDNA.

Niestety dotychczas ani EASL, ani AASLD nie rekomendują leczenia skojarzonego przewlekłego zapalenia wątroby typu B. W badaniach dotyczących leczenia skojarzonego IFN z jednym z pierwszych analogów (lamiwudyna, telbivudyna, adefowir) nie stwierdzono istotnej przewagi takiej formy terapii nad zastosowaniem każdego z tych leków z osobna [19]. Badania nad łączeniem PEG-IFN- α i analogów o wysokiej barierze oporności (ETV, TDF) są bardziej obiecujące, jednak nie rozstrzygnięto, który schemat leczenia: podwójna terapia stosowana od początku, dodanie leku czy zamiana preparatów, będzie najbardziej efektywny. Należy mieć nadzieję, że ostateczne rekomendacje pojawią się po uzyskaniu wyników toczących się jeszcze projektów [14, 20–22].

Leczenie skojarzone dwoma analogami wydaje się zasadne tylko w wybranych przypadkach u pacjentów tzw. trudnych do leczenia, np. ze skrajnie wysoką wiramią. Zarówno kombinacja ETV + TDV, jak i emtrycytabina + TDV powodują szybką supresję replikacji wirusa i szybszy zanik wirerii, ale nie zwiększają szansy na serokonwersję w układzie HBe i utratę HBsAg [23].

Pośród nowych, dotychczas niezarejestrowanych leków o działaniu anti-HBV, przechodzących aktualnie badania kliniczne, niektóre wydają się bardzo obiecujące i należy z nimi wiązać pewne nadzieje na poprawę skuteczności leczenia przewlekłego zakażenia tym wirusem.

Szczególnie interesujące są preparaty o nowych mechanizmach wpływu na samego wirusa, jak i zakażone hepatocyty. Zasadniczo mają one oddziaływać albo na degradację cccDNA, albo na cykl jego rozwoju lub w rozmaity sposób blokować wejście HBV do komórki wątrobowej. Otoczek wirusa pełni wiele funkcji istotnych dla biologii HBV – nie tylko go ochrania, ale poprzez swoje białka umożliwia łączenie się z powierzchnią hepatocyta, inicjując zakażenie nowej komórki. W fazie badań pozostaje również kilka szczepionek, które stosowane łącznie z analogami w różnych schematach miałyby poprawiać skuteczność terapii, zwiększając szanse eliminacji antygenu HBs [10, 24, 25].

Bardzo obiecującym nowym lekiem anti-HBV wydaje się inhibitor wejścia – mirkludeks B. Jest to syntetyczna lipoproteina, zbliżona budową do fragmentu preS1 otoczki HBV, która łącząc się z powierzchnią komórki wątrobowej, hamuje inicjację zakażenia. Preparat ten, zapobiegając zakażaniu nowych hepatocytów, mógł-

by mieć znaczenie w całkowitej eliminacji HBV, gdyby był dostatecznie długo podawany, a wcześniej zakażone komórki uległyby apoptozie. Mogłyby też być stosowane w profilaktyce poekspozycyjnej, aby nie dopuścić do zakażenia, w zapobieganiu zakażeniom wertykalnym HBV, w profilaktyce wznowy zakażenia HBV w przeszczepionej wątrobie czy reaktywacji zakażenia w trakcie chemioterapii. Dodatkowo mogłyby odegrać istotną rolę w przypadku współistnienia infekcji HBV/HDV [26].

Leczniczne szczepionki wymagają dalszych badań. Obiecującym modelem wydaje się skojarzone stosowanie szczepionek z analogami hamującymi replikację HBV [27].

W odróżnieniu od HCV, dla którego są rejestrowane coraz to nowe cząsteczki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, nowe leki na HBV nie powstają tak szybko. Od nowych leków oczekuje się eradykacji zakażenia HBV. Które rozwiązanie w przyszłości okaże się skuteczne: bezpośrednie działanie na cccDNA, zapobieganie wejściu wirusa do komórki wątrobowej, terapia genowa wpływająca na ekspresję receptorów na powierzchni hepatocytu czy wreszcie leczenie immunomodulujące – jeszcze nie wiemy. Możliwe, że dla eradykacji zakażenia konieczne będzie stosowanie leczenia skojarzonego i dobieranie go indywidualnie w zależności od wyników badań genetycznych wirusa lub gospodarza.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
- WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, Geneva 2015.
- Ni YH, Chang MH, Wu JF, et al. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57: 730-5.
- Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Roczne Biuletyny Państwowego Zakładu Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwpidemiczny i Oświaty Zdrowotnej.
- Magdzik W, Czarkowski MP. Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979–2004. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 185-92.
- Parszuto J, Jaremin B, Bardoń A i wsp. Zawodowe zakażenia wirusami HBV i HCV wśród pracowników ochrony zdrowia. *Medycyna Pracy* 2012; 63: 441-52.
- Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
- Blumberg BS, Alter HJ, Vinich S. A “new” antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-6.
- Kang L, Pan J, Wu J, et al. Anti-HBV drugs: progress, unmet needs, and new hope. *Viruses* 2015; 7: 4960-77.
- Lok A, McMahon B, Brown R, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 63: 284-306.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
- European Association For The Study Of The Liver EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
- Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015; 63: 1238-53.
- Janssen HL, Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
- Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011; 54: 1591-9.
- Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013; 7: 88-97.
- Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22: 1170-80.
- Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, et al. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. *Liver Int* 2006; 26: 399-405.
- Zhang Y, Li X, Xu J. Favorable outcome of extended treatment with adding pegylated interferon alpha-2a to entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 19596-600.
- Li GJ, Yu YQ, Chen SL, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-8.
- McMahon BJ. Combination of pegylated interferon and tenofovir for hepatitis B treatment: screening and counseling of patients are warranted. *Gastroenterology* 2016; 150: 32-4.
- Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143: 619-28.
- Alaluf MB, Shlomai A. New therapies for chronic hepatitis B. *Liver Int* 2016, 8. doi: 10.1111/liv.13086 [Epub ahead of print].
- Wang YJ, Yang L, Zuo JP. Recent developments in antivirals against hepatitis B virus. *Virus Res* 2016; 213: 205-13.
- Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147: 48-64.
- Kosinska AD, Zhang E, Johrden L, et al. Combination of DNA prime-adenovirus boost immunization with entecavir elicits sustained control of chronic hepatitis B in the woodchuck model. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003391.

PRACA POGLĄDOWA

Bezinterferonowe terapie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C dostępne w Polsce

Interferon free therapies in patients with chronic hepatitis C infection available in Poland

Tadeusz W. Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: Tadeusz W. Łapiński, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: telapinski@gmail.com

STRESZCZENIE

Od około 2 lat w terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) interferon pegylowany (PEG-IFN) z rybawiryną (RBV) jest skutecznie wypierany przez nowe leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo (*direct acting antivirals* – DAA). Leki z grupy DAA są podstawą nowych terapii bezinterferonowych. W Polsce, podobnie jak w całej Europie, najczęściej spotykamy się z zakażeniem genotypem 1 HCV, znacznie rzadziej 3 lub 4. Inne genotypy spotykane są sporadycznie. Z tego też powodu najczęściej różnorodnych terapii jest przeznaczonych dla pacjentów zakażonych genotypem 1. Najczęściej zawierają one leki hamujące w kilku miejscach replikację HCV. Skuteczność takiego leczenia przekracza 90%, niezależnie od tego, czy jest ono stosowane u chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie. Terapię taką można zastosować u chorych z marskością wątroby, po przeszczepieniu wątroby, jak również u chorych współzakażonych HIV. Teoretycznie w Polsce dostępne są te preparaty, które zostały zarejestrowane w krajach Unii Europejskiej. Jednak w praktyce ich zastosowanie zależy od zgody Narodowego Funduszu Zdrowia na zakup.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C, terapie bezinterferonowe.

ABSTRACT

From about 2 years used in the treatment of HCV pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) is effectively displaced by new drugs direct acting antiviral (DAA). Direct acting antiviral are key medicines new IFN free therapy. In Poland, as elsewhere in Europe frequently we meet with HCV genotype 1, much less 3 or 4. Other genotypes are found sporadically. For this reason, a variety of new therapies designed to treat patients infected by genotype 1. Most such treatments include drugs which inhibit the replication of HCV in several places. The effectiveness of these treatments is higher than 90%, regardless of whether they are used in patients naïve or previously treated unsuccessfully. Such treatment is possible for use in patients with liver cirrhosis, liver transplantation, as well as in patients coinfecting with HIV. Theoretically, in Poland, these preparations are available because they have been registered in EU countries. However, their practical application is dependent on the consent of their purchase by the National Health Fund.

KEY WORDS: hepatitis C virus, interferon free therapy.

WSTĘP

Używany od wielu lat w leczeniu osób przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) interferon pegylowany (PEG-IFN) z rybawiryną (RBV) jest skuteczny u ok. 60% chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 oraz u 75% chorych zakażonych genotypem 2 lub 3. Wzbogacenie terapii

dwulekowej PEG-IFN i RBV o leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo (*direct acting antivirals* – DAA) poprawiło efektywność leczenia, jednak nadal terapie takie są długotrwałe i nie mogą być stosowane u chorych mających przeciwwskazania do przyjmowania interferonu. Interferon jest przeciwwskazany u znacznej części pacjentów z marskością wątroby, po przeszczepach narządowych, z niewydolnością krąże-

nia, oddychania, sarkoidozą, chorobami autoimmunizacyjnymi, poważnymi chorobami metabolicznymi i depresją. Głównym celem leczenia chorych przewlekle zakażonych HCV jest skuteczna i szybka eliminacja wirusów. Skuteczna terapia znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju raka wątrobowokomórkowego, szczególnie wśród chorych z marskością wątroby, a ponadto poprawia funkcjonowanie wątroby i pozwala zmniejszyć liczbę chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. Z tego powodu wprowadzane są coraz lepsze leki przeciwwirusowe, niewymagające jednoczesnego podawania z interferonem. Terapie takie mogą być szeroko stosowane niezależnie od przeciwwskazań do podania interferonu.

Nowe DAA wykazują wysoką skuteczność przeciwwirusową, są dobrze tolerowane, mają niewiele działań niepożądanych i coraz częściej mogą być stosowane bez konieczności jednoczesnego podawania interferonu. Terapia tymi lekami jest znacznie krótsza w porównaniu z leczeniem PEG-IFN i RBV, a skuteczność przekracza 90%. Możliwość wpływu na selekcje mutantów HCV opornych na dany preparat nie pozwala jednak na stosowanie monoterapii DAA. W Polsce – kraju Unii Europejskiej – zarejestrowane są te same leki co w innych krajach europejskich. Teoretycznie mogą więc one być stosowane u pacjentów zakażonych HCV w terapii bezinterferonowej [1]. Problemem jest uzyskanie zgody na zastosowanie niektórych leków i ich finansowanie przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 1 HCV

Okolo 80% pacjentów w Polsce jest zakażonych genotypem 1 HCV. Jedną z najczęściej obecnie stosowanych terapii bezinterferonowych u chorych zakażonych genotypem 1a i 1b jest leczenie paritaprawirem (PTV), będącym inhibitorem proteazy NS3/4 w połączeniu z rytonawirem (r), ombitaswirem (OBV), inhibitorem NS5A (PTV/r/OBV), oraz dazabuwirem (DSV), nienukleozydowym inhibitorem polimerazy NS5B [2]. Rytonawir nie jest aktywnym preparatem działającym przeciwko HCV. Zmniejsza on metabolizm inhibitorów proteazy NS3/4 i NS5A przez cytochrom P450. Pozwala to na zmniejszenie dawek terapeutycznych leków aktywnych, co wpływa na rzadsze występowanie działań niepożądanych. Wielopunktowe działanie poszczególnych preparatów wpływa na wysoką skuteczność oraz mniejsze prawdopodobieństwo selekcji opornych mutantów HCV. Chorzy zakażeni genotypem 1a z włóknieniem wątroby nieprzekraczającym F3 (wg skali Metavir) są leczeni PTV/r/OBV i DSV oraz RBV przez 12 tygodni. Ten sam schemat podawania leków dotyczy pacjentów z marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha, ale

czas ich terapii jest wydłużony do 24 tygodni. Schemat PTV/r/OBV i DSV (bez RBV) stosuje się przez 12 tygodni u chorych zakażonych genotypem 1b, u których nasilenie włóknienia w wątrobie nie przekracza F3. Chorzy z marskością wątroby (F4) mogą być leczeni wymienionymi preparatami, jeżeli są w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha. Czas terapii tych chorych wynosi 12 tygodni, ale leczenie jest wzbogacone o RBV. Niezależnie od subgenotypu 1 leczenie chorych z marskością wątroby w stopniu B wg klasyfikacji Childa-Pugha nie jest zalecane, a u chorych w stopniu C jest przeciwwskazane [3, 4].

Skuteczność preparatów PTV/r/OBV i DSV u chorych wcześniej nieleczonych i bez marskości wątroby oceniono w badaniu SAPPPIRE-I, w którym po 12 tygodniach leczenia łącznie z RBV uzyskano SVR (*sustained virologic response* – ocena obecności wirusa we krwi 12 lub 24 tygodnie po zakończonym leczeniu) u 95% chorych zakażonych genotypem 1a i 98% z genotypem 1b [5]. W badaniach PEARL-III przeprowadzonych wśród wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1b HCV, niezależnie od stosowanej terapii lub niestosowania RBV, po 12 tygodniach leczenia SVR uzyskano u 99% badanych. Wśród zakażonych genotypem 1a (badanie PEARL-IV) po 12 tygodniach terapii chorzy otrzymujący RBV odpowiedzieli w 97%, a bez RBV w 90%.

Skuteczność PTV/r/OBV i DSV oceniono również wśród chorych bez marskości wątroby, wcześniej nieskutecznie leczonych PEG-IFN i RBV (chorzy z nawrotem – 29%, częściowa odpowiedź – 22%, całkowity brak odpowiedzi – 49%) (badanie SAPPPIRE-II). Po 12-tygodniowej terapii z RBV uzyskano SVR u 96% osób z genotypem 1a i 97% z genotypem 1b [6]. W podobnym badaniu (PEARL-II), uwzględniającym jednak chorych zakażonych tylko genotypem 1b po 12 tygodniach terapii bez RBV uzyskano SVR u 100% pacjentów. Badania dotyczące skuteczności leków u chorych z marskością wątroby uwzględniały pacjentów, którzy uzyskali nie więcej niż 7 pkt w skali Childa-Pugha (grupa A) (badanie TURQUOISE-II). Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo RBV. Po 12 tygodniach terapii SVR uzyskano u 89% chorych zakażonych genotypem 1a i u 99% zakażonych genotypem 1b. Przedłużenie leczenia do 24 tygodni poprawiło skuteczność u zakażonych genotypem 1a do 94%, a genotypem 1b do 100% [7].

Leczenie PTV/r/OBV i DSV może być stosowane u chorych współzakażonych HIV. Dawkowanie leków jest podobne jak u osób bez zakażenia HIV. W badaniach TURQUOISE-I w grupie osób zakażonych HCV i HIV w zależności od czasu leczenia (12 lub 24 tygodnie) z RBV uzyskano SVR u 94% i 91% pacjentów. Działania niepożądane występowały rzadko i miały

postać zmęczenia, bezsenności i bólów głowy. Podczas terapii pacjentów zakażonych HIV należy pamiętać o konieczności modyfikacji leczenia antyretrowirusowego w związku z podobnym miejscem metabolizmu leków aktywnych wobec HCV i HIV [8].

Terapie PTV/r/OBV i DSV są również skuteczne u chorych po przeszczepieniu wątroby – 24-tygodniowe leczenie takich pacjentów razem z RBV jest skuteczne w 97%. Rzadko występujące objawy niepożądane w postaci zmęczenia, bólów głowy i kaszlu nie wpływają na modyfikację terapii. U ok. 15% chorych konieczne jest jednak podawanie erytropoetyny, co prawdopodobnie nie jest związane ze stosowanymi lekami [9].

Terapie PTV/r/OBV i DSV są bezpieczne. Najczęstsze działania niepożądane związane są z przejściowym, najczęściej w 2. tygodniu, wzrostem aktywności ALT, jak również w okresie całej terapii pojawiają się w postaci bezsenności, świądu skóry, nudności i uczucia zmęczenia. Objawy te występują rzadko i nie są przyczyną modyfikacji lub przerwania leczenia.

Jednym z pierwszych zarejestrowanych inhibitorów polimerazy NS5B był sofosbuvir (SOF). Lek jest aktywny wobec wszystkich genotypów HCV i wykazuje wysoką barierę biologiczną [10]. W Polsce SOF najczęściej jest łączony z inhibitorem NS5A – ledipaswirem (LDV). Ledipaswir w monoterapii wpływa na szybką selekcję mutantów HCV charakteryzujących się zmianami w pozycji Q30 i L31 w genotypie 1b i w pozycji Y93 w genotypie 1a [11]. Jednak jednoczesne zastosowanie SOF i LDV (lek Harvoni) jest skuteczne u ponad 90% pacjentów zakażonych genotypem 1. Leczenie SOF i LDV u chorych z włóknieniem wątroby do F3 powinno trwać 12 tygodni, a chorzy z marskością wątroby powinni być leczeni 24 tygodnie. Leki mogą być stosowane u chorych ze znaczną niewydolnością wątroby.

Skuteczność 12-tygodniowej terapii SOF i LDV wśród chorych nieleczonych w badaniach ION-1 (15,7% pacjentów miało marskość wątroby) wynosiła 97–98%. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni nie wpływało w sposób istotny na poprawę skuteczności (SVR 98–99%) [12]. W badaniu ION-2 przeprowadzonym również w grupie chorych wcześniej nieleczonych (20% pacjenci z marskością wątroby) uzyskano SVR u 94–96% badanych po 12 tygodniach leczenia i 99% po 24 tygodniach terapii [13]. Badania ION-3 określiły skuteczność leków wśród chorych wcześniej nieleczonych z włóknieniem F0–F2 wg skali Metavir. Po 8 tygodniach leczenia SVR wynosił 93–94%, a po 12 tygodniach 95% [14]. We wszystkich badaniach nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności terapii w odniesieniu do jednoczesnego podawania SOF z LDV i RBV.

Badania dotyczące zastosowania SOF z LDV i RBV przeprowadzone u chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 z marskością wątroby, w tym w okresie niewydolności wykazały SVR 60–75% i bezpieczeństwo takiej terapii [15].

W badaniach ION-4 wykazano pełne bezpieczeństwo SOF i LDV w leczeniu pacjentów zakażonych HCV i HIV. Badanie dotyczyło osób nieleczonych, w tym chorych z marskością wątroby (ok. 10%). Leczenie trwające 12 tygodni pozwoliło na uzyskanie SVR u ok. 96% pacjentów. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie i nie stwierdzano istotnych działań niepożądanych leków [16].

Zakażeni genotypem 1 HCV mogą również być leczeni SOF i SMV. W badaniu COSMOS (78% pacjentów z genotypem 1a) SVR po 12 tygodniach terapii uzyskano u 96% chorych, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie (z RBV) i u 93% bez RBV (włóknienie wątroby F0–F2). U chorych z włóknieniem wątroby F3–F4 SVR uzyskano odpowiednio u 93% z RBV i 93% bez RBV. Wśród chorych wcześniej nieleczonych, niezależnie od genotypu, SVR po 12 tygodniach terapii uzyskano u ok. 95% pacjentów [17].

Asunaprewir (ASV) jest makrocyclicznym inhibitorem NS3 proteazy, aktywnym wobec HCV genotypów 1, 4, 5 i 6. W połączeniu z PEG-IFN i RBV jego skuteczność wśród zakażonych genotypem 1 sięga 92%. Lek wykazuje częściową oporność związaną z pojawianiem się mutacji w pozycji R155, V36/R155, A156 i D168. Daklataswir (DCV) jest inhibitorem NS5A, który powoduje selekcję mutantów w pozycji M28T, Q30R, L31M i Y93C. Jednoczesne wystąpienie zmian w pozycjach L31V i Y93C/H w sposób zdecydowany wpływa na zmniejszenie skuteczności leczenia. Dotyczy to głównie chorych zakażonych HCV genotypem 1a [18]. Badania McPhee i wsp. dotyczące jednoczesnego podawania ASV i DCV w terapii chorych zakażonych genotypem 1a wykazały częste występowanie przełomów wirusologicznych związanych z pojawianiem się mutacji HCV [19]. Z tego też powodu leki te stosowane są w grupie chorych zakażonych HCV genotypem 1b. W badaniach *open-label* przeprowadzonych w 24 ośrodkach w Japonii (259 chorych) SVR po jednoczesnym podawaniu przez 24 tygodnie ASV i DCV uzyskano u 87% pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u ok. 80% nieskutecznie leczonych PR. Poważne działania niepożądane występują u 4,6–6,7% chorych. Spośród niegroźnych działań niepożądanych należy wymienić częste występowanie zapalenia nosogardzieli (30%), przejściowy wzrost aktywności ALT, bóle głowy, biegunkę i gorączkę. Objawy te są zazwyczaj niegroźne i nie wpływają na zmianę terapii [20].

Kolejną alternatywą bezinterferonowej terapii dla chorych zakażonych genotypem 1 HCV bez marsko-

ści wątroby może być DCV i SOF. Zastosowanie tych preparatów przez 12 tygodni z RBV lub bez u chorych wcześniej nieleczonych pozwala na uzyskanie SVR u 100% i 95% leczonych. Użycie tego samego połączenia preparatów w grupie chorych nieskutecznie leczonych PEG-IFN, RBV i boceprewirem lub telaprewirem pozwala uzyskać SVR u 100% (z RBV) i 95% (bez RBV) chorych leczonych przez 24 tygodnie [21].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 2 HCV

W Polsce sporadycznie rozpoznawane jest zakażenie genotypem 2 HCV. Terapia takich chorych bez interferonu polega na jednoczesnym stosowaniu SOF i RBV. Czas terapii wynosi 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby oraz 24 tygodnie w grupie chorych z marskością wątroby. Do leczenia powinni być kwalifikowani pacjenci mający przeciwwskazanie do przyjmowania interferonu lub po nieskutecznej terapii interferonem.

Terapia 16-tygodniowa SOF i RBV wśród pacjentów nieleczonych i poddanych reterapii (badania BOSON) była skuteczna u 80% chorych bez marskości i 51% z marskością wątroby [22]. Terapia 12-tygodniowa (badanie VALENCE) SOF i RBV pozwoliła na uzyskanie SVR u 97% chorych wcześniej nieleczonych i 90% pacjentów z ponowną terapią. Skuteczność terapii wśród chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wynosiła 95%, a z marskością – 92% [23].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 3 HCV

W zakażeniu genotypem 3 HCV aktualnie jest niemały wybór terapii bez interferonu. U chorych, którym nie można podać interferonu, stosuje się SOF i RBV. Ma to szczególne uzasadnienie wśród chorych z marskością wątroby. Czas takiego leczenia wynosi 24 tygodnie. Trwająca 24 tygodnie terapia SOF i RBV wśród pacjentów nieleczonych i poddanych reterapii (badania BOSON) jest skuteczna u 87% chorych bez marskości i 79% z marskością wątroby [22]. Zeuzem i wsp. w badaniu VALENCE stosowali SOF i RBV – w grupie chorych wcześniej nieleczonych uzyskali SVR u 94%, a wśród pacjentów nieskutecznie leczonych u 79%. Skuteczność terapii chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wynosiła 95%, a z marskością 92%. Proponowane leczenie nie wydaje się bardzo dobrym rozwiązaniem w grupach chorych wcześniej leczonych: SVR u chorych bez marskości – 87%, z marskością – 62% [23].

W terapii bezinterferonowej chorych zakażonych genotypem 3 HCV mogą być wykorzystane DCV i SOF. Leczenie przez 24 tygodnie pozwala na uzyskanie SVR u 100% pacjentów, którym jednocześnie podawano RBV oraz u 86% bez RBV [21].

W badaniach ALLY-3, w których stosowano daklataswir z sofosbuwirem (DCV + SOF) w grupie chorych nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie bez wyrównanej marskości wątroby i z wyrównaną marskością (19% – 25%) po 12 tygodniach leczenia uzyskano SVR u 97% wcześniej nieleczonych i 94% leczonych nieskutecznie. Jednak wśród chorych z marskością wątroby efekty terapii były znacznie gorsze – SVR 58% i 69% [24].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 4 HCV

Dostępne terapie bezinterferonowe u pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV są podobne jak w grupie chorych zakażonych genotypem 1 i bazują na następujących lekach: PTV/r, OBV, SOF z LDV, sofosbuwir z DCV lub sofosbuwir z simeprewirem (SIM).

W badaniu PEARL-1 chorym bez marskości wątroby nieleczonym lub nieskutecznie leczonym PEG-IFN i RBV podawano przez 12 tygodni PTV/OBV/r z lub bez RBV. Niezależnie od podawania RBV uzyskano SVR u 100% pacjentów. Z działań niepożądanych obserwowano bóle głowy, astenię i nudności [25].

W badaniach NIAID SYNERGY przeprowadzonych w grupie chorych nieleczonych i nieskutecznie leczonych PEG-IFN i RBV, SVR po 12 tygodniach terapii SOF i LDV uzyskano odpowiednio u 92% i 100% chorych [26]. W jednym z większych badań przeprowadzonych przez Egipcjan wśród chorych nieleczonych i leczonych nieskutecznie PR (23% i 24% ze skompensowaną marskością wątroby) pacjentów leczono SOF i RBV przez 12 lub 24 tygodnie. Wyniki badań wskazały jednoznacznie na celowość 24-tygodniowej terapii w obu grupach chorych (SVR 100% i 87%) [27]. Według Polskiej Grupy Ekspertów HCV leczenie chorych bez marskości powinno być stosowane przez 12, a z marskością przez 24 tygodnie [1].

Terapie z SOF i DCV stosowane są przez 12 tygodni u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami proteazy. Wśród chorych, u których stosowano te inhibitory, czas leczenia powinien być wydłużony do 24 tygodni. W leczeniu chorych zakażonych genotypem 4 można również zastosować SOF i SIM. Terapia taka powinna trwać 12 tygodni, a jej skuteczność (niezależnie od jednocześnie podawanej RBV) wynosi ok. 100% [28].

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 5 I 6 HCV

Występowanie genotypów 5 lub 6 w Polsce jest sporadyczne. Aktualne badania wskazują, że możliwą terapią bez interferonu takich chorych jest stosowanie SOF i LDV przez 12–24 tygodni [29]. Po 12-tygodniowej terapii SOF i LDV uzyskano SVR u 96% chorych zakażonych genotypem 6 (pacjenci nieleczeni i leczeni

nie skutecznym) niezależnie od jednoczesnego podawania RBV [30].

PODSUMOWANIE

Wszystkie terapie bezinterferonowe są przez chorych zdecydowanie lepiej tolerowane oraz wywołują znacznie mniej objawów niepożądanych niż terapie oparte na PEG-IFN. Krótki czas leczenia oraz wysoka skuteczność takich terapii wskazuje na celowość całkowitego wyparcia dotychczas stosowanego interferonu. Polska jest jednym z niewielu państw europejskich, w którym ta droga stała się priorytetem działania.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2015. <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf>.
- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-65.
- Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-0000/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-603.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-0000/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-14.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-0000/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-82.
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015; 313: 1223-31.
- Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2375-82.
- Asselah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *J Hepatol* 2013; 59: 1342-5.
- Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-23.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-88.
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 649-59.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-13.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756-65.
- Wang C, Huang H, Valera L, et al. Hepatitis C virus RNA elimination and development of resistance in replicon cells treated with BMS-790052. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1350-8.
- McPhee F, Hernandez D, Yu F, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2013; 58: 902-11.
- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-91.
- Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol* 2014; 61: 435-8.
- Foster GR. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin in genotypes 2 or 3 BOSON trial EASL 2015. Vienna, Austria, L05.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-35.
- Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385: 2502-9.
- Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1049-54.
- Ruane PJ, Ain D, Stryker R, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2015; 62: 1040-6.
- Abdel-Razek W, Waked I. Optimal therapy in genotype 4 chronic hepatitis C: finally cured? *Liver Int* 2015; 35 Suppl. 1: 27-34.
- Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print].
- Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015; 149: 1454-61.

PRACA POGLĄDOWA

Wirusowe zapalenie wątroby typu D

Hepatitis delta

Marcin Dręczewski, Tomasz Smiatacz

Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marcin Dręczewski, ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk, e-mail: mdreczewski@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu D jest problemem ogólnoswiatowym, dotyczącym ok. 15–20 mln ludzi, zagrożonych marskością wątroby i jej następstwami, łącznie z rakiem wątrobowokomórkowym. Wirus zapalenia wątroby typu D (HDV) do swej replikacji wymaga współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Wirus zapalenia wątroby typu D jest patogenem o unikalnych cechach, którego biologia nie została jeszcze w pełni poznana. Wywołuje ostre i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, często o dużej aktywności. Interferon pegylowany pozostaje jedyną opcją leczenia. Trwają prace nad wykorzystaniem leków blokujących wejście i składanie wirionów.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu D, wirus delta.

ABSTRACT

Hepatitis delta is a major worldwide problem, affecting 15–20 million individuals at high risk of liver cirrhosis and developing end stage liver disease, including hepatocellular carcinoma. HDV requires mandatory presence of hepatitis B virus (HBV) for its replication. HDV is an unique pathogen and its biology remains to be elucidated. HDV causes acute and chronic hepatitis and its clinical course is often severe. Pegylated interferon is the mainstay for treatment. New strategies are being investigated to prevent entry or assembly of the viral particle.

KEY WORDS: hepatitis D virus, hepatitis delta.

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu D (HDV) jest czynnikiem etiologicznym jednej z najcięższych postaci zapalenia wątroby (*hepatitis delta*) [1], prowadzącej do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Wirus zapalenia wątroby typu D nie jest wirusem *per se*, bywa natomiast nazywany wirusem ułomnym lub satelitarnym [2], którego genom zawiera RNA i który do wytworzenia swojej otoczki wykorzystuje antygen powierzchniowy (HBsAg) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), dlatego zapalenie wątroby typu D (delta, WZW typu D) występuje wyłącznie u ludzi z wykrywalnym HBsAg w surowicy. Wirus zapalenia wątroby typu D został zidentyfikowany we Włoszech w 1977 r. przez Rizzetto i wsp. u chorych zakażonych HBV z zapaleniem wątroby o ciężkim przebiegu. Nowo zidentyfikowany antygen delta różnił się od znanych antygenów HBs, HBe i HBc. Stwierdzono, że cząsteczka delta może zakażać szympansy równocześnie z HBV, jak również w stadium trwającego przewlekłego za-

każenia HBV. Kolejnym milowym krokiem w badaniach nad HDV było stwierdzenie krążących w surowicy szympansov kompleksów białka HDAg, HBsAg i RNA. Na tej podstawie sformułowano hipotezę, że opisany patogen jest wirusem.

EPIDEMIOLOGIA

Zakażenie HDV jest problemem całego świata, jednak jego częstość różni się w poszczególnych regionach. Wyróżnia się przynajmniej 8 genotypów HDV. Genotyp 1 występuje na całym świecie, genotyp 2 na Dalekim Wschodzie, genotyp 3 w północnej części Ameryki Południowej, genotyp 4 na Tajwanie i w Japonii, genotypy od 5 do 8 w Afryce [3]. Uważa się, że ok. 5% osób zakażonych HBV jest współzakażonych HDV, jednak częstość występowania tego współzakażenia nadal nie została dostatecznie określona we wszystkich regionach świata. Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych różnią się, a różnice te mogą wynikać z niejednorodnego doboru grup pacjentów

[3]. W krajach Europy Północnej (Dania, Szwecja) odsetek chorych jest niski i WZW typu D ma ograniczać się głównie do osób stosujących dożylnie narkotyki [4]; w Szwajcarii wynosi 5,9% [5]. Jednak chorobowość u osób HBsAg-dodatnich w większości państw Europy jest prawdopodobnie większa i wynosi od 8% do 12% (8,5% w Londynie [6] oraz od 8% do 14% w Hannoverze [7]), chociaż w Samarze (Rosja) w jednej z prac wykazano 18,3% [8]. W Azji częstość tej infekcji jest najprawdopodobniej wyższa i sięga nawet 16,6% (Pakistan [9]). W wielu krajach zaobserwowano ostatnio redukcję częstości współzakażenia HBV/HDV (np. Tajwan, Japonia, Turcja) [3]. W Ameryce Południowej częstość zakażenia HBV/HDV różni się w zależności od kraju i sytuacji ekonomicznej. W Ameryce Łacińskiej zakażenie to nie jest ograniczone do grup ryzyka, donoszono o ciężkim oraz piorunującym przebiegu WZW typu D. Afryka jest krajem o dużej endemiczności zakażenia HBV i HDV. W niektórych krajach 60–70% nosicieli HBsAg ma wykrywalne anty-HDV (np. w Gabonie [10]).

Niewiele jest prac badających częstość zakażenia HDV na terenie Polski. W 2006 r. opublikowano badanie obejmujące pacjentów pochodzących z północnej Polski – wśród 63 losowo wybranych pacjentów z przewlekłym WZW typu B przeciwciała anty-HDV wykryto u 3 (4,8%) osób, a HDV RNA u 5 (7,9%) [11]. Inne dostępne podobne prace wykorzystywały jedynie badania serologiczne: wśród chorych z północno-wschodniej Polski anty-HDV wykryto u 4 (3,9%) z 102 badanych [12], a wśród polskich narkomanów u 7 (8,75%) z 80 badanych [13], w innej pracy u 16 na 100 zbadanych (16%) [14].

WIRUSOLOGIA

Wirus zapalenia wątroby typu D jest małym wirusem, o średnicy 35–37 nm, zawierającym pojedynczą, kolistą, ujemną nić RNA długości 1672–1697 nukleotydów. Kopertę HDV tworzy antygen HBs, a właściwie trzy formy tego antygeny (mała/*small* S-HBs, pośrednia/*medium* M-HBs i duża/*large* L-HBs), wraz z lipoproteinami gospodarza. Obecność HBsAg na powierzchni HBV i HDV warunkuje identyczny tropizm tych patogenów. L-HBs jest niezbędny do zakażenia hepatocytu przez HDV [15].

Wirus zapalenia wątroby typu D jest jednym z najmniejszych wirusów zakażających ssaki. Niektóre cechy HDV, takie jak kolista organizacja genomu, jego aktywność rybozymowa oraz zdolność do ciągłej replikacji (przepisywania RNA na RNA), czynią ten wirus podobnym do wiroidów, będących patogenami roślin. W odróżnieniu od HDV wiroidy są jednak mniejsze, nie wymagają do replikacji współzakażenia innym

wirusem oraz nie kodują białek. HDV RNA zawiera w strukturze wysoki odsetek guaniny i cytozyny, co skutkuje parowaniem się zasad w obrębie tego samego łańcucha i przybieraniem przez cząsteczkę RNA struktury drugorzędowej.

W czasie replikacji HDV w komórce obecne są również inne postacie wirusowego RNA: antygenomowa (i zarazem komplementarna) dodatnia nić HDV RNA, jak również HDV mRNA. Nić dodatnia zawiera sekwencję kodującą antygen HDV (HDVAg). Produktem translacji mRNA są dwie izoformy HDVAg – mała S-HDAg i duża L-HDAg. S-HDAg jest produktem translacji mRNA, natomiast L-HDAg powstaje na matrycy mRNA, który został poddany obróbce przedtranslacyjnej [16], w efekcie tego zabiegu powstający peptyd jest dłuższy o 19 aminokwasów. Wspomniana reszta o długości 19 aminokwasów zawiera w sobie miejsce prenylacji (a właściwie farnezytacji) oraz inne regiony niezbędne do składania wirionu.

Wirus zapalenia wątroby typu D jest wirusem ułomnym, który do namnażania wymaga współzakażenia HBV. Poza dwoma podstawowymi etapami w cyklu replikacyjnym, tzn. przyłączania HDV do powierzchni hepatocytu oraz ekspresji glikoprotein HBV niezbędnych do składania wirionów HDV, cykl życiowy HDV wydaje się niezależny od replikacji HBV. Wirusy zapalenia wątroby typu D i B wiążą się z powierzchnią hepatocytu, wykorzystując zidentyfikowany w 2012 r. receptor NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*). Ten polipeptyd należy do systemu transportu kwasów żółciowych, zlokalizowanego na błonie podstawnobocznej hepatocytów [17]. Oba wirusy rozpoznają NTCP N-końcową domeną L-HBs [18]. Po odpiłączeniu nukleokapsyd jest transportowany do jądra hepatocytu. Wirus zapalenia wątroby typu D nie zawiera żadnej polimerazy RNA, zatem do replikacji wykorzystuje enzymy gospodarza. HDV RNA jest syntetyzowany jako nić zawierająca wiele kopii genomu, zawierająca fragment długości 85 zasad o aktywności rybozymu, odcinającego monomery RNA [19]. Pojedyncze nici podlegają łączeniu w formę kolistą. Następnym etapem jest składanie HDV RNA, HDAg oraz białek HBs i uwalnianie wirionów potomnych [15]. Istotnym momentem w składaniu wirionów jest przyłączenie reszty kwasu farnezylowego do C-końcowego fragmentu HDAg, co umożliwia interakcję z S-HBs.

PRZEBIEG KLINICZNY I HISTORIA NATURALNA

Transmisja HDV następuje drogą parenteralną. Znaczenie epidemiologiczne szczegółowych dróg przenoszenia zakażenia HDV może się różnić w zależności od regionu geograficznego. W krajach rozwinię-

tych przeważa droga parenteralna związana z kontaktem z krwią, częsta wśród osób stosujących dożylnie narkotyki i współzakażonych HCV i/lub HIV. Transmisja poprzez kontakty hetero- i homoseksualne jest możliwa i może dominować w krajach o wysokiej endemiczności. Wewnątrzrodzinna droga przenoszenia (związana z niezamierzonym kontaktem z zakaźnymi płynami ustrojowymi) została udokumentowana i może mieć znaczenie w krajach niezamożnych. Nie ma dowodów na transmisję okołoporodową HDV.

Będąc wirusem ułomnym, HDV jest w stanie replikować wyłącznie w komórkach współzakażonych HBV, dlatego tradycyjnie wyróżnia się możliwości: jednoczesnego zakażenia HBV i HDV (współzakażenie – *co-infection*) oraz zakażenia HDV chorego z już trwającą infekcją HBV (nadkażenie – *super-infection*).

W pierwszej wspomnianej sytuacji dochodzi do ostrego zapalenia wątroby o przebiegu klinicznym od łagodnego do ciężkiego, a nawet piorunującego. Przebieg ostrego zakażenia w przewlekłe u osób immunokompetentnych dotyczy ok. 5–10% chorych, zatem jest tak niskie jak w przypadku infekcji jedynie HBV. Ryzyko rozwinięcia piorunującego zapalenia wątroby jest wyższe niż w przypadku monoinfekcji HBV i wynosi nawet do 17%. Ostre zapalenie wątroby HBV/HDV jest klinicznie niemożliwe do odróżnienia od ostrego WZW typu B. U niektórych chorych schorzenie może mieć przebieg dwufazowy, tzn. po okresie początkowej poprawy następuje biochemiczne zaostrzenie zapalenia.

Nadkażenie HDV u chorego z przewlekłym WZW typu B może klinicznie przebiegać jako epizod samoo ograniczającego się zaostrzenia zapalenia wątroby i prawie zawsze prowadzi do przewlekłego, przetrwałego zakażenia obu wirusami. Taki przebieg może być mylnie rozpoznany jako reaktywacja przewlekłego WZW typu B. Przewlekłe WZW typu D jest klinicznie niemożliwe do odróżnienia od przewlekłego WZW typu B, jednak charakteryzuje się szybszym postępem do marskości wątroby i jej niekorzystnych następstw. Możliwy jest ciężki przebieg nadkażenia HDV, nawet w postaci piorunującego WZW.

Przewlekłe WZW typu D znamienne pogarsza rokowanie chorych zakażonych HBV. Choroba ma bardziej agresywny przebieg, ryzyko progresji do marskości wątroby jest ok. 3-krotnie większe, a ryzyko dekompensacji funkcji wątroby ok. 2-krotnie większe. Ryzyko to może zależeć także od genotypu HDV. Zakażenie genotypem 3 najbardziej pogarsza rokowanie.

DIAGNOSTYKA

Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) zaleca badanie każdej osoby zakażonej HBV w kierunku

ku infekcji HDV. Z kolei towarzystwo amerykańskie (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) proponuje testowanie w tym kierunku jedynie chorych z przewlekłym zakażeniem HBV pochodzących z terenów o dużej częstotliwości zakażenia HDV lub stosujących substancje odurzające drogą dożylną. Badaniem wykonywanym w pierwszej kolejności powinno być oznaczenie przeciwciał anty-HDV *total* (tzn. jednocześnie w klasach IgM i IgG). Przeciwciała te mogą być niewykrywalne w pierwszych dniach zakażenia, dlatego chorzy z ostrym zapaleniem wątroby z wykrywalnym antygenem HBs powinni być ponownie poddani badaniu w kierunku anty-HDV. Anty-HDV IgM są markerem ostrego zakażenia, jednak u wielu chorych utrzymują się także w fazie zakażenia przewlekłego. Anty-HDV IgG są wykrywalne w surowicy nawet po wyeliminowaniu zakażenia [1]. Następnym badaniem wykonywanym w przypadku wykrycia przeciwciał anty-HDV *total* powinno być jakościowe oznaczenie HDV RNA. Antygen HDV ma bardzo ograniczone znaczenie, ponieważ u osób immunokompetentnych jest przejściowo wykrywalny krótko przed wytworzeniem przeciwciał anty-HDV. Oznaczanie ilościowe HDV RNA będzie miało prawdopodobnie coraz większe znaczenie, jednak według dotąd opublikowanych prac zależność pomiędzy stężeniem HDV RNA w surowicy a nasileniem choroby jest nieznana [20], a wyniki opublikowanych badań są sprzeczne. Użycie praktyczne tego badania jest ograniczone także ze względów metodologicznych, tzn. nie są dostępne wystandaryzowane testy.

Biopsja wątroby nie jest wymagana do rozpoznania przewlekłego zakażenia HDV, jednak jest złotym standardem pozwalającym ocenić zaawansowanie choroby oraz wykazać obecność antygenu HDV. Przed pojawieniem się możliwości oznaczania HDV RNA dokumentowanie infekcji HDV opierało się na immunohistochemicznym oznaczaniu HDV-Ag w materiale biopsyjnym [21]. Przydatność metod nieinwazyjnych (np. fibroscan), które w innych chorobach wątroby zdobywają coraz większe znaczenie, w przypadku przewlekłego WZW typu D nie została jeszcze oceniona.

LECZENIE

Obecnie nie istnieje żaden swoisty sposób leczenia zakażenia HDV. Wirus zapalenia wątroby typu D nie ma żadnych własnych enzymów i korzysta wyłącznie z zasobów komórkowych. W ostrym zakażeniu HDV leczenie jest jedynie podtrzymujące, w przypadku piorunującego zapalenia wątroby polega na jej transplantacji. Interferon α jest jedynym lekiem uznanym przez międzynarodowe towarzystwa do leczenia przewlekłego WZW typu D [22]. Stwierdzono, że interferon

konwencjonalny i pegylowany obniżają poziom HDV RNA u części chorych. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskuje się u 14–50% chorych leczonych interferonem konwencjonalnym oraz u 17–44% pacjentów leczonych interferonem pegylowanym.

W przeprowadzonym w Niemczech badaniu HDIT-1, które objęło 90 pacjentów pochodzących z Niemiec, Grecji i Turcji, leczonych przez 48 tygodni pegylowanym interferonem $\alpha 2a$, po 24 tygodniach po zakończeniu terapii nie wykryto HDV RNA u 28% chorych. Jednak po dłuższej obserwacji badanej grupy, niezależnie od przyjmowania dodatkowo adefowiru, nawrót zakażenia potwierdzono u ponad połowy badanych [23]. W innym badaniu, HDIT-2, chorzy byli poddani leczeniu pegylowanym interferonem $\alpha 2a$ przez 96 tygodni. W ostatnim tygodniu terapii HDV RNA nie wykryto u 33% chorych vs 47% chorych, którzy dodatkowo otrzymywali tenofovir. Odsetki te zmniejszyły się 24 tygodnie po zakończeniu leczenia do odpowiednio 30% i 23% [24]. Wykazano więc, że przedłużenie leczenia o 48 tygodni, przy nasilonych działaniach niepożądanych (dotyczyły 30% chorych w badanej grupie), nie przyniosło korzyści w porównaniu z badaniem HDIT-1.

Analogi nukleotydów lub nukleozydów mają bardzo ograniczone znaczenie w kontroli replikacji HDV. Lamiwudyna, adefowir i entekawir są nieaktywne w stosunku do HDV. W niewielkiej kohorcie chorych z współzakażeniem HIV/HBV/HDV długotrwałe leczenie tenofowirem nie tylko zmniejszyło replikację HDV, lecz także włóknienie wątroby (ocenione metodą nieinwazyjną) [25].

W związku z niesatysfakcjonującą skutecznością leczenia trwają prace mające na celu wykorzystanie nowych możliwości terapii. Jedną z nich jest inhibicja wejścia. Myrcludex B[®], w fazie badań klinicznych, okazał się skuteczny w blokowaniu wejścia HBV w badaniach *in vitro*. Innymi cząsteczkami blokującymi wejście są cyklosporyna A, ezetymib, irbesartan i ritonawir. Inną możliwą strategią blokowania replikacji jest hamowanie składania i uwalniania HDV [26]. Lornafarnib, inhibitor prenylacji, okazał się skuteczny w obniżaniu poziomu HDV RNA w fazie II badań u ludzi (średni spadek o $-0,79$ vs $-1,54$ log, dla dawki odpowiednio 2×100 mg i 2×200 mg) [27]. Nowe cząsteczki immunomodulujące są skuteczne w przypadku zakażenia HBV. Agonista TLR7: GS9620 powoduje zanik HBSAg u szympanów i na modelu WHV (*woodchuck hepatitis virus*). Według doniesień wstępnych polimer kwasów nukleinowych REP-2139, podawany jeden raz w tygodniu, początkowo w monoterapii, a od 16. tygodnia łącznie interferonem pegylowanym spowodował zmniejszenie stężenia HBSAg o 4–5 log, a HDV RNA o 5–8 log u 4 z 7 pacjentów [28].

PODSUMOWANIE

Zakażenie HDV jest infekcją długotrwałą, charakteryzującą się dużym ryzykiem progresji do marskości wątroby i jej następstw. Pomimo doniesień o zmniejszającej się częstości tej choroby, szczególnie w krajach rozwiniętych, zakażenie HDV jest ważnym problemem światowym w dobie wielkich migracji ludności. Skuteczne leczenie przewlekłego WZW typu D jest niedostępne.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73–85.
2. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 749–56.
3. Niro GA, Fontana R, Ippolito AM, Andriulli A. Epidemiology and diagnosis of hepatitis D virus. *Future Virol* 2012; 7: 709–17.
4. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31–40.
5. Genne D, Rossi I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13176.
6. Cross TJS, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008; 80: 277–82.
7. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331–2.
8. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311–6.
9. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1503–7.
10. Makuwa M, Mints-Ndong A, Souquiere S, et al. Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in Northern Gabon in Central Africa. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2265–8.
11. Bielawski KP, Zietkowski D, Charmuszko U, et al. Hepatitis delta virus infection in chronically HBV-infected patients from northern Poland. *Arch Virol* 2006; 151: 1207–15.
12. Chlabicz S, Grzeszczuk A, Lapinski TW, et al. Search for hepatitis delta virus (HDV) infection in hepatitis C patients in northeastern Poland. Comparison with anti-HDV prevalence in chronic hepatitis B. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 559–61.
13. Halota W, Opoka J, Trzcinski J, et al. Serological markers of selected viral infections transmitted by parenteral route in drug addicts. *Przegl Epidemiol* 1991; 45: 347–9.
14. Laskus T, Radkowski M, Lupa E, et al. Prevalence of markers of hepatotropic viruses among drug-addicts in Warsaw, Poland. *J Hep* 1992; 15: 114–7.
15. Sureau C, Guerra B, Lanford RE. Role of the large hepatitis B virus envelope protein in infectivity of the hepatitis delta virion. *J Virol* 1993; 67: 366–72.

16. Jayan GC, Casey JL. Inhibition of hepatitis delta virus RNA editing by short inhibitory RNA-mediated knockdown of ADAR1 but not ADAR2 expression. *J Virol* 2002; 76: 12399-404.
17. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, et al. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. *J Med Virol* 2014; 86: 925-32.
18. Schulze A, Schieck A, Ni Y, et al. Fine mapping of Pre-S sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction. *J Virol* 2010; 84: 1989-2000.
19. Wu HN, Lin YJ, Lin FP, et al. Human hepatitis-delta virus-rna subfragments contain an autocleavage activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1831-5.
20. Zachou K, Yurdaydin C, Drebbler U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010; 30: 430-7.
21. Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, et al. Long-term delta super-infection in hepatitis-b surface-antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 235-9.
22. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hep* 2012; 57: 167-85.
23. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322-31.
24. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, et al. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-alpha-2a plus tenofovir or placebo does not prevent hdv rna relapse after treatment: the hidit-2 study. *J Hep* 2014; 60: S2-3.
25. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *Aids* 2014; 28: 2389-94.
26. Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003; 112: 407-14.
27. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1167-74.
28. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, et al. REP 2139 monotherapy and combination therapy with pegylated interferon: safety and potent reduction of HBsAg and HDV RNA in Caucasian patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 5-6.

PRACA POGLĄDOWA

Bąblowica (echinokokoza) jedno- i wielojamowa – interdyscyplinarny problem kliniczny

Cystic and alveolar echinococcosis – an interdisciplinary clinical issue

Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin,
Krzysztof Simon

¹Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

²I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Sylwia Serafińska, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: sylwia.serafinska@gmail.com

STRESZCZENIE

Bąblowica, echinokokoza (hydatidoza, łac. *Echinococcus cystica*, *Echinococcosi salveolar*, ang. *hydatid disease*, *hydatid cyst*, *unilocular hydatid disease*, *cystic echinococcosis*, *alveolar echinococcosis*) jest to choroba pasożytnicza wywołana przez tasieńce bąblowcowe z rodzaju *Echinococcus*: *E. granulosus* i *E. multilocularis*, wyjątkowo *E. oligarthrus* i *E. vogeli*, dla których człowiek jest zawsze żywicielem pośrednim. Dojrzałe postacie tych tasieńców bytują w organizmach mięsożernych zwierząt leśnych, głównie lisów, rzadziej jenotów, także psów, u innych gatunków psowatych; bąblowicę mogą przenosić również koty. Choroba postępuje powoli. Objawy ze strony wątroby lub innych zajętych przez bąblowce narządów mogą wystąpić po okresie trwającym nawet do 15 lat. Ze względu na długi bezobjawowy przebieg choroby rozpoznanie bąblowicy z reguły jest późne. Leczenie zależy od rodzaju bąblowicy i opiera się na postępowaniu chirurgiczno-farmakologicznym. Istotne jest przestrzeganie zasad higieny rąk oraz ograniczenie kontaktów ze zwierzętami dzikimi w aspekcie pierwotnej profilaktyki bąblowicy.

SŁOWA KLUCZOWE: bąblowica jednojamowa, bąblowica wielojamowa, echinokokoza.

ABSTRACT

Echinococcosis (cystic echinococcosis, alveolar echinococcus, hydatid disease, hydatid cysts, unilocular hydatid disease, cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis) is a parasitic disease caused by tapeworms of the genus *Echinococcus* hydatid: *E. granulosus* and *E. multilocularis* exceptionally *E. oligarthrus* and *E. vogeli*, for which man is always an intermediate host. Mature forms of these tapeworms dwell in the bodies of carnivorous forest animals, especially foxes, raccoon dogs less often, also dogs, other species of canis, cats as well. The worm has a life cycle that requires definitive hosts and intermediate hosts. Definitive hosts are normally carnivores such as dogs, while intermediate hosts are usually herbivores such as sheep and cattle. The disease progresses slowly. Symptoms of liver or other organs seized by hydatid may occur after a period lasting up to 15 years. Due to the long latency of the disease – diagnosis of echinococcosis is usually late. Treatment depends on the type of echinococcosis and is based on the surgical and pharmacological procedure. It is essential to comply with hand hygiene and limiting contact with wild animals in terms of primary prevention of echinococcosis.

KEY WORDS: cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis.

WSTĘP

Bąblowica jednojamowa (*cystic echinococcosis* – CE) jest wywołana przez larwalną postać *Echinococcus granulosus*, małego tasieńca (długości ok. 2–7 mm), występującego w formie dojrzałej głównie u psów (żywiciel ostateczny) oraz u lisów, kóz i świń,

dzików (obserwacje własne) i innych zwierząt (żywiciel pośredni). Wiele przypadków choroby u ludzi przebiega bezobjawowo. W przypadkach objawowych dochodzi do powoli rozwijającej się torbieli pasożytniczej w wątrobie lub płucach z efektem masy. Leczenie obejmuje postępowanie zarówno farmakologiczne, jak i chirurgiczne.

Bąblowica wielojamowa (*alveolar echinococcus* – AE) jest wywoływana przez larwalną postać *E. multilocularis*, małego tasiemca (długości ok. 1–4 mm), stwierdzanego w formie dojrzałej głównie u lisów, kojotów, psów i kotów (żywicieli ostateczni). Choroba występuje bardzo rzadko u ludzi, zasadniczo w postaci pasożytniczego guza wątroby, rzadziej płuc, mózgu i innych narządów. W przypadku braku terapii przebieg choroby może być śmiertelny.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA INFESTACJI

Bąblowica jednojamowa występuje w Afryce, Europie, Azji, Bliskim Wschodzie, Środkowej i Południowej Ameryce, w bardzo rzadkich przypadkach w Ameryce Północnej. Transmisja pasożytów następuje poprzez zjedzenie przez psa zwierząt lub ich części zawierających torbiele pasożytnicze CE. Pochodzące z torbieli protoskoleksy dojrzewają do postaci dorosłej w przewodzie pokarmowym psa, skąd wydalone są jaja tasiemca zanieczyszczające środowisko. Jaja te mogą być zjedzone przez bydło, kozy, świnię, u których rozwijają się torbiele w narządach wewnętrznych. Najczęstszą drogą zarażenia ludzi jest przypadkowe spożycie gleby, wody lub żywności, które zostały skażone przez fekalia zarażonego psa. Jaja *Echinococcus* w glebie mogą pozostać żywe, w sprzyjających warunkach nawet do jednego roku. Choroba pojawia się najczęściej u osób hodujących owce, które są żywicielem pośrednim pasożyta, oraz za pośrednictwem psów pracujących przy owcach, które jedzą podroby z zarażonych zwierząt.

Bąblowica wielojamowa występuje na całym świecie i jest szczególnie rozpowszechniona w północnych szerokościach geograficznych Europy oraz w rejonie Alp, Azji i Ameryce Północnej. Dorosły tasiemiec jest powszechnie spotykany u lisów, kojotów i psów. Do zarażenia ludzi dochodzi najczęściej poprzez spożycie skażonej żywności lub wody jajami tasiemca.

Zagrożenie bąblowicą występuje zarówno na terenie leśnym, jak i w miastach. Człowiek jest żywicielem pośrednim pasożytów, zaraża się, jedząc niemyte jagody i owoce leśne (poziomki, borówki, maliny itp.), do których mogą być przyłączone jaja bąblowca. Do zarażenia może też dojść poprzez przypadkowe spożycie jaj tasiemców znajdujących w wodzie i glebie zanieczyszczonej odchodami zarażonych zwierząt lub przez bezpośredni kontakt z lisami i psami, ponieważ jaja tasiemca mogą się znajdować na sierści, pysku i języku chorych zwierząt oraz na przedmiotach zanieczyszczonych odchodami.

Po raz pierwszy w Polsce bąblowicę CE wykryto w 1994 r. u lisów w województwie pomorskim, następnie w innych: warmińsko-mazurskim, małopolskim

i podkarpackim. W niektórych powiatach województw warmińsko-mazurskiego (Bartoszyce, Kętrzyn, Olecko-Góldap, Działdowo, Nidzica), podkarpackiego (Sanok, Lesko) i małopolskiego (Nowy Targ) eksten-sywność zarażenia lisów osiągała 50–70%. Najniższe wskaźniki zanotowano w zachodnich rejonach Polski. W Polsce corocznie zgłasza się kilkadziesiąt przypadków bąblowicy u ludzi.

ETIOLOGIA

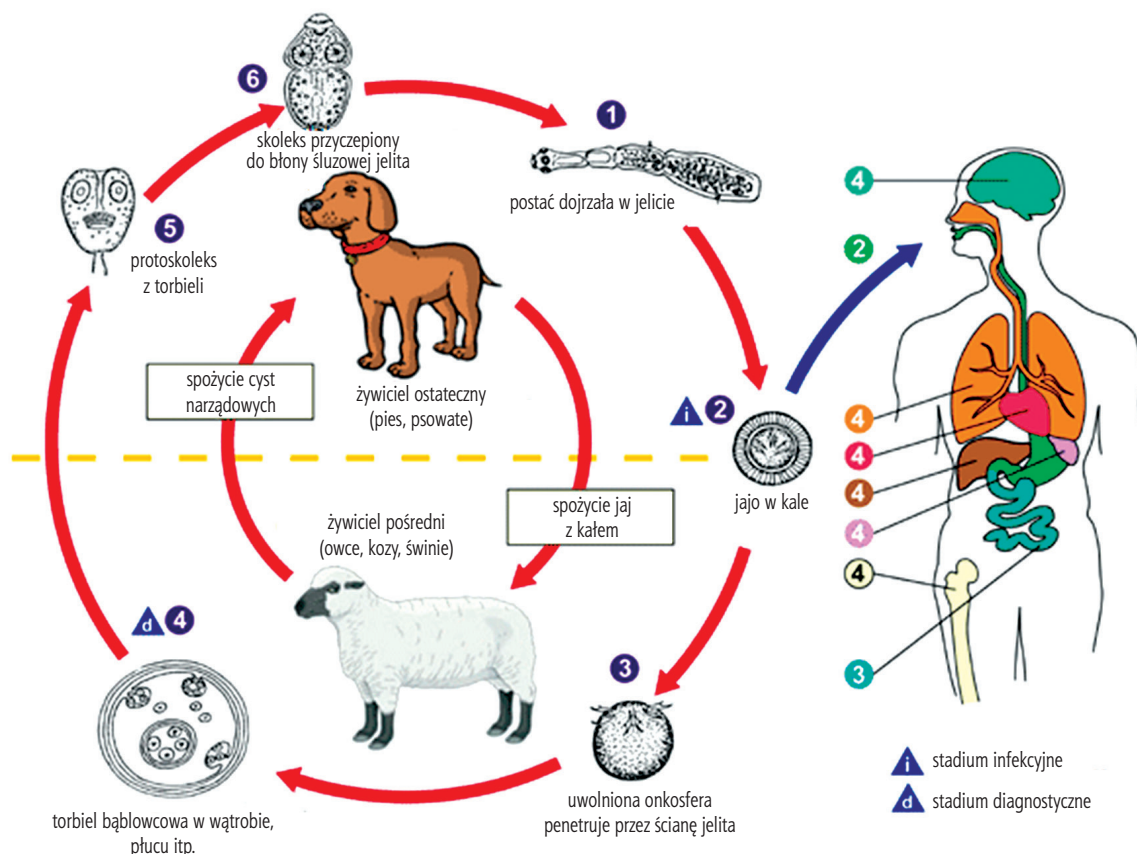
Echinococcus multilocularis ma niewielkie rozmiary (długość ok. 1–4 mm). Zbudowany jest z główki (skoleks) wyposażonej w haki oraz 3–5 członów, z których ostatni to dojrzały człon maciczny zawierający 200–600 jaj (onkosfer) o średnicy 0,04 mm. Zarażone zwierzęta z kałem wydają dojrzałe człony tasiemca, które w środowisku zewnętrznym ulegają rozpadowi, uwalniając 200–600 inwazyjnych jaj. Tasiemiec wielogłowy (bąblowiec) należy do bardzo odpornych pasożytów; jaja tasiemca są odporne na warunki środowiskowe, w tym również na działanie niskich temperatur. Jego jaja w temperaturze –27°C przeżywają 54 dni, a inwazyjność tracą po 96 godzinach przebywania w temperaturze –70°C. Obecność tasiemca stwierdza się nawet w okolicach koła podbiegunowego. W podłożu (piasku, glebie) zachowują zdolność do inwazji ponad rok.

Bąblowiec jednojamowy żyje w jelicie cienkim (ryc. 1) [1] ostatecznych gospodarzy, psów i innych psowatych. Ostatni człon maciczny uwalnia jaja [2], które są wydalone z kałem. Po spożyciu przez odpowiedniego gospodarza pośredniego (w warunkach naturalnych: owiec, kóz, trzody chlewnej, bydła, koni, wielbłądów), z jaja w jelicie cienkim uwalnia się onkosfera [3], która przenika przez ścianę jelita i migruje przez układ krążenia do różnych narządów, zwłaszcza wątroby i płuc. W tych narządach rozwija się torbiel [4], powiększająca się stopniowo, produkująca protoskoleksy wypełniające wnętrze torbieli. Żywiciel ostateczny zaraża się przez zjedzenie narządów zawierających torbiele. Uwolnione z nich protoskoleksy [5] przyczepiają się do błony śluzowej jelit [6] i przekształcają w dorosłe postaci [1] w ciągu 32–80 dni.

Echinococcus vogeli (długości do 5,6 mm) bytuje u psów (gospodarz ostateczny), gospodarzami pośrednimi są gryzonie. *Echinococcus oligarthrus* (długości do 2,9 mm) atakuje dzikie zwierzęta kotowate jako ostatecznych gospodarzy i gryzonie jako żywicieli pośrednich.

PRZEBIEG I OBRAZ KLINICZNY CHOROBY

Chorzy na bąblowicę jednojamową często pozostają bezobjawowi aż do momentu, gdy torbiele staną



RYCINA 1. Cykl życiowy tasiemców z rodzaju *Echinococcus granulosus*. Zaczepnięte z www.CDC.gov

się wystarczająco duże, aby powodować dyskomfort, ból, nudności i wymioty. Torbiele rosną przez kilka lat (okres inkubacji), zanim osiągną ostateczne rozmiary, a objawy często zależą od położenia torbieli. Torbiele lokalizują się głównie w wątrobie i płucach, ale mogą również pojawić się w śledzionie, nerkach, sercu, kościach i ośrodkowym układzie nerwowym (mózgu i oczach). Torbiele wątroby wywołują objawy uciskowe – mogą spowodować cholestazę, zastoinowe zapalenie wątroby albo nadciśnienie wrotne. Bąblowica płuc przez ucisk tkanki płucnej powoduje niedodmę. Bąblowica kości z czasem prowadzi do zaniku kości z ucisku i złamania. Zajęcie mózgu przebiega z objawami guza mózgu.

Pęknięcie torbieli, najczęściej wywołane przez uraz, może spowodować różnego stopnia reakcje anafilaktyczne, a nawet śmierć w wyniku wstrząsu anafilaktycznego po uwolnieniu płynu pęcherzykowego.

U pacjentów z bąblowicą wielojamistą występują lite guzy pasożytnicze w wątrobie, które mogą rozprzestrzeniać się na inne narządy, w tym płuca i mózg, bezpośrednio lub poprzez krew. U ludzi larwalna forma *E. multilocularis* nie wytwarza w pełni dojrzałej torbieli, ale powoduje powstanie licznych pęcherzyków, które atakują i niszczą otaczające tkanki i tym samym odpowiadają za takie objawy, jak dyskomfort lub ból, utratę

masy ciała i złe samopoczucie. Obraz kliniczny może imitować chorobę nowotworową. Masa pęcherzyków wypełnionych larwami pasożytów ma zwykle centralnie położoną martwiczą jamę wypełnioną białym amorficznym materiałem. Całość jest pokryta obwodowo cienką warstwą gęstej tkanki włóknistej. Charakterystyczne jest pozostawanie bąblowicy wielojamowej w fazie rozwojowej przez całe życie. Bąblowica wielojamowa może spowodować niewydolność wątroby i śmierć z powodu „naciekania” sąsiednich tkanek oraz mózgu. Śmiertelność z powodu tej choroby, związana z późnym rozpoznaniem, a więc w fazie nieoperacyjności choroby, wynosi 50–75%.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie zarażenia *E. granulosus* zwykle poprzedza stwierdzenie obecności torbieli w wątrobie lub płucach. Przydatny w różnicowaniu może być dokładnie zebrany wywiad wskazujący na bliski kontakt z psami, lisami na obszarach, gdzie pasożyt występuje endemicznie. Bąblowicę jednojamową należy różnicować z łagodnymi torbielami prostymi, gruźlicą jamistą, jamami grzybiczymi, ropniami oraz łagodnymi lub złośliwymi nowotworami. Nieinwazyjne techniki obrazowania, takie jak ultrasonografia, tomografia kom-

puterowa, rezonans magnetyczny, są wykorzystywane do wykrywania i określenia rozmiarów oraz lokalizacji wypełnionych jałowym płynem torbieli w większości narządów, a także do monitorowania przebiegu choroby lub oceny skuteczności leczenia. Techniki te są przydatne również w ocenie przedoperacyjnej, ocenie stopnia uszkodzenia narządów sąsiednich oraz w wykrywaniu satelitarnych zmian często niemych klinicznie. Zwapnienia w zakresie torbieli mogą być obecne na wszystkich etapach zaawansowania choroby.

Testy serologiczne wykrywające przeciwciała, takie jak immunoenzymatyczny test ELISA lub test hemaglutynacji pośredniej, są bardzo czułe w wykrywaniu infekcji. Specyficzne potwierdzenie uzyskuje się poprzez wykrycie antygenów echinokokowych w testach immunodyfuzji lub immunoblotingu.

Bąblowica wielojamista naśladuje nowotwór wątroby lub marskość wątroby i jest najczęściej diagnozowana u osób w podeszłym wieku. Badanie radiologiczne (rentgenografia) obrazują zwykle powiększenie wątroby i charakterystyczne rozproszone obszary radioprzeźerności otoczone przez zwapniałe pierścienie o średnicy 2–4 mm. Badanie tomografii komputerowej zwykle daje obraz niewyraźnych guzów litych z centralnymi obszarami martwicy i obrączkowatymi zwapnieniami.

Wyniki badań serologicznych są zazwyczaj pozytywne u tych chorych. Badanie antygenów pozwala na odróżnienie pacjentów zarażonych *E. multilocularis* i *E. granulosus*.

LECZENIE

W przeszłości zabieg chirurgiczny był jedynym sposobem leczenia torbieli bąblowcowej. Obecnie wielomiesięczna farmakoterapia, zwykle poprzedzająca powtarzane paracentezy z upustami płynu, i metoda PAIR (przezskórne nakłucie, podanie farmaceutyku do wnętrza torbieli, i ponowna aspiracja materiału, (ang. *percutaneous aspiration, injection of chemicals and reaspiration*) zastąpiły w wielu przypadkach postępowanie chirurgiczne i są skutecznymi metodami leczenia bąblowicy. W niektórych przypadkach strategia „obserwuj i czekaj” (*watch and wait*) jest najlepszym sposobem postępowania.

Wskazania do zabiegu chirurgicznego zależą od typu, lokalizacji, rozmiarów i powikłań torbieli. Takie postępowanie jest rekomendowane dla torbieli bąblowcowych, zlokalizowanych w mózgu, płucach i nerkach oraz dla torbieli większych niż 7,5 cm, które mogą mieć przetoki do dróg żółciowych. Problemy chirurgiczne leczenia torbieli bąblowcowych omówiono w innym artykule tego wydania „Hepatologii”.

Wiele torbieli bąblowcowych można leczyć poprzez wprowadzanie roztworów chemicznych niszczących

protoskoleksy do wnętrza torbieli, a następnie usunięcie płynu i wreszcie usunięcie samej torbieli.

Dla wielu pacjentów farmakoterapia benzoimidazolami jest preferowanym sposobem leczenia. Pacjenci z małymi torbielami lub wieloma torbielami w różnych narządach mogą być z powodzeniem leczeni albendazolem. Około 33% pacjentów poddanych farmakoterapii benzoimidazolami ulega wyleczeniu, a kolejne 30–50% odpowiada znaczną regresją wielkości torbieli i złagodzeniem objawów. Zarówno albendazol w dawce 10–15 mg/kg m.c. dziennie (maksymalnie 800 mg do ustnie w dwóch dawkach podzielonych) oraz drugiego wyboru mebendazol w dawce 40–50 mg/kg m.c./dobę, podawane w sposób ciągły przez kilka (1–6) miesięcy były wysoce skuteczne. Farmakoterapia dodatkowo zwiększa skuteczność zabiegów chirurgicznych. Albendazol podawany pacjentom przed zabiegiem ułatwia bezpieczną manipulację chirurgiczną w zakresie torbieli poprzez inaktywację protoskoleksów, zmienia integralność błony torbieli i zmniejsza jędrność cyst.

Podanie przykwantelu może być użyteczne przedoperacyjnie oraz w przypadku rozlania się treści torbieli podczas zabiegu chirurgicznego, co jest istotnym i niebezpiecznym rokowniczo powikłaniem.

Trzecią opcją leczenia jest metoda PAIR, wskazana głównie dla chorych po niepowodzeniu chirurgicznym oraz farmakologicznym lub przy braku zgody na operację.

Bąblowica wielojamowa wymaga farmakoterapii bez zabiegu chirurgicznego lub z operacją. Radykalna operacja jest preferowanym podejściem w niektórych przypadkach. Skuteczne leczenie opiera się na podawaniu preparatów benzoimidazolu w sposób ciągły przez co najmniej 2 lata, a monitorowanie pacjenta powinno być prowadzone co najmniej przez 10 lub więcej lat. Takie postępowanie hamuje rozwój bąblowicy i zmniejsza rozmiar patologii u ok. 50% leczonych pacjentów. Przerwane leczenie albendazolem nie jest zalecane.

PROFILAKTYKA

Zapobieganie przenoszeniu pasożyta jest najlepszą metodą walki z chorobą. Do podstawowych zasad profilaktyki bąblowicy zalicza się:

- zapobieganie karmienia psów tuszami zarażonych owiec,
- kontrola populacji bezpańskich psów,
- ograniczenie domowego uboju owiec i innych zwierząt,
- zakaz spożywania potraw i wody, które mogły być zanieczyszczone przez psie fekalie,
- niespożywanie owoców leśnych zbieranych z podłoża; jagody, poziomki i borówki należy przed zjedzeniem umyć strumieniem ciepłej, bieżącej wody,

- mycie rąk mydłem i ciepłą wodą po kontakcie z psami, a przed obróbką żywności,
- edukacja dzieci dotycząca higieny rąk,
- edukacja dzieci i dorosłych w zakresie unikania kontaktu z dzikimi zwierzętami,
- unikanie karmienia dzikich zwierząt oraz bezpańskich psów i kotów.

17. Amir-Jahed AK, Fardin R, Farzad A, et al. Clinical echinococcosis. *Ann Surg* 1975; 182: 541-6.
18. Wilson JF, Diddams AC, Rausch RL. Cystic hydatid disease in Alaska. A review of 101 autochthonous cases of *E. granulosus* infection. *Am Rev Resp Dis* 1968; 98: 1-15.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 2012; 344: e3866.
2. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010; 11: 1-16.
3. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*, 2nd ed. Philadelphia 2006; 1304-26.
4. Xiao N, Qiu J, Nakao M, et al. *Echinococcus shiquicus*, a new species from the Qinghai-Tibet plateau region of China: discovery and epidemiological implications. *Parasitol Internat* 2005; 55 Suppl S: 233-6.
5. Pawlowski Z, Stefaniak J. The pig strain of *Echinococcus granulosus* in humans: a neglected issue? *Trends in Parasitology* 2003; 19: 439.
6. Lavikkainen A, Kehtinen J, Meri T, et al. Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology* 2003; 127: 207-15.
7. McManus DP, Thompson RCA. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. *Parasitology* 2003; 127 (Suppl. 37): 37-51.
8. Schantz PM, Wang H, Qiu J, et al. Echinococcosis on the Tibetan plateau: prevalence and risk factors for cystic and alveolar echinococcosis in Tibetan populations in Qinghai Province, China. *Parasitology* 2003; 127 (Suppl.): 109-20.
9. Torgerson PR, Budke CM. Echinococcosis – an international public health challenge. *Res Vet Sci* 2003; 74: 191-202.
10. Shaikenov BS, Torgerson PR, Usenbayev KK, et al. The changing epidemiology of echinococcosis in Kazakhstan due to transformation of farming practices. *Acta Tropica* 2003; 85: 287-93.
11. Torgerson PR. Economic effects of echinococcosis. *Acta Tropica* 2003; 85: 113-8.
12. Thompson RCA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitology* 2002; 18: 452-7.
13. Eckert J, Gemmel MA, Meslin F-X, et al. *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern* (eds). Paris, World Health Organization/World Organization for Animal Health, 2001.
14. Wang Q, Qiu J, Schantz P, et al. Investigation of risk factors for development of human hydatidosis among households raising livestock in Tibetan areas of western Sichuan province. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 2001; 19: 93-6.
15. Haag KL, Araujo AM, Gottstein B, et al. Breeding systems in *Echinococcus granulosus* (Cestoda, Taeniidae): selfing or out-crossing? *Parasitology* 1999; 118: 63-71.
16. Schantz PM, Chai J, Craig PS, et al. Epidemiology and control. In: *Echinococcosis and Hydatid Disease*. Thompson RCA, Lymbery AJ (eds). CAB 1995; 233.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie echinokokozy wątroby – doświadczenia własne

Treatment of liver echinococcosis – personal experience

Małgorzata K. Polańska-Płachta¹,
Dariusz Wasiak², Piotr Małkowski²,
Jerzy A. Polański³

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Czerniakowski w Warszawie

²Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

³II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej
i Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 4, pawilon 16, 02-007 Warszawa, e-mail: wasiakdar@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Bąblowice są chorobami odzwierzęcymi, w których człowiek jest żywicielem przypadkowym. Rozróżniamy bąblowicę jedno- i wielojamową. Ta ostatnia nieleczona jest chorobą śmiertelną. Przez wiele lat choroba może być bezobjawowa. Najczęstszą lokalizacją zmian jest wątroba. Pierwsze objawy pojawiają się w następstwie ucisku na istotne struktury w wątrobie lub sąsiednie narządy. Rozpoznanie opiera się na badaniach obrazowych i serologicznych. W przypadkach objawowych wskazane jest radykalne leczenie operacyjne skojarzone z farmakoterapią, a w wybranych przypadkach ograniczonych jedynie do uszkodzonej wątroby należy rozważyć przeszczep tego narządu. W przypadkach zaawansowanych lub powikłanych można wdrożyć leczenie endoskopowe lub operacyjne w celu poprawy komfortu życia pacjentów, którzy muszą pozostać na leczeniu farmakologicznym do końca życia. Praca uwzględnia materiał własny autorów.

SŁOWA KLUCZOWE: bąblowica, torbiel, guz wątroby.

ABSTRACT

Echinococcosis is a zoonosis, in which human is an accidental host. We can differentiate two echinococcosis of a medical importance: granulosa and alveolaris. The last one untreated is leading to a death in 10 years. For many years echinococcosis can be asymptomatic. The most common place of location is liver. First symptoms can present, when there is a compression on important structures of the liver or neighborhood organs. Diagnosis is based on radiological examination and serology. In symptomatic cases there is indication for radical surgery and pharmacotherapy and in isolated cases when there is a mass confined to the damaged liver we can consider transplant of this organ. In advanced cases or complicated we might use endoscopy or consider surgery to improve comfort of life of the patient. In such cases long-life pharmacological treatment is required. This publication includes our own material.

KEY WORDS: echinococcosis, cyst, liver tumor.

Torbiele pasożytnicze występują w chorobach odzwierzęcych, które spowodowane są zakażeniem tasiemcem *Echinococcus granulosus* i *E. multilocularis*. W cyklu rozwojowym bąblowca jednojamowego uczestniczą psy, koty, kojoty, lisy jako żywiele ostateczni, natomiast zwierzęta roślinożerne, drobne gryzonie i człowiek jako żywiele pośredni. W przypadku bąblowicy wielojamowej żywicielem pośrednim mogą być psy, koty, lisy, jenoty, a żywicielami ostatecznymi może być człowiek jako żywiciel przypadkowy oraz drobne gryzonie [1–4]. Częstość występowania bąblowicy w świecie jest bardzo różnorodna i waha się od

1 przypadku do ponad 200 na 100 000. Pod względem zachorowań przeważają wiejskie rejony Afryki, południowej Ameryki oraz Chin, a w Europie – Grecja, Turcja oraz kraje bałkańskie. Godny podkreślenia jest fakt występowania bąblowicy wielojamowej jedynie na półkuli północnej [5]. W Polsce liczba przypadków wydaje się większa, niż podaje dostępne piśmiennictwo.

Wyróżniamy dwie postacie bąblowicy: jednojamową, w której wytwarza się pojedyncza torbiel wypełniona płynem, i wielojamową, która zachowuje się jak nowotwór – tworzy guz, nacieka sąsiednie tkanki i daje odległe przerzuty.

BĄBLOWICA JEDNOJAMOWA

Autorzy artykułu diagnozują i leczą od kilku do kilkunastu przypadków torbieli bąblowcowych rocznie [6]. W 80% przypadków torbiele są zlokalizowane w wątrobie, głównie w jej prawym płacie. U części chorych torbiele pasożytnicze mogą występować również w płucach, znacznie rzadziej w mięśniach, mózgu i nerkach. Torbiele mogą być pojedyncze (bywają bardzo duże, zawierają kilka litrów płynu) lub mnogie, które niszcząc miąższ wątroby, mogą doprowadzić do niewydolności narządu.

Wzrost torbieli bąblowcowej jest wolny – osiąga 1 cm po ok. 6–12 miesiącach, natomiast po kilku, kilkunastu latach może wynosić nawet kilka, kilkanaście centymetrów. Gdy zmiany są odpowiednio duże, uciskają otaczający miąższ wątroby wraz z przylegającymi przewodami żółciowymi i naczyniami. W wyniku zastoju w drogach żółciowych może dojść do wtórnego zakażenia bakteryjnego, natomiast niedrożność dróg żółciowych w okolicy wnęki jest przyczyną żółtaczki zastoinowej. Zmiany umiejscowione we wnęcie mogą również uciskać żyłę wrotną. Niekiedy samoistnie lub w wyniku urazu dochodzi do pęknięcia torbieli bąblowcowej do jamy otrzewnej i rozsiewu pasożyta. Innym możliwym powikłaniem jest zakażenie torbieli bąblowcowej.

Torbiel bąblowcowa ma budowę pęcherzykową i otoczona jest błoną rozrodczą (wewnętrzną – endocystą), bezkomórkową wielowarstwową błoną zewnętrzną oraz torebką włóknistą (pericystą), wytworzoną w otaczającym miąższu wątroby.

Obraz kliniczny

Rozpoznanie kliniczne jest trudne, tym bardziej że objawy choroby mogą nie występować przez lata. Na symptomatologię choroby wpływa lokalizacja, wielkość i liczba torbieli oraz ewentualne powikłania.

U części chorych przeważa ból w nadbrzuszu, uczucie pełności i wzdęcia. Niekiedy dołączają się objawy dyspeptyczne, wymioty, bóle w klatce piersiowej, gorączka, utrata masy ciała oraz przejściowa żółtaczka. W przypadku pęknięcia torbieli (1,0–3,0% chorych) do dróg żółciowych, poza żółtaczką może wystąpić również kolka żółciowa, gorączka i wstrząs anafilaktyczny. Gdy torbiel pasożytnicza pęknie do jamy otrzewnej, chory odczuwa nagły, silny ból brzucha i w wyjątkowych przypadkach rozwija się wstrząs anafilaktyczny. Bardzo rzadko zdarza się, by torbiel pękła poprzez przeponę do jamy opłucnej i dróg oddechowych.

Rozpoznanie opiera się na badaniach obrazowych jamy brzusznej i badaniach serologicznych [7]. Dodatkowo u ok. 30–50% chorych stwierdza się hi-

pergammaglobulinemię, przyspieszenie OB i miana transaminaz, a także eozynofilię. Podstawowym badaniem jest ultrasonografia (USG) oraz tomografia komputerowa (TK) [8–11]. W przypadku żółtaczki diagnostykę należy rozszerzyć o cholangiografię rezonansu magnetycznego (cholangio-MRI) lub endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW), ewentualnie cholangiografię przezskórną przezwątrobową.

Badania serologiczne pozwalają na stwierdzenie obecności przeciwciał lub antygenów pasożytniczych w osoczu.

Testy serologiczne charakteryzuje zróżnicowana czułość i swoistość (od 75–80% dla testów rutynowych do niemal 100% dla testu ELISA), jednak wraz z wynikami badań obrazowych w większości przypadków wystarczają do ustalenia rozpoznania. Biopsja gruboigłowa nie jest zalecana ze względu na ryzyko rozsiewu pasożyta i wstrząsu anafilaktycznego w razie wylania się zawartości torbieli do jamy otrzewnej. W przypadkach wątpliwych ostateczną diagnozę można postawić na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Zastój w drogach żółciowych prowadzi nieraz do rozwoju wtórnych zakażeń bakteryjnych. Duże zmiany umiejscowione we wnęcie wątroby mogą powodować żółtaczkę mechaniczną (w wyniku niedrożności dróg żółciowych) i nadciśnienie wrotne (na skutek ucisnięcia żyły wrotnej). Pęknięciu torbieli bąblowcowej do przewodów żółciowych i jamy otrzewnej towarzyszą zazwyczaj gorączka, pokrzywka, a nawet wstrząs anafilaktyczny.

Obraz radiologiczny

Ultrasonografia

Torbiel bąblowcowa może mieć różnorodny obraz – cienkościennej torbieli, torbieli wielokomorowej z przegrodami, torbieli z odwarstwowaną endocystą, zmiany lito-torbielowatej o mieszanej echogeniczności, dużej torbieli otoczonej mniejszymi torbielami siostrzanymi [3, 9]. Ustalono standardową klasyfikację ultrasonograficzną torbieli charakterystycznych dla bąblowicy jednojamowej (tab. 1).

TABELA 1. Ultrasonografia – standardowa klasyfikacja cyst wg WHO-IWGE

CL	– zmiana torbielowata
CE1	– aktywnie rozrastające się
CE2	– najczęściej płodne, liczne torbiele, objaw plastra miodu
CE3	– z uszkodzoną endocystą: A – objaw lilii wodnej B – lita zmiana z drobnymi torbielami
CE4, CE5	– samoistnie degenerujące się

TABELA 2. Wskazania do PAIR

pacjenci nieoperacyjni
pacjenci odmawiający operacji
PAIR + BMZ u pacjentów z torbielami CE1–CE3A
kobiety ciężarne z objawowymi torbielami

PAIR – *puncture, aspiration, injection, reaspiration* – nakłucie torbieli pod kontrolą USG lub TK, odessanie jej zawartości, wstrzyknięcie preparatu przeciwskołowego, np. 20-procentowego roztworu NaCl i ponowna aspiracja), BMZ – badanie serologiczne przeciw antygenom błony podstawnej.

Tomografia komputerowa

Zmiana jest zazwyczaj dobrze odgraniczona, hipodensyjna i ma wyraźnie wyodrębnioną ścianę. Torbiele siostrzane występują w ok. 75% przypadków, a zwapnienia w 20–50%.

Rezonans magnetyczny

W obrazach T1-zależnych zmiany wykazują najczęściej obniżoną intensywność sygnału, niekiedy sygnał jest niejednorodny. Często obserwuje się hipointensywną obwódkę [3, 8]. W obrazach T2-zależnych zmiany są przeważnie hiperintensywne, czasem o mieszanej intensywności sygnału. Charakterystyczną cechą jest hipointensywna obwódka wokół zmiany.

W badaniu po podaniu środka kontrastowego wzmocnieniu ulega ściana torbieli, a często również przylegający miąższ wątroby. W badaniu z użyciem kontrastu hepatotropowego zmiany nie ulegają wzmocnieniu.

Serologia i genetyka

Podstawą rozpoznania bąblowicy są badania serologiczne. Testem przesiewowym jest test ELISA na obecność przeciwciał przeciwko antygenom pasożyta. Stosowane rutynowo testy są mało swoiste. Bardziej swoiste testy znajdują zastosowanie jako testy potwierdzenia. Wykorzystuje się np. test Western blot – w większości przypadków umożliwia on rozróżnienie zakażeń bąblowcem jedno- i wielojamowym.

Aktualnie stosowane techniki wykorzystują metodę łańcuchowej reakcji polimerazy (*polimerase chain reaction* – PCR) i polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych i umożliwiają zróżnicowanie *E. granulosus* i *E. multilocularis* [2, 3, 7].

Diagnostyka różnicowa

Obraz torbieli bąblowcowych w badaniach obrazowych jest często niecharakterystyczny i wymaga różnicowania z innymi zmianami torbielowatymi (torbiel,

ropień, torbielowate guzy dróg żółciowych i wątroby, torbielowate przerzuty).

Właściwe rozpoznanie jest możliwe zazwyczaj dopiero po korelacji z obrazem klinicznym, badaniami serologicznymi i niekiedy z badaniem histopatologicznym lub parazytologicznym płynu torbieli.

Leczenie

Wskazanie do leczenia operacyjnego torbieli bąblowca jednojamowego występuje w przypadku dużych torbieli wątroby z licznymi torbielami potomnymi, pojedynczych położonych powierzchownie, zakażonych, kontaktujących się z drogami żółciowymi lub uciskających inne organy [3, 6, 12, 13].

W przypadku małych i bezobjawowych torbieli do 5 cm wskazane jest leczenie lekami doustnymi i obserwacja. U chorych, u których stan kliniczny nie pozwala na bezpieczne przeprowadzenie operacji lub którzy odmawiają zgody na operację, można wdrożyć jedynie leczenie farmakologiczne (np. albendazolem) w połączeniu z metodą mało inwazyjną PAIR (*puncture, aspiration, injection, reaspiration* – nakłucie torbieli pod kontrolą USG lub TK, odessanie jej zawartości, wstrzyknięcie preparatu przeciwskołowego, np. 20-procentowego roztworu NaCl i ponowna aspiracja) (tab. 2). Zalecanym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne – resekcja wątroby lub pericystektomia.

Niezależnie od metody leczenia chirurgicznego, wskazana jest farmakoterapia przed zabiegiem i po planowanym zabiegu.

BĄBLOWICA WIELOJAMOWA

Dotyczy głównie chorych z rejonów objętych dużym bezrobociem, gdzie pacjenci zajmują się zarobkowo zbieraniem runa leśnego [14, 15].

Obraz choroby jest bardzo zbliżony do bąblowicy jednojamowej poza chorymi z dużymi guzami, z uogólnioną chorobą pasożytniczą i naciekiem na narządy sąsiadujące. Wielu chorych jest bardzo późno diagnozowanych, z dużym zaawansowaniem choroby, w czym nasz polski materiał odbiega znacznie od przypadków opisywanych w Europie Zachodniej [15, 16].

Rozpoznanie

Najczęściej jest to obraz guza litego w badaniach obrazowych zlokalizowanego praktycznie zawsze w wątrobie. Pierwotne lokalizacje pozawątrobowe są bardzo rzadkie. Nacieki mogą przechodzić na przeponę, przestrzeń pozaotrzewnową lub sąsiednie narządy wewnętrzne, np. żołądek, poprzecznica, więzadło wątrobowo-dwunastnicze. Bąblowiec ten nie tworzy torbieli takich jak bąblowiec jednojamowy. Zmiana może

zawierać płynną treść w środku, ale jest to następstwo centralnej martwicy. W zaawansowanym okresie objawy uciskowe prowadzą do wodobrzusza, żółtaczki i zaburzeń pasaży w przewodzie pokarmowym.

Ultrasonografia

Diagnostyka ultrasonograficzna bąblowicy wielojamowej wymaga doświadczonego ultrasonografisty. W 70% przypadków występuje zmiana hiper- lub hipoechogeniczna z nieregularnymi brzegami i z obecnością rozsianych kalcyfikacji w postaci drobnych złogów, a czasem płytek. Guz ma wygląd podobny do pseudotorbieli z powodu tworzącej się wewnątrz zmiany martwicy centralnej [3, 9, 10].

Tomografia komputerowa

Uwidacznia guz, często z efektem masy, z licznymi kalcyfikacjami, z płynem w środku [3, 8].

Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny w wybranych przypadkach uwidacznia wielojamowość zmiany, a także dokładniejszą ocenę dróg żółciowych wciągniętych lub modelowanych przez proces pasożytniczy [3, 8].

Serologia i genetyka

Metodami immunoenzymatycznymi wykrywa się antygeny Em2, Em2plus, Em16 i Em18. Western blot jest używany jako test potwierdzenia.

Zastosowanie metod molekularnych (PCR) umożliwia bezpośrednie wykrycie materiału genetycznego pasożyta [3, 7].

Diagnostyka różnicowa

Podstawowymi chorobami, z którymi różnicujemy bąblowicę wielojamową, są nowotwory łagodne i złośliwe wątroby. Ze względu na typowy obraz ultrasonograficzny i precyzyjne badania serologiczne rozpoznanie w większości przypadków ustala się przed decyzją o leczeniu. Dla celów kwalifikacyjnych zmian stworzono klasyfikację WHO PNM, opartą wyjściowo na klasyfikacji onkologicznej (tab. 3).

Leczenie

Do leczenia operacyjnego kwalifikowani są chorzy ze zmianami zlokalizowanymi w wątrobie, u których zabieg wykonuje się z zamiarem radykalności [3, 6, 12, 15]. W przypadku zmian u chorych z uszkodzonym mięszem wątroby w przebiegu innych chorób moż-

na rozważać przeszczep wątroby. Drugą grupę chorych stanowią osoby z założenia nieoperacyjne, które wymagają leczenia paliatywnego endoskopowego lub operacyjnego (w przypadku bardzo zaawansowanych zmian uciskowych lub naciekania na istotne struktury naczyniowe lub zamykające dwunastnicę).

Wieloletnie leczenie albendazolem jest wskazane u wszystkich chorych niekwalifikujących się do operacji. Pacjenci poddani resekcji radykalnej powinni otrzymywać albendazol optymalnie przez 1 rok do 2 lat.

MATERIAŁ WŁASNY

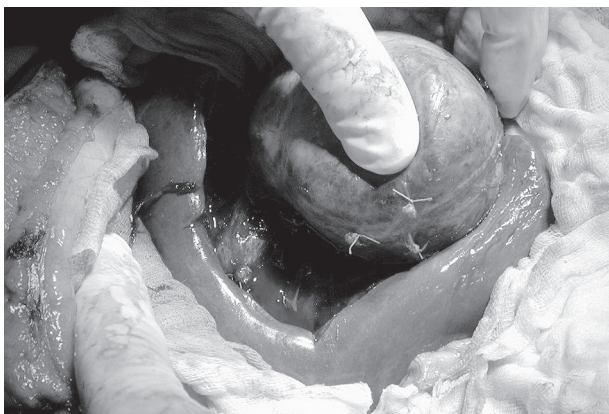
W Klinice stwierdza się kilka przypadków rocznie torbieli bąblowca jednojamowego, wynika to z kontrolowanego uboju zwierząt w Polsce. Podstawową metodą leczenia operacyjnego jest pericystektomia (ryc. 1), a istotnym problemem jest zabezpieczenie śródoperacyjne przed pęknięciem i rozlaniem się zawartości do jamy otrzewnej (ryc. 2). Dlatego w naszym ośrodku stosujemy hiperosmotyczny, 20-procentowy roztwór NaCl, którym nasączamy serwety ograniczające pole operacyjne.

Guzy bąblowicy wielojamowej są twarde i rzadko zawierają dużą jamę torbieli. Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi w ostatnich latach radykalna terapia wymaga usunięcia całej zmiany i kontynuacji leczenia farmakologicznego. W materiale własnym dotyczącym 22 przypadków jedynie w 6 przypadkach udało się wykonać resekcję radykalną R0. Jeden przypadek został przesłany do ośrodka transplantacyjnego. W pozostałych przypadkach przeprowadzono resekcję R1 dla po-

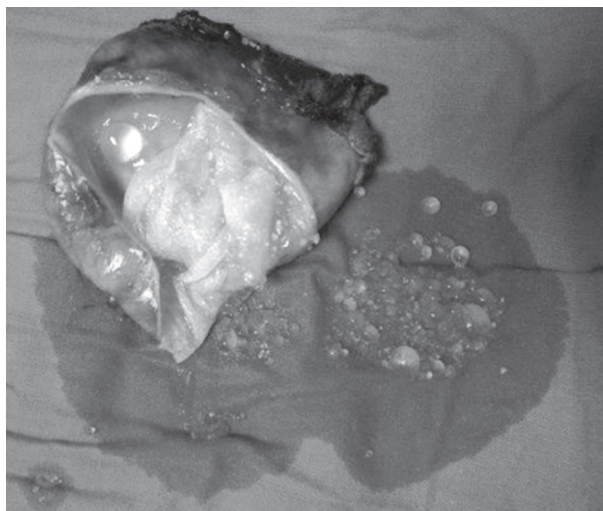
TABELA 3. Klasyfikacja PNM w bąblowicy wielojamowej

P	– lokalizacja wątrobowa pasożyta
Px	– guz pierwotny nie został ustalony
PO	– brak zlokalizowanego guza w wątrobie
P1	– obwodowe zmiany bez wciągnięcia proksymalnych naczyń i dróg żółciowych
P2	– zmiany położone centralnie z zajęciem proksymalnych naczyń i dróg żółciowych jednego płata
P3	– zmiany położone centralnie z zajęciem naczyń i/lub dróg żółciowych wnętrza obu płatów wątroby i/lub z zajęciem 2 żył wątrobowych
P4	– każda zmiana w wątrobie z propagacją zmiany przez naczynia (IVC, żyła wrotna, tętnice) i drzewo żółciowe
N	– pozawątrobowe wciągnięcie narządów sąsiadujących
Nx	– nie do oceny
NO	– bez zajęcia narządów sąsiadujących
N1	– zajęcie narządów sąsiadujących
M	– obecność lub brak przerzutów odległych
Mx	– nie do oceny
MO	– brak przerzutów (RTG klatki piersiowej i TK głowy – bez przerzutów)
M1	– przerzuty obecne

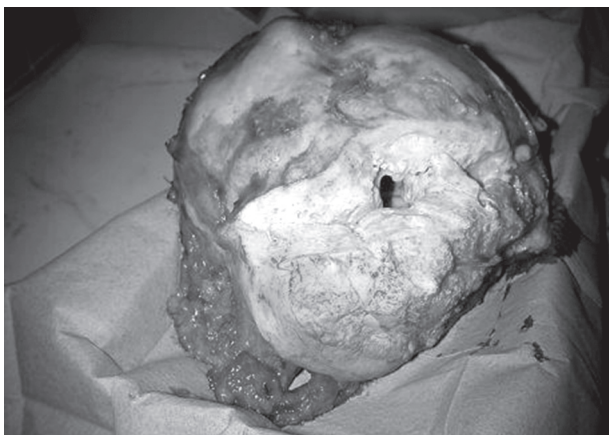
IVC – vena cava inferior, RTG – rentgenografia, TK – tomografia komputerowa.



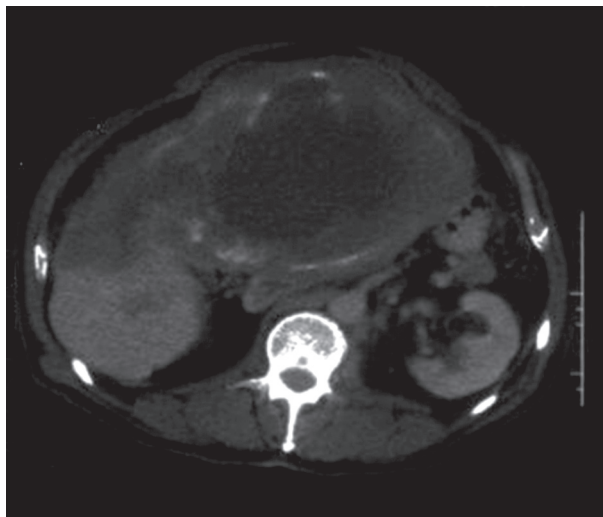
RYCINA 1. Pericystektomia. Bąblowica jednojamowa



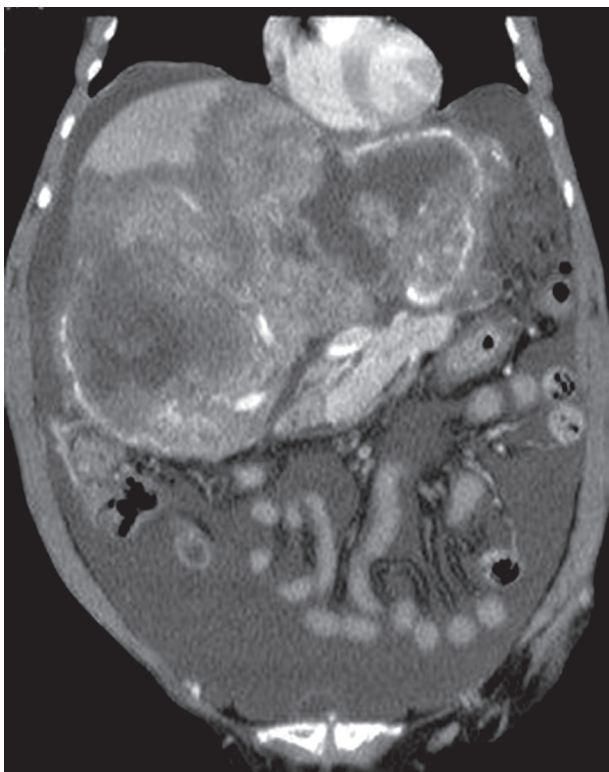
RYCINA 2. Torbiel bąblowca jednojamowego



RYCINA 3. Torbiel bąblowca wielojamowego



RYCINA 4. Bąblowica wielojamowa



RYCINA 5. Zaawansowana bąblowica wielojamowa wątroby z wodobrzuszem i zespołem Budda-Chiari

prawienia komfortu życia pacjentów, wykonując rozszerzone hemihepatektomie, w tym czterokrotnie operacje wieloetapowe. Spowodowane to było wielkością guza, średnio powyżej 1 kg (ryc. 3 i 4), oraz zajęciem narządów sąsiednich poprzez nacieki lub przerzuty, w tym do kości i płuc. Wymagało to wykonania dodatkowych operacji, takich jak resekcja przewodu wątrobowego wspólnego z rekonstrukcją, wycięcie zmienionego fragmentu żyły wrotnej z rekonstrukcją, wycięcie ściany dwunastnicy z plastyką, pętlą jelita cienkiego, wycięcie żyły głównej dolnej z wszyciem protezy z PTFE, wycięcie dwóch segmentów płata dolnego płuca prawego i wycięcie masy guza z talerza biodrowego. Chorzy po resekcjach R1 wymagają leczenia chemicznego do końca życia i stałej kontroli w ośrodku specjalistycznym.

W jednym przypadku odstąpiono od leczenia operacyjnego ze względu na zaawansowanie choroby – wielkość guza, nacieki na sąsiednie struktury i wodobrzusze (ryc. 5).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Gawor J, Borecka A, Malczewski A. Zarażenie lisów bąblowcem wielojamowym jako potencjalne zagrożenie dla ludzi w Polsce. *Życie Weterynaryjne* 2008; 83: 24-7.
2. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of Echinococcosis a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 107-35.
3. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010; 114: 1-16.
4. Pawłowski Z. Inwazje i choroby pasożytnicze. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Dziubek Z (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 483-7.
5. Nunnari G, Pincone MR, Gruttadauria S, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1448-58.
6. Polański JA. Problemy parazytologiczne w praktyce chirurgicznej. W: Parazytologia kliniczna w ujęciu wielodyscyplinarnym. Pawłowski ZS, Stefaniak J (red.). PZWL, Warszawa 2004; 256-60.
7. Wnukowska N, Salamatina R, Gołąb E. Występowanie bąblowicy u ludzi w Polsce w latach 2004-2010 w świetle wyników badań serologicznych wykonanych w NIZP-PZH. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 455-8.
8. Mortel KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics* 2001; 21: 895-910.
9. Caremani M, Lapini L, Caremani D, Occhini U. Sonographic diagnosis of hydatidosis: the sign of the cyst wall. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 217-23.
10. Czermak BV, Akhan O, Hiemetzberger R, et al. Echinococcosis of the liver. *Abdom Imaging* 2008; 33: 133-43.
11. Mortel KJ, Segatto E, Ros P. The infected liver. Radiologic-pathologic correlation *Radiographics* 2004; 24: 937-55.
12. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 2012; 344: 1-13.
13. Wang H, Liu Q, Wang Z, et al. Clinical outcomes of ex vivo liver resection and liver autotransplantation for hepatic alveolar echinococcosis. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)* 2012; 32: 598-600.
14. Gołąb E, Czarkowski MP. Tasiemczyce tkankowe w Polsce w 2012 roku. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 379-81.
15. Nahorski W, Knap JP, Pawłowski ZS, et al. Human alveolar Echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e1986.
16. Pawłowski ZS, Stefaniak J. Bąblowica wywołana przez *Echinococcus granulosus* w Wielkopolsce w latach 1990-2000. *Przegl Epidemiol* 2003; 57: 579-86.

PRACA POGLĄDOWA

Odczyny wątrobowe w boreliozie z Lyme

Liver involvement in Lyme borreliosis

Lucjan Kępa, Wojciech Stolarz,
Barbara Oczko-Grzesik, Anna Boroń-Kaczmarek

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Lucjan Kępa, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom, tel. +48 32 281 92 41, e-mail: kepalucjan@onet.pl

STRESZCZENIE

Borelioza z Lyme jest najczęstszą chorobą odkleszczową na świecie, również w Polsce. W przebiegu tego schorzenia dochodzi do zajęcia wielu narządów i układów, m.in. wątroby. W pracy przedstawiono na podstawie przeglądu piśmiennictwa możliwe mechanizmy patogenetyczne uszkodzenia wątroby w przebiegu zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*. Zaprezentowano obraz kliniczny i odchylenia w badaniach laboratoryjnych mogące wskazywać na zapalenie wątroby w przebiegu tej choroby. Zwrócono uwagę na celowość uwzględniania w diagnostyce różnicowej stanów chorobowych charakteryzujących się podwyższeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, także boreliozy z Lyme.

SŁOWA KLUCZOWE: borelioza z Lyme, wątroba.

ABSTRACT

Lyme borreliosis is the most common tick-borne disease in the world, in Poland, either. In the course of this disease the involvement of many organs and systems may occur, among others – also a liver. In the study, on the base of literature review, possible pathogenetic mechanisms of liver injury, caused by *Borrelia burgdorferi*, are described. There also presented clinical picture and laboratory tests abnormalities suggesting hepatitis in the course of Lyme borreliosis. Attention is paid to propriety of also this spirochetes infection including into differential diagnostics of hypertransaminasemia.

KEY WORDS: Lyme borreliosis, liver.

Borelioza z Lyme (choroba z Lyme) uznawana jest za najczęstszą chorobę odkleszczową na świecie. Od kilku lat obserwuje się wzrastającą liczbę rozpoznanych tej krętkowicy, także w Polsce. Borelioza jest przewlekłym, wieloukładowym i wielopostaciowym schorzeniem wywoływanym przez spiralne bakterie Gram-ujemne – krętki *Borrelia burgdorferi*. Proces chorobowy może obejmować szereg narządów i układów, szczególnie skórę, układ nerwowy (ośrodkowy i obwodowy), układ kostno-stawowy i układ krążenia (mięsień sercowy). W przebiegu boreliozy z Lyme wyróżnia się trzy stadia choroby: wczesne zlokalizowane, wczesne rozsiane i późne [1–5].

W częściowo poznanych mechanizmach patogenetycznych boreliozy z Lyme uwzględnia się oddziaływanie związane zarówno z samym czynnikiem etiologicznym, jak i wektorem zakażenia oraz zaburzenia immunologiczne w zakażonym organizmie, będące wynikiem inwazji

patogenu. Bakterie *B. burgdorferi* wykazują zmienność morfologiczną w zależności od środowiska ze zdolnością do wytwarzania form L i tzw. *blebs* oraz zmiany ekspresji antygenów powierzchniowych. Umożliwia to przetrwanie w niekorzystnych warunkach, uniknięcie rozpoznania immunologicznego oraz może tłumaczyć występowanie nawrotów choroby i wytwarzanie oporności na niektóre antybiotyki. Ślina kleszcza zawiera pewne składniki, które powodują miejscowe zmniejszenie nasilenia reakcji zapalnej, zmniejszenie wytwarzania interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) przez makrofagi, interleukiny 2 (IL-2) i interferonu γ (IFN- γ) przez limfocyty oraz obniżenie zdolności prezentowania antygeny, zmniejszenie cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T i początkowej produkcji immunoglobulin. Stwierdzono, że krętki *Borrelia* wykorzystują fibrocyty i limfocyty B do ukrycia się przed atakiem układu

immunologicznego. Komórki śródbłonna naczyniowego umożliwiają bakteriom przenikanie (transcytozę), co pozwala na ich lokalizację w różnych tkankach i narządach chorego, tym samym zjawisko to aktywnie przyczynia się do postępu choroby. Ważną rolę odgrywa również zwiększona ekspresja cząsteczek adhezyjnych, nasilająca migrację neutrofilów i limfocytów T.

W przebiegu boreliozy z Lyme występują zaburzenia odporności komórkowej i zmniejszona zdolność do fagocytozy, co może sprzyjać przewlekaniu się procesu chorobowego. Bardzo istotne znaczenie w patogenie tej choroby ma udział makrofagów, limfocytów CD4 z subpopulacją Th1 warunkującą przewagę odpowiedzi komórkowej i cytotoksycznych limfocytów CD8 oraz wytwarzanie cytokin. Wykazano ponadto, że ściana komórkowa *B. burgdorferi* zawiera niebiałkowy kwas tłuszczowy i cząsteczki węglowodorów, które cechowały się aktywnością biologiczną podobną do lipopolisacharydu (LPS). Substancje te indukowały produkcję m.in. IL-1 przez ludzkie makrofagi w hodowlach komórkowych *in vitro*. W badaniach części autorów stwierdzono, że niektóre białka flagelli *B. burgdorferi* cechuje pewne podobieństwo do tkanek i komórek gospodarza, w tym hepatocytów. Wytworzona tym samym mimikra molekularna może prowadzić do rozwoju miejscowej odpowiedzi immunologicznej. W ostatnich latach zwraca się uwagę na wysoce prawdopodobny udział reakcji o charakterze autoimmunologicznym w patogenie boreliozy z Lyme, które mogą odpowiadać za utrzymywanie się procesu chorobowego, nawet po eradykacji zakażenia [6–14].

Na szczególną uwagę, ze względu na różnorodne manifestacje kliniczne, zasługuje stadium wczesne rozsiane boreliozy. Jest ono wynikiem rozsiania krętków *Borrelia* poprzez krew i chłonkę oraz nerwy do różnych tkanek i narządów, co daje różnorodny obraz kliniczny choroby w zależności od lokalizacji procesu chorobowego. Objawy kliniczne boreliozy w tym stadium pojawiają się zwykle od kilku tygodni do roku od zakażenia. Obserwuje się zmiany skórne, najczęściej w postaci mnogiego rumienia wędrującego, przelotnych pokrzywek lub rozlanego rumienia. Nierzadko zmianom tym mogą towarzyszyć następujące objawy ogólnoustrojowe: złe samopoczucie, stany podgorączkowe lub gorączka, uczucie zmęczenia, bóle głowy i miejscowa limfadenopatia. W tym stadium boreliozy występują także wędrujące bóle stawowe, bóle ścięgien, bóle mięśniowe, objawy zapalenia mięśni (*myositis*), zapalenia kostno-mięśniowe (*osteomyositis*), zapalenia tkanki podskórnej i zapalenia powięzi.

W wyniku zajęcia układu nerwowego może dochodzić do rozwoju zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nerwów czaszkowych, szczególnie

nerwu twarzowego (VII), ruchowego lub czuciowego zapalenia korzonków nerwowych, dyskretnego zapalenia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego, *mononeuritis multiplex*, objawów płasawicy lub ataksji mózdkowej. U niektórych chorych obserwuje się ponadto miejscową lub uogólnioną limfadenopatię, splenomegalię, zaburzenia rytmu serca w postaci bloków przedsionkowo-komorowych różnego stopnia, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenie wsierdzia, sierdzia i osierdzia (*pancarditis*). W obrębie narządu wzroku może pojawić się zapalenie spojówek, tęczówki, naczyńiówki, krwotoki lub odwarstwienia siatkówki, zapalenie wszystkich tkanek i struktur oka (*panophthalmitis*). U części chorych obserwuje się łagodne zapalenie wątroby, uszkodzenie nerek objawiające się krwinkomocem lub białkomoczem oraz zapalenie jąder [1–3].

Wątroba odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz bierze udział w większości procesów zachodzących w organizmie człowieka. Z tych względów cechy uszkodzenia wątroby mogą występować w przebiegu większości chorób, w tym chorób o etiologii bakteryjnej. Najczęściej zajęcie tego narządu objawia się wzrostem aktywności aminotransferaz [alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST)], rzadziej żółtaczką lub hiperbilirubinemią stwierdzaną w badaniach dodatkowych. Uszkodzenie wątroby może być wynikiem zarówno bezpośredniego działania patogenu, jak i wytwarzanych przez niego egzogen- lub endotoksyn. Czynniki wpływającymi na uszkodzenie tego narządu mogą być także odpowiedź immunologiczna organizmu na zakażenie i rozwijająca się uogólniona reakcja zapalna. Na funkcję wątroby mają też wpływ inne czynniki, takie jak zaburzenia krążenia systemowego, niedotlenienie, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej, związane z ciężkim przebiegiem zakażenia ogólnoustrojowego. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że wiele leków przeciwdrobnoustrojowych może mieć działanie hepatotoksyczne [15, 16].

Do parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających stan czynnościowy wątroby należą m.in. aktywność ALT i AST. Aminotransferaza alaninowa jest enzymem wewnątrzkomórkowym. Największe stężenia ALT występują w wątrobie, mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym i nerkach. Stwierdzenie podwyższonej aktywności ALT w osoczu świadczy raczej o uszkodzeniu komórek niż zaburzeniu funkcji narządu. Największy wzrost aktywności tego enzymu (400–4000 U/l) występuje w wirusowych zapaleniach wątroby, toksycznych uszkodzeniach wątroby, zespole zmiężdżenia, hipoksji oraz niewydolności krążenia. Do stanów chorobowych związanych ze wzrostem aktywności ALT w osoczu (200–400 U/l) należą m.in.: cholestazy wątrobowe, marskość wątroby, zawał serca,

mononukleozą zakaźną, pierwotny niedobór karnityny, leczenie dużymi dawkami salicylanów, przewlekła terapia fibratami, przewlekłe leczenie pochodnymi sulfonilomocznika I generacji (np. diabetolem). Aminotransferaza asparaginianowa jest również enzymem wewnątrzkomórkowym. Największe stężenia tego enzymu stwierdza się w mięśniu sercowym, wątrobie, mięśniach szkieletowych, nerkach i erytrocytach. Podwyższone aktywności AST w osoczu, podobnie jak ALT, wskazują raczej na uszkodzenie komórek narządu niż na zaburzenia jego funkcji. Najwyższy wzrost stężenia AST w osoczu (400–4000 U/l) obserwuje się w zawale mięśnia sercowego, ostrym reumatoidalnym zapaleniu mięśnia sercowego, po zabiegach kardiocirurgicznych, angiokardiografii (katetyzacji naczyń i serca), intensywnym masażu serca, w wirusowym zapaleniu wątroby, toksycznym uszkodzeniu wątroby, nowotworach tego narządu, białaczkach i chłoniakach oraz zapaleniach dróg żółciowych. Umiarkowane podwyższenie aktywności AST (40–200 U/l) może występować w mononukleozie zakaźnej, stanach upojenia alkoholowego, hemolizie, innych chorobach wątroby, zapaleniu trzustki oraz jako stan fizjologiczny u noworodków [17].

We wczesnym rozsianym stadium boreliozy w wyniku rozsiewu krętków poprzez krew może dochodzić do zajęcia także wątroby. Uszkodzenie hepatocytów w tym stadium choroby może być wynikiem bezpośredniej inwazji wątroby przez krętki *B. burgdorferi* lub spowodowane systemową lub miejscową odpowiedzią immunologiczną chorego zainicjowaną zakażeniem krętkiem. Cytokiny prozapalne produkowane w odpowiedzi na zakażenie krętkiem *Borrelia* odpowiadają za uszkodzenie hepatocytów, którego przejawem będzie m.in. zwiększona aktywność enzymów wątrobowych – ALT i AST [1, 4, 11, 14].

Badania doświadczalne potwierdziły możliwość inwazji krętka *B. burgdorferi* do różnych narządów zwierząt, w tym serca i wątroby [18–20].

Nieprawidłowe, podwyższone aktywności enzymów wątrobowych mogą występować dość często w przebiegu różnych chorób, nie tylko zakażenia wirusami pierwotnie lub wtórnie hepatotropowymi. Stosunkowo niedawno zwrócono uwagę, że jedną z przyczyn wzrostu aktywności aminotransferaz mogą być choroby odkleszczowe, w tym borelioza z Lyme.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Steere'a i wsp. wykazały występowanie objawów łagodnego zapalenia wątroby u 10% chorych z obecnym rumieniem wędrującym [21]. W badaniu przedmiotowym u części tych chorych stwierdzono przemijającą hepatomegalię. W badaniach laboratoryjnych obserwowano miernie podwyższone aktywności ALT i AST w surowicy. Wyniki badań czynnościowych wątroby ulegały

normalizacji po kilku tygodniach antybiotykoterapii rutynowo stosowanej w boreliozie z Lyme [22].

Podobne nieprawidłowości aktywności aminotransferaz w przebiegu boreliozy, zarówno u dorosłych, jak i dzieci, opisywali także inni autorzy [22–24]. Kazakoff i wsp. wykazali, że u ok. 27% chorych z rozpoznaniem wczesnej rozsianej boreliozy z Lyme występowały nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. Najczęściej były to podwyższone aktywności ALT, AST i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP). Autorzy ci uważają nawet, że subkliniczne zapalenie wątroby można uznać za typowe zjawisko występujące we wczesnej boreliozie rozsianej z Lyme [25].

Interesujące doniesienie przedstawili Benedix i wsp. Dotyczyło ono chorego z rozpoznaniem wczesnej rozsianej boreliozy z Lyme, będącej wynikiem zakażenia *B. afzelii*. U pacjenta stwierdzono podwyższone aktywności ALT i GGTP. Dodatkowymi obciążeniami był alkoholizm i zespół metaboliczny. W wyniku leczenia doksycykliną nastąpiła normalizacja parametrów wątrobowych. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, wyników przeprowadzonych badań laboratoryjnych (m.in. badania biopsji skóry z granicy rumienia wędrującego metodą PCR i badań serologicznych w kierunku zakażenia krętkiem *Borrelia*, wirusami zapalenia wątroby typu B, C i A) oraz przebiegu choroby ustalono rozpoznanie subklinicznego zapalenia wątroby w przebiegu boreliozy z Lyme [26].

Fathi i wsp. opisali chorego, u którego objawy zapalenia wątroby poprzedziły postawienie diagnozy wczesnej rozsianej boreliozy z Lyme. Przyczyną hospitalizacji były podwyższone aktywności aminotransferaz. Badania diagnostyczne wykluczyły zapalenie wątroby o etiologii wirusowej, a wystąpienie zmian skórnych o charakterze mnogich rumieni spowodowało wykonanie badań serologicznych w kierunku zakażenia krętkiem *B. burgdorferi*. Na podstawie wyników tych badań ustalono powyższe rozpoznanie [27].

Przypadek zapalenia wątroby, które wystąpiło w późnym stadium boreliozy, zaprezentowali Goellner i wsp. Jest ono szczególnie interesujące, gdyż większość autorów wiąże subkliniczne zapalenie wątroby z wczesnym rozsianym stadium boreliozy z Lyme. W opisywanym przypadku nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby pojawiły się u chorego w późniejszym okresie zakażenia *B. burgdorferi*. Wykonano badanie histopatologiczne wycinka (biopsji) wątroby, w którym stwierdzano m.in. mieszaną nacieki zapalny w zatokach wątrobowych oraz obecność bakterii *Borrelia* w zatokach i miąższu wątroby. Na podstawie przeprowadzonych badań wykluczono inne przyczyny zapalenia wątroby. Niestety autorzy nie potrafili zróznicować, czy nastąpił nawrót choroby, czy też mogło to być kolejne zakażenie krętkiem *Borrelia* [28].

Nieliczne badania histopatologiczne biopsatów wątroby u chorych we wczesnym rozsianym stadium boreliozy z Lyme również wykazywały obecność krętków w zatokach wątrobowych i mięszu tego narządu. Opisano mieszaną nacieki zapalny w zatokach wątrobowych, a także hiperplazję komórek Browicza-Kupffera, stłuszczenie mikropęcherzykowe i zwyrodnienie balonowe hepatocytów [29, 30].

U chorych z boreliozą z Lyme dość często obserwuje się objawy związane z przewodem pokarmowym i wątrobą. W większości przypadków występują one raczej u chorych z wczesną rozsianą postacią tej choroby niż u chorych z wczesną zlokalizowaną postacią boreliozy. Pacjenci najczęściej skarżą się na bóle brzucha, brak apetytu, nudności i wymioty. W badaniu przedmiotowym obserwuje się w wielu przypadkach hepatomegalię. Jednocześnie u chorych z objawami dyspeptycznymi lub bez nich stwierdza się w badaniach laboratoryjnych miernie podwyższone aktywności ALT i AST, rzadziej GGTP w surowicy, co może świadczyć o łagodnym zapaleniu wątroby. Wszystkie objawy dyspeptyczne zgłaszane przez chorych były krótkotrwałe, a nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ulegały normalizacji w trakcie antybiotykoterapii stosowanej rutynowo w leczeniu boreliozy z Lyme; zwykle po 2–3 tygodniach terapii. W żadnym przypadku nie obserwowano przewlekania się zapalenia wątroby i przejścia w stan przewlekłego uszkodzenia tego narządu [31, 32].

Według części autorów podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy w przebiegu boreliozy może być wynikiem zapalenia mięśni (*myositis*), a nie uszkodzenia wątroby. *Myositis* występuje w stadium wczesnym rozsianym tej choroby. W ustaleniu przyczyny odchyłań stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych przydatne jest oznaczanie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK), która jest enzymem związanym z mięśniami [32, 33].

Przedstawione wyniki badań wskazują na celowość uwzględniania w diagnostyce różnicowej podwyższonych aktywności aminotransferaz w surowicy, także w przebiegu boreliozy z Lyme. W takich przypadkach należy, oprócz rutynowo wykonywanych badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusami pierwotnie i wtórnie hepatotropowymi, wykonać także badania serologiczne w kierunku zakażenia krętkiem *B. burgdorferi*. U chorych, u których ustalono rozpoznanie boreliozy z Lyme, powinno się również oznaczać aktywność tzw. enzymów wątrobowych. Pozwoli to na rozpoznanie ewentualnej choroby wątroby współistniejącej z boreliozą. O związku podwyższonych aktywności aminotransferaz z boreliozą z Lyme świadczy normalizacja tych parametrów w trakcie antybiotykoterapii.

Utrzymywanie się nieprawidłowości będzie wymagało dalszej poszerzonej diagnostyki hepatologicznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. Lyme borreliosis. In: Tick-Borne Diseases of Humans. Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE, ASM Press, Washington 2005; 176-206.
2. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis; clinical practice guidelines by the Infectious Diseases of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
3. Muray TS, Shapiro ED. Lyme disease. Clin Lab Med 2010; 30: 311-28.
4. Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. Lancet 2012; 379: 461-73.
5. Shapiro ED. Lyme disease. N Engl J Med 2014; 370: 1724-31.
6. Habicht GS, Beck G, Benach JL, et al. Lyme disease spirochetes induce human and murine interleukin-1 production. J Immunol 1985; 134: 3147-54.
7. Comstock LE, Thomas DD. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 1989; 57: 1626-8.
8. Aberer E, Brunner G, Suchanek G, et al. Molecular mimicry and Lyme borreliosis; a shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue. Ann Neurol 1989; 26: 732-7.
9. Eiffert H, Latter H, Jarecki-Khan K, et al. Identification of an immunoreactive non-proteinaceous component in *Borrelia burgdorferi*. Med Microbiol Immunol 1991; 180: 229-37.
10. Cinco M, Banfi E, Balanzin D, et al. Evidence for (lipo)oligosaccharides in *Borrelia burgdorferi* and their serological specificity. FEMS Microbiol Immunol 1991; 76: 33-8.
11. Zajkowska JM, Hermanowska-Szapkowicz T. Nowe aspekty patogenetyczne boreliozy z Lyme. Przegl Epidemiol 2002; 56 (Supl. 1): 57-67.
12. Hermanowska-Szapkowicz T, Zajkowska JM, Pancewicz SA i wsp. Problemy patogenetyczno-kliniczne boreliozy z Lyme. Neurol Neurochir Pol 2003; 53 (Supl. 2): 29-38.
13. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 598-614.
14. Kean IR, Irvine KL. Lyme disease: aetiopathogenesis, factors for disease development and control. Inflammopharmacol 2013; 21: 101-11.
15. Sikuler E, Guetta V, Keynan A, et al. Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia. Arch Intern Med 1989; 149: 2246-8.
16. Szymczak A. Choroby wątroby o etiologii bakteryjnej. W: Zakaźne choroby wątroby i dróg żółciowych. Simon K (red.). Termedia, Poznań 2015; 83-97.
17. Jakubowski Z, Kabata J, Kalinowski L i wsp. Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. Wartości referencyjne i interpretacje. Wyd. MAKMED, Gdańsk 1993; 8-11.
18. Schaible UE, Gay S, Musseteau C, et al. Lyme borreliosis in the severe combined immunodeficiency (scid) mouse manifests predominantly in the joints, heart and liver. Am J Pathol 1990; 137: 811-20.
19. Moody KD, Barthold SW, Terwilliger GA, et al. Experimental chronic Lyme borreliosis in Lewis rats. Am J Trop Med Hyg 1990; 42: 165-74.

20. Goodman JL, Jurlovich P, Kadner C, et al. Persistent cardiac and urinary tract infection with *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected Syrian hamster. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 894-6.
21. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76-83.
22. Chavanet P, Pillon D, Lancon JP, et al. Granulomatous hepatitis associated with Lyme disease. *Lancet* 1987; 2: 623-4.
23. Edwards KS, Kanengiser S, Li KP. Lyme disease presenting as hepatitis and jaundice in a child. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 592-3.
24. Sinusas K, Kazakoff MA, Macchia C. Hepatitis associated with Lyme disease. *JABFP* 1992; 5: 635-7.
25. Kazakoff MA, Sinusas K, Macchia C. Liver function test abnormalities in early Lyme disease. *Arch Fam Med* 1993; 2: 409-13.
26. Benedix F, Weide B, Broekaert S, et al. Early disseminated Borreliosis with multiple erythema migrans and elevated liver enzymes: case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 418-21.
27. Fathi R, Wel-ting Huang W, Brown K. Disseminated Lyme borreliosis presented by hepatitis in an African American male. *Dermatol Online J* 2012, <http://escholarship.org/uc/item/9d7813rh>
28. Goellner MH, Ager WA, Burger JH, et al. Hepatitis due to recurrent Lyme disease. *Ann Intern Med* 1989; 108: 707-8.
29. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 65-79.
30. Szymczak A. Diagnostyka chorób wątroby o etiologii bakteryjnej. W: Diagnostyka chorób wątroby. Simon K (red.). Termedia, Poznań 2012; 227-36.
31. Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G, et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology* 1996; 23: 1412-7.
32. Zaidi SA, Singer C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1206-12.
33. Holfgott SM, Karlson E, Beckman E. Misinterpretation of serum transaminase elevation in „occult“ myositis. *Am J Med* 1993; 95: 447-9.

PRACA POGLĄDOWA

Powikłania hepatologiczne wrodzonej i nabytej cytomegalii u dzieci

Liver complications in congenital and acquired cytomegalovirus infections in children

Anna Pniewska, Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk,
Beata Smok, Małgorzata Pawłowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego,
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Anna Pniewska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel. +48 52 32 55 616, e-mail: an.pn1@wp.pl

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) jest szeroko rozpowszechnione na świecie i może dotyczyć pacjentów w każdej grupie wiekowej. U większości immunokompetentnych osób infekcja cytomegalowirusowa przebiega łagodnie, często bezobjawowo, w niewielkim odsetku w postaci mononukleozy cytomegalowirusowej. Ciężkie, często uogólnione zakażenie można stwierdzić u noworodków z cytomegalią wrodzoną, a także u osób z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) oraz deficytami immunologicznymi o innej etiologii, również jatrogennymi, zwłaszcza po przeszczepach narządowych. Jednym z narządów obejmowanych procesem zapalnym jest wątroba. W większości przypadków infekcji cytomegalowirusowej stwierdza się łagodne zapalenie wątroby, zwykle samoograniczające się. Grupą ryzyka ciężkich powikłań hepatologicznych są noworodki z cytomegalią wrodzoną oraz pacjenci obciążeni inną patologią wątroby lub zaburzeniami odporności o różnej etiologii. W pracy przedstawiono powikłania hepatologiczne wrodzonej i nabytej cytomegalii u dzieci, z uwzględnieniem pacjentów z grup ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia.

SŁOWA KLUCZOWE: infekcja cytomegalowirusowa, zapalenie wątroby, cytomegalia wrodzona.

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is widespread all over the world, may affect patients at any age. In the majority of immunocompetent individuals cytomegalovirus infection is mild, often asymptomatic, in a small percentage of patients as cytomegalovirus mononucleosis. Severe, often generalized infection may occur in newborns with congenital cytomegaly, as well as in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and immune deficits of another etiology, also iatrogenic, particularly after organ transplants. Liver is one of the organs damaged by inflammation. In most cases, cytomegalovirus infection indicates mild hepatitis, usually spontaneously regressing. Risk group for severe hepatic complications are newborns with congenital cytomegaly and patients with another pathology of the liver or immune disorders of varying etiology. The paper presents hepatic complications occurring in the course of congenital and acquired cytomegalovirus infection in children, including patients at risk of severe course of the disease.

KEY WORDS: cytomegalovirus infection, hepatitis, congenital cytomegaly.

WSTĘP

Wirus cytomegalii (CMV), należący do podrodziny β -*Herpesviridae*, jest jednym z wirusów najbardziej rozpowszechnionych w środowisku. Obecność przeciwciał anty-CMV stwierdza się u połowy mieszkańców krajów rozwiniętych i nawet 90% populacji krajów rozwijających się. Do zakażeń może dochodzić drogą kropelkową, wertykalną, poprzez kontakty bezpośrednie, płciowe, przetaczanie krwi i preparatów krwiopochodnych oraz przeszczepy narządów. Zakażenie może

dotyczyć komórek całego organizmu, m.in. nabłonka ślinianek, oskrzeli, przewodu pokarmowego, wątroby, nadnerczy, kanalików nerkowych, mięśnia sercowego, leukocytów, a także mózgu, siatkówki i naczyńówki oka. Cechą zakażonych komórek jest obecność wtrętów w jądrze i cytoplazmie, szczególnie charakterystyczny obraz występuje w przypadku megakariocytów (tzw. sówie oczy). Nacieki zapalne w tkance mózgowej mogą ponadto prowadzić do wystąpienia zwapnień. Cytomegalowirus może powodować uszkodzenie za-

infekowanych tkanek bezpośrednio, jak również poprzez inicjowanie procesów immunologicznych.

Większość zakażeń CMV przebiega bezobjawowo lub z niewielkim nasileniem objawów, z tendencją do samoistnego ograniczania się. Po przebyciu zakażenia wirus pozostaje w organizmie w formie latentnej. Podstawową rolę w ograniczaniu zakażenia odgrywa odporność komórkowa, zdecydowanie mniejszą humoralna. Problem stanowią zakażenia wrodzone oraz zakażenia pierwotne i reaktywacja zakażeń latentnych u pacjentów z immunosupresją.

W naszej pracy przedstawione są hepatologiczne powikłania zakażenia CMV u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby cytomegalowirusowej, czyli dzieci z cytomegalią wrodzoną oraz obarczonych zaburzeniami odporności, zwłaszcza wynikającymi z leczenia immunosupresyjnego po przeszczepach narządowych.

POWIKŁANIA HEPATOLOGICZNE CYTOMEGALII WRODZONEJ

Wirus CMV jest jednym z najczęściej stwierdzanych czynników etiologicznych zakażeń wrodzonych, dotyczy 1–2% żywo urodzonych noworodków. Ryzyko zakażenia płodu wynosi nawet do 50% w przypadku pierwotnej infekcji u kobiety ciężarnej i ok. 1%, jeżeli choroba cytomegalowirusowa jest efektem reaktywacji latentnego zakażenia. U większości noworodków przebieg choroby jest bezobjawowy, u 5–15% stwierdza się objawy zakażenia CMV przy urodzeniu, natomiast u kolejnych 5–15% w wieku przedszkolnym lub szkolnym.

Do objawów uogólnionej choroby cytomegalowirusowej noworodków należą m.in. hipotrofia, zapalenie płuc, mózgu, siatkówki i naczyńówki oka, uszkodzenie słuchu, małogłowie, rzadziej wodogłowie, torbiele i zwądnienia okołokomorowe oraz zaburzenia hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości. Do odległych następstw zakażenia zalicza się natomiast postępujące uszkodzenie słuchu, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, mózgowe porażenie dziecięce, padaczkę, zaburzenia emocjonalne oraz zaburzenia mowy.

Wśród powikłań hepatologicznych związanych z wrodzonym zakażeniem CMV wymienia się hepatosplenomegalię, noworodkowe zapalenie wątroby, cholestazę noworodkową i niemowlęcą oraz hipoplazję wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Dyskusyjny pozostaje udział tego zakażenia w rozwoju atrezji zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (*biliary atresia* – BA).

Do najczęściej stwierdzanych objawów klinicznych cytomegalii wrodzonej należą hepatospleno-

megalia i żółtaczka. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej (ALP), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), hiperbilirubinemię ze zwiększonym stężeniem bilirubiny związanej, hipoalbuminemię, rzadziej zaburzenia w układzie krzepnięcia. Obraz ultrasonografii (USG) jest niecharakterystyczny, poza powiększeniem wątroby może nie wykazywać innych zmian. W badaniu histopatologicznym biopsji wątroby charakterystyczne jest natomiast występowanie nacieków olbrzymiokomórkowych (*giant cell hepatitis*), zastoju żółci i martwicy hepatocytów, w części przypadków z towarzyszącym włóknieniem, może być również widoczna duktopenia.

Od wielu lat rozważany jest udział zakażenia CMV w etiopatogenezie atrezji dróg żółciowych. Xu i wsp. wykazali obecność CMV DNA u 60% pacjentów diagnozowanych z powodu atrezji dróg żółciowych [1]. Brindley i wsp. stwierdzili obecność wątrobowej odpowiedzi T-komórkowej przeciwko CMV u 56% pacjentów z BA [2]. W innych badaniach wykazano wyższą częstość występowania CMV IgM u matek dzieci z BA, większą ilość depozytów immunoglobulin, niższą częstość ustępowania żółtaczki, wyższą częstość incydentów zapalenia dróg żółciowych oraz większe zaawansowanie stanu zapalnego i włóknienia u pacjentów z atrezią dróg żółciowych, u których potwierdzono jednocześnie zakażenie CMV, co dodatkowo sugeruje gorsze rokowanie tych pacjentów [3–5]. Szeroko badana jest rola czynników zapalnych w rozwoju BA, udział procesów autoimmunologicznych oraz zaburzeń odporności komórkowej i humoralnej. U pacjentów z atrezią dróg żółciowych stwierdzono między innymi znaczne deficyty ilościowe limfocytów T regulatorowych. Interesujący jest fakt, że deficyty te są bardziej nasilone u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem CMV, co może dodatkowo potwierdzać rolę zakażenia CMV w indukowaniu zaburzeń immunologicznych występujących u pacjentów z BA [6].

OBJAWY CYTOMEGALII NABYTEJ U DZIECI Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

Do zakażenia CMV może dochodzić w każdym wieku. Szczyty zachorowań występują u dzieci w wieku przedszkolnym oraz nastolatków i młodych dorosłych. Zakażenie nabyte u osób immunokompetentnych przebiega zwykle bezobjawowo, ze skąpyimi objawami lub w postaci tzw. mononukleozy cytomegalowirusowej, w przebiegu której występuje gorączka, objawy grypopodobne, osłabienie, powiększenie węzłów chłonnych oraz hepatosplenomegalia. Jednym z objawów nabytej cytomegalii może być zapalenie wątroby, przebiegające

zwykle łagodnie, najczęściej z umiarkowanym zwiększeniem aktywności ALT i ALP, rzadziej z hiperbilirubinemią. Obraz ultrasonograficzny jest niecharakterystyczny. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwykle ogniskowe nacieki zapalne o różnym nasileniu, może być obecna martwica hepatocytów, cechy cholestazy wewnątrzwątrobowej, transformacja olbrzymio-komórkowa oraz zmiany regeneracyjne.

ZAKAŻENIE CYTOMEGALOWIRUSEM U DZIECI Z NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI LUB INNYMI JEDNOSTKAMI CHOROBOWYMI

Nietypowy lub niezwykle ciężki, nawet śmiertelny, przebieg choroby cytomegalowirusowej może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami odporności, zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi, w tym jatrogennymi, będącymi następstwem stosowania leków immunosupresyjnych.

U chorych z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS) ciężki przebieg infekcji cytomegalowirusowej występuje zwykle przy reaktywacji zakażenia latentnego, towarzyszącej zmniejszeniu liczby limfocytów CD4 poniżej 50 komórek/ μ l. Można wówczas obserwować objawy ze strony narządu wzroku (zapalenie siatkówki), układu nerwowego (polineuropatia, rzadziej zapalenie mózgu), przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, jelit, trzustki). Zakażenie CMV, podobnie jak *Cryptosporidium*, może prowadzić do wystąpienia cholangiopatii w przebiegu AIDS. W obrazie klinicznym obserwuje się wówczas ból w okolicy prawego podżebrza, żółtaczkę i gorączkę, w badaniach obrazowych – cechy zwężenia brodawki Vatera, poszerzenia zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i odcinkowego zwężenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w badaniach laboratoryjnych – hiperbilirubinemię i zwykle znacznie zwiększoną aktywność ALP i GGTP.

Zapalenie wątroby o etiologii CMV może mieć cięższy przebieg również u pacjentów z towarzyszącym zakażeniem innym wirusem pierwotnie lub wtórnie hepatotropowym (HAV, HCV, HBV, EBV), tokso-plazmozą, chorobami genetycznie uwarunkowanymi prowadzącymi do uszkodzenia wątroby, np. niedoborem α_1 -antytrypsyny (α 1AT), chorobą Wilsona, mukowiscydozą, chorobą Bylera lub zespołem Alagille'a, a także zaburzeniami czynności tarczycy i chorobami układu krążenia.

Potoćnik i wsp. oraz Arias i wsp. opisali przypadki niezwykle ciężkiego przebiegu zakażenia CMV u dzieci ze współistniejącym niedoborem α 1AT [7, 8]. Niedobór α 1AT należy do najczęstszych genetycznie uwarunkowanych przyczyn uszkodzenia wątroby u dzieci.

Znanych jest ponad 150 wariantów genu α 1AT, determinujących stopień upośledzenia jej aktywności. Mutacja genetyczna powoduje wytwarzanie nieprawidłowego białka, które odkładając się w wątrobie, prowadzi do jej uszkodzenia. Przebieg może być różny, nawet skąpoobjawowy, lecz u części pacjentów już w okresie niemowlęcym może rozwijać się zapalenie wątroby, a nawet ciężka cholestaza, prowadząca do marskości wątroby. Stężenie α 1AT może być modyfikowane przez wiele czynników, przede wszystkim zapalnych, w związku z tym na przebieg kliniczny choroby istotny wpływ mogą mieć czynniki środowiskowe, w tym narażenie na dym tytoniowy i zanieczyszczenie środowiska, oraz czynniki infekcyjne, zwłaszcza wirusowe, w tym choroba cytomegalowirusowa. Zakażenie CMV należy do najczęstszych infekcji wrodzonych i nabytych u niemowląt, natomiast niedobór α 1AT – do najczęstszych chorób genetycznie uwarunkowanych, w związku z tym prawdopodobieństwo jednoczesnego wystąpienia obu jednostek chorobowych jest wysokie. Wrodzone lub nabyte zakażenie CMV u dziecka z niedoborem α 1AT może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby już w okresie niemowlęcym.

ZAKAŻENIE CYTOMEGALOWIRUSEM U BIORCÓW PRZESZCZEPÓW WĄTROBY

Zakażenie cytomegalowirusem jest najczęstszym zakażeniem oportunistycznym i tym samym znaczącym problemem u biorców przeszczepu wątroby.

Rozwój choroby może być efektem transmisji wirusa z przeszczepionym narządem od seropozytywnego dawcy do seronegatywnego biorcy, infekcji pierwotnej lub reaktywacji zakażenia latentnego u biorcy, rzadziej transmisji wirusa z przetaczanym preparatem krwiopochodnym. Ryzyko rozwinięcia objawowej choroby cytomegalowirusowej u seronegatywnych biorców narządu pochodzącego od seropozytywnego dawcy jest bardzo wysokie, a przebieg zwykle bardzo ciężki.

Zakażenie CMV stwierdza się zwykle w ciągu pierwszych miesięcy po transplantacji. Największe nasilenie zmian w przebiegu potransplantacyjnej choroby cytomegalowirusowej obserwuje się w narządzie przeszczepionym, w związku z tym biorcy przeszczepów wątroby są szczególnie narażeni na wystąpienie cytomegalowirusowego zapalenia wątroby i zapalenia dróg żółciowych. Ponadto zakażenie CMV prowadzi do wystąpienia zaburzeń odporności wynikających z neutropenii oraz zaburzeń odpowiedzi komórkowej. Efektem może być zwiększenie częstości i ciężkości zakażeń oportunistycznych, potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (*post-transplant lymphoproliferative disorder* – PTLN), a także skrócenie czasu przeżycia przeszczepionego narządu i jego biorcy. W ba-

daniu Shoji i wsp. obecność wirerii CMV w chwili wykonywania przeszczepu wątroby była niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia posocznicy w okresie potransplantacyjnym [9].

Zakażenie CMV jest ponadto brane pod uwagę jako jeden z czynników etiologicznych prowadzących do wystąpienia cholangiopatii niedokrwiennej (*ischemic cholangiopathy* – IC) u biorców przeszczepów wątroby [10]. Powikłania ze strony dróg żółciowych mogą dotyczyć nawet 30% pacjentów. Poprzeszczepowe zwężenia dróg żółciowych mogą występować w okolicy ich zespoleń (*anastomosis strictures* – AS), jak również w innych odcinkach dróg żółciowych, zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzwątrobowych (*non-anastomosis strictures* – NAS). Do ich wystąpienia mogą się przyczynić zmiany zakrzepowe, zwężenia w miejscu zespolenia lub cholangiopatia niedokrwien- na. Patogeneza IC nie jest znana. Może ona być wtórna do uszkodzenia małych naczyń krwionośnych w wyniku przedłużonego czasu trwania zimnego i ciepłego niedokrwienia, pochodzenia narządu od zmarłego dawcy lub stosowania dopaminy. Może być również efektem reakcji immunologicznych, prowadzących do niedokrwienia nabłonka dróg żółciowych, np. przy niezgodności w układzie grupowym krwi AB0, przewlekłym odrzucaniu przeszczepu, nawrocie PSC w narządzie przeszczepionym lub zakażeniu CMV. Reakcje immunologiczne obejmują zwykle małe, obwodowe drogi żółciowe. Zakażenie CMV może powodować uszkodzenie drobnych dróg żółciowych zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, poprzez uszkodzenie komórek endotelium spłotów tętniczych zaopatrujących drogi żółciowe, co prowadzi do tworzenia mikrozakrzepów, wtórnego niedokrwienia nabłonka dróg żółciowych i rozwoju IC.

Większość przypadków IC występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po wykonaniu przeszczepu wątroby. Cholangiopatia niedokrwien- na w początkowym okresie może przebiegać bezobjawowo. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększoną aktywność ALP i GGTP. W dalszym przebiegu obserwuje się

zwykle postępującą cholestazę i nawracające zapalenia dróg żółciowych, w obrazie klinicznym – żółtaczkę, świąd skóry, objawy niewydolności wątroby. Rozpoznanie IC można ustalić na podstawie nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby, zobrażenia rozszaniach zwężeń dróg żółciowych w cholangiografii MRI, cholangiografii przezskórnej lub endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW). Badanie histopatologiczne biopsatów wątroby wykazuje w większości przypadków cechy niedokrwienia i zastoju żółci, w części również cechy odrzucania przeszczepu. Szacuje się, że pacjenci, u których okres poprzszczepowy powikłany jest wystąpieniem IC, ze względu na nawracające zapalenia dróg żółciowych mogą mieć nawet dwukrotnie dłuższe okresy hospitalizacji w porównaniu z pacjentami, których to powikłanie nie dotyczy [11].

U ponad 30% pediatrycznych biorców przeszczepu wątroby, u których nie stosowano profilaktyki, występuje choroba cytomegalowirusowa w okresie poprzszczepowym. Stosowanie profilaktyki zmniejsza ryzyko, lecz optymalna strategia postępowania nadal nie jest znana. Ryzyko rozwoju choroby cytomegalowirusowej u dzieci i u dorosłych biorców przeszczepu wątroby jest podobne, natomiast dzieci są bardziej narażone na pierwotne zakażenie CMV niż pacjenci dorośli ze względu na fakt, że w chwili wykonania przeszczepu większy odsetek dzieci jest seronegatywny.

Międzynarodowy zespół ekspertów Towarzystwa Transplantacyjnego opracował i opublikował wytyczne dotyczące diagnostyki, profilaktyki i leczenia zakażeń CMV u biorców przeszczepów narządowych, w których sugeruje, że w zapobieganiu infekcji skuteczna może być zarówno profilaktyka, jak i leczenie wyprzedzające, a także tzw. strategia hybrydowa (tab. 1) [12]. Profilaktyka może być uniwersalna lub wybiórcza. Profilaktyka uniwersalna polega na podawaniu leków przeciwwirusowych (gancyklowir, walgancyklowir) wszystkim biorcom przeszczepu narządu przez określony czas, natomiast profilaktyką ukierunkowaną obejmowani są pacjenci z wysokim ryzykiem rozwoju

TABELA 1. Propozycja profilaktyki zakażenia CMV u biorców przeszczepów wątroby (na podstawie rekomendacji Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacyjnego, 2013)

Status serologiczny	Ryzyko	Rekomendacje	Alternatywnie
D(-)/B(-)	niskie	monitorowanie objawów klinicznych	monitoring lub leczenie wyprzedzające
D(-)/B(+), D(+)/B(+)	pośrednie	terapia hybrydowa (gancyklowir <i>i.v.</i> przez 2 tygodnie, a następnie monitoring)	profilaktyka (gancyklowir <i>i.v.</i> lub walgancyklowir <i>p.o.</i> przez 3–4 miesiące) lub leczenie wyprzedzające
D(+)/B(-)	pośrednie do wysokiego	profilaktyka (gancyklowir <i>i.v.</i> /walgancyklowir <i>p.o.</i> przez 3–4 miesiące) lub terapia hybrydowa	leczenie wyprzedzające

D – dawca, B – biorca.

choroby cytomegalowirusowej. Leczenie wyprzedzające polega na regularnym monitorowaniu wirerii CMV przez minimum 4–6 miesięcy po przeszczepie narządu w celu wczesnego wykrycia replikacji wirusa i włączenia leczenia, optymalnie przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby. Strategia hybrydowa polega natomiast na stosowaniu profilaktyki antywirusowej zwykle przez 2 tygodnie, a następnie regularnym monitorowaniu wirerii CMV.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi obecnie brakuje jednoznacznych dowodów na skuteczność dodatkowego stosowania hiperimmunizowanej gammaglobuliny anty-CMV (CMVIG) w profilaktyce choroby cytomegalowirusowej u biorców przeszczepów wątroby.

Danziger-Isakov i Bucavalas dokonali analizy strategii zapobiegania zakażeniom CMV u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby, stosowanych w 29 ośrodkach transplantologicznych w Ameryce Północnej (USA i Kanada) [13]. Większość ośrodków (26/29) stosowała profilaktykę antywirusową, jeżeli dawca i/lub biorca był CMV-dodatni. Zwykle w początkowym okresie stosowano leczenie dożylną gancyklowirem, następnie kontynuowano doustnym walgancyklowirem, łączny okres stosowania profilaktyki wynosił od 80 do 200 dni. Pozostałe ośrodki stosowały terapię wyprzedzającą bądź hybrydową. Sześć ośrodków deklarowało dodatkowo stosowanie CMVIG u biorców z wysokim ryzykiem.

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU ZAKAŻENIA CYTOMEGALOWIRUSEM

Do uszkodzenia wątroby w przebiegu cytomegalii może dochodzić nie tylko w wyniku bezpośredniego działania wirusa. Należy również brać pod uwagę potencjalną hepatotoksyczność leków antywirusowych. Gancyklowir oraz walgancyklowir, stosowane w leczeniu zarówno wrodzonej, jak i nabytej cytomegalii, mają wiele działań niepożądanych, m.in. supresję szpiku kostnego, zaburzenia czynności nerek i wątroby. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego często występującymi powikłaniami (z częstością $\geq 1/100$, ale $< 1/10$ pacjentów) mogą być zwiększenie aktywności AST i ALP oraz zaburzenia funkcji wątroby, w tym ciężkie. Rzadziej występującym powikłaniem (z częstością poniżej $1/100$) jest zwiększenie aktywności ALT. Gwee i wsp. w metaanalizie określili częstość występowania hepatotoksyczności gancyklowiru u pacjentów leczonych z powodu wrodzonego zakażenia CMV na ok. 30%. Przebieg tych zaburzeń jest zwykle łagodny, z tendencją do samoistnego ustępowania [14].

PODSUMOWANIE

Powikłania hepatologiczne należą do najczęstszych objawów choroby cytomegalowirusowej, przy czym ich przebieg w większości zakażeń zarówno wrodzonych, jak i nabytych, jest zwykle łagodny, z tendencją do samoistnego ograniczania się. Poważne zaburzenia dotyczą pacjentów z uogólnionym wrodzonym zakażeniem CMV oraz osób z towarzyszącą inną chorobą wątroby lub deficytem odporności o różnej etiologii. Do grupy ryzyka najcięższego przebiegu zakażenia CMV należą dzieci z AIDS i po przeszczepie wątroby, u których szybka diagnostyka, ustalenie właściwego rozpoznania i natychmiastowe włączenie leczenia warunkują przeżycie pacjenta. Ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań można zmniejszyć poprzez stosowanie profilaktyki antywirusowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Xu Y, Yu J, Zhang R, et al. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 51: 109-13.
2. Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells. *Hepatology* 2012; 55: 1130-8.
3. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, et al. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 57-64.
4. Fischler B, Woxenius S, Nemeth A, et al. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 541-6.
5. Shen C, Zheng S, Wang W, et al. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. *World J Pediatr* 2008; 4: 123-6.
6. Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells. *Hepatology* 2012; 55: 1130-8.
7. Potočnjak I, Tešović G, Kuna AT, et al. Unusually difficult clinical presentation of an infant suffering from congenital Cytomegalovirus (CMV) infection combined with alpha 1-antitrypsin (A1AT) deficiency. *Biochem Med (Zagreb)* 2014; 24: 396-402.
8. Arias P, Kerner J, Christofferson M, et al. Misdiagnosis of alpha-1 antitrypsin phenotype in an infant with CMV infection and liver failure. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1710-3.
9. Shoji K, Funaki T, Kasahara M, et al. Risk factors for bloodstream infections after Living-donor Liver Transplantation in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1063-8.
10. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, et al. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6159-69.

11. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery* 2009; 146: 543-53.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.
13. Danziger-Isakov L, Bucavalas J. Current prevention strategies against cytomegalovirus in the studies in pediatric liver transplantation (SPLIT) centers. *Am J Transplant* 2014; 14: 1908-11.
14. Gwee A, Curtis N, Connell TG, et al. Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 115.

PRACA POGLĄDOWA

Alkoholowa choroba wątroby – diagnostyka i postępowanie

Alcoholic liver disease – diagnosis and management

Błażej Rozpłochowski, Arleta Kowala-Piaskowska,
Iwona Mozer-Lisewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Błażej Rozpłochowski, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szwalcarska 3, 61-285 Poznań, tel. 61 873 93 76, faks: 61 873 92 90,
e-mail: blazej.rozplochowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Alkohol stanowi najczęściej stosowany środek psychoaktywny, a alkoholizm jest jednym z ważniejszych problemów współczesnego świata o znaczeniu społecznym, ekonomicznym i zdrowotnym. Następstwem przewlekłego spożywania alkoholu są zmiany zarówno psychiczne, jak i somatyczne. Wątroba jest narządem najbardziej ekspozycyjonowanym na szkodliwe działanie alkoholu, które prowadzi do powstania alkoholowej choroby wątroby. Wśród manifestacji klinicznych wyróżnia się stłuszczenie, zapalenie, włóknienie oraz marskość. W postępowaniu klinicznym istotną rolę odgrywa abstynencja, wysokokaloryczna, wysokobiałkowa dieta, suplementacja witaminami i mikroelementami, a w alkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby podawanie prednizolonu lub pentoksyliny. Przeszczep wątroby stanowi dobre rozwiązanie, jednak z uwagi na wysokie ryzyko powrotu do nałogu i deficyt graftów nie jest powszechnie wykonywany.

SŁOWA KLUCZOWE: alkoholowa choroba wątroby, alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, włóknienie wątroby.

ABSTRACT

Alcohol is the most common psychoactive substance and alcoholism is the one of most important social, economic and health problems in the world. Long-term intake of alcohol leads to psychiatric and somatic disorders. Liver is the most exposed organ to alcohol. It leads to alcoholic liver disease. Consecutive stages of this disease are simple steatosis, alcoholic steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. The mainstay of therapy remains relentless abstinence from alcohol, the use of high-calorie and high-protein diet and nutritional supplementation. The application of corticosteroids or pentoxifylline should be considered in patients with severe steatohepatitis. Liver transplantation is a good option but because of high risk of recurrence and deficit of allografts the latter is not common.

KEY WORDS: alcoholic liver disease, alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis.

WSTĘP

Uszkodzenie wątroby spowodowane alkoholem jest uważane za najstarsze w historii ludzkości. Dane archeologiczne wskazują, że fermentowane napoje były spożywane już w epoce kamienia gładzonego [1]. Obecnie alkoholizm jest jednym z głównych problemów zdrowotnych na świecie, a alkohol należy do najczęstszych przyczyn chorób wątroby w krajach rozwiniętych.

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pt. „Zagrożenia dla zdrowia światowego. Śmiertelność i obciążenie chorobami powodowane wybranymi najpoważniejszymi zagrożeniami” (2009)

alkohol plasuje się na trzecim miejscu wśród czynników ryzyka dla zdrowia populacji. Wykazano także, że ponad 60 rodzajów chorób i urazów ma związek z alkoholem [2]. Dane WHO wskazują, że spożycie alkoholu w regionie europejskim jest najwyższe w porównaniu z innymi regionami świata i wynosi 11 litrów czystego alkoholu w przeliczeniu na jednego dorosłego mieszkańca. Na świecie alkohol stanowi przyczynę 3,8% zgonów w ciągu roku (2,3 mln osób) oraz 4,5% DALY (*disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością), co daje 69 mln lat [3]. Jedynie skuteczna polityka wobec alkoholu i problemów z nim związanych może wpłynąć na rozmiar szkód. Dlatego też w Unii Europejskiej została ogłoszona „Strate-

gia UE w zakresie wspierania państw członkowskich w ograniczaniu szkodliwych skutków spożywania alkoholu”.

Według danych Ministerstwa Zdrowia alkoholicy stanowią ok. 2% społeczeństwa polskiego, a rocznie z powodu nadużywania alkoholu umiera ok. 10 tys. osób.

Średnie spożycie napojów alkoholowych na jednego Polaka w litrach 100-procentowego alkoholu wzrasta i w 2014 r. wynosiło 9,4 (w 2004 r. – 8,28). Dlatego też Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych opracowała „Narodowy program profilaktyki i rozwiązywania problemów alkoholowych na lata 2011–2015”.

Próg wątrobowej toksyczności alkoholu jest trudny do ustalenia i w znacznej mierze stanowi cechę indywidualną. Za tzw. bezpieczną tygodniową dawkę alkoholu uznaje się 21 porcji po 8 g dla zdrowego mężczyzny, a dla zdrowej kobiety od 7 do 14 porcji. Z uwagi na zasoby enzymatyczne i położenie wątroba jest narządem najbardziej narażonym na toksyczne działanie alkoholu, które z kolei zależy od dobowego spożycia etanolu, czasu trwania nałogu, stanu somatycznego oraz indywidualnej wrażliwości.

DEFINICJA

Alkoholowa choroba wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) jest uszkodzeniem wątroby spowodowanym nadmiernym spożywaniem alkoholu. Może się manifestować jako stłuszczenie, zapalenie, włóknienie lub marskość [4]. Uszkodzenie odbywa się etapowo, a wyróżnienie poszczególnych stadiów jest często trudne z uwagi na ich jednocześnie występowanie [5].

MANIFESTACJE KLINICZNE

Stłuszczenie wątroby

Stłuszczenie wątroby jest najwcześniejszym objawem ALD, które może się pojawić nawet po kilku dniach spożywania dużych ilości alkoholu. Obserwuje się je u blisko 90% osób, które przyjmują powyżej 60 g alkoholu na dobę, jednak może wystąpić także u osób pijących mniej.

W patogenezie wymienia się 4 główne czynniki: zwiększone wytwarzanie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) spowodowane utlenianiem alkoholu, sprzyjające syntezie kwasów tłuszczowych i triglicerydów oraz hamowaniu mitochondrialnej β -oksydacji kwasów tłuszczowych [6]; zwiększony napływ wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej i chylomikronów z błony śluzowej jelita [6];

hamowanie kinazy aktywowanej adenozyndomonofosforanem (*AMP-activated protein kinase* – AMPK) skutkujące zwiększoną lipogenezą i zmniejszoną lipolizą [7]; uszkodzenie mitochondriów i mikrotubuli spowodowane przez aldehyd octowy, skutkujące redukcją oksydacji NADH i akumulacją lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL) [6].

Proste stłuszczenie wątroby (bez współistniejących nacieków zapalnych i włóknienia) jest zwykle procesem bezobjawowym, samoograniczającym się i całkowicie odwracalnym (po 4–6-tygodniowej abstynencji) [8]. Istnieją jednak prace wykazujące progresję do włóknienia i marskości u 5–15% abstynentów [9, 10]. Z kolei udowodniono, że dalsze spożywanie alkoholu w ilości powyżej 40 g/dobę zwiększa ryzyko progresji do marskości o 30% [11].

Obraz kliniczny jest niespecyficzny – przebieg może być bezobjawowy, obserwuje się także bóle w prawym górnym kwadrancie brzucha oraz niekiedy niebolesne powiększenie wątroby.

Alkoholowe zapalenie wątroby

Alkoholowe zapalenie wątroby definiuje się jako zmiany martwiczo-zapalne wątroby wywołane przewlekłym nadużywaniem alkoholu. W patogenezie główną rolę odgrywają aldehyd octowy [12], reaktywne formy tlenu [13], cytokiny prozapalne [14], zmiany mikroflory jelitowej [15] oraz upośledzenie szlaku ubiquityna – proteasom [16].

Obraz kliniczny jest zróżnicowany i obejmuje zarówno postaci skąpoobjawowe, jak i przypadki o ciężkim przebiegu klinicznym – jako ostra niewydolność wątroby prowadząca do zgonu.

Włóknienie i marskość wątroby

Na podłożu alkoholowego zapalenia wątroby może dochodzić do jej włóknienia i marskości. Aldehyd octowy aktywuje komórki gwiazdźdźiste odpowiedzialne za syntezę kolagenu. Do ich aktywacji prowadzi także uszkodzenie hepatocytów, aktywacja komórek Browicza-Kupffera oraz przenikanie granulocytów [17].

Obraz kliniczny przypomina klasyczną marskość wątroby, jednak silniej wyrażone są objawy hipogonadyzmu i feminizacji. Obserwuje się także występowanie przykurczy rozciągniętego dłoniowego (choroba Dupuytren’a) oraz powiększenie przytarczyc [18]. Wśród manifestacji pozawątrobowych należy wymienić także kardiomiopatię [19], uszkodzenie mięśni szkieletowych [20] oraz zaburzenia funkcji trzustki i neurotoksyczność [21].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie ALD ustala się na podstawie udokumentowanego nadużywania alkoholu i obecności choroby wątroby [22], nie ma bowiem jednego specyficznego markera, który jednoznacznie potwierdziłby etiologię alkoholową. W badaniach uwzględnia się m.in. wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume* – MCV), aktywność γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz poziom ubogowęglowodanowej izoformy transferryny (CDT) [23]. Testy te cechują się różną czułością i swoistością w wykrywaniu codziennego przyjmowania > 50 g etanolu: GGTP (73%, 75%), CDT (69%, 92%), AST (50%, 82%), ALT (35%, 86%) i MCV (52%, 85%) [24]. Stosunek aktywności AST/ALT > 3 sugeruje rozpoznanie ALD [25].

Badania obrazowe

Badania obrazowe pozwalają na ocenę wątroby. Nie mają one znaczenia dla ustalenia etiologii alkoholowej, ale umożliwiają wykrycie stłuszczenia i wykluczenie innych przyczyn przewlekłej choroby wątroby (np. nacieki nowotworowe). Są również przydatne w wykrywaniu zaawansowanej choroby wątroby i jej powikłań [26]. Pomimo że ultrasonografia cechuje się niską czułością, to z uwagi na mały koszt i dostępność jest rekomendowana jako badanie przesiewowe u osób nadużywających alkoholu [27]. Z kolei rezonans magnetyczny uważany jest za metodę miarodajną. Oceniając obraz, można odnotować zmiany sugerujące etiologię alkoholową, takie jak zwiększony indeks objętości płata ogoniastego, częstsze uwidocznienie prawego tylnego wcięcia wątroby oraz mniejsze guzki regeneracyjne [28].

Biopsja wątroby

Biopsja wątroby pozwala na ocenę kondycji mięszu wątroby. Umożliwia także wykrycie współwystępujących i wtórnych schorzeń wątroby [29]. Z uwagi na inwazyjny charakter metody i możliwe powikłania należy każdorazowo ocenić wskazania do wykonania badania. Nie zaleca się bowiem jego rutynowego wykonywania u wszystkich pacjentów z ALD. Choć rekomendacje nie wskazują konkretnie, u kogo powinno się wykonać biopsję wątroby, należy ją uwzględnić w procesie diagnostycznym pacjentów w ostrej fazie choroby, którzy będą wymagali leczenia, oraz w przypadku podejrzenia towarzyszących chorób wątroby [30]. W badaniu histopatologicznym wycinka obserwuje się szereg zmian. Najczęstszym i najwcześniejszym

występującym jest stłuszczenie wielokropelkowe [31]. Proste stłuszczenie uznawane jest z reguły za stan łagodny, jednak istnieją doniesienia, że u 10% pacjentów po upływie 10 lat może się rozwinąć marskość wątroby [32].

W preparatach stwierdza się także nacieki neutrofilowe, zwłaszcza w centralnej części płacików, obrzęk, wodniczkowe zwyrodnienie cytoplazmy, obecność ciałek Mallory'ego, okołozylne i okołozatokowe włóknienie oraz namnażanie przewodników żółciowych [33]. Należy jednak podkreślić, że pomimo dużej sugestywności zmiany te nie są patognomoniczne dla ALD.

Nieinwazyjne metody oceny włóknienia mięszu wątroby

Markery serologiczne

Opracowano specjalne algorytmy – biomarkery – uwzględniające wybrane dane pacjenta oraz wyniki badań, generujące wynik oceniający poziom i powierzchnię włóknienia. Biorą one pod uwagę przyczynę uszkodzenia wątroby (alkohol, wirus, niealkoholowe stłuszczenie wątroby) i cechują się wiarygodnymi wynikami.

FIBROTEST uwzględnia kombinację następujących parametrów: α_2 -makroglobuliny, haptoglobiny, GGTP, apolipoproteiny A1, bilirubiny, i jest dostosowany do wieku i płci. FIBROMETER A z kolei obejmuje analizę czasu protrombinowego, α_2 -makroglobuliny, kwasu hialuronowego, płci i wieku. HEPAScore uwzględnia kombinację bilirubiny, GGTP, kwasu hialuronowego, α_2 -makroglobuliny, wieku i płci. W analizie porównawczej nie wykazano istotnych różnic w dokładności ww. testów. Ponadto powyższe testy mogą mieć znaczenie prognostyczne w określaniu śmiertelności pacjentów z ALD [34].

Elastografia

Pomiar sztywności wątroby umożliwia ocenę włóknienia jej mięszu, jednak zapalenie, przekrwienie wątroby czy zastój żółci mogą wpływać na wynik pomiaru sztywności niezależnie od poziomu włóknienia [35]. Dlatego też z uwagi na pewne ograniczenia i ryzyko fałszywie podwyższonych wyników, oceniając wynik, należy zawsze uwzględnić dane kliniczne, wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych [36].

POSTĘPOWANIE

Abstynencja

W postępowaniu z pacjentami z alkoholowym zapaleniem wątroby na pierwszym miejscu należy

zalecić abstynencję, czyli całkowite powstrzymanie się od spożywania wszelkich rodzajów alkoholu [37]. Pomimo że abstynenci znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka progresji do marskości, to ryzyko to jest znamienne wyższe w grupie osób kontynuujących spożywanie alkoholu, zwłaszcza wśród kobiet [38, 39]. Po okresie abstynencji stan chorego może ulec znaczącej poprawie. Wykazano bowiem, że abstynencja wpływa na polepszenie obrazu histologicznego uszkodzonej wątroby, obniża ciśnienie wrotne i hamuje progresję do marskości, poprawiając rokowanie niezależnie od stadium choroby [37, 40–42].

Istotnym problemem jest powrót do nałogu. Szacuje się, że po roku następuje on u 67–81% pacjentów [43]. Podczas rehabilitacji ważne jest utrzymanie u chorego motywacji do abstynencji. W farmakoterapii stosuje się disulfiram, naltrekson, akamprozat i nalmefen. Przeprowadzono szereg badań klinicznych mających na celu wykazanie skuteczności ww. substancji. W świetle ich wyników obecnie rekomenduje się rozważenie stosowania naltreksonu lub akamprozatu [44]. Ponadto pacjent powinien być pod opieką poradni leczenia uzależnień i korzystać z pomocy psychiatrów, psychologów oraz grup wsparcia (np. ruchu Anonimowych Alkoholików).

Leczenie żywieniowe

Alkoholików cechuje często niedożywienie, którego nasilenie koreluje z zaawansowaniem choroby wątroby. Stwierdza się również niedobór witamin, w tym z grupy B, witaminy C i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także mikroelementów [45]. Suplementacja niedoborów odgrywa istotną rolę w leczeniu chorych i przekłada się na obniżenie śmiertelności. Chorym zaleca się dietę wysokokaloryczną (30–45 kcal/kg) z dużą zawartością białka (1–1,5 g/kg). Węglowodany złożone powinny pokrywać 50–55%, a tłuszcze 30–35% zapotrzebowania kalorycznego [46].

Glikokortykosteroidy

Przeprowadzono szereg badań klinicznych oceniających wpływ stosowania glikokortykosteroidów, najczęściej prednizolonu, na przeżywalność pacjentów. Ostatnie metaanalizy wykazały, że największą korzyść z wdrożenia leczenia odnoszą pacjenci w zaawansowanym stadium choroby – z encefalopatią i/lub uzyskujący > 32 pkt w skali Maddreya [47]. Zalecane jest stosowanie prednizolonu w dawce 40 mg/dobę przez 4 tygodnie, a następnie stopniowa redukcja dawki przez 2–4 tygodnie. Współistniejące krwawienie z przewodu pokarmowego, infekcja lub chwiejna ciężyca stanowią przeciwwskazanie do leczenia.

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina jest inhibitorem fosfodiesterazy, który hamuje produkcję TNF- α . Wykazano, że jej stosowanie ma znaczenie u pacjentów z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby. W badaniu porównującym chorych przyjmujących pentoksyfilinę oraz placebo stwierdzono zmniejszenie śmiertelności o 40% w grupie leczonej. Wykazano, że wynikało to ze zmniejszonego odsetka występowania zespołu wątrobowo-nerkowego [48]. Zalecana dawka pentoksyfiliny wynosi 400 mg 3 razy dziennie przez 4 tygodnie [44].

Przeszczepienie wątroby

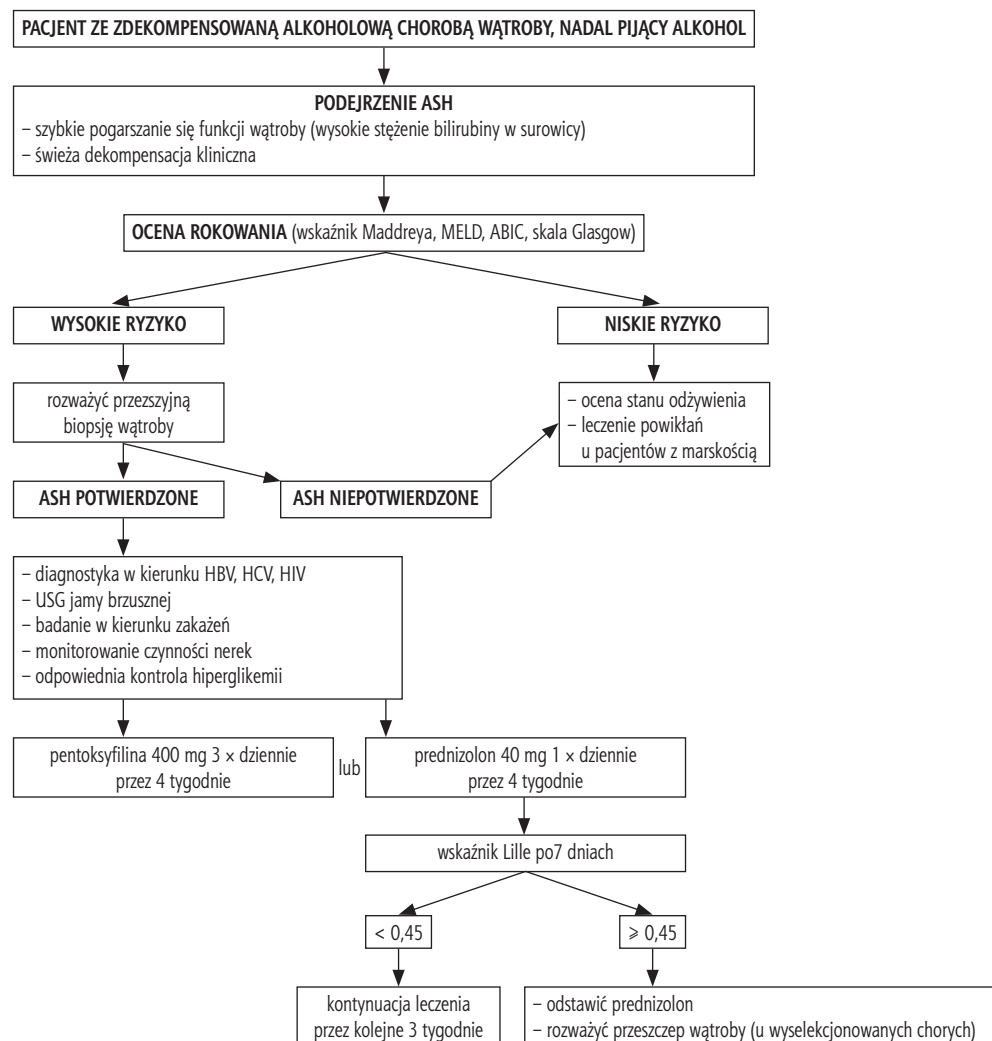
Alkoholowa choroba wątroby stanowi jedno z głównych wskazań do transplantacji w krajach Europy i w USA [49]. Wskazaniem do transplantacji wątroby jest schyłkowa marskość wątroby. W ocenie średniego czasu przeżycia pacjenta wyniki leczenia transplantacyjnego w przypadku marskości alkoholowej są równie dobre, a nawet lepsze, niż w przypadku innych wskazań, i wynoszą 84%, 78%, 73% i 58%, odpowiednio w 1., 3., 5. i 10. roku od transplantacji [50]. Jednak nawet 95% chorych nie zostaje zakwalifikowanych do przeszczepu. Wynika to z deficytu graftów oraz wielonarządowych powikłań choroby alkoholowej [51]. W większości ośrodków wymaga się co najmniej 6-miesięcznego okresu abstynencji przed przeszczepem [52]. Jest on konieczny dla pełnej oceny stopnia wycofywania się objawów chorobowych oraz zmniejszenia ryzyka powrotu do nałogu, którego odsetek waha się między 11% a 49% [53].

Schemat postępowania z chorymi z alkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*alcoholic steatohepatitis* – ASH) przedstawiono na rycinie 1.

PODSUMOWANIE

Alkoholowa choroba wątroby stanowi najczęstszą przyczynę chorób wątroby w Europie. Może manifestować się jako stłuszczenie, zapalenie, włóknienie lub marskość.

W leczeniu ALD główną rolę odgrywa abstynencja oraz wysokokaloryczna i wysokobiałkowa dieta. W ciężkich postaciach alkoholowego zapalenia stosuje się glikokortykosteroidy lub pentoksyfilinę. W zaawansowanym stadium ALD jest także najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby, jednak z uwagi na deficyt graftów przeszczepienie wątroby nie rozwiązuje problemu marskości alkoholowej. Wydaje się, że kolejnymi krokami w pracach nad ALD powinny być badania epidemiologiczne z zastosowaniem metod nieinwazyjnych dla określenia zapadalności na po-



RYCINA 1. Algorytm leczenia alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ASH), na podstawie wytycznych EASL 2012 [30] (zmodyfikowano)

szczególne formy ALD oraz badania nowych leków immunosupresyjnych.

PIŚMIENICTWO

- Patrick CH. Alcohol, culture, and society. Duke University Press, Durham 1952.
- Narodowy program profilaktyki i rozwiązywania problemów alkoholowych na lata 2011–2015. www.mz.gov.pl
- Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. Institute of Alcohol Studies, London 2006. [wydanie polskie: Alkohol w Europie. Wydawnictwo Edukacyjne PARPAMEDIA, Warszawa 2007; s. 70].
- MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1986; 6: 221-32.
- Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2005; 9: 37-53.
- Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: The consequences of alcoholism. Galanter M (ed.). Plenum Press, New York 1998; 97-134.
- You M, Considine RV, Leone TC, et al. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. Hepatology 2005; 42: 568-77.
- Mendenhall CL. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis. Am J Dig Dis 1968; 13: 783-91.
- Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1962; 41: 249-76.
- Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. Lancet 1984; 2: 241-4.
- Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995; 346: 987-90.
- Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. Biol Chem 2006; 387: 349-60.
- Wang Y, Millonig G, Nair J, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. Hepatology 2009; 50: 453-61.
- Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, et al. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. J Hepatol 2006; 45: 306-20.
- Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 261-8.

16. Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 23-9.
17. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 825-52.
18. Cozzolino G, Francica G, Lonardo A, et al. Variability of the clinical and laboratory aspects in the presentation of chronic liver diseases in relation to their etiology. Analysis of a case study and review of the literature [in Italian]. *Minerva Med* 1985; 76: 753-60.
19. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 346-51.
20. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001; 8: 677-87.
21. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, et al. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 543-50.
22. Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1021-9.
23. Hock B, Schwarz M, Domke I, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005; 100: 1477-86.
24. Bell H, Tallaksen CM, Try K, et al. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1103-8.
25. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, et al. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 336-9.
26. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1508-13.
27. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-84.
28. Okazaki H, Ito K, Fujita T, et al. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1677-81.
29. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, et al. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979; 66: 429-34.
30. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
31. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 221-32.
32. Telli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346: 987-90.
33. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 37-53.
34. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 97-105.
35. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010; 59: 861-6.
36. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010; 2: 49-67.
37. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003; 23: 45-53.
38. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-6.
39. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1140-3.
40. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981; 80: 1405-9.
41. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ, et al. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut* 1974; 15: 52-8.
42. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1284-9.
43. Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001; 62: 211-20.
44. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-28.
45. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 340-8.
46. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-8.
47. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167-78.
48. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
49. European Liver Transplant Registry. <<http://www.eltr.org>>; 2011 [cited 2011 November].
50. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR. *Am J Transplant* 2010; 1: 138-48.
51. Jalan R, Sen S, Steiner C, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 24-31.
52. O'Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! *Gut* 2006; 55: 1529-31.
53. Mackie J, Groves K, Hoyle A, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001; 7: 418-27.

PRACA POGLĄDOWA

Czynniki prognostyczne w alkoholowym zapaleniu wątroby

Prognostic factors in alcoholic hepatitis

Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. med. Tomasz Mach, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków, e-mail: tmach@su.krakow.pl

STRESZCZENIE

Alkoholowe zapalenie wątroby (AZW) jest ostrą chorobą występującą u osób nadużywających alkoholu, która charakteryzuje się zróżnicowanym fenotypem. W postaci ciężkiej pojawiają się objawy ostrej niewydolności wątroby, z żółtaczką, encefalopatią wątrobową i zaburzeniami krzepnięcia. Ciężką postać AZW określa się na podstawie wskaźników rokowniczych, a lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS), pentoksylina, N-acetylocysteina. Odpowiedź na GKS oceniana jest w 7. dniu terapii za pomocą wskaźnika Lille. W razie braku poprawy przerywa się leczenie. W terapii istotne jest określenie ciężkości choroby za pomocą modeli rokowniczych w celu identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem wczesnego zgonu, 1–2 miesiące od hospitalizacji. Do tych modeli należą: wskaźnik dyskryminacyjny Maddreya MDF, skala GAHS (*Glasgow alcoholic hepatitis score*), skala ABIC (wiek, bilirubina, INR, kreatynina), MELD, model Lille, MAGIC (*model for alcoholic hepatitis to grade severity in an Asian patient cohort*). Przedstawiono wskaźniki rokownicze, zasady ich obliczania i interpretacji u chorych z ciężką postacią AZW.

SŁOWA KLUCZOWE: alkoholowe zapalenie wątroby, wskaźniki prognostyczne, leczenie.

ABSTRACT

Alcoholic hepatitis (AIH) is an acute disease of heavy drinkers and is characterized by various phenotypes. The symptoms of acute liver failure, jaundice, hepatic encephalopathy, bleeding disorders are seen in patients with severe form of AIH. Severe AIH is defined on the basis of prognostic indicators, and the drugs of choice are glucocorticoids (GCS), pentoxifylline, and N-acetylcysteine. The response to the GCS is assessed on a day 7 of therapy on the basis of a calculated the Lille score, and the GCS are stopped in a case of the lack of improvement. In the therapy there is important to determine the severity of the disease using prognostic models in order to predict short-term prognosis, and identify patients at risk of early death during the first 1–2 months of hospitalization. Those models include: Maddrey's Discriminant Function (MDF), GAHS score (Glasgow alcoholic hepatitis score), ABIC score (age, bilirubin, INR, creatinine), MELD (Model For End-Stage Liver Disease), Lille model, MAGIC model (model for alcoholic hepatitis is a grade severity in an Asian patient cohort). The principles of calculation of prognostic models and the interpretation of them in patients with severe AIH have been presented.

KEY WORDS: alcoholic hepatitis, prognostic models, treatment.

Alkohol przewlekłe nadużywany wywołuje alkoholową chorobę wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) o różnym stopniu zaawansowania – stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby (AZW), marskość wątroby, a także rak wątrobowokomórkowy. Alkoholowe stłuszczenie wątroby jest schorzeniem łagodnym, przebiegającym najczęściej bezobjawowo, lecz u osób kontynuujących picie może pojawić się AZW i marskość wątroby [1–3]. Alkoholowe zapalenie

wątroby jest ostrym zapaleniem wątroby u osób nadużywających alkoholu, które charakteryzuje się zróżnicowanym fenotypem. W postaci łagodnej objawy są podobne jak w innych zapaleniach wątroby, a leczenie zachowawcze zwykle przynosi poprawę. W postaci ciężkiej występują objawy ostrej niewydolności wątroby, z żółtaczką, encefalopatią wątrobową, zaburzeniami krzepnięcia, gorączką, wodobrzuszem, bólami brzucha. U nieleczonych pacjentów ryzyko wczesnego

zgonu jest wysokie [4]. W badaniach laboratoryjnych i w badaniach obrazowych wątroby (najczęściej USG) stwierdza się zazwyczaj typowe zmiany [1]. Ciężki stan chorego i zaburzenia krzepnięcia często uniemożliwiają wykonanie biopsji wątroby, także z dojścia przez żyłę szyjną w niektórych ośrodkach [2, 3]. Niemniej jednak biopsja wątroby jest wskazana u chorych z AZW, gdyż rozpoznanie choroby tylko na podstawie obrazu klinicznego wiąże się z 10–50-procentowym ryzykiem postawienia błędnej diagnozy [5, 6]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań Wątroby (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) u każdego chorego w razie wystąpienia dekomensacji ALD należy podejrzewać nałożenie się AZW na przewlekłe uszkodzenie wątroby. Alkoholową chorobę wątroby można podejrzewać na podstawie obrazu klinicznego i badań biochemicznych, lecz do ostatecznego rozpoznania wymagana jest biopsja wątroby. W celu identyfikacji chorych z ciężkim AZW zagrożonych wczesnym zgonem (w ciągu 1–3 miesięcy) należy wykorzystać skale punktowe, monitorować czynność nerek i wykrywać zakażenia.

W ostatnich kilku dekadach leczenie AZW nie uległo istotnym zmianom. Podstawą terapii jest abstynencja alkoholowa, wyrównywanie niedożywienia białkowo-kalorycznego, substytucja witaminami A, D, tiaminą, pirydoksyną i kwasem foliowym [1, 4, 7]. Obecnie u chorych z ciężką postacią AZW, którą określa się na podstawie tzw. wskaźników rokowniczych, lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS), pentoksylina i N-acetylocysteina [2, 3, 6]. Prednizon lub prednizon w dawce 40 mg/dobę stosowany doustnie jest zalecany przez 4 tygodnie, z następczym (2–4 tygodnie) zmniejszaniem dawki. Odpowiedź na leczenie GKS powinna być oceniana w 7. dniu terapii za pomocą wskaźnika Lille. W razie braku poprawy należy przerwać podawanie leku [2–4, 8, 9]. Pentoksylina w dawce 400 mg 3 razy dziennie doustnie przez 4 tygodnie jest zalecana w razie przeciwwskazań do GKS, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, zespół wątrobowo-nerkowy, sepsa i niekontrolowane zakażenia, zapalenie trzustki [2–4]. Metaanalizy badań klinicznych z randomizacją wykazały, że u chorych z ciężkim AZW leczonych GKS wczesne, 28-dniowe przeżycie było większe w porównaniu z placebo (odpowiednio 80% i 66%) [10, 11]. Z tego powodu ocena progностyczna stanu chorego z AZW jest istotna w przewidywaniu przeżycia chorych i w wyborze leczenia GKS. W przyszłości badania kliniczne u chorych z ciężką postacią AZW powinny się koncentrować na hamowaniu procesu zapalnego, poprawie wydolności wątroby i jej regeneracji, ograniczaniu aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, utrzymaniu integralności błony śluzowej

jelit [4]. Dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne, opcją terapeutyczną jest pilny przeszczep wątroby. Trwają dyskusje w celu ustalenia szczegółowych kryteriów oceny i wyboru pacjenta do przeszczepu [2, 3].

W postępowaniu terapeutycznym w AZW istotne jest określenie ciężkości stanu chorego. W tym celu opracowano kilka modeli rokowniczych do identyfikacji chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem wczesnego zgonu, w ciągu 1–2 miesięcy od hospitalizacji. Do tych modeli należą: wskaźnik dyskryminacyjny Maddreya (*Maddrey's discriminant function* – MDF), skala Glasgow (*Glasgow alcoholic hepatitis score* – GAHS), skala ABIC (*age, bilirubin, INR, creatinine*), MELD (*model for end-stage liver disease*), model Lille, MAGIC (*model for alcoholic hepatitis to grade severity in an Asian patient cohort*) do oceny ciężkości schorzenia u pacjentów z Azji [2, 3, 6]. Wprowadzono też system punktacji oparty na zmianach histopatologicznych wątroby (*hepatitis histological score* – AHHS), który pomaga oszacować rokowanie w AZW [4].

W 1978 r. został zaproponowany pierwszy i obecnie najlepiej poznany model – MDF [12]. Wskaźnik ten był walidowany przez Soulatiego i wsp. [13]. Wskaźnik dyskryminacyjny Maddreya jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej modelem progностycznym do przewidywania krótkoterminowej przeżywalności pacjentów z AZW, który pozwala przewidywać przeżycie na podstawie oceny stężenia bilirubiny w surowicy i czasu protrombinowego według wzoru podanego w tabeli 1. Wartość MDF większa lub równa 32 u chorego z AZW wskazuje na jego ciężki stan kliniczny i złe rokowanie – 50-procentowa śmiertelność w czasie 1 miesiąca, najczęściej z powodu zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i niewydolności wielonarządowej. Z tego powodu wartość $MDF \geq 32$ została wprowadzona do kwalifikacji chorych do terapii GKS. Analiza trzech dużych badań klinicznych z randomizacją nad skutecznością leczenia GKS w ciężkim AZW wykazała poprawę przeżycia w 28-dniowej obserwacji u 65,1–84,6% chorych z $MDF \geq 32$ [4]. Według innych badań u chorych z $MDF \geq 32$, którym podawano placebo, 28-dniowe przeżycie wynosiło 68%, natomiast u chorych z $MDF < 32$ przeżycie było znacznie większe i sięgało 93% [4]. Wskaźnik MDF nie okazał się przydatny w długofalowym prognozowaniu przeżycia chorych z ciężkim AZW.

Kolejny wskaźnik – GAHS wprowadzono w 2005 r. do oceny pacjentów z AZW. Wskaźnik został opracowany na podstawie obserwacji grupy 241 chorych hospitalizowanych w szpitalu w Glasgow i był walidowany w grupie 195 chorych z innych szpitali w Wielkiej Brytanii [6, 14]. Żaden z pacjentów nie otrzymywał GKS, pentoksyliny lub leczenia biologicznego przeciwciała-

TABELA 1. Wskaźniki rokownicze w ocenie stanu chorego z alkoholowym zapaleniem wątroby

Wskaźnik	Wzór obliczeniowy				Wartość odcięcia (zła prognoza)
MDF	4,6 × (PT [s] – prawidłowa PT [s]) + bilirubina [mg/dl] lub 4,6 × (PT [s] – prawidłowa PT [s]) + bilirubina [μmol/l]/17				32
MELD	3,78 × (ln bilirubina [mg/dl]) + 11,2 × (ln INR) + 9,57 × (ln kreatynina ([mg/dl]) + 6,43				21
MELD-Na	[0,025 × MELD × (140 – Na)] + 140 (gdy stężenie sodu w surowicy jest między 125 a 140 mmol/l)				28
GAHS	wskaźnik	1	2	3	9
	wiek [lata]	< 50	≥ 50	–	
	leukocyty [× 10 ⁹ /l]	< 15	≥ 15	–	
	mocznik [mmol/l]	< 5	≥ 5	–	
	INR	1,5	1,5–2,0	> 2,0	
	bilirubina [μmol/l]	< 125	125–250	> 250	
ABIC	(wiek × 0,1) + (bilirubina [mg/dl] × 0,08) + (kreatynina [mg/dl] × 0,3) + (INR × 0,8)				9
UKELD	5 × [1,5 × ln (INR) + 0,3 × ln (kreatynina [mmol/l])] + 0,6 × ln (bilirubina [mmol/l]) – 13 × ln (Na) + 70]				
Wskaźniki odpowiedzi chorego po 7 dniach leczenia GKS					
model Lille	Exp(-R)/[1 + exp(-R)]				0,45
ECBL	wczesne zmniejszenie stężenia bilirubiny w surowicy				25%

MDF – Maddrey's discriminant function, MELD – model for end-stage liver disease, GAHS – Glasgow alcoholic hepatitis score, MELD-Na – MELD z dodaniem stężenia sodu w surowicy, ABIC – age-bilirubin-INR-creatinine, $R = 3,19 - 0,101 \times (\text{wiek [lata]}) + 0,147 \times (\text{albumina dzień 0 [g/l]}) + 0,0165 \times (\text{bilirubina dzień 0} - \text{bilirubina dzień 7 [mmol/l]}) - 0,206 \times (\text{niewydolność nerek}) - 0,0065 \times (\text{bilirubina dzień 0 [mmol/l]}) - 0,0096 \times (\text{PT [s]})$, UKELD – United Kingdom model for end-stage liver disease, ECBL – early change in bilirubin levels.

mi anty-TNF- α . Badania wykazały, że wskaźnik GAHS umożliwia dokładne przewidywanie efektów terapii, gdy jest oceniany w 28. i 84. dniu po przyjęciu chorego do szpitala i jest bardziej swoisty w porównaniu z MDF [14, 15]. Forrest i wsp. stwierdzili, że wskaźnik GAHS służy prognozowaniu wyników leczenia ciężkiego AZW, nie ocenia on skuteczności terapii GKS, a jego wartość 9 służy do identyfikacji tych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia GKS [16]. Pacjenci z niskim wskaźnikiem GAHS, poniżej 9, nie skorzystają z terapii GKS. Inni autorzy uważają, że wspólne kryteria wprowadzenia GKS oparte na wskaźniku MDF i GAHS nie są wystarczająco swoiste dla prognozowania śmiertelności tych chorych i GAHS jest bardziej swoisty niż MDF w tym prognozowaniu. Dlatego zaleca się stosowanie GAHS 9 jako kryterium złego rokowania, będącego wskazaniem do wprowadzenia terapii GKS [14, 15].

Do oceny rokowania chorych z AZW wykorzystuje się również wskaźnik MELD [17–20]. Jest to system punktacji do oceny zaawansowania przewlekłej choroby wątroby [21, 22]. Pierwotnie został opracowany do przewidywania wczesnej śmiertelności u chorych po zabiegu przeszczepnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS) i okazał się przydatny w określaniu rokowania i pilności wykonania przeszczepu wątroby. Wskaźnik MELD jest wykorzystywany przez *United Network for Organ Sharing* (UNOS) i Eurotransplant do ustalania pilności alokacji chorego

na liście kwalifikacyjnej do przeszczepu wątroby. Wartość MELD wylicza się na podstawie wartości INR, stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Trzy niezależne zespoły badawcze, opierając się na grupach liczących 34, 73 i 202 chorych z ciężkim AZW, udowodniły, że wskaźnik MELD umożliwia przewidywanie śmiertelności 90-dniowej u tych chorych i jest nawet lepszym modelem prognostycznym niż MDF lub wskaźnik Childa-Turcotte'a-Pugha [19, 20, 23]. Na podstawie tego wskaźnika można przewidywać śmiertelność chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy hospitalizacji, która jest wprost proporcjonalna do wysokości MELD: dla MELD > 40 śmiertelność wynosi 71%, dla MELD 30–39 śmiertelność wynosi około 53%, dla MELD 20–29 śmiertelność wynosi około 20%, dla MELD 10–19 śmiertelność wynosi 6%, a dla MELD < 9 śmiertelność wynosi 2% [24].

Wskaźnik MAGIC jest modelem opracowanym stosunkowo niedawno do przewidywania ostrej niewydolności wątroby ze zgonem u pacjentów z AZW hospitalizowanych w Azji. To pierwszy model prognostyczny utworzony na podstawie badań populacji azjatyckiej. Skupia się głównie na przewidywaniu naturalnego przebiegu AZW u nieleczonych chorych. W tym modelu wprowadzono ocenę znaczenia prognostycznego hiperkaliemii i zmian stężenia bilirubiny. Parametry te mają wskazywać na wczesne polepszenie funkcji wątroby i poprawę przeżycia [5]. Model MAGIC wymaga dalszych badań w celu oceny jego

TABELA 2. Kalkulatory internetowe wskaźników rokowniczych w ocenie stanu chorego z alkoholowym zapaleniem wątroby

Wskaźnik	Adres internetowy
MDF	http://www.lillemodel.com/maddrey.asp
MELD	http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-score-90-day-mortality-rate-alcoholic-hepatitis http://www.lillemodel.com/meld.asp
GAHS	http://www.lillemodel.com/glasgow.asp
ABIC	http://www.lillemodel.com/abic.asp
Lille	http://www.lillemodel.com/lillept.asp

przydatności w ciężkiej postaci AZW także w innych populacjach etnicznych [5, 7].

Do oceny odpowiedzi chorych z ciężkim AZW na leczenie GKS opracowano 3 różne wskaźniki rokownicze. Najlepiej poznanym i wymienianym w zaleceniach terapeutycznych dotyczących ciężkiego AZW jest model Lille. Zespół hepatologów z Kliniki CHRU w Lille we współpracy z 4 innymi ośrodkami francuskimi opracował wskaźnik prawdopodobieństwa przeżycia 6 miesięcy dla osób leczonych GKS oparty na obliczonej wg wzoru podanego w tabeli 1 wartości odcięcia wynoszącej 0,45 [9]. Prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy dla chorych z wskaźnikiem Lille powyżej 0,45 obliczonym w 7. dobie leczenia GKS wynosi ok. 25%, natomiast u pacjentów z wskaźnikiem Lille poniżej 0,45 przeżycie sięga 85%. Również Forrest i wsp. wykazali, że wskaźnik GAHS służy prognozowaniu wyników leczenia ciężkiego AZW [14]. Wskaźnik GAHS nie ocenia skuteczności terapii GKS, lecz wyliczona jego wartość 9 wskazuje chorych, którzy odniosą korzyść z leczenia GKS [14, 25].

W terapii GKS ciężkiej postaci AZW istotna jest obserwacja zmian stężenia bilirubiny w surowicy chorego. Mathurin i wsp. wykazali, że kontrolowana w 7. dniu leczenia GKS redukcja stężenia bilirubiny w surowicy może być prostym i ważnym wczesnym wskaźnikiem prognostycznym i zaproponowali wskaźnik ECBL (*early change in bilirubin levels*) [24]. Z kolei Morris i wsp. potwierdzili te obserwacje i uzupełnili ocenę wskaźnika ECBL w ten sposób, że 25-procentowe zmniejszenie stężenia bilirubiny w 7. dniu leczenia GKS jest bardziej swoistym narzędziem wczesnej oceny skuteczności terapii [26].

Papastergiou i wsp. przeanalizowali ostatnio 9 różnych modeli prognostycznych w ocenie krótkoterminowej śmiertelności chorych z AZW potwierdzonym badaniem histologicznym [6]. Stwierdzili, że MDF, MALD, GAHS, ABIC i wskaźnik Lille są bardzo wartościowymi modelami w ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie GKS chorych z ciężkim AZW. Ali i wsp. podobnie ocenili skuteczność trzech wskaźników: MDF, GASH i Childa-Pugha, w przewidywaniu wczesnej śmiertelności chorych z ciężkim AZW [15]. Wskaźni-

ki MELD-Na i UKELD nie wykazują przewagi w prognozowaniu wczesnego zgonu chorego w porównaniu z klasycznym MELD [6]. Według Papastergiou i wsp. wybór właściwego wskaźnika zależy od różnych czynników, takich jak łatwość obliczania, rutynowe stosowanie GKS w praktyce klinicznej i osobiste preferencje zespołu leczącego [6]. Dla ułatwienia obliczeń w tabeli 2 podano adresy internetowe kalkulatorów wskaźników prognostycznych przydatnych w postępowaniu z pacjentem z AZW.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Mach T. Alkoholowa choroba wątroby. W: Interna Szczeklika 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2014.
- Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 683-93.
- Stickel F, Seitz HK. Update on the management of alcoholic steatohepatitis. J Gastrointest Liver Dis 2013; 22: 189-97.
- Kim W, Kim DJ. Severe alcoholic hepatitis-current concepts, diagnosis and treatment options. World J Hepatol 2014; 6: 688-95.
- Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. J Hepatol 2011; 55: 1103-11.
- Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 721-32.
- Park SH, Kim DJ, Kim ZS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. J Hepatol 2014; 61: 792-8.
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007; 45: 1348-54.
- Papastergiou V, Burroughs AK, Tsochatzis EA. Prognosis and treatment of patients with acute alcoholic hepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 8: 471-86.
- Rambaldi A, Saconato H, Christensen E, et al. Systemic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 1167-78.
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic

- hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255-60.
12. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
 13. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, et al. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4020-5.
 14. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-9.
 15. Ali S, Hussain S, Hair M, et al. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pough Score and Glasgow alcoholic hepatitis score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 63-8.
 16. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743-6.
 17. Lucey MR, Mathuren P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
 18. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
 19. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
 20. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, et al. MELD score is better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score of discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700-6.
 21. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
 22. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
 23. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
 24. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363-9.
 25. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-56.
 26. Morris JM, Forrest EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 759-62.

PRACA POGLĄDOWA

Nadmierne gromadzenie żelaza w marskości wątroby – patomechanizm molekularny i następstwa kliniczne

Iron overload in liver cirrhosis – molecular pathogenesis and clinical consequences

Katarzyna Sikorska^{1,2}, Agnieszka Bernat³,
Anna Wróblewska³

¹Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Zakład Diagnostyki Molekularnej, Katedra Biotechnologii,
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Gdański,
Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Katarzyna Sikorska, ul. Powstania Styczniowego 9 b, 81-519 Gdynia, e-mail: ksikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Wątroba jako podstawowy magazyn żelaza i miejsce syntezy hepcydyny jest głównym narządem zaangażowanym w utrzymanie homeostazy tego składnika mineralnego w organizmie, łatwo ujawniającym zaburzenia w stanach nadmiernego nagromadzenia żelaza. Kliniczne zespoły nadmiernego gromadzenia żelaza można podzielić na pierwotne, zależne od zmian w genach kodujących białka regulujące gospodarkę żelazem i wtórne, rozwijające się w przebiegu innych chorób nabytych lub wrodzonych. Nadmiar wolnego, niezwiązanego żelaza wywołuje stres oksydacyjny i zwiększa wrażliwość komórek na inne czynniki szkodliwe. Może bezpośrednio zaburzać komórkowe ścieżki sygnałowe dla wydzielania cytokin, czynników wzrostu i sprzyjać postępowi włóknienia, rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Zaburzenia ekspresji cząsteczek regulujących homeostazę żelaza mogą być konsekwencją defektu genetycznego, a także biochemicznych i morfologicznych zmian w wątrobie. Autorzy przedstawiają molekularną patogenezę spichrzania żelaza i kliniczne następstwa tej patologii w marskości wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, nadmierne gromadzenie żelaza, rak wątrobowokomórkowy, dziedziczna hemochromatoza.

ABSTRACT

The liver, as the main iron storage compartment and the place of hepcidin synthesis, is the central organ involved in maintaining iron homeostasis in the body, easily leading to pathology in states of excessive accumulation of iron. Iron overload can be divided into primary and genetically determined or secondary, resulting from other genetic or acquired diseases. Excess free, unbound iron induces oxidative stress and increases cell sensitivity to other detrimental factors and can directly affect cellular signaling pathways, resulting in accelerated liver disease progression and development of cirrhosis. Disturbances in the expression of iron regulatory molecules in a cirrhotic liver may be a consequence of genetic factors as well as biochemical and morphological changes in the liver. Here, the authors review the molecular pathogenesis of excessive iron accumulation and its clinical consequences in liver cirrhosis.

KEY WORDS: liver cirrhosis, iron overload, hepatocellular carcinoma, hereditary hemochromatosis.

WPROWADZENIE

Żelazo jest niezbędnym mikroelementem podstawowych reakcji metabolicznych w organizmach żywych, także wysoko zorganizowanych ssaków. Gromadzi się ono w wielu tkankach (płuca, nerki, serce, trzustka oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego), ale jego głównym rezerwuarem w ciele człowieka są szpik kostny i wątroba. Wątroba jako zasadniczy magazyn

żelaza i miejsce syntezy hepcydyny stanowi podstawowy narząd odpowiedzialny za utrzymanie wewnątrzustrojowej homeostazy żelaza, szybko ujawniający patologię w przypadku nadmiernego jego nagromadzenia. Ryzyko postępującego włóknienia wątroby, rozwoju marskości, a w jej następstwie występowania objawów niewydolności wątroby jest związane z czasem trwania ekspozycji na nadmiernie gromadzone

w hepatocytach żelazo [1]. Przeładowanie wątroby tym składnikiem istotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Z kolei klinicznemu rozpoznaniu marskości wątroby od dawna przypisywano jako atrybut objawy patologicznego gromadzenia żelaza. W 1/3 przypadków eksplantowanych wątrob z cechami marskiej przebudowy wykrywano wewnątrzwątrobowe depozyty żelaza, przy czym w 10% natężenie patologicznej akumulacji pierwiastka spełniało kryteria diagnostyczne dla dziedzicznej hemochromatozy (*hereditary hemochromatosis* – HH) [3]. W ostatnich 10 latach dokonał się dynamiczny postęp w wiedzy na temat molekularnych mechanizmów kontroli metabolizmu żelaza w organizmie człowieka, co pozwoliło na wytyczenie nowych kierunków badań nad patomechanizmem gromadzenia żelaza w marskości wątroby i jego następstw klinicznych.

WĄTROBA W REGULACJI HOMEOSTAZY ŻELAZA

Rolą hepatocytów jest magazynowanie żelaza pochodzącego głównie z degradowanego hemu niszczonego erytrocytów. W hepatocytach zachodzi synteza hepcydyny, która jako nadrzędny, peptydowy „hormon żelazowy” odpowiada za utrzymanie „bezpiecznej” zawartości żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Hepatocyty wychwytyują żelazo w formie zarówno związanej, jak i niezwiązanej z transferyną (*non-transferrin bound iron* – NTBI). Receptory transferyny 1 i 2 (*transferrin receptor* – TfR) zlokalizowane na błonie hepatocytów uczestniczą w wychwycie żelaza związanego z transferyną. Wraz z narastaniem zawartości żelaza we krwi wzrasta ekspresja TfR2 i rola tego receptora w absorpcji żelaza [4, 5]. Według jednej z hipotez TfR2 funkcjonuje na zasadzie swoistego czujnika żelaza zintegrowanego z białkiem HFE i sygnałowymi ścieżkami dla czynników transkrypcyjnych, bezpośrednio związanych z syntezą hepcydyny. NTBI, stanowiące część puli wolnego żelaza w osoczu, jest toksyczną formą żelaza pojawiającą się przy drastycznym wroście wysycenia transferyny i przekroczeniu progu zdolności wiązania żelaza. Wysoki potencjał oksydoredukcyjny tej aktywnej postaci żelaza stanowi istotne zagrożenie dla żywotności komórek. Dzięki hepatocytom możliwy jest szybki klirens NTBI z surowicy i sprawne wiązanie żelaza w „bezpiecznym”, wewnątrzkomórkowym kompleksie z ferrytyną [6]. Jednocześnie łatwość wiązania żelaza z hepatocytami bezpośrednio warunkuje patomechanizm patologicznego spichrzenia żelaza m.in. w dziedzicznej hemochromatozie, gdy dochodzi do wyczerpania możliwości kompensacyjnych wątroby jako fizjologicznego magazynu żelaza [7].

MOLEKULARNY PATOMECHANIZM GROMADZENIA ŻELAZA

Białko HFE i gospodarka żelazem w organizmie człowieka

W 1996 r. dokonano epokowego odkrycia dla rozumienia mechanizmów regulacji wewnątrzustrojowego obrotu żelaza. Zidentyfikowano gen *HFE* na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21.3) i sklonowano kodowane przez niego białko, którego ciężkie zaburzenie funkcjonowania prowadzi do rozwoju HFE-hemochromatozy genetycznie uwarunkowanej, dziedziczonej autosomalnie recesywnie [8]. Homozygotyczna mutacja genu *HFE* polegająca na zamianie cysteiny przez tyrozynę w łańcuchu aminokwasów (Cys282Tyr) została zidentyfikowana u ponad 80% pacjentów (rasy kaukaskiej) z klinicznym rozpoznaniem zespołu objawów patologicznego spichrzenia żelaza, czyli hemochromatozy pierwotnej, dziś klasyfikowanej jako hemochromatoza dziedziczna typu 1 [8]. Białko HFE składa się z 343 aminokwasów tworzących łańcuch ciężki, trzy domeny zewnątrzkomórkowe ($\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\alpha 3$), domenę transbłonową i krótką domenę cytoplazmatyczną [9]. Początkowo sądzono, że zaburzenie funkcjonalne białka HFE skutkuje głównie niekontrolowanym napływem żelaza z przewodu pokarmowego [10]. W późniejszych badaniach u ludzi i myszy typu dzikiego potwierdzono ekspresję HFE w dwunastnicy oraz wspólne pojawianie się białka HFE i TfR2 w komórkach krypt, co sugerowało ich potencjalne oddziaływanie. Obecnie wiadomo, że mutacje w genie kodującym białko HFE prowadzą do zmniejszenia ekspresji hepcydyny w wątrobie, nieadekwatnie do zasobów żelaza w organizmie [11]. HFE nie prezentuje aktywności wiążącej żelaza, pośredniczy w wychwycie komórkowym pierwiastka związanego z transferyną poprzez interakcję z TfR. Charakterystyczna struktura białka HFE umożliwia wiązanie domen $\alpha 1$ i $\alpha 2$ z TfR1, a domeny $\alpha 3$ z $\beta 2$ -mikroglobuliną ($\beta 2M$) [12]. Miejsca wiążące w strukturze TfR1 dla HFE i holotransferyny transportującej żelazo nakładają się, prawidłowa aktywność HFE skutkuje kompetycyjną inhibicją przyłączania holotransferyny do TfR1 [13]. Stwierdzono także, że interakcja pomiędzy HFE i TfR2 jest konieczna dla prawidłowej regulacji transkrypcji hepcydyny w odpowiedzi na wiązanie holotransferyny. Zasugerowano, że wzrost wysycenia transferyny i konkurencyjnego przyłączania holotransferyny do TfR1 wypiera z wiązania białko HFE, co jednocześnie prowadzi do stabilizacji kompleksu Tf/TfR2/HFE [14]. Wykazano, że aktywny kompleks HFE/TfR2 indukuje ekspresję hepcydyny poprzez aktywację kaskady kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym 1 i 2 (*extracellular signal-regulated kinases* – ERK) i ki-

nazy białkowej p38, aktywowanej mitogenami (*mitogen activated protein kinase* – MAPK). Mimo że pojawiły się doniesienia wskazujące na możliwą niezależną regulację hepcydyny przez HFE i Tfr2, nie jest podważana teoria kojarząca związek HFE/Tfr2 z optymalnym funkcjonowaniem ścieżki sygnalizacyjnej BMP/Smad dla aktywacji ekspresji hepcydyny z udziałem białek morfogenetycznych kości (*bone morphogenic protein* – BMP). Zaobserwowano, że mechanizmy pobudzające syntezę hepcydyny zależą od kompleksu białkowego, zlokalizowanego na błonie hepatocytów, składającego się z HFE, Tfr2 i hemojuweliny (HJV) [15].

Homozygotyczny układ alleli C282Y genu *HFE* ma najsilniejszy wpływ na gromadzenie żelaza u pacjentów z dziedziczną hemochromatozą. Jest to spowodowane istotną zmianą konformacji przestrzennej białka HFE. Dochodzi do przerwania mostka dwusiarczkowego w domenie $\alpha 3$, co interferuje z przyłączeniem $\beta 2M$ i uniemożliwia właściwą interakcję HFE z Tfr1 [16]. W populacji kaukaskiej mutacja pojedynczego allele C282Y jest wykrywana z częstością od 1 : 12 do 1 : 20, a 2 allele od 1 : 200 do 1 : 400. Wśród Afroamerykanów jest stwierdzana zdecydowanie rzadziej – w ok. 1 przypadku na 4000 [17]. Mieszkańcy Europy charakteryzują się zróżnicowaną częstością detekcji mutacji C282Y, od 0% na południu kontynentu do 12,5% w Irlandii. Obecność mutacji nie jest jednoznacznie skorelowana z symptomami patologicznego gromadzenia żelaza, gdyż nie u wszystkich homozygotycznych nosicieli C282Y występują objawy choroby. Zmutowane oba allele C282Y wykryto jednak u 60–96% pacjentów z typowymi objawami hemochromatozy, mieszkańców Europy, Ameryki Północnej i Australii [18]. Ryzyko fenotypowej ekspresji jest bardzo zróżnicowane, przez część badaczy szacowane na zaledwie 1%. Podłużne obserwacje w czasie prowadzone u homozygot C282Y w Europie, USA, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii potwierdziły obecność biochemicznych objawów akumulacji żelaza u 38–50% badanych z możliwością rozwinięcia się wielonarządowej patologii spowodowanej nadmiernym gromadzeniem żelaza u 10–33% obserwowanych pacjentów, z wyraźną przewagą płci męskiej (28% vs 1%) [19, 20]. Przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych jest identyfikacja czynników sprzyjających fenotypowej ekspresji mutacji genu *HFE*, w tym uwarunkowań zarówno genetycznych, jak i środowiskowych (płeć męska, spożycie alkoholu, współistniejące zakażenia wirusami hepatotropowymi, zespół metaboliczny, insulinooporność).

U ok. 4% pacjentów z rozpoznaniem HFE-hemochromatozy wykrywana jest mieszana heterozygotyczna mutacja C282Y i H63D (His63Asp – zamiana histydyny przez asparaginę) [21]. W przeciwieństwie do zmutowanego C282Y białka, w przypadku muta-

cji H63D nie stwierdzono silnych odchyśleń w syntezie białka HFE, wewnątrzkomórkowym transporcie, ekspresji i wiązaniu $\beta 2M$ [16]. Pierwotnie zakładano więc, że mutacja H63D nie powoduje patologicznego gromadzenia żelaza. Okazało się jednak, że detekcja zmutowanego allele H63D jest częstsza u osób gromadzących żelazo w nadmiarze w porównaniu z populacją ogólną, co potwierdziło związek tego polimorfizmu z patogenezą hemochromatozy [16]. Szacowane ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki żelazem u mieszanych heterozygot C282Y/H63D wynosi 1–2% [22]. Mutacja pojedynczego allele H63D występuje w populacji kaukaskiej z częstością 15–20% [23]. U homo- i heterozygotycznych nosicieli mogą pojawić się łagodne objawy spichrzania żelaza, głównie w postaci nieprawidłowości biochemicznych wykrywanych w badaniu krwi. Przy współistnieniu zakażenia wirusami zapalenia wątroby lub nadużywaniu alkoholu sugerowany jest możliwy wpływ mutacji na wzrost ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Nie brakuje jednak odmiennych doniesień o braku objawów gromadzenia się żelaza u pojedynczych C282Y i H63D heterozygot. Ich chorobowość może być podobna jak u nosicieli dzikiego genotypu HFE [24].

Inne polimorfizmy *HFE* z zamianą aminokwasów w odmiennych, niż opisane wyżej, pozycjach wykrywano rzadko w pojedynczych przypadkach chorych z klinicznymi objawami hemochromatozy, u których nie potwierdzono klasycznego genotypu HFE. Niektóre z nich są przyczyną istotnego zaburzenia funkcjonowania białka HFE [23].

Mutacje genu kodującego Tfr2 prowadzące do zaburzenia funkcji tego białka są rzadką przyczyną dziedzicznej hemochromatozy klasyfikowanej jako hemochromatoza typu 3. Klinicznie obraz zbliżony jest do hemochromatozy typu 1, ale objawy choroby mogą się pojawić w młodszym wieku [5].

Hepcydyna i regulacja gospodarki żelazem

Hepcydyna pierwotnie została odkryta jako peptyd o aktywności antybakteryjnej. Badania Nicolas bezsprzecznie dowiodły jej ogromnego znaczenia w regulacji homeostazy żelaza w organizmie ssaków [25]. U ludzi zaburzenie syntezy hepcydyny spowodowane defektem kodującego ją genu jest przyczyną patologicznego gromadzenia żelaza o klinicznie ciężkim przebiegu, występującego w wieku młodzieńczym, zdefiniowanego jako młodzieńcza hemochromatoza typu 2A. Choroba rzadko stwierdzana (opisano pojedyncze rodziny z tym defektem genowym), dziedziczona w modelu autosomalnym recesywnym, charakteryzuje się wybitną dynamiką odkładania depozytów żelaza w tkankach, szybkim wyczerpaniem kompen-

sacyjnych możliwości wątroby i występowaniem objawów niewydolności mięśnia serca, demonstrującego intensywną ekspresję TfR1, i niewydolnością gruczołów wydzielania wewnętrznego [26]. Opisana po raz pierwszy w 2004 r. hemochromatoza młodzieńcza typu 2B, o podobnym obrazie klinicznym, choć nieco częściej wykrywana, rozwija się na podłożu zmian w genie kodującym HJV. Hemojuwelina pełni funkcję koreceptora modulującego ścieżkę sygnałową dla ekspresji hepcydyny, zależną od wspomnianych wcześniej białek BMP/Smad [15, 22].

Podstawą aktywności biologicznej hepcydyny jest jej wiązanie z ferroportyną, która stanowi błonowy receptor dla hepcydyny, a jednocześnie jedyny dobrze poznany komórkowy eksporter żelaza. Ekspresję ferroportyny potwierdzono w komórkach o największym znaczeniu dla obrotu wewnątrzustrojowego żelaza: enterocytach, makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego, syncytiotrofoblastach łożyska i hepatocytach. W następstwie przyłączenia hepcydyny do ferroportyny dochodzi do endocytozy i degradacji ferroportyny w lizosomach, co skutkuje zahamowaniem uwalniania żelaza do krwi z makrofagów, enterocytów i blokowaniem absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego. W efekcie zmniejsza się stężenie żelaza we krwi [22, 27].

Nadmierne gromadzenie żelaza zależne od wariantów genu kodującego ferroportynę

Ferroportyna jest jedynym zidentyfikowanym dotąd jednoznacznie komórkowym eksporterem żelaza [27]. Jej struktura przestrzenna obejmuje 9–10 przezbłonowych helis. Patogeniczne mutacje w genie kodującym ferroportynę SLC11A3 są kojarzone z hemochromatozą dziedziczną autosomalnie dominującą. Jest to drugi co do częstości występowania, po HFE-hemochromatozie, genetycznie uwarunkowany zespół patologicznego gromadzenia żelaza [28]. Kliniczne następstwa różnie zlokalizowanych mutacji przyporządkowano dwóm jednostkom chorobowym. Mutacje genu ferroportyny: A77D, D157G, V162del, N174I, Q182H, Q248H, G323V, A77D, V162del, G490D, upośledzają osadzenie białka w błonie komórkowej, co prowadzi do utraty swoistej aktywności ferroportyny i zmniejszenia eksportu żelaza do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Dochodzi do retencji żelaza w makrofagach i hiperferrytynemii przy obniżonym wysyceniu transferyny w osoczu, co z kolei stanowi element sygnalizacji dla zwiększenia wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym. Patologię tę zdefiniowano jako chorobę ferroportynową [28]. Druga grupa mutacji: N144H, Y64N, C326Y/S, S338R, Y501C, jest związana ze wzrostem aktywności ferroportyny poprzez zaburzenie procesu wiązania z hepcydyną.

Oporność na hepcydynę jest przyczyną wzmożonego wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego, zmniejszenia zasobów żelaza w makrofagach, wzrostu stężenia ferrytyny w osoczu, możliwego wzrostu wysycenia transferyny, nasilonego gromadzenia żelaza głównie w hepatocytach. Obraz kliniczny tej nieklasycznej postaci choroby ferroportynowej jest zbliżony do obserwowanego w innych postaciach hemochromatozy i definiowany przeważnie jako hemochromatoza typu 4 [28].

Wśród kazuistycznych klinicznych obserwacji znalazło się doniesienie japońskich autorów o detekcji punktowej mutacji A49U, w regionie IRE mRNA ciężkich podjednostek ferrytyny. Klinicznie ujawnia się ten wariant genu jako nie-HFE patologiczne gromadzenie żelaza z podwyższonym wysyceniem transferyny i dużym stężeniem ferrytyny [29].

HEMOCHROMATOZA PIERWOTNA I WTORNA

Przyjęto podział zespołów patologicznego gromadzenia żelaza na pierwotny, uwarunkowany zmianami w genach kodujących główne białka regulujące gospodarkę żelazem oraz wtórny do innych chorób nabytych lub wrodzonych [30]. Hemochromatoza pierwotna, czyli dziedziczna, występuje z częstością 3–8 przypadków na 1000 osób rasy kaukaskiej [31]. Objawy kliniczne wynikają z nadmiernego gromadzenia żelaza w narządach mięszowych, takich jak wątroba, trzustka, serce, gonady i przysadka. Do najczęstszych przyczyn zgonu w dziedzicznej hemochromatozie należą: niewydolność wątroby w marskości, HCC, cukrzyca i niewydolność serca [32].

Wtórne spichrzanie żelaza jest następstwem chorób hematologicznych, w tym talasemii, zespołu mielodysplastycznego, sferocytozy, niedoboru kinazy pirogrogrianowej. W tych jednostkach chorobowych wzrasta zapotrzebowanie na przetoczenia preparatów krwi, co wiąże się ze wzrostem podaży żelaza. Dodatkowo zaburzona erythropoeza odpowiada za hipoksję, która jest silnym stymulatorem produkcji erytropoetyny, proteazy serynowej i czynnika wzrostu 15. Te cząsteczki z kolei silnie blokują syntezę hepcydyny, co pogłębia patologiczne gromadzenie się żelaza [33].

Aceruloplazminemia, hipotransferynemia i deficyt nośnika metali dwuwartościowych uczestniczącego w transporcie żelaza do komórki (*divalent metal transporter 1* – DMT1) jako dziedziczne autosomalnie recesywnie zaburzenia genetyczne wywołują wtórną hemosyderozę w następstwie zakłócenia fizjologicznych mechanizmów transportowania jonów żelaza. W aceruloplazminemii mutacja dotyczy genu ceruloplazminy kodującego multimiedziową ferroksoydazę,

syntetyzowaną w hepatocytach i katalizującą zmianę stopnia utlenienia żelaza z dwuwartościowego na trójwartościowe, co jest konieczne dla wiązania żelaza z ferrytyną lub transferyną. Ciężki niedobór ceruloplazminy prowadzi do spichrzania żelaza w mózgu, wątrobie i trzustce, a klinicznie objawów neurodegeneracji, w tym patologii siatkówki, cukrzycy, uszkodzenia wątroby, anemii z towarzyszącą hiperferrytynemią [34]. W hipotransferynemii oraz ciężkiej dysfunkcji białka DMT1 przeważają niedokrwistość mikrocytarna i adaptacyjna intensyfikacja absorpcji żelaza z masowym odkładaniem żelaza w wątrobie [35, 36]. Do innych stanów chorobowych, które mogą przebiegać z wtórnym nadmiernym gromadzeniem żelaza, zalicza się: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PZW typu C), alkoholową chorobę wątroby, niealkoholową tłuszczeniową chorobę wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) i porfirię skórną późną [36–39]. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C oraz NAFLD to najczęściej rozpoznawane patologie wątroby w krajach rozwiniętych i przyczyny marskości wątroby oraz HCC. Wtórne spichrzanie żelaza rozpoznawane w części przypadków tych chorób kojarzone jest z ich niepomysłnym przebiegiem, szybszą progresją włóknienia i kancerogenezą [40]. Mechanizmy molekularne leżące u podłoża zaburzeń metabolizmu żelaza nie zostały w pełni wyjaśnione. Dyskutowane jest znaczenie różnych czynników genetycznych w patogenezie nadmiernego gromadzenia żelaza w PZW typu C i NAFLD, a także korzystny rokowniczo wpływ terapii zmniejszających obciążenie żelazem w wymienionych jednostkach [41].

Wpływ żelaza na rozwój marskości wątroby

Fibrogeniza wątrobowa jest złożonym, dynamicznym procesem tkankowym i komórkowym, charakterystycznym dla przewlekłej patologii wątroby. Przebiega z postępującym gromadzeniem się składników macierzy pozakomórkowej m.in. w celu ograniczenia postępu uszkodzenia wątroby. Progresja włóknienia wątroby do fazy tworzenia guzków regeneracyjnych skutkuje zaburzeniem architektury zrazików wątrobowych, przebudową sieci naczyniowej, angiogenezą, rozwojem nadciśnienia wrotnego, utratą metabolicznej funkcji wątroby, zagrażającymi krwawieniami z przewodu pokarmowego, encefalopatią wrotną i niewydolnością nerek [42]. Mechanizmy molekularne związane z indukcyjnym wpływem przeładowania żelazem na rozwój marskości wątroby nie są w pełni poznane. Niepodważalne jest znaczenie reaktywnych form tlenu, których generowanie jest katalizowane przez żelazo. Nadprodukcja wolnych rodników prowadzi do peroksydacji lipidów błon komórkowych

i destrukcji białek, nasilenia stresu wewnątrzhepatocytarnego, zaburzeń czynnościowych mitochondriów, apoptozy i zmian degeneracyjnych w tkance wątroby [43]. Ulegające apoptozie hepatocyty są fagocytowane przez komórki Kupffera, te aktywowane syntetyzują prozapalne i profibrogenne cytokiny: czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukiny 1, 10 (IL-1, IL-10), interferon γ (IFN- γ), transformujący czynnik wzrostu β 1 (*transforming growth factor* β 1 – TGF- β 1), płytkowy czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów, białka chemotaktyczne dla monocytów [42, 44]. Aktywacja komórek Kupffera jest także możliwa poprzez bezpośredni wpływ nadmiernie gromadzonego w nich żelaza. W efekcie aktywności wydzielanych cytokin rozwija się naciek zapalny w mięszu wątroby – przestrzeniach wrotnych i okołowrotnie, złożony z limfocytów i makrofagów, o natężeniu korelującym zwykle z nasileniem włóknienia u chorych z hemochromatozą [45]. Następstwem pobudzenia makrofagów wątrobowych i uszkodzenia hepatocytów jest ponadto pobudzenie i transformacja komórek gwiaździstych (*hepatic stellate cells* – HSCs) rezydujących w przestrzeniach Dissego i syntetyzujących kolagen, czynniki immunomodulacyjne oraz inne składniki macierzy pozakomórkowej. Stwierdzono, że żelazo może bezpośrednio aktywować proces fibrogeny w wątrobie poprzez wiązanie ferrytyny i transferyny z receptorami o wysokim powinowactwie, zlokalizowanymi na błonie komórek gwiaździstych. Zaobserwowano, że aktywacja komórek gwiaździstych u chorych z hemochromatozą nasila się ze zwiększającą się zawartością żelaza w wątrobie. Ten proces może być odwracalny po podjęciu terapii zmniejszających zasoby żelaza [46, 47].

NASTĘPSTWA KLINICZNE PATOLOGICZNEJ AKUMULACJI ŻELAZA W MARSKOŚCI WĄTROBY

Żelazo a ryzyko zakażeń i niewydolności wątroby

Zakażenia są główną przyczyną dekompensacji w marskości wątroby. W opiece potransplantacyjnej powikłania infekcyjne stanowią negatywny czynnik prognostyczny dla czasu przeżycia. Zaburzenia metabolizmu żelaza teoretycznie mogą upośledzać prawidłową stymulację i różnicowanie makrofagów, proliferację subpopulacji limfocytów, zwiększać wrażliwość komórek układu odpornościowego na stres oksydacyjny, związany z istotnym ryzykiem uszkodzenia DNA [48, 49]. Zmniejszenie zawartości żelaza w komórkach fagocytujących będące następstwem inhibicji syntezy hepcydyny hamuje produkcję cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6. Z kolei różnicowanie komórek

dendrytycznych, ich aktywność w prezentacji antygenów wraz z indukcją swoistych komórek immuno-kompetentnych korelują z obniżoną ekspresją TfR1 i aktywnością ferroportyny. Myszy z homozygotycznym defektem genu *Hfe*, małym stężeniem hepcydyny i wysoką ekspresją ferroportyny w makrofagach stanowią ciekawy model do badań nad wpływem zmniejszenia zawartości żelaza w makrofagach na odpowiedź zapalną zintegrowaną z receptorami TLR4. Zakłócenie ścieżki sygnałowej zależnej od TLR4 i spowodowane tym zaburzenia w produkcji cytokin mogą być przyczyną zwiększonej podatności na wybrane zakażenia bakteryjne [48–51].

U homozygotycznych nosicieli C282Y poczyniono ciekawe obserwacje, częściowo tłumaczące wzrost zapadalności na infekcje bakteryjne i niektóre wirusowe u chorych z marskością wątroby i nadmiernym gromadzeniem żelaza. U chorych z HFE-hemochromatozą stwierdzono istotną redukcję liczby limfocytów, zwłaszcza w populacji komórek CD8 [52]. Na podstawie badania na szczurach sugerowano, że gromadzenie się żelaza nie zmieniało liczebności populacji limfocytów, ale zaburzało mechanizmy regulujące wydzielanie cytokin. Dowiedziono jednak, że nadmiernemu gromadzeniu żelaza towarzyszy redukcja liczby komórek NK i CD8 w tkance wątroby. Stwierdzono także korelację pomiędzy stosunkiem CD4/CD8 we krwi a stopniem spichrzania żelaza oraz włóknieniem wątroby, co sugerowało możliwość użycia tego wskaźnika w określaniu ciężkości choroby [53, 54]. Te wnioski inspirują do dalszych badań nad wpływem patologicznie gromadzonego żelaza na mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej, szczególnie w kontekście dużego postępu wiedzy o molekularnych aspektach kontroli metabolizmu komórkowego żelaza.

Kliniczne obserwacje dowodzą roli ferrytyny nie tylko jako markera nasilenia spichrzania żelaza i białka ostrej fazy, lecz także parametru związanego z wskaźnikami niewydolności wątroby. Zasugerowano, że stężenie ferrytyny może stanowić niezależny predyktor śmiertelności i klinicznych powikłań wynikających z niedomogi wątroby u chorych oczekujących na przeszczep [55]. W przywołanej analizie autorzy wykazali, że wzrostowi stężenia ferrytyny we krwi towarzyszy większe nasilenie depozytów żelaza w eksplantowanych wątrobach. Zależność pomiędzy wyższym stężeniem ferrytyny a wczesną śmiertelnością pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby była dowiedziona po wykluczeniu z badania chorych z ewidentną wtórną hemosyderozą. Opublikowano także wyniki obserwacji dowodzące, że wyraźna hemosyderoza wątrobowa identyfikowana jako wtórna do marskości koreluje z wystąpieniem pozawątrobowych komplikacji wynikających ze zwiększonej zawartości żelaza

w organizmie i dotyczących szczególnie trzustki i serca [55–57]. Zaburzona homeostaza żelaza ze wzrostem parametrów gospodarki żelazem we krwi i zmniejszeniem syntezy hepcydyny pozostaje w związku z załamaniem wydolności wątroby u chorych z przewlekłą jej patologią, także z towarzyszącymi objawami niewydolności wielonarządowej. Maras i wsp. zaproponowali wykorzystanie pomiaru wysycenia transferyny w osoczu jako wskaźnika w prognozowaniu niepomyślnych następstw i wczesnej śmiertelności [58]. Wyniki badań prowadzonych przez National Hemochromatosis Transplant Registry, opublikowane w 2005 r., blisko 10 lat po odkryciu genu *HFE*, wskazują, że nadmierne gromadzenie żelaza w wątrobie może mieć wpływ na skrócenie czasu przeżycia po przeszczepie wątroby [59–61]. Zwrócono uwagę, że u chorych kwalifikowanych do transplantacji wątroby zmniejszanie zasobów żelaza poprzez upusty krwi redukowało ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych i infekcyjnych [62]. Z pewnością poważne wątpliwości budzi taka forma leczenia u chorych z objawami dekompensacji funkcji wątroby. Otwartą kwestią staje się możliwość wykorzystania leków chelatujących bądź w przyszłości ewentualna ingerencja w mechanizmy wpływające na syntezę białek regulatorowych dla gospodarki żelazem.

Znaczenie żelaza w rozwoju raka wątrobowokomórkowego w marskości wątroby

Rak wątrobowokomórkowy jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym człowieka i istotnie częstą przyczyną zgonów związanych z nowotworem. Około 70–90% przypadków HCC na świecie występuje w przebiegu marskości wątroby [63]. Zmiany w uwalnianiu cytokin, czynników wzrostu, stres oksydacyjny będące następstwem pobudzenia komórek Kupffera oraz komórek gwiaździstych i składające się na patofizjologię wątroby w marskości mogą stymulować transformację neoplazmatyczną [42]. Zaburzona proliferacja hepatocytów w marskiej wątrobie ułatwia klonalną ekspansję komórek preneoplazmatycznych wątroby, co przyczynia się do rozwoju HCC [64].

Patologiczne gromadzenie żelaza jest kojarzone ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kancerogenezy w marskości wątroby, niezależnie od etiologii choroby. Rak wątrobowokomórkowy występuje u ok. 20% chorych z rozpoznaniem dziedzicznej hemochromatozy i marskości wątroby. Stanowi przy tym jedną z głównych przyczyn zgonu w tej grupie pacjentów [65, 66]. U chorych z marskością o nieznanej etiologii obecność depozytów żelaza w guzkach regeneracyjnych korelowała z występowaniem HCC. W alkoholowej chorobie wątroby szczególnie silna okazała się dodatnia kore-

lacja pomiędzy dużą wartością wysycenia transferyny a częstością rozpoznania marskości wątroby i HCC [67, 68]. Współwystępowanie patologicznej akumulacji żelaza i HCC zostało także potwierdzone u chorych z marskością wątroby w przebiegu zakażenia wirusami zapalenia wątroby C i B, ale stosunkowo rzadko taka relacja była obserwowana w marskości żółciowej. Sugeruje się korzystny wpływ skojarzenia flebotomii i diety z ograniczeniem żelaza na zmniejszenie natężenia stresu oksydacyjnego, a przez to zahamowania mechanizmów kancerogenezy [69–71]. Nadmiar żelaza w wątrobie może uruchamiać mechanizmy hepatokancerogenezy także bezpośrednio, nie tylko przy współistnieniu marskości. Obserwowano wzrost guza po podaniu egzogenego żelaza w eksperymentach z użyciem linii komórkowych i mysich modeli [69, 70]. Ponadto potwierdzono rozpoznanie HCC u chorych z objawami nadmiaru żelaza, ale bez rozpoznania marskości [72]. Niemniej większość przypadków HCC pojawia się w następstwie marskości wątroby, a gromadzenie się żelaza przyczynia się do progresji choroby. Wolne, niezwiązane żelazo katalizuje tworzenie aktywnych, toksycznych reaktywnych form tlenu. Te one odpowiadają za uszkodzenia DNA, wzrost ryzyka mutagenezy i rozwój HCC. Tym zjawiskom towarzyszy indukcja telomerazy i nadekspresja proonkogenego mikro-RNA – miR-92 [73]. Stres oksydacyjny w HCC skojarzonym z hemochromatozą także jest skorelowany ze wzrostem ryzyka mutacji genu kodującego p53. Niestabilność DNA i inaktywacja p53 odgrywają wspólnie ważną rolę w progresji HCC. Nadmiar żelaza może oddziaływać także synergistycznie z innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko mutagenezy, takimi jak alkohol i aflatoksyna B1 [74–76]. Zwrócono uwagę, że przewlekłe przeładowanie żelazem może prowadzić do epigenetycznych zmian wykrywanych w HCC. U chorych z hemochromatozą wadliwa hipermetylacja była wykrywana w tkance wątroby na etapie przed rozwojem HCC. Różny stopień metylacji stwierdzano w genach kodujących supresory guza, m.in. RASSF1A i p16-CDKN2A, cyklinę D2 – białko kontrolujące podział i wzrost komórek [77].

Rozwój HCC wiąże się ze zmianami ekspresji genów kodujących ważne dla metabolizmu żelaza białka, w tym ze spadkiem ekspresji mRNA hepcydyny, ceruloplazminy, transferyny, TfR2 i wzrostem TfR1. Ekspresja hepcydyny (HAMP) w tkance nowotworowej HCC obniża się, niezależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu i stężenia hepcydyny w surowicy. Wśród 16 genów zidentyfikowanych przez Boyaulta i wsp., dla których wykazano, że zmienność ich ekspresji może mieć znaczenie różnicujące typy HCC, znalazł się także gen HAMP. Odkryto powiązania pomiędzy supresją hepcydyny i spadkiem aktywności p53, często obserwowanym

w HCC. Region promotora genu HAMP zawiera element domniemanej odpowiedzi na p53, a ekspresja HAMP jest indukowana przez aktywację p53 [78–80].

PODSUMOWANIE

Nadmiar żelaza odgrywa istotną rolę w progresji choroby wątroby do marskości. Z kolei klinicznemu rozpoznaniu marskości wątroby od dawna przypisuje się jako atrybut objawy patologicznej akumulacji żelaza. Zmiany ekspresji białek regulujących gospodarkę żelazem w marskości wątroby nie były dotąd przedmiotem wielu prac badawczych. Prawdopodobnie zaburzona homeostaza żelaza w marskości wątroby jest następstwem wpływu czynników genetycznych oraz morfologicznych zmian w wątrobie, w której dokonuje się przebudowa guzkowa z utratą funkcjonalnego miąższu. Nadmierne gromadzenie żelaza w marskości wątroby wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby, ciężkich zakażeń, komplikacji kardiologicznych oraz rozwojem HCC. To uzasadnia potrzebę badań ukierunkowanych na pełne poznanie znaczenia żelaza w zaawansowanej chorobie wątroby i określenie wskazań oraz zasad bezpiecznej terapii tych zaburzeń.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Hübscher SG. Iron overload, inflammation and fibrosis in genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 2003; 38: 521–5.
2. Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007; 27: 1394–401.
3. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, et al. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; 112: 882–8.
4. Crichton R. Cellular iron uptake in mammals. In: *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. Third Edition. John Wiley & Sons 2009; 141–82.
5. Camaschella C, Roetto A. TFR2-related hereditary hemochromatosis. In: *GeneReviews*. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). University of Washington, Seattle 2011; 1993–2015.
6. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 403–10.
7. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 13–30.
8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408.
9. Parkkila S, Waheed A, Britton RS, et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary

- hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2534-9.
10. Fleming RE, Migas MC, Zhou X, et al. Mechanism of increased iron absorption in murine model of hereditary hemochromatosis: increased duodenal expression of the iron transporter DMT1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3143-8.
11. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated hemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003; 361: 669-73.
12. Bennett MJ, Lebrón JA, Bjorkman PJ. Crystal structure of the hereditary haemochromatosis protein HFE complexed with transferrin receptor. *Nature* 2000; 403: 46-53.
13. West AP Jr, Giannetti AM, Herr AB, et al. Mutational analysis of the transferrin receptor reveals overlapping HFE and transferrin binding sites. *J Mol Biol* 2001; 313: 385-97.
14. Gao J, Chen J, Kramer M, et al. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab* 2009; 9: 217-27.
15. D'Alessio F, Hentze MW, Muckenthaler MU. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation. *J Hepatol* 2012; 57: 1052-60.
16. Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12384-9.
17. Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl. 1: S14-23.
18. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
19. Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, et al. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busseton population: a 17-year study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 309-13.
20. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 221-30.
21. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol* 2001; 154: 193-206.
22. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-97.
23. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. European Association For The Study Of The Liver. *J Hepatol* 2010; 53: 3-22.
24. Zaloumis SG, Allen KJ, Bertalli NA, et al. Health Iron Study Investigators. Natural history of HFE simple heterozygosity for C282Y and H63D: A prospective 12-year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 719-25.
25. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8780-5.
26. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 33: 21-2.
27. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3.
28. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 131-8.
29. Kato J, Niitsu Y. Recent advance in molecular iron metabolism: translational disorders of ferritin. *Int J Hematol* 2002; 76: 208-12.
30. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393-408.
31. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 954-61.
32. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 526: 245-57.
33. Mastrogiannaki M, Matak P, Mathieu JR, et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. *Haematologica* 2012; 97: 827-34.
34. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature Gen* 1995; 9: 267-72.
35. Beaumont-Epinette MP, Delobel JB, Ropert M, et al. Hereditary hypotransferrinemia can lead to elevated transferrin saturation and, when associated to HFE or HAMP mutations, to iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54: 151-4.
36. Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D, et al. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr* 2008; 152: 136-9.
37. Lange CM, Kutalik Z, Morikawa K, et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Serum ferritin levels are associated with a distinct phenotype of chronic hepatitis C poorly responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy. *Hepatology* 2012; 55: 1038-47.
38. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-88.
39. Sikorska K, Stalke P, Izycka-Swieszevska E, et al. The role of iron overload and HFE gene mutations in the era of pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR137-43.
40. Chapoutot C, Esslimani M, Joomaye Z, et al. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on viral C cirrhosis. *Gut* 2000; 46: 711-4.
41. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555-64.
42. Novo E, Cannito S, Paternostro C, et al. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2014; 548: 20-37.
43. Cabantchik ZI. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology. *Front Pharmacol* 2014; 5: 45.
44. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2448-55.
45. Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology* 1992; 192: 2050-9.
46. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-72.
47. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44: 472-7.
48. Kruszewski M, Iwanenko T, Bartłomiejczyk T, et al. Hepatic iron content corresponds with the susceptibility of lymphocytes to oxidative stress in neonatal pigs. *Mutat Res* 2008; 657: 146-9.
49. Wang L, Johnson EE, Shi HN, et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J Immunol* 2008; 181: 2723-31.

50. Wang L, Harrington L, Trebicka E, et al. Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3322-8.
51. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4707-15.
52. Costa M, Cruz E, Oliveira S, et al. Lymphocyte gene expression signatures from patients and mouse models of hereditary hemochromatosis reveal a function of HFE as a negative regulator of CD8+ T-lymphocyte activation and differentiation in vivo. *PLoS One* 2015; 10: e0124246.
53. Mencacci A, Cenci E, Boelaert JR, et al. Iron overload alters innate and T helper cell responses to *Candida albicans* in mice. *J Infect Dis* 1997; 175: 1467-76.
54. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, et al. Iron and the immune system. *J Neural Transm* 2011; 118: 315-28.
55. Ripoll C, Keitel F, Hollenbach M, et al. Serum ferritin in patients with cirrhosis is associated with markers of liver insufficiency and circulatory dysfunction, but not of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 784-9.
56. Walker NM, Stuart KA, Ryan RJ, et al. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51: 1683-91.
57. Maiwall R, Kumar S, Chaudhary AK, et al. Serum ferritin predicts early mortality in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61: 43-50.
58. Maras JS, Maiwall R, Harsha HC, et al. Dysregulated iron homeostasis is strongly associated with multiorgan failure and early mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2015; 61: 1306-20.
59. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. National Hemochromatosis Transplant Registry. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005; 129: 494-503.
60. Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, et al. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 456-60.
61. Fenton H, Torbenson M, Vivekanandan P, et al. Marked iron in liver explants in the absence of major hereditary hemochromatosis gene defects: a risk factor for cardiac failure. *Transplantation* 2009; 87: 1256-60.
62. Dar FS, Faraj W, Zaman MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis. *Transpl Int* 2009; 22: 717-24.
63. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 Suppl. 4: 5-13.
64. van Gijssel HE, Maassen CB, Mulder GJ, et al. p53 protein expression by hepatocarcinogens in the rat liver and its potential role in mitoinhibition of normal hepatocytes as a mechanism of hepatic tumour promotion. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1027-33.
65. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med* 2009; 11: 307-13.
66. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 257-60.
67. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, et al. Hepatocellular carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 235-40.
68. Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV. Relationship between transferrin-iron saturation, alcohol consumption, and the incidence of cirrhosis and liver cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 624-9.
69. Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007; 42: 830-6.
70. Hann HW, Stahlhut MW, Hann CL. Effect of iron and desferoxamine on cell growth and in vitro ferritin synthesis in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 1990; 11: 566-9.
71. Marrogi AJ, Khan MA, van Gijssel HE, et al. Oxidative stress and p53 mutations in the carcinogenesis of iron overload-associated hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1652-5.
72. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000; 32: 200-4.
73. Cardin R, Picciocchi M, Sinigaglia A, et al. Oxidative DNA damage correlates with cell immortalization and mir-92 expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 177.
74. Farazi PA, Glickman J, Horner J, et al. Cooperative interactions of p53 mutation, telomere dysfunction, and chronic liver damage in hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Res* 2006; 66: 4766-73.
75. Asare GA, Bronz M, Naidoo V, et al. Interactions between aflatoxin B1 and dietary iron overload in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 2007; 234: 157-66.
76. Asare GA, Bronz M, Naidoo V, et al. Synergistic interaction between excess hepatic iron and alcohol ingestion in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 2008; 254: 11-8.
77. Lehmann U, Wingen LU, Brakensiek K, et al. Epigenetic defects of hepatocellular carcinoma are already found in non-neoplastic liver cells from patients with hereditary haemochromatosis. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1335-42.
78. Tseng HH, Chang JG, Hwang YH, et al. Expression of hepcidin and other iron-regulatory genes in human hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1413-20.
79. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007; 45: 42-52.
80. Weizer-Stern O, Adamsky K, Margalit O, et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol* 2007; 138: 253-62.

PRACA POGLĄDOWA

Indywidualizacja terapii pierwotnego raka wątroby

Personalized medicine of hepatocellular carcinoma

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. Anatol Panasiuk, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: anatol@panasiuk.pl

STRESZCZENIE

Pierwotny rak wątroby (HCC) jest najpoważniejszym problemem w hepatologii i stanowi następstwo ekspozycji na różne czynniki ryzyka, w tym na przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C. Marskość wątroby jest chorobą zagrożoną rozwojem hepatokancerogenezy. Złe rokowanie u chorych na HCC wynika nie tylko z biologii nowotworu, lecz także z braku skutecznych metod terapii. Z tego powodu należy indywidualnie, dla każdego chorego opracować strategię postępowania w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zgodnie z klasyfikacją barcelońską (BCLC). Wśród terapii HCC uwzględnia się resekcję wątroby, przeszczep wątroby, leczenie lokoregionalne (termoablacja, chemoembolizacja, radiochemoembolizacja) oraz leczenie sorafenibem. Interdyscyplinarna współpraca wielu specjalistów stwarza optymalne warunki umożliwiające wyleczenie lub wydłużenie życia pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: pierwotny rak wątroby, termoablacja, chemoembolizacja, przeszczepienie wątroby, sorafenib,

ABSTRACT

Primary liver carcinoma is the most serious problem in hepatology and is the consequence of exposure to various risk factors, chronic HBV and HCV infections among others. Liver cirrhosis can most frequently lead to hepatocarcinogenesis. Poor prognosis of HCC results not only from a neoplasm biology but also from lack of effective therapeutic methods. Therefore, each patient should be managed with individual treatment strategy depending on the advancement of neoplasm according to Barcelona classification (BCLC). Among HCC therapies with distinguish liver resection, liver graft, locoregional treatment (radiofrequency ablation, chemoembolisation, radiochemoembolisation) and sorafenib therapy. Interdisciplinary cooperation of numerous specialists could probably enable to cure the patient or prolong their lives.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, thermoablation, chemoembolisation, liver transplantation, sorafenib.

Pierwotny rak wątroby jest najczęstszą (90%) chorobą nowotworową wątroby rozwijającą się pierwotnie w wątrobie. Globalnie zajmuje 6. miejsce wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych oraz jest na 3. miejscu wśród przyczyn zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi. Znane są w większości czynniki ryzyka wywołujące HCC (tab. 1). Wśród nich najczęstsza jest marskość wątroby. W zasadzie bardzo rzadko HCC rozwija się na tle niezmienionej chorobowo tkanki wątrobowej. Przyczyny prowadzące do marskości wątroby są brane pod uwagę jako potencjalnie onkogenne. Regularne nadużywanie alkoholu, ekspozycja na kancerogeny, zakażenia wirusami hepatotropowymi są traktowane jako poważne czynniki ryzyka rozwoju HCC. Wysoki potencjał onkogeny wirusów zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz typu C

(HCV) powoduje, że przewlekłe zakażenie w konsekwencji może skutkować indukcją kancerogenezy w wątrobie [1–3]. Ryzyko wystąpienia HCC u chorych z marskością wątroby zwiększa się ze wzrostem zawartości tkanki łącznej (wysokie wartości wyników badań elastograficznych), stopniem niewydolności wątroby (nadciśnienie wrotne) oraz z wiekiem pacjenta [4, 5]. Stwierdzono, że nadwaga, cukrzyca, stłuszczenie wątroby zwiększają ryzyko rozwoju HCC [6, 7].

Określenie grup ryzyka rozwoju HCC jest ważnym etapem w profilaktyce raka. Wyłonienie osób narażonych na potencjalne czynniki kancerogenne i ich odpowiednie monitorowanie niewątpliwie zmniejsza ryzyko zachorowania na HCC w tej grupie chorych. Wdrożenie określonych procedur skriningowych oraz leczenia powinno być prowadzone przez lekarzy spe-

TABELA 1. Czynniki ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC)

wiek
rasa
płeć męska
marskość wątroby (o różnej etiologii)
niedobór α 1-antytrypsyny
hemochromatoza
przewlekłe zakażenie HBV, HCV
współistnienie infekcji HBV, HCV, HIV, HDV
ekspozycja na aflatoksyny
nadwaga
niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)
cukrzyca
zespół metaboliczny, insulinooporność
pestycydy
autoimmunologiczna choroba wątroby (AIH, PBC)
hormonalne leki doustne: anaboliczne, antykoncepcyjne, estrogeny
leki: metotreksat, metyldopa
przewlekły alkoholizm

cialistów z dziedziny hepatologii, chorób zakaźnych i gastroenterologii [8].

BADANIA SKRININGOWE

Do podstawowych badań należy zaliczyć badania przesiewowe w poszukiwaniu osób zakażonych HBV oraz HCV. Ze względu na swoisty, skąpoobjawowy przebieg kliniczny chorób wątroby osoby nawet z zaawansowaną chorobą wątroby rzadko zgłaszają się do lekarza z powodu braku dolegliwości. Dlatego zdarza się, że w codziennej praktyce klinicznej wykrywamy zakażenia wirusami hepatotropowymi u osób z pełnoobjawową marskością wątroby. Często to niewydolność wątroby jest powodem szczegółowej diagnostyki hepatologicznej, w czasie której stwierdza się zakażenie HBV lub HCV. Badania przesiewowe mające na celu wyszukanie osób zakażonych HBV lub HCV są prowadzone w Polsce okresowo, niestety nie są to działania systemowe, a raczej są efektem aktywności samorządów lokalnych, firm farmaceutycznych i fundacji.

Istnieją zalecenia różnych grup ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych (EASL, AASLD, APASL), które wskazują, jakie badania i jak często należy wykonywać w ramach badań nad wczesnym wykryciem HCC [9].

DIAGNOSTYKA PIERWOTNEGO RAKA WĄTROBY

Jak wspomniano powyżej, elementem odgrywającym dużą rolę w diagnostyce HCC jest identyfikacja czynników ryzyka i – w zależności od nich – wdrożenie odpowiednich zaleceń diagnostycznych.

Podstawowym badaniem wykrywającym HCC jest ultrasonografia wątroby ukierunkowana na poszukiwanie zmian ogniskowych w miększym wątroby. Wiadomo, że skuteczność diagnostyczna tego badania jest uzależniona od doświadczenia badającego oraz jakości aparatu do ultrasonografii (USG). Czułość USG ocenia się na 65–80%, a specyficzność – do 90% [10]. Użycie dożylnego kontrastu w czasie USG znacznie zwiększa czułość badania oraz pozwala różnicować etiologię zmian ogniskowych [11]. Jednak badanie to jest rzadko wykonywane ze względu na wysoką cenę kontrastu.

Tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT) i/lub rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) z użyciem kontrastu jest standardowym uzupełnieniem diagnostyki HCC [10, 12]. Swoistość unaczynienia raka powoduje, że w badaniu dynamicznym występuje tzw. zjawisko *wash out*. Przyczyną jest różnica w wypłukiwaniu kontrastu z łożyska żylnego. W guzie nowotworowym obserwuje się szybsze wypłukiwanie kontrastu w stosunku do otaczającej niezmienionej nowotworowo tkanki wątrobowej. Taki obraz radiologiczny jest na tyle charakterystyczny dla HCC, że nawet nie jest konieczne badanie histologiczne tej zmiany. Oczywiście występują formy pośrednie HCC, których radiologiczna interpretacja jest bardzo utrudniona, dlatego należy sięgnąć po weryfikację histologiczną. Badania pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (*positron emission tomography-computed tomography* – PET-CT) lub z MRI (PET-MRI) umożliwiają wykrycie i różnicowanie procesu nowotworowego w guzkach dysplastycznych marskiej wątroby, co jest trudne w innych badaniach radiologicznych.

Przy zmianie ogniskowej o średnicy powyżej 2 cm w wątrobie marskiej, z towarzyszącym zjawiskiem *wash out* w kontrastowych badaniach obrazowych rozpoznanie HCC jest na tyle pewne, że nie zaleca się weryfikacji histologicznej. U chorych ze zmianami ogniskowymi poniżej 2 cm wskazana jest weryfikacja rozpoznania co najmniej dwoma metodami radiologicznymi lub biopsją celowaną guza. Weryfikacja histologiczna jest zalecana w przypadku diagnostyki zmian ogniskowych w wątrobie bez marskości lub braku efektu wypłukiwania kontrastu w opóźnionej fazie żylnego badania (faza III). Należy pamiętać, że diagnostyka histologiczna jest również obciążona pewnym marginesem błędów w zależności od doświadczenia patomorfologa i jakości pobrania materiału. W ośrodkach specjalistycznych preferowane są różne metody: z użyciem biopsji wątroby cienkoigłowej (biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – BAC) lub gruboigłowej (*true-cut*). Obecnie obowiązujący program lekowy NFZ nie uzależnia rozpoczęcia leczenia so-rafenibem od potwierdzenia histologicznego HCC

u chorych z marskością wątroby i typowym obrazem radiologicznym.

Serologiczne markery HCC mogą być przydatne do wykrywania, jak również monitorowania procesu nowotworowego, w tym śledzenia efektów leczenia (tab. 2). Międzynarodowe towarzystwa naukowe nieco odmiennie interpretują przydatność różnych metod skriningowych do wykrywania HCC, w tym markerów serologicznych. Według zaleceń EASL (2012 r.) w panelu badań skriningowych nie znalazła się ocena stężenia α -fetoproteiny (AFP) ze względu na umiarkowaną swoistość, jednak analiza retrospektywna prowadzona przez badaczy hiszpańskich wykazuje, że dodanie AFP do panelu badań przesiewowych zwiększa odsetek wczesnego wykrycia HCC [9]. W praktyce klinicznej AFP ma istotne znaczenie w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie. Jest również przydatnym markerem hepatokancerogenezy u chorych zakażonych HBV i leczonych przewlekłe analogami nukleozydowymi lub nukleotydomi.

LECZENIE

W celu zwiększenia efektywności postępowania z chorym na HCC należy organizować zespoły interdyscyplinarne, które swoim doświadczeniem oraz możliwościami gwarantują lepsze rokowanie. Do zespołów powinny być zaangażowani chirurdzy, radiolodzy inwazyjni, onkolodzy, psychoterapeuci, a rolę osiowego lekarza koordynującego postępowanie z chorym powinien odgrywać hepatolog. Zwraca się uwagę na istotną rolę lekarza rodzinnego w procesie terapeutyczno-monitorującym.

O rodzaju postępowania z chorym na HCC decyduje stadium choroby nowotworowej. W tym celu wprowadzono skalę zaawansowania choroby uwzględniającą wiele parametrów klinicznych. Skala BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) odzwierciedla stopień

TABELA 2. Markery serologiczne pierwotnego raka wątroby

AFP
AFP-L3
PIVKA II (DCP, des- γ -karboksyprotrombina)
HSP70 (<i>heat shock protein 70</i>)
GPC3 (<i>glypican-3</i>)
TERT (<i>telomerase reverse-transcriptase</i>)
STK6 (<i>serine/threonine kinase</i>)
PLAG12B (<i>phospholipase A2</i>)

zaawansowania HCC oraz wydolność wątroby [13]. Zaletą tej klasyfikacji jest powiązanie z rodzajem leczenia oraz prognozowaniem skuteczności terapii, dlatego jest oficjalnie rekomendowana przez Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver – EASL*) i Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*) (tab. 3). Towarzystwa naukowe AASLD oraz EASL przyjęły zmodyfikowane kryteria mRECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), które uwzględniały m.in. rodzaj, wielkość guza, zaawansowanie, nacieki na naczynia, i połączyły z rodzajem zalecanej terapii oraz rokowaniem. System BCLC jest rekomendowany przez EASL i AASLD.

Końcowy efekt terapii zależy nie tylko od stopnia złośliwości HCC, lecz także od zaawansowania marskości wątroby. Aktualnie w praktyce klinicznej nie stwierdza się zależności między klasyfikacją molekularną HCC a rodzajem leczenia.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Resekcja wątroby z marginesem zdrowej tkanki jest możliwa tylko w przypadku guzów we wczesnych etapach choroby oraz przy określonej lokalizacji. Resekcje anatomiczne zmniejszają ryzyko wznowy. Mniejsze ryzyko nawrotów mają resekcje guza z marginesem

TABELA 3. Klasyfikacja BCLC oraz opcje postępowania terapeutycznego i rokowanie wg EASL-EORTC 2012 [9]

Stadium	PS	Guz	Funkcja wątroby	Postępowanie terapeutyczne	Przeżywalność
A1	0	pojedynczy < 5 cm	No PH	chirurgiczne, RFA	5-letnie przeżycie 40–70%
A2	0	pojedynczy < 5 cm	PH, bilirubina < 1,2 mg/dl	chirurgiczne, RFA, przeszczep	
A3	0	pojedynczy < 5 cm	PH, bilirubina > 1,2 mg/dl	przeszczep, RFA	
A4	0	3 ogniska < 3 cm każdy		przeszczep, TACE	
B	0	wieloogniskowy	Childa-Pugha A-B	TACE	11–45 miesięcy
C	1–2	przerzuty lub inwazja naczyń	Childa-Pugha A-B	sorafenib	5–11 miesięcy
D	3–4	liczne ogniska, przerzuty, inwazja naczyń	Childa-Pugha C	opieka paliatywna	< 3 miesięcy

PS (*performance status*) – stan sprawności chorego wg WHO (0 – sprawny, 5 – zgon).

2 cm niż z marginesem 1 cm zdrowej tkanki. Ograniczenia do resekcji wątroby pojawiają się u osób z marskością wątroby przy MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) > 10 pkt, trombocytopenią < $100 \times 10^3/\text{ml}$, przy nadciśnieniu wrotnym (HVPG > 10 mm Hg) oraz obecności żółtaczki. U chorych z marskością wątroby w zasadzie nie powinno się usuwać więcej niż 4 segmenty, ponieważ resekcja wątroby w większym zakresie wiąże się z dużym zagrożeniem wystąpienia niewydolności wątroby [9]. U chorych z MELD 9–10, przy stężeniu sodu > 140 mEq/l dopuszczalne jest resekowanie maksymalnie 2 segmentów, przy stężeniu sodu < 140 mEq/l – jednego segmentu. U chorych bez marskości wątroby chirurgiczne usunięcie ognisk lub ogniska HCC wiąże się z lepszym rokowaniem – mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu oraz mniejsze zagrożenie niewydolnością wątroby. Zwraca się uwagę na zawodność badań obrazowych oceniających wielkość HCC przed zabiegiem w zestawieniu z rzeczywistym zaawansowaniem procesu stwierdzanym podczas zabiegu chirurgicznego. Dlatego też należy dochować wszelkiej staranności w ocenie zaawansowania HCC, z wykonaniem USG w czasie operacji w celu wykrycia drobnych ognisk satelitarnych [9].

TERMOABLACJA

Zastosowanie termoablacji (*radiofrequency ablation* – RFA) w stadium 0 wg BCLC przy pojedynczej zmianie ogniskowej wydłuża okres wskazań do zabiegu chirurgicznego, co powoduje tym samym większą skuteczność terapii i szansę na przeżycie [14]. Innym wskazaniem do RFA jest leczenie paliatywne zmian, które wykluczają z innych rodzajów terapii – resekcji, transplantacji lub leczenia neoadiuwantowego. Zabieg z użyciem mikrofal powoduje podniesienie temperatury tkanek oraz koagulację komórek. Elektrody są wprowadzane przezskórnie pod kontrolą USG/TK lub podczas laparoskopii. Zabieg jest stosunkowo bezpieczny i może być powtarzany wielokrotnie. Znaczna progresja zmian w wątrobie lub poza nią jest dowodem na brak skuteczności tej metody leczenia, którą należy zaprzestać.

CHEMOEMBOLIZACJA

Do chemoembolizacji (*transarterial chemoembolisation* – TACE) kwalifikują się chorzy w pośrednim stadium BCLC (A4 oraz B) i w stadium Childa-Pugha A oraz B7. Pacjentów tych nie można zakwalifikować do leczenia chirurgicznego (resekcja/*orthotopic liver transplantation* – OLTx). Zabieg polega na podaniu bezpośrednio do guza lub guzów zawiesiny olejistej lipiodolu z lekiem onkologicznym, najczęściej z doksyrubicyną, rzadziej z cisplatyną lub mitomycyną

[15]. Zakrzepy olejowe tworzące się w łożysku naczyniowym guza utrzymują lokalnie przez długi czas duże stężenie cytostatyku.

U osób dobrze tolerujących zabieg należy monitorować dynamikę zmian wielkości guza za pomocą MRI, przy stabilizacji obrazu HCC można zabieg wielokrotnie powtarzać [16]. Jeżeli guz powiększa się, dalsze stosowanie TACE jest nieskuteczne, należy pacjenta kwalifikować do terapii sorafenibem [17, 18].

Przed zabiegiem TACE powinno się wykluczyć zakrzepicę żyły wrotnej oraz zakrzepicę w obrębie guza. Niewskazane jest leczenie tą metodą chorych z wodobrzuszem, niewydolnością wątroby oraz w przypadku wykrycia odległych przerzutów.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Jest najbardziej optymalnym leczeniem HCC w jego wczesnej fazie. Kryteria mediolańskie wskazują granice bezpieczeństwa zabiegu. Ostatnio zauważa się poszerzanie wskazań do przeszczepu wg zasady *up to 7* z zachowaniem podobnego ryzyka wznowy HCC. Odstępstwa od kryteriów mediolańskich stosują nieliczne ośrodki o dużym doświadczeniu klinicznym.

Według klasyfikacji BCLC do przeszczepu kwalifikują się chorzy w stadium A2–A4.

Pilność przeprowadzenia przeszczepienia wątroby oparta jest na skali prognostycznej MELD uwzględniającej stopień wydolności wątroby. Pojawienie się HCC u osoby oczekującej na OLTx powoduje konieczność przyspieszenia zabiegu [19]. Negatywnymi czynnikami prognostycznymi są szybki wzrost guza z ogniskami satelitarnymi, szybka dynamika AFP, brak skuteczności poprzednich terapii lokoregionalnych, takich jak TACE i RFA. U chorych oczekujących na OLTx można zastosować tzw. terapię pomostową, metodę leczenia lokoregionalnego z wykorzystaniem termoablacji, chemoembolizacji, radiochemoembolizacji w celu zahamowania lub zmniejszenia masy guza [13, 16]. U chorych niespełniających kryteriów mediolańskich, u których zastosowano termoablację lub chemoembolizację i uzyskano zmniejszenie masy guza do wielkości kwalifikujących do OLTx, uzyskiwano podobne rezultaty po zabiegu jak w grupie osób wyjściowo spełniających kryteria mediolańskie [17]. Zastosowanie sorafenibu u chorych przed kwalifikacją do OLTx nie ma uzasadnienia z powodu wzrostu powikłań pooperacyjnych, zwłaszcza indukcji reakcji odrzucania graftu oraz powikłań ze strony dróg żółciowych [20].

W Polsce w latach 2001–2011 na 1749 wykonanych przeszczepów wątroby u osób dorosłych 48% miało marskość wątroby. U 8% przeszczep przeprowadzono z powodu HCC ($n = 115$). Przeżywalność 12-miesięczna wynosiła 84%, a 60-miesięczna – 67% [21].

LECZENIE ONKOLOGICZNE

Leczenie systemowe dotyczy zaawansowanej postaci HCC, gdzie dotychczasowa terapia miejscowa jest nieskuteczna. Wielolekowe chemioterapie (CTH) z zastosowaniem np. doksyrybiny okazały się nieskuteczne, nie ma istotnej różnicy w przeżywalności osób nieleczonych, a zwiększa się istotnie hepatotoksyczność leków. Do terapii zaawansowanej postaci HCC jest zarejestrowany dotychczas jeden lek – sorafenib (800 mg/dobę, doustnie w dwóch dawkach). Jest to preparat o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptotycznych w stosunku do komórek raka wątrobowokomórkowego. W badaniu Sharp (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*) prowadzonym w europejskiej i amerykańskiej grupie chorych stwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia chorych do 10,7 miesiąca w stosunku do grupy przyjmującej placebo – 7,9 miesiąca (mediana) [22]. W populacji azjatyckiej uzyskano gorszą skuteczność terapii sorafenibem (6,5 vs 4,2 miesiąca).

Leczenie sorafenibem zaleca się u osób z zachowaną wydolnością wątroby do czasu wyraźnej progresji guza, wystąpienia niewydolności wątroby lub istotnych objawów niepożądanych. Wśród nich są: biegunka, utrata masy ciała oraz toksyczność skórna (zespół ręką–stopa, zapalenie skóry dłoni i stóp) [23].

Chorych będących w stadium C niewydolności wątroby wg Childa-Pugha kwalifikuje się do leczenia paliatywnego.

Niepowodzeniem terapeutycznym zakończyły się dotychczas prowadzone badania kliniczne III fazy z zastosowaniem w pierwszej linii preparatów: sunitynib, erlotynib + sorafenib, linifanib, briwanib oraz preparatów w drugiej linii: briwanib, ewerolimus [24–26].

Istnieje duża potrzeba poszukiwania efektywnych terapii, które byłyby bezpieczne i skuteczne, niezależnie od typu molekularnego HCC, zaawansowania klinicznego i stopnia wydolności wątroby.

Wyniki badań klinicznych sorafenibu wykazały wyższą skuteczność u chorych z zakażeniem HCV niż w pozostałej grupie badanych. Tłumaczy się to mechanizmem działania sorafenibu, który nie tylko hamuje rozwój HCC, lecz także wpływa hamująco na replikację HCV, co stanowi dodatkową wartość terapii przeciwnowotworowej.

RADIOTERAPIA

Selektywna brachyterapia miejscowa z zastosowaniem izotopów promieniotwórczych stwarza dodatkowe możliwości leczenia HCC. Radioterapia z wykorzystaniem mikrosfer znakowanych promieniotwórczym itrem 90 (⁹⁰Y) lub jodem 131 (¹³¹I) (*transarterial radio-*

embolisation – TARE) podawanych do tętnicy wątrobowej może być dobrą alternatywą leczenia, zważywszy, że HCC wykazuje radiowrażliwość [27, 28]. Metoda ta jest stosowana w nielicznych ośrodkach medycyny nuklearnej i dotychczas nie jest ujęta w rekomendacjach towarzystw naukowych. Nie ma badań klinicznych z randomizacją porównujących skuteczność TARE w stosunku do TACE oraz sorafenibu. Chociaż napromienianie wewnętrzne cechuje się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa, radioterapia zewnętrzna nie jest zalecana do leczenia HCC.

PODSUMOWANIE LECZENIA PIERWOTNEGO RAKA WĄTROBY

Leczenie chirurgiczne lub przeszczepienie wątroby zaleca się w stadium A0 (bardzo wczesnym) oraz A1–A4 (wczesnym) wg BCLC przy spełnieniu kryteriów mediolańskich, dotyczy to chorych w skali A lub B wydolności wg Childa-Pugha.

Termoablację zmian (RFA) można stosować w połączeniu z leczeniem chirurgicznym (resekcja/OLTx) w stadium A (stadium wczesne) wg BCLC, skali A lub B wg Childa-Pugha spełniających kryteria mediolańskie.

Chemoembolizacja (TACE) jest wskazana, gdy obecne są mnogie zmiany ogniskowe, stadium B (stadium pośrednie) wg BCLC, w skali A lub B wg Childa-Pugha. W przypadku uzyskania zmniejszenia wielkości guza do wartości spełniających kryteria mediolańskie możliwa jest kwalifikacja do leczenia chirurgicznego (resekcja/OLTx).

Do terapii sorafenibem kwalifikowane są osoby z zaawansowaną postacią HCC, u których powyższe metody są przeciwwskazane lub ze względu na brak skuteczności, w stadium C (zaawansowane stadium HCC z naciekiem naczyń) wg BCLC, w skali A lub B wg Childa-Pugha.

Przeszczepienie wątroby jest wskazane u chorych z marskością wątroby będących w skali C wg Childa-Pugha i spełniających kryteria mediolańskie.

W przypadku pierwotnego raka wątroby w stadium D (końcowe stadium) wg BCLC oraz skali C wg Childa-Pugha można zastosować leczenie paliatywne.

PROFILAKTYKA PIERWOTNEGO RAKA WĄTROBY PO PRZEBYTYM LECZENIU

Nie udowodniono skuteczności profilaktycznego stosowania sorafenibu lub TACE [27]. Istnieją pojedyncze doniesienia o zmniejszeniu ryzyka nawrotu HCC u chorych leczonych interferonem z powodu przewlekłego zakażenia HBV lub HCV [29, 30]. Jest to prawdopodobnie efekt zmniejszenia poziomu wirerii i tym samym spowolnienia procesów hepatokancerogenezy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Chan SL, Wong VW, Qin S, et al. Infection and cancer: the case of hepatitis B. *J Clin Oncol* 2016; 34: 83-90.
2. Li YW, Yang FC, Lu HQ, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1943-52.
3. Tholey DM, Ahn J. Impact of hepatitis C virus infection on hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 761-73.
4. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954-61.
5. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50: 923-8.
6. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2462-7.
7. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 218-24.
8. Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36.
9. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
10. Ariff B, Lloyd C, Khan S, et al. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 15: 1289-300.
11. Sparchez Z, Mocan T, Radu P, et al. Contrast enhanced ultrasonography in assessing the treatment response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason* 2016; 18: 96-102.
12. Chiu RY, Yap WW, Patel R, et al. Hepatocellular carcinoma post embolotherapy: imaging appearances and pitfalls on computed tomography and magnetic resonance imaging. *Can Assoc Radiol J* 2016 Mar 5 pii: S0846-5371(15)00102-3.
13. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016 Jan 12. pii: S0016-5085(16)00007-X.
14. He ZX, Xiang P, Gong JP, et al. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 295-303.
15. Woo HY, Heo J. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: now and future. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 344-8.
16. Iezzi R, Pompili M, Posa A, et al. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: state of the art. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1935-42.
17. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 212-20.
18. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JL. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 464-73.
19. Soriano A, Varona A, Gianchandani R, et al. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: past and future. *World J Hepatol* 2016; 8: 58-68.
20. Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011; 24: 991-8.
21. Czerwiński J. Przeszczepianie wątroby w Polsce. *Terapia* 2015; 1: 66-73.
22. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-9.
23. Granito A, Marinelli S, Negrini G, et al. Prognostic significance of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 240-9.
24. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-9.
25. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-75.
26. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-16.
27. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 38: 1237-41.
28. Molvar C, Lewandowski R. Yttrium-90 Radioembolization of hepatocellular carcinoma-performance, technical advances, and future concepts. *Semin Intervent Radiol* 2015; 32: 388-97.
29. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, et al. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 287-92.
30. Shen YC, Hsu C, Chen LT, et al. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010; 52: 889-94.

PRACA POGLĄDOWA

Przeszczepianie wątroby w Polsce

Liver transplantation in Poland

Jarosław Czerwiński^{1,2}, Dariusz Wasiak¹,
Roman Danielewicz^{1,2}, Piotr Małkowski¹

¹Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji
„Poltransplant” w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 4, pawilon 16, 02-007 Warszawa, e-mail: wasiakdar@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Przeszczepianie wątroby jest jednym z najlepiej rozwijających się programów transplantacyjnych w kraju. Dotyczy to zarówno dawstwa od osób zmarłych, jak i dawstwa fragmentów wątroby od dawców żywych. Obecnie 6 ośrodków transplantacyjnych w Polsce ma pozwolenie ministra zdrowia na przeszczepianie wątroby od zmarłych dawców, dwa spośród nich dodatkowo na przeszczepianie wątroby od dawców żywych. Z roku na rok odnotowujemy systematyczny wzrost liczby przeszczepień. W 2013 r. osiągnęła ona wartość 9 przeszczepień na 1 mln mieszkańców. Jednak liczba wykonywanych przeszczepień od zmarłych i żywych dawców nadal nie pokrywa zapotrzebowania na leczenie tą metodą.

SŁOWA KLUCZOWE: przeszczepianie, wątroba, dawca, biorca.

ABSTRACT

Liver transplantation is one of the fastest growing transplant programs in the country. This applies both to donations from deceased persons, as well as fragments of liver donated by living donors. Currently there are 6 transplant centers in Poland with permission of the Minister of Health to transplant livers from deceased donors, two of them also have permission for liver transplantation from living donors. From year to year we are noting a systematic increase in the number of transplantations in 2013 reaching 9 transplantations at 1 million inhabitants, but still the number of transplants performed from deceased and living donors do not cover the demand for treatment by this method.

KEY WORDS: transplantation, liver, donor, recipient.

26 stycznia 1966 r., 12 lat po pierwszym takim zabiegu na świecie, w Akademii Medycznej w Warszawie dokonano pierwszego udanego przeszczepienia nerki od zmarłego dawcy. Jubileuszowi 50-lecia tego ważnego wydarzenia było poświęcone niedawne uroczyste sympozjum Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. Podsumowało ono 50-letni dorobek polskiej transplantologii. W tym czasie przeprowadzono blisko 28 tys. transplantacji narządów unaczynionych.

Leczenie przeszczepieniem wątroby jest jednym z najlepiej rozwijających się programów transplantacji narządów w kraju. Każdego roku wykonuje się obecnie ponad 300 przeszczepień wątroby od zmarłych dawców i ok. 20 przeszczepień fragmentów wątroby po-

branych od dawców żywych, co daje 9 przeszczepień na 1 mln mieszkańców. Liczba wykonywanych rocznie przeszczepień wzrosła 2-krotnie w ciągu ostatnich 10 lat. Łączna liczba przeszczepień wątroby wykonanych od 1987 r., kiedy w Akademii Medycznej w Szczecinie (ośrodek ten obecnie nie działa) po raz pierwszy w Polsce przeszczepiono ten narząd, wyniosła 3135 do końca 2015 r., z czego ponad 236 to przeszczepienia fragmentu wątroby od żywego dawcy [1, 2]. Pierwsze przeszczepienie wątroby pochodzącej od zmarłego dawcy pediatrycznemu biorcy miało miejsce w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w 1990 r. (dotychczas wykonano 326 takich przeszczepień). W Centrum Zdrowia Dziecka prze-

TABELA 1. Przeszczepianie wątroby od zmarłych i żywych dawców w Polsce

Rok	Liczba przeszczepień wątroby od zmarłych dawców	Liczba przeszczepień fragmentów wątroby od żywych dawców	łącznie	Liczba przeszczepień na 1 mln mieszkańców
1987–2000	200	12	212	–
2001	106	15	121	3
2002	133	13	146	4
2003	156	13	169	4
2004	179	18	197	5
2005	200	13	213	6
2006	180	21	201	5
2007	178	18	196	5
2008	224	21	245	6
2009	214	22	236	6
2010	217	20	237	6
2011	282	18	300	8
2012	314	14	328	9
2013	318	18	336	9
łącznie	2899	236	3135	–

TABELA 2. Przeszczepianie wątroby w Polsce w zależności od rodzaju dawcy biorcom dorosłym i pediatrycznym w latach 1987–2013 (liczba i odsetek wszystkich przeszczepień)

	Liczba przeszczepionych wątroób od dawców zmarłych	Liczba przeszczepionych fragmentów wątroby od dawców żywych	łącznie
Biorcy pediatryczni	326 (10%)	232 (7%)	558 (17%)
Biorcy dorośli	2573 (83%)	4 (0,1%)	2577 (83%)
łącznie	2899 (93%)	236 (7%)	3135 (100%)

prowadzono także pierwsze przeszczepienie u dziecka fragmentu wątroby pochodzącej od dawcy żywego. Było to w 1999 r., a takich przeszczepień wykonano dotychczas łącznie 232 [3]. Pierwszego udanego przeszczepienia wątroby u dorosłego biorcy dokonał w 1994 r. zespół Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby. W 2001 r. w tej samej klinice po raz pierwszy wykonano przeszczepienie fragmentu wątroby dorosłemu biorcy, takie przeszczepienia były dotąd 4 (tab. 1, 2).

PRZESZCZEPIANIE WĄTROBY OD ZMARŁYCH DAWCÓW

Wszystkie dotychczas pobrane i przeszczepione wątroby od zmarłych dawców pochodziły od osób zmarłych z powodu śmierci mózgu. Choć od 2009 r. prawo zezwala na pobieranie narządów od zmarłych w mechanizmie nieodwracalnego zatrzymania krążenia, tego typu pobrania nie były dotąd wykonywane [4]. Każdego roku liczba rzeczywistych zmarłych dawców

wynosi ponad 500. W ponad 50% przypadków dawcy ci są wykorzystanymi dawcami wątroby. Odsetek ten powoli wzrasta, co jest spowodowane m.in. rozszerzaniem kryteriów akceptacji dawców i narządów do pobrania i przeszczepienia przez ośrodki transplantacyjne. Zgodnie z tendencjami demograficznymi wzrasta wiek zmarłych dawców wątroby (średni wiek zmarłego dawcy wątroby w 2001 r. wynosił 34 lata, w 2013 r. – 43 lata), u 94% dawców wątroby występują cechy powszechnie uznane za czynniki ryzyka wykorzystania narządu do przeszczepienia. Wzrasta wykorzystanie wątroób od dawców anty-HBc-dodatnich (w latach 2001–2005 20% anty-HBc-dodatnich zmarłych dawców było dawcami wątroby, w latach 2006–2008 odsetek ten wyniósł 33%). Tendencja do wykorzystania narządów od zmarłych o rozszerzonych kryteriach jest jednak powolna. W latach 2001–2013 jedynie 20% zmarłych rzeczywistych dawców narządów w wieku ≥ 60 lat było wykorzystanymi dawcami wątroby (171 z 850), co oznacza, że jedynie 171 z 2701 przeszczepionych wątroób (6%) pochodziło od zmarłych z tej grupy

wiekowej. Nie ma także tendencji do rozszerzania kryteriów dotyczących dawców i narządów dla biorców zgłoszonych do przeszczepienia w trybie pilnym w porównaniu z biorcami, którym przeszczepiono narząd w trybie planowym [5, 6].

PRZESZCZEPIANIE FRAGMENTÓW WĄTROBY OD ŻYWYCH DAWCÓW I REJESTR ŻYWYCH DAWCÓW

Polskie prawo pozwala na pobieranie od żywych dawców komórek, tkanek i narządów w celu przeszczepienia i określa zasady takiego postępowania. Regulacje prawne w tym zakresie są zgodne z rezolucjami, rozporządzeniami i komunikatami międzynarodowymi (Zasady Przewodnie WHO, regulacje Rady, Parlamentu i Komisji Europejskiej) oraz rekomendacjami towarzystw naukowych, zasadami należytego postępowania lekarskiego oraz opiniami specjalistów.

Wolno pobrać i przeszczepić fragment wątroby od żywego dawcy po spełnieniu szeregu warunków w obszarze dawstwa, pobrania i przeszczepienia z zakresu bezpieczeństwa dawcy, monitorowania wyników pobrań i przeszczepień, przejrzystości i systemu jakości, autoryzacji osób i podmiotów wykonujących te czynności:

- można być dawcą fragmentu wątroby na rzecz konkretnej osoby (tzw. dawstwo nakierowane), a potencjalny dawca musi mieć pełną zdolność do czynności prawnych i wyrazić dobrowolną zgodę na pobranie narządu w celu przeszczepienia określone-
mu biorcy;
- narząd może być pobrany na rzecz krewnego w linii prostej, rodzeństwa, osoby przysposobionej, małżonka oraz na rzecz innej osoby, jeżeli uzasadniają to szczególne względy osobiste (w tym ostatnim przypadku pobranie musi być poprzedzone pozytywną opinią Komisji Etycznej Krajowej Rady Transplantacyjnej oraz zgodą sądu);
- kandydat na dawcę przed wyrażeniem zgody musi być szczegółowo poinformowany o rodzaju zabiegu i ryzyku związanym z zabiegiem przez lekarza wykonującego zabieg oraz przez innego lekarza, niebiorącego bezpośredniego udziału w pobieraniu i przeszczepianiu narządu;
- kandydat na dawcę powinien spełniać wymagania zdrowotne pozwalające na ustalenie, że pobranie i przeszczepienie narządu nie spowoduje u niego lub u biorcy następstw zagrażających życiu lub zdrowiu.

Do końca 2013 r. pobrano fragment narządu od 236 żywych dawców, w większości (232 przypadki) dla biorców pediatrycznych, w 4 przypadkach dla biorców dorosłych. Przeszczepienia pediatryczne przeprowadzono w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie,

natomiast pobrania dla tych biorców były wykonywane w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W przypadku biorców pediatrycznych w 205 (88%) przypadkach wykorzystano segmenty II i III dawcy, w 25 (11%) przypadkach – segmenty II, III i IV, a w 2 przypadkach pobrano i przeszczepiono prawy płąt wątroby dawcy [7].

W celu monitorowania i oceny stanu zdrowia żywych dawców, od których pobrano narząd do przeszczepienia, powstał rejestr żywych dawców prowadzony przez Poltransplant w elektronicznym systemie www.rejestry.net. Za dokonywanie wpisów do rejestru (bezpośrednio po pobraniu, w ciągu 3 i 12 miesięcy po pobraniu i dalej co 12 miesięcy) odpowiedzialny jest zespół, który dokonał pobrania. W rejestrze znajdują się kompletne informacje na temat wszystkich pobrań fragmentu wątroby od żywych dawców z lat 1999–2013, ale ze względu na niewielką liczbę wpisów dotyczących stanu zdrowia dawców w okresie odległym po przeszczepieniu rejestr ten nie spełnia dotychczas należycie swoich zadań.

LISTA OCZEKUJĄCYCH I ALOKACJA WĄTROBY

Warunkiem otrzymania przeszczepu jest wpisanie chorego na aktywną listę oczekujących po zakwalifikowaniu w ośrodku kwalifikacyjnym działającym w podmiocie leczniczym dokonującym przeszczepień wątroby. Potencjalny biorca zakwalifikowany do przeszczepienia jest zgłaszany na listę przez lekarza kierującego ośrodkiem kwalifikacyjnym. Lista oczekujących ma zasięg ogólnopolski i jest prowadzona w systemie elektronicznym przy zastosowaniu narzędzia sieciowego www.rejestry.net. Wpisanie chorego na listę wymaga m.in. podania danych socjodemograficznych chorego, rozpoznania choroby będącej wskazaniem do przeszczepienia, zaznaczenia stopnia pilności wskazań do przeszczepienia oraz podania innych cech biorcy mających wpływ na alokację wątroby.

Mimo wyraźnego rozwoju programu przeszczepiania wątroby w Polsce mierzonego liczbą wykonywanych przeszczepień i innymi wskaźnikami wydolności medycyny transplantacyjnej w obszarze przeszczepiania wątroby (np. liczbą przeszczepień lub zgonów na liście w porównaniu z liczbą oczekujących) liczba wykonywanych przeszczepień od zmarłych i żywych dawców nie pokrywa zapotrzebowania na leczenie tą metodą. Liczba osób oczekujących na przeszczepienie jest niemal każdego roku dwukrotnie wyższa niż liczba wykonywanych przeszczepień, a wskaźnik zgonów na liście oczekujących w ostatnich latach mieści się w granicach od 3% do 8% w skali roku (tab. 3).

TABELA 3. Liczba chorych wpisanych na krajową listę oczekujących na przeszczepienie i liczba wykonanych przeszczepień w latach 2004–2013

Rok	Liczba zgłoszeń <i>de novo</i> do przeszczepienia	Całkowita liczba oczekujących	Wskaźnik: liczba tx/liczba zgłoszeń <i>de novo</i>	Wskaźnik: liczba tx/całkowita liczba oczekujących	Wskaźnik: liczba zgonów na liście/całkowita liczba oczekujących	Wskaźnik: liczba oczekujących na koniec roku/całkowita liczba oczekujących
2004	brak danych	brak danych	–	–	brak danych	148
2005	251	399	213/251 = 85%	213/399 = 53%	29/399 = 7%	106/399 = 27%
2006	311	417	200/311 = 64%	200/417 = 48%	19/417 = 5%	151/417 = 36%
2007	269	420	196/269 = 73%	196/420 = 47%	30/420 = 7%	165/420 = 39%
2008	274	439	245/274 = 89%	245/439 = 56%	35/439 = 8%	123/439 = 28%
2009	318	441	236/318 = 74%	236/441 = 54%	15/441 = 3%	170/441 = 39%
2010	345	515	237/345 = 69%	237/515 = 46%	brak danych	195/515 = 38%
2011	335	530	300/335 = 90%	300/530 = 57%	37/530 = 7%	179/530 = 34%
2012	435	614	328/435 = 75%	328/614 = 53%	38/614 = 6%	152/614 = 25%
2013	396	548	336/396 = 85%	336/548 = 61%	38/548 = 7%	133/548 = 24%
tendencja	rosnąca	rosnąca	rosnąca	rosnąca	malejąca	malejąca

Obowiązują dwa tryby zgłaszania biorców do przeszczepienia: pilny i planowy. Wskazania do przeszczepienia w trybie pilnym obejmują obecnie: ostrą niewydolność wątroby w przebiegu zatrucia paracetamolem rozpoznawaną wg kryteriów King's College Hospital, ostrą niewydolność wątroby w przypadkach zakażeń wirusowych wg kryteriów Clichy, ostrą niewydolność wątroby z innych powodów niż zakażenia wirusowe wg kryteriów King's College Hospital, ponowną transplantację wątroby w czasie 14 dni od przeszczepienia (pierwotny brak funkcji, zakrzep naczyńiowy, odrzucanie). Do 2010 r. obowiązywały szersze kryteria włączenia chorego na listę oczekujących w trybie pilnym. Włączano chorych z ostrą dekomensacją przewlekłej niewydolności wątroby własnej lub przeszczepu, jeśli dodatkowo stwierdzono u chorego którąś z następujących cech: MELD/PELD > 25, zespół wątrobowo-nerkowy, śpiączka, niedający się zatrzymać krwotok z żyłaków przełyku, niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, konieczność dializy wątrobowej, konieczność leczenia respiratorem. Ograniczenie kryteriów kwalifikacyjnych do przeszczepienia w trybie pilnym znacząco zmniejszyło liczbę chorych zakwalifikowanych do takiego przeszczepienia. W latach 2005–2010 wskazania pilne stanowiły 31% wszystkich przeszczepień, a w latach 2011–2013 – 11%.

Alokacja wątroby od zmarłych dawców ma zasięg krajowy i cechy alokacji mieszanej:

– nastawionej na pacjenta – w przypadku zgłoszeń do przeszczepienia w trybie pilnym oferta pobrania wątroby jest kierowana dla konkretnego pacjenta do ośrodka, który tego chorego zgłosił na listę oczekujących;

– nastawionej na ośrodek transplantacyjny – w przypadku braku w całym kraju zgłoszeń do przeszczepienia w trybie pilnym dystrybucja ofert pobrania wątroby jest kierowana z Poltransplantu równomiernie do ośrodków transplantacyjnych. W tej drugiej sytuacji upoważniony lekarz z ośrodka transplantacyjnego wybiera biorcę na podstawie następujących kryteriów medycznych:

- 1) pilność przeszczepienia,
- 2) wykluczenie albo dopuszczenie niezgodności immunologicznej między potencjalnym dawcą a potencjalnym biorcą,
- 3) dobór anatomiczny potencjalnego dawcy i potencjalnego biorcy,
- 4) wiek potencjalnego dawcy i potencjalnego biorcy,
- 5) przewidywane efekty przeszczepienia,
- 6) czas oczekiwania na przeszczepienie,
- 7) aktualny stan zdrowia potencjalnego biorcy.

Ośrodek transplantacyjny, który dokonał przeszczepienia wątroby, przesyła do Poltransplantu szczegółowy protokół wyboru potencjalnego biorcy z listy wraz z uzasadnieniem.

WSKAZANIA DO LECZENIA PRZESZCZEPIENIEM WĄTROBY

Spośród 2261 przeszczepień wątroby wykonanych w latach 2001–2011, 2131 (94%) było przeszczepieniami pierwszorazowymi, natomiast 130 (6%) – powtórными przeszczepieniami u tego samego biorcy. Spośród 2131 przeszczepień pierwszorazowych 1749 przeprowadzono u osób dorosłych (z czego w 1745 przypadkach narządy pochodziły od zmarłych dawców), a 382

u biorców pediatrycznych (w tej liczbie 196 narządów pochodziło od dawców zmarłych, a 186 od żywych).

Najczęstszą grupą chorób będących wskazaniem do przeszczepienia u osób dorosłych była marskość (48% wszystkich wskazań). W tej liczbie największy udział miała marskość w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C (24% wszystkich wskazań) oraz marskość poalkoholowa (14%), w dalszej kolejności AIH (8%) i marskość w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B (7%). Choroby przebiegające z cholestazą (PSC, PBC) stanowiły 16% wskazań, nowotwory (głównie HCC) – 8% wskazań, choroby metaboliczne (głównie choroba Wilsona) – 5% i ostra niewydolność wątroby – 5% (tab. 4) [8–10].

W grupie 382 pediatrycznych, pierwszorazowych biorców wątroby najczęstszym wskazaniem do leczenia przeszczepieniem były wrodzone choroby dróg żółciowych (atrezja dróg żółciowych), które stanowiły 38% wszystkich wskazań do przeszczepienia (atrezja – 33%). W dalszej kolejności leczono przeszczepieniem z powodu marskości (14% wskazań do przeszczepienia), najczęściej w przebiegu AIH (7%). Choroby metaboliczne stanowiły łącznie 10% wskazań do przeszczepienia, najczęściej była to choroba Wilsona – 3%. W 7% przypadków przeszczepiono wątrobę z powodu jej ostrej niewydolności (w tym 3% przeszczepień wykonano u dzieci zatrutych grzybami, najczęściej *muchomorem sromotnikowym*), a 6% przeszczepień przeprowadzono z powodu nowotworu wątroby, najczęściej *hepatoblastoma* (3% wszystkich przeszczepień) (tab. 5) [11, 12].

WYNIKI PRZESZCZEPIANIA WĄTROBY. REJESTR PRZESZCZEPIEŃ

Zgodnie z ustawą z 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów oraz rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 25 kwietnia 2006 r. w sprawie prowadzenia krajowego rejestru przeszczepień Centrum Poltransplant prowadzi krajowy rejestr przeszczepień. Jest to ważny element systemu jakości i bezpieczeństwa medycyny transplantacyjnej w Polsce, którego celem jest należyte monitorowanie dokonywanych przeszczepień. Obecnie rejestr prowadzony jest za pomocą narzędzia sieciowego www.rejestry.net i gromadzi informacje dotyczące przeżycia biorcy oraz przeszczepu w ciągu 3 i 12 miesięcy po przeszczepieniu, a następnie co 12 miesięcy, aż do utraty przeszczepu lub zgonu biorcy przeszczepu. W przypadku przeszczepień wątroby rejestr zgromadził wyniki rzeczywistego przeżycia przeszczepu i biorcy z lat 1998–2013 z podziałem na narządy pochodzące od zmarłych i żywych dawców (tab. 6 i 7).

TABELA 4. Wskazania do pierwszorazowego przeszczepienia wątroby u dorosłych biorców w latach 2001–2011

Wskazanie	Liczba biorców	Procent choroby	Procent całości
Marskość:	1014	–	48
HCV	417	41	24
ALD	248	24	14
AIH	132	13	8
HBV	129	13	7
inna lub idiopatyczna	88	9	5
Choroby cholestatyczne:	283	–	16
PSC	140	49	8
PBC	137	48	8
SBC	6	2	0,3
Nowotwory:	138	–	8
HCC	115	83	7
hepatoblastoma	6	4	0,3
rakowiak	5	4	0,3
przerzuty raka przewodu pokarmowego	5	4	0,3
rakowiak	5	4	0,3
hemangioendothelioma	4	3	0,2
cystadenocarcinoma	2	1	0,1
CCC	1	1	0,1
Choroby metaboliczne:	93	–	5
choroba Wilsona	79	85	5
hemochromatoza	6	6	0,3
NASH	3	3	0,2
CF	2	2	0,1
FAP	2	2	0,1
zespół Dubina-Johnsona	1	1	0,1
Ostra niewydolność wątroby:	80	–	5
zatrucie grzybami	23	29	1
choroba Wilsona	7	9	0,4
zatrucie paracetamolem	6	8	0,3
HCV	4	5	0,2
zatrucie lekami (nie paracetamol)	3	4	0,2
HBV	3	4	0,2
uraz wątroby	3	4	0,2
AIH	1	1	0,1
PSC	11	1	0,1
ostre zatrucie ciążowe	1	1	0,1
zespół Budda-Chiariego	1	1	0,1
idiopatyczna	27	34	2
zespół Budda-Chiariego	38	–	2
torbielowatość wątroby	16	–	1
bąblowica	15	–	1
Inna lub nieznaną chorobą wątroby:	72	–	4
naczyniakowatość	4	6	0,3
torbielowatość dróg żółciowych	3	4	0,2
zatrucie lekami	2	3	0,1
choroba nieznaną	63	88	4
łącznie	1749	–	100

TABELA 5. Wskazania do pierwszorazowego przeszczepienia wątroby u dzieci w latach 2001–2011

Wskazanie	Liczba biorców	Procent choroby	Procent całości
Cholestazyjne:	147	–	38
<i>atresia biliaris</i>	126	86	33
PSC	8	5	2
PFIC	5	3	1
SBC	4	3	1
zespół Alagille'a	4	3	1
Marskość:	55		14
AIH	27	49	7
włóknienie	10	18	3
HCV	7	13	2
HBV	4	7	1
idiopatyczna	7	13	2
Metaboliczne:	38		10
choroba Wilsona	10	26	3
mukowiscydoza	8	21	2
niedobór α 1-antytrypsyny	7	18	2
oksalozja	5	13	1
NASH	3	8	1
choroba Bylera	1	3	0,3
glikogenoza	1	3	0,3
hiperamonemia	1	3	0,3
LCHAD	1	3	0,3
hemochromatoza	1	3	0,3
Ostra niewydolność:	26	–	7
zatrucie grzybami	10	38	3
HBV	3	12	1
zatrucie paracetamolem	2	8	1
zatrucie lekami (nie paracetamol)	2	8	1
HAV	1	4	0,3
choroba Wilsona	1	4	0,3
idiopatyczna	7	27	2
Nowotwory:	23		6
hepatoblastoma	13	57	3
HCC	9	39	2
hamartoma	1	4	0,3
torbielowatość wątroby	5	–	1
zespół Budda-Chiariego	2	–	1
Inna lub nieznaną chorobą wątroby:	86	–	23
naczyniakowatość	3	3	1
torbielowatość dróg żółciowych	2	2	1
GVHD	2	2	1
przyczyna nieznaną	79	93	21
Łącznie	382	–	100

Zgromadzone w rejestrze informacje na temat wskaźników przeżycia biorców i przeszczepów umożliwiają statystyczne opracowanie wyników przeszczepiania w zależności od rodzaju dawcy. Obserwuje się istotnie lepsze wyniki przeszczepień wątroby od żywych dawców pediatrycznym biorcom niż od dawców zmarłych. Wyniki przeszczepień u biorców pediatrycznych i dorosłych nie różnią się, gdy narząd pochodzi od zmarłego dawcy. Przeszczepienia ze wskazań planowych oraz przeszczepienia pierwszorazowe dają istotnie lepsze wyniki niż przeszczepienia ze wskazań pilnych i przeszczepienia powtórne (tab. 8).

Dane z rejestrów wskazują, że wyniki przeszczepień zależą od schorzenia będącego wskazaniem do leczenia. Istotnie lepsze wyniki uzyskuje się u biorców zakwalifikowanych z powodu chorób cholestazyjnych i marskości innej niż w przebiegu HCV, istotnie gorsze natomiast w przypadku ostrej niewydolności wątroby, niezależnie od etiologii. U chorych leczonych przeszczepieniem z powodu marskości w przebiegu HCV, chorób metabolicznych i nowotworów wyniki nie różnią się istotnie od wyników populacji ogólnej biorców (tab. 9).

OŚRODKI TRANSPLANTACYJNE

Obecnie 6 podmiotów leczniczych ma pozwolenie ministra zdrowia na przeszczepianie wątroby od zmarłych dawców, 2 spośród nich dodatkowo pozwolenie na przeszczepianie wątroby od dawców żywych, a jeden – pozwolenie na pobieranie fragmentu wątroby od żywych dawców. Poniżej wymieniono kliniki chirurgiczne, gdzie wykonywane są przeszczepienia:

- Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie (w Klinice prowadzony jest jedyny w Polsce pediatryczny program przeszczepiania wątroby od zmarłych i żywych dawców);
- Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie (Klinika ma także pozwolenie i realizuje program pobierania oraz przeszczepiania fragmentów wątroby od żywych dawców);
- Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie;
- Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie;
- Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Szpitalu im. A. Mielęckiego w Katowicach;
- Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we

TABELA 6. Wyniki przeszczepiania wątroby pobranej od dawców zmarłych – wszystkie ośrodki

Przeżycie	Liczba biorców objętych obserwacją*	Liczba (%) zbadanych biorców	Przeżycie biorcy (%)	Przeżycie przeszczepu (%)
3 mies.	2824	2758 (98%)	2440 (88%)	2378 (86%)
12 mies.	2519	2505 (99%)	2122 (85%)	2040 (81%)
36 mies.	1908	1899 (99%)	1470 (77%)	1409 (74%)
60 mies.	1466	1455 (99%)	1080 (74%)	1023 (70%)
120 mies.	502	491 (98%)	320 (65%)	289 (59%)

*Od 1998 r.

TABELA 7. Wyniki przeszczepiania wątroby pobranej od dawców żywych – wszystkie ośrodki (w większości przypadków: Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie)

Przeżycie	Liczba biorców objętych obserwacją*	Liczba (%) zbadanych biorców	Przeżycie biorcy (%)	Przeżycie przeszczepu (%)
3 mies.	236	236 (100%)	214 (91%)	211 (90%)
12 mies.	220	220 (100%)	196 (89%)	191 (87%)
36 mies.	187	187 (100%)	164 (88%)	158 (84%)
60 mies.	146	145 (99%)	124 (86%)	119 (82%)
120 mies.	57	55 (96%)	44 (80%)	43 (78%)

*Od 1999 r.

TABELA 8. Wyniki przeszczepiania wątroby w latach 2001–2011 w zależności od rodzaju dawcy, rodzaju biorcy, trybu przeszczepienia, pierwszorazowego vs kolejnego przeszczepienia

Wyszczególnienie	Przeżycie 12-miesięczne		Przeżycie 60-miesięczne	
	przeszczep	biorca	przeszczep	biorca
dawca żywy (biorcy pediatryczni) vs ($p =$) dawca zmarły (biorcy pediatryczni i dorośli)	87% NS 81%	90% 0,02 84%	82% 0,02 71%	85% 0,02 75%
biocy pediatryczni (dawcy zmarli) vs ($p =$) biocy dorośli (dawcy zmarli)	84% NS 81%	88% NS 83%	67% NS 71%	80% NS 74%
przeszczepienia ze wskazań planowych (biocy pediatryczni i dorośli, dawcy zmarli) vs ($p =$) przeszczepienia ze wskazań pilnych (biocy pediatryczni i dorośli, dawcy zmarli)	86% 0,0001 74%	89% 0,0001 86%	74% 0,002 66%	79% 0,004 70%
przeszczepienia pierwszorazowe (biocy pediatryczni i dorośli, dawcy zmarli) vs ($p =$) retransplantacje późne (biocy pediatryczni i dorośli, dawcy zmarli) retransplantacje wczesne (biocy pediatryczni i dorośli, dawcy zmarli)	82% 0,0001 68% 63%	85% 0,005 72% 65%	72% 0,001 58% 46%	76% 0,02 58% 57%

TABELA 9. Wyniki przeszczepiania wątroby od zmarłych dawców w latach 2001–2011 w zależności od rozpoznania choroby będącej wskazaniem do pierwszorazowego przeszczepienia

Wyszczególnienie	Przeżycie 12-miesięczne		Przeżycie 60-miesięczne	
	przeszczep	biorca	przeszczep	biorca
wszystkie wskazania	81%	84%	71%	73%
choroby cholestazyjne marskość inna niż HCV p	84% 84% 0,02	86% 87% 0,03	77% 75% 0,04	82% 78% 0,03
marskość HCV choroby metaboliczne nowotwory p	81% 87% 79% NS	84% 89% 84% NS	71% 72% 67% NS	75% 77% 67% NS
ostra niewydolność p	63% 0,0001	68% 0,0001	55% 0,009	60% 0,01

TABELA 10. Aktywność ośrodków przeszczepiających wątrobę w latach 2005–2013

Ośrodek	Liczba przeszczepień wątroby łącznie (w tym od dawców żywych)											Tendencja
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	łącznie	średnio na rok	
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	36	39	34	35	43	37	36	36	33	329	25	malejąca
Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM	102	92	75	106	82	86	141	169	165	1018	78	rosnąca
Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w Szczecinie	26	22	44	50	55	53	42	40	55	387	30	rosnąca
Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM	39	38	30	34	38	37	48	48	46	358	28	rosnąca
Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej ŚUM	4	9	13	20	17	24	29	27	31	174	13	rosnąca
Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej UM we Wrocławiu	5	0	0	0	1	0	4	8	6	24	2	rosnąca
łącznie	212	200	196	245	236	237	300	328	336	2290	176	rosnąca
średnio na ośrodek	35	33	33	41	39	40	50	55	56	382	29	rosnąca

Wrocławiu w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego.

Aktywność poszczególnych ośrodków transplantacyjnych mierzona liczbą wykonywanych przeszczepień jest różna. Najwięcej przeszczepień wątroby wykonuje się w ostatnich latach w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie (tab. 10).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Zbiór bibliograficzny: zbiór numerów czasopisma „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” (lata 1997-2015): <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn.html>
2. Czerwiński J, Antoszkiewicz K, Pszeny A, et al. Present data on organ donation and transplantation in Poland. *Transpl Proc* 2009; 41: 2955-8.
3. Paluszkiwicz R, Zieniewicz K, Kalinowski P, et al. Safety of living donor in pediatric liver transplantation: analysis of 100 consecutive donors. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2166-70.
4. Zbiór bibliograficzny: zbiór polskich i europejskich aktów prawnych w obszarze medycyny transplantacyjnej: <http://www.poltransplant.org.pl/prawo.html>
5. Czerwiński J, Malanowski P, Wasiak D, et al. Viral hepatitis B and C markers in the population of deceased donors in Poland. *Transplant Proc* 2007; 39: 2695-7.
6. Karpeta E, Czerwiński J, Wasiak D, et al. Risk factors in cadaveric donors of livers procured for elective and urgent recipients. *Transp Proc* 2012; 44: 2250-2.
7. Krawczyk M, Paluszkiwicz R, Zieniewicz K, et al. Harvesting of liver segments II to III from living related donors for liver transplantation: own experience. *Transplant Proc* 2002; 34: 609-15.
8. Grąt M, Lewandowski Z, Grąt K, et al. Negative outcomes after liver transplantation in patients with alcoholic liver disease beyond the fifth post-transplant year. *Clin Transplant* 2014; 28: 1112-20.
9. Remiszewski P, Szczerba E, Kalinowski P, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver as a rare indication for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11333-9.
10. Pacholczyk M, Łągiewska B, Lisik W, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis: cautious optimism after 10 years of experience. *Ann Transplant* 2012; 17: 5-10.
11. Pawłowska J, Pawlak J, Kaminski A, et al. Liver transplantation in three family members after Amanita phalloides mushroom poisoning. *Transplant Proc* 2002; 34: 3313-4.
12. Kaliciński P, Ismail H, Broniszczak D, et al. Non-resectable hepatic tumors in children – role of liver transplantation *Ann Transplant* 2008; 13: 37-41.

PRACA POGLĄDOWA

Zaburzenia funkcjonowania wątroby w przebiegu mukowiscydozy – rosnąca rola leczenia transplantacyjnego

Liver disease in cystic fibrosis – increasing role of transplantation

Mikołaj Teisseyre, Joanna Pawłowska,
Piotr Czubkowski

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania
i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Mikołaj Teisseyre, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: m.teisseyre@gmail.com

STRESZCZENIE

Dynamiczny rozwój transplantologii sprawił, że u chorych na mukowiscydozę przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w przypadkach zaawansowanej marskości wątroby. Ze względu na ogólnoustrojowy charakter choroby z zajęciem układu oddechowego chorzy z tym rozpoznaniem należą do najtrudniejszych pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby. Przed podjęciem ostatecznej decyzji o przeszczepieniu wątroby powinni być poddani wielospecjalistycznym badaniom. Autorzy omawiają wskazania i przeciwwskazania do transplantacji wątroby oraz metody oceny pacjentów z mukowiscydozą kwalifikowanych do transplantacji wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: mukowiscydoza, marskość wątroby, przeszczepianie wątroby.

ABSTRACT

A dynamic evolution of liver transplantation made this treatment of choice for patients with cystic fibrosis and liver insufficiency. Due to multi organ involvement, especially lung disease, patients with cystic fibrosis are one of the most difficult candidates. The final decision should be made after careful multidisciplinary estimation. Authors discuss indications and contraindications as well as methods of evaluation patients with cystic fibrosis qualified to liver transplantation.

KEY WORDS: cystic fibrosis, liver cirrhosis, liver transplantation.

WPROWADZENIE

Mukowiscydoza (*cystic fibrosis* – CF) spowodowana mutacją genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) to najczęstsza choroba monogenowa w populacji kaukaskiej. Schorzenie jest dziedziczone autosomalnie, recesywnie. Częstość jego występowania ocenia się na 1 : 2500 urodzeń w Ameryce Północnej, natomiast w Polsce 1 : 2300 [1, 2]. Gen kodujący białko CFTR wykryty w 1989 r. zlokalizowany jest na 7 chromosomie (7q31.2) [3]. W populacji europejskiej przeważa mutacja delta F508 (delecja 3 nukleotydów w eksonie 10 kodujących fenylalaninę) [4]. Zaburzenie transportu jonów chlorkowych ze zwiększeniem absorpcji sodu i wody powoduje powstawanie gęstej, lepkiej wydzieliny blokującej gruczoły egzokrynne. Wykryte liczne mutacje podzielono na 6 klas w zależności

od ich wpływu na funkcjonowanie białka CFTR [5]. Większość mutacji, w tym mutacja delta F508, należy do alleli PI (*pancreatic insufficiency*) odpowiedzialnych za ciężki przebieg choroby z niewydolnością trzustki. Allele PS (*pancreatic sufficiency*) stwierdza się u 10–15% chorych. Zaburzenie czynności wątroby w przebiegu CF występuje prawdopodobnie u chorych z niewydolnością trzustki [6]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju marskości wątroby u chorych na CF jest występowanie allela PiZ α_1 -antytrypsyny (serpina 1Z) [1]. U chorych z CF przeważają objawy ze strony układu oddechowego i trzustki warunkujące ciężkość choroby, ale zmiany patologiczne mogą obejmować cały przewód pokarmowy wraz z wątrobą i drogami żółciowymi. Postęp w leczeniu CF z wydłużeniem czasu przeżycia chorych sprawia, że u starszych dzieci i dorosłych chorych wzrasta znaczenie problemów hepatologicznych.

ETIOPATOGENEZA ZMIAN W WĄTROBIE I DROGACH ŻÓŁCIOWYCH

Zmiany patologiczne w wątrobie i drogach żółciowych są ściśle ze sobą związane. Pierwotna przyczyna dotyczy dróg żółciowych, ponieważ białko CFTR jest syntetyzowane w komórkach nabłonka dróg żółciowych wraz z pęcherzykiem żółciowym, a nie produkowane w hepatocytach i innych komórkach wątrobowych [7]. Zaburzenie funkcji białka CFTR w cholangiocytych powoduje zmniejszenie wydzielania żółci i zmiany w jej składzie. Zwiększa się lepkość żółci i zmniejsza jej alkaliczność, co prowadzi do upośledzenia drożności drobnych przewodów żółciowych [8]. Zmienia się skład kwasów żółciowych ze wzrostem toksycznych kwasów hydrofobowych. Odpowiedzią organizmu na zastój żółci jest rozwijające się włóknienie, początkowo okołowrotne, rozpoczynające się od odkładania złogów kolagenu w przestrzeniach wrotnych. Uszkodzenie hepatocytów prowadzi do uwalniania cytokin prozapalnych. Szczególną rolę odgrywa transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor* β – TGF- β), który przyczynia się do nasilenia włóknienia. Inna hipoteza podkreśla znaczenie stanu zapalnego w obrębie dróg żółciowych, który powoduje migrację makrofagów, neutrofilów, limfocytów i uwalnianie cytokin prozapalnych [9].

ZABURZENIA DOTYCZĄCE WĄTROBY U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

Przedłużająca się żółtaczka o cechach cholestazy w okresie noworodkowym wymaga uwzględnienia w diagnostyce różnicowej CF, jednak najczęstszą przyczyną cholestazy w tym wieku jest niedrożność dróg żółciowych. Cholestaza u noworodków z CF występuje rzadko, z częstością poniżej 2% [1]. Przebiecie cholestazy nie przesądza o dalszym postępie zmian w wątrobie. Czynnikiem ryzyka rozwoju marskości wątroby jest prawdopodobnie cholestaza u noworodków, u których obserwowano smółkową niedrożność jelit [12, 13]. U dzieci starszych i dorosłych wyróżnia się 3 stadia zaburzeń wątroby w przebiegu CF: 1) stłuszczenie wątroby (*hepatic steatosis*), 2) ogniskową marskość żółciową (*focal biliary cirrhosis*), 3) wielozrazikową marskość (*multilobular cirrhosis*) [1, 12]. Stłuszczenie wątroby jest najczęstszym zaburzeniem wątroby w CF obserwowanym u 23–75% chorych [13, 14]. Stłuszczenie wątroby niezwiązane z nadużywaniem alkoholu określa się terminem NAFL (*nonalcoholic fatty liver*). Postać zaawansowaną stłuszczenia z towarzyszącymi zmianami zapalnymi i włóknieniem nazywa się zespołem NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*). U podłoża NASH leży oporność na insulinę

i hiperglikemia [15]. NASH występuje najczęściej u pacjentów otyłych i chorych na cukrzycę typu 2. Pacjenci chorujący na CF nie są otyli, ale najczęściej niedożywieni. Etiologia stłuszczenia w CF jest prawdopodobnie wieloczynnikowa. Do czynników odpowiedzialnych za rozwój stłuszczenia należą: toksyczne hydrofobowe kwasy żółciowe, niedobór karnityny, niedobór i zmiana profilu niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ze zmniejszeniem stężenia kwasu linolenowego i dokozaheksaenowego oraz kompensacyjnym wzrostem stężenia kwasu eikozatetraenowego [16–18]. W rozwoju stłuszczenia wątroby uczestniczą też cytokiny prozapalne wywołujące stres oksydacyjny. Możliwości leczenia stłuszczenia wątroby u chorych na CF są ograniczone. Należy dążyć do poprawy stanu odżywienia, stosuje się preparaty kwasu ursodezoksycholowego, uzupełnia niedobory karnityny dietą bogatą w mięso wołowe i wieprzowe oraz nabiał [19]. Niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych można też uzupełniać olejem rybim [20]. Rozwój zmian chorobowych w wątrobie może się zatrzymać na etapie stłuszczenia lub ulec progresji do marskości wątroby. Możliwość regresji stłuszczenia jest wątpliwa. Marskość wątroby u chorych na CF objawia się przede wszystkim rozwojem nadciśnienia wrotnego, natomiast czynność syntetyczna wątroby pozostaje długo zachowana. Następstwa nadciśnienia wrotnego, takie jak rozwój żylaków przełyku, splenomegalia z wtórnym hipersplenizmem, wodobrzusze, to podstawowe problemy u chorych na CF. W profilaktyce krwotoków z żylaków przełyku stosuje się endoskopowe opaskowanie żylaków przełyku (*endoscopic variceal ligation* – EVL). Endoskopowe opaskowanie żylaków przełyku okazało się skuteczniejsze i wymagało mniejszej liczby zabiegów niż stosowane wcześniej endoskopowe obliteracje żylaków przełyku [21, 22]. Ograniczenie liczby zabiegów endoskopowych, przeprowadzanych u dzieci w znieczuleniu ogólnym, ma duże znaczenie, ponieważ pacjenci z CF źle tolerują znieczulenie ogólne ze względu na współistniejące zmiany oskrzelowo-płucne. Farmakoterapia lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne jest przeciwwskazana u pacjentów z CF z powodu ich działania obkurczającego oskrzela.

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA DROG ŻÓŁCIOWYCH U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

U chorych na CF obserwuje się skłonność do kamicy pęcherzyka żółciowego, której sprzyja obserwowany u 5–45% chorych hipoplastyczny pęcherzyk żółciowy [1]. Kamica pęcherzyka żółciowego występuje u 3–25% chorych [13, 23]. Kamienie żółciowe two-

rzony są najczęściej przez bilirubiniany wapnia. Terapia kwasem ursodezoksycholowym nie jest skuteczna [1]. Ponadto obserwuje się zwężenie dróg żółciowych, stwardniające zapalenie dróg żółciowych i zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma*) [12, 24]. U chorych z powikłaniami wątrobowymi i żółciowymi CF w leczeniu farmakologicznym stosuje się kwas ursodezoksycholowy w dawce 10–20 mg/kg m.c./dobę, który ma działanie żółciotwórcze i żółciopędne, zmniejsza litogenność żółci, zapobiega translokacji bakteryjnej i rozwojowi endotoksemii. U pacjentów z cholestazą konieczna jest suplementacja witaminami A, D, E, K (zaleca się witaminę E w formie wodnej dyspersji). Dietę tych chorych należy uzupełnić o preparaty bogate w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT).

PRZESZCZEPIANIE WĄTROBY U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

Dynamiczny rozwój transplantologii sprawił, że również u chorych na CF przeszczepienie wątroby staje się leczeniem z wyboru w przypadku zaawansowanej marskości wątroby. Chorzy na CF należą jednak do najtrudniejszych pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby ze względu na ogólnoustrojowy charakter choroby z zajęciem układu oddechowego. Przed podjęciem ostatecznej decyzji o przeszczepieniu wątroby chorzy są poddawani wielospecjalistycznym badaniom, które obowiązują wszystkich pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby. U chorych na CF szczególny nacisk należy położyć na ocenę stanu odżywienia i zaawansowania zmian oskrzelowo-płucnych.

KWALIFIKACJA CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ DO PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Ocena czynności wątroby

W ocenie czynności wątroby powszechne zastosowanie mają skala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) opracowana w Mayo Clinic, która uwzględnia następujące parametry: stężenie bilirubiny i kreatyniny oraz wartość INR [25]. U dzieci poniżej 12 lat stosuje się skalę PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*), która obejmuje stężenie albumin, bilirubiny, wartość INR i ocenę zaburzeń rozwoju fizycznego [26]. Nieinwazyjnym badaniem oceniającym stłuszczenie i włóknienie wątroby jest fibroscan [27]. ARFI (*acoustic radiation force impulse*) jest porównywalną z fibroscaniem, również nieinwazyjną metodą oceny włóknienia [28]. Nasilenie nadciśnienia wrotnego ocenia się w ba-

daniu ultrasonograficznym metodą Dopplera, które pozwala na pomiar kierunku (hepatopetalny, hepatofugalny) i prędkości przepływu wrotnego oraz określenie wielkości śledziony. Kwalifikacja chorych na CF z nawracającymi krwotokami z żyłaków przełyku, ale bez objawów niewydolności wątroby jest dyskusyjna. Gooding i wsp. [29] wskazują na skuteczność leczenia alternatywnego. Autorzy proponują leczenie endoskopowe, a w razie niepowodzenia – wykonanie zespolenia wrotno-systemowego lub założenie przeszzyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS). Opóźnianie czasu operacji wpływa jednak na pogorszenie rokowania po transplantacji, ponadto wcześniej wykonane zespolenie naczyniowe może utrudnić procedurę przeszczepienia wątroby.

Ocena stanu odżywienia

Metody oceny odżywienia oparte na pomiarze masy ciała i wzrostu (siatki centylowe, indeks masy ciała, wskaźnik Cole'a) są mało przydatne, ponieważ występująca organomegalia i wodobrzusze zawyżają masę ciała. Zastosowanie mają badania antropometryczne z pomiarem grubości fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia i pomiar obwodu ramienia [30, 31]. Stan odżywienia odzwierciedlają też podstawowe badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi, stężenie albumin i cholesterolu.

Ocena czynności układu oddechowego

O stopniu wydolności układu oddechowego decydują pomiary spirometryczne. Dwa parametry – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 s* – FEV₁) i natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity* – FVC) oraz wskaźnik Tiffeneau (FEV₁/FVC) mają największe znaczenie w prognozowaniu czasu przeżycia chorych na CF [32]. U chorych z marskością wątroby mogą wystąpić powikłania płucne w postaci zespołu wątrobowo-płucnego (ZWP) i nadciśnienia wrotno-płucnego (NWP) [33]. U podłoża ZWP leży poszerzenie płucnego łożyska naczyniowego w odcinku przedwłośniczkowym (typ I wg podziału Krowki) lub rozwój anastomoz tętniczko-żylnych w płucach (typ II) [34]. Zmiany hemodynamiczne w krążeniu płucnym są spowodowane zaburzeniem metabolizmu wątrobowego ze wzrostem stężenia endogennych substancji wazodylatacyjnych. Zespół wątrobowo-płucny objawia się dusznością, a w badaniu przedmiotowym stwierdza się sinicę i palce pałeczkowate. Charakterystycznymi objawami ZWP są *platypnea* (nasilenie duszności w pozycji pionowej) i ortodeoksja (zmniejszenie PaO₂ podczas pionizacji).

W diagnostyce ZWP zastosowanie ma echografia serca. Uwidocznienie po dożylnym podaniu wstrząsniętej soli fizjologicznej pęcherzyków powietrza w lewym przedsionku po 4–6 ewolucjach serca potwierdza rozpoznanie [35]. Ilościowy pomiar przecieku lewo-prawego na poziomie płuc umożliwia scyntygrafia płuc z podaniem mikrosfer albuminy ludzkiej znakowanej technetem ^{99m}Tc . W warunkach prawidłowych kapilary płucne o średnicy 8–15 μm zatrzymują mikrosfery o średnicy 20–100 μm . Pojawienie się radioaktywności poza płucami wskazuje na ZWP, a wyliczenie stosunku radioaktywności mózgu do radioaktywności płuc wyznacza indeks przecieku tętniczo-żylnego [35]. Nadciśnienie wrotno-płucne stanowi bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie marskości wątroby. Klinicznie NWP nie różni się istotnie od nadciśnienia płucnego u chorych bez patologii wątroby. Obserwuje się stopniowo nasilające osłabienie tolerancji wysiłku, duszność, a w postaciach zaawansowanych bóle dławicowe i krwioplucie. W etiopatogenezie NWP udział ma prawdopodobnie, podobnie jak w ZWP, zaburzenie równowagi między aktywnością czynników naczynioskurczowych i rozkurczowych. Nie wyjaśniono jednak, dlaczego w NWP dochodzi do przeciwnej reakcji niż u chorych z ZWP, mianowicie do skurczu naczyń w łożysku płucnym. W diagnostyce NWP wykonuje się rentgenografię (RTG klatki piersiowej), elektrokardiografię (EKG) i ECHO serca. O rozpoznaniu i stopniu ciężkości rozstrzyga cewnikowanie serca.

Ocena kardiologiczna

Rutynowa diagnostyka kardiologiczna obejmuje wykonanie RTG klatki piersiowej, EKG i ECHO serca, a u dzieci z podejrzeniem zaburzeń rytmu serca przeprowadza się całodobowy zapis czynności serca metodą Holtera.

Ocena nefrologiczna

W przebiegu CF nie obserwuje się upośledzenia czynności nerek. Klasyczną metodą oceniającą wielkość filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) jest klirens endogennej kreatyniny. Uciążliwą zbiórkę moczu można pominąć, wyliczając wartość GFR wg uproszczonej formuły Schwartza: $\text{GFR} [\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2] = (0,413 \times \text{wzrost} [\text{cm}]) / \text{kreatynina w surowicy} [\text{mg}/\text{dl}]$ [31]. Z GFR dobrze koreluje stężenie cystatyny C – niskocząsteczkowego białka prawie całkowicie filtrowanego w kłębuszkach nerkowych, które nie podlega ani sekrecji, ani absorpcji w cewkach nerkowych. W badaniu z udziałem 62 dzieci w średnim wieku 3,1 roku stężenie cystatyny C przekraczające 1,06 mg/l korelowało z wartością $\text{GFR} < 80 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ [36].

Pozostałe badania

Konieczne są poszukiwanie ognisk zapalnych, ocena stomatologiczna oraz badania bakteriologiczne (wymaz z gardła, posiew płwociny). Stopień niewydolności trzustki w zakresie czynności lipolitycznej ocenia się, oznaczając dobowe wydalanie tłuszczów w kale. Serologiczne badania infekcji wirusowych obejmują zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV) oraz HIV. Należy też określić status serologiczny w kierunku zakażeń cytomegalią (CMV) i wirusem Epsteina-Barr (EBV).

PRZYGOTOWANIE PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ DO PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Wymienione powyżej badania decydują o kwalifikacji do leczenia transplantacyjnego, a także stanowią podstawę do zintensyfikowania leczenia zachowawczego, aby zapewnić optymalny stan chorego podczas zabiegu. U chorych z żylakami przełyku wykonuje się EVL. Wodobrzusze leczy się farmakologicznie, w pierwszej kolejności antagonistami aldosteronu. Stan odżywienia należy poprawić, stosując dietę wysokokaloryczną. Konieczne może być żywienie dojelitowe lub założenie przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG). Przeciwwskazaniem do założenia PEG jest obecność żylaków przełyku. Dzieci z niewydolnością wątroby mogą wymagać zwiększonej podaży kalorii w diecie nawet o 80%, a w przebiegu CF u wszystkich chorych obserwuje się zwiększone zapotrzebowanie energetyczne [37]. Próchnica zębów i ogniska zapalne w jamie ustnej wymagają leczenia stomatologicznego. U chorych na CF stwierdza się często przewlekłą kolonizację (zakażenie) dróg oddechowych bakteriami *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* utrzymujące się przez wiele lat mimo antybiotykoterapii. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia transplantacyjnego konieczne jest uzupełnienie szczepień ochronnych w zakresie obowiązującego kalendarza, a także dodatkowe szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym (meningokoki, pneumokoki, *Haemophilus influenzae*), ospie wietrznej (u chorych, u których nie potwierdzono przebycia choroby) i grypie. Należy pamiętać, że pacjentom po transplantacji narządów nie podaje się żywych szczepionek. Pacjenci z niskim stężeniem przeciwciał anti-HBs przyjmują dawkę uzupełniającą szczepionki. Największym zagrożeniem dla chorych na CF jest zaawansowanie zmian w płucach. Hepatomegalia i obecność wodobrzusza przyczyniają się do pogorszenia czynności oddechowej u chorych na CF i przyspieszenia kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Po przeszczepieniu wątroby obserwowano

poprawę lub zahamowanie progresji zmian w płucach, typowej dla naturalnego przebiegu mukowiscydozy [38]. Niewydolność oddechowa zwiększa jednak ryzyko okołoperacyjne, a u chorych z zaawansowanymi zaburzeniami oddechowymi ($FEV_1 < 40\%$) należy rozważyć jednoczesną transplantację wątroby i płuc. Zespół wątrobowo-płucny stanowi wskazanie do pilnej transplantacji, do czasu operacji zaleca się tlenoterapię. Objawy ZWP stopniowo ustępują po przeszczepieniu wątroby. Chorzy z NWP mogą wymagać przeszczepienia wątroby z powodu niewydolności wątroby, ale transplantacja nie spowoduje regresji nadciśnienia płucnego. U chorych z ciśnieniem płucnym powyżej 35 mm Hg śmiertelność związana z leczeniem transplantacyjnym wynosi ok. 50%, a wzrost ciśnienia płucnego powyżej 50 mm Hg stanowi przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby [6].

WYNIKI PRZESZCZEPIANIA WĄTROBY U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

Czas przeżycia chorych na CF po transplantacji wątroby jest wg większości doniesień krótszy niż u chorych z innymi zaburzeniami wątroby. Optymistyczne dane pochodzą z Instytutu im. Tomasza Starzla w Pittsburghu. Jednoroczne i pięcioletnie przeżycie u chorych na CF wynosiło odpowiednio 91,6% oraz 75% i było porównywalne z wynikami pacjentów o innej etiologii choroby wątroby. Materiał obejmował jednak tylko 12 chorych [39]. Mendizabal i wsp. przedstawili wyniki przeszczepiania wątroby u chorych na CF na podstawie bazy UNOS (*United Network for Organ Sharing*). Materiał z lat 1987–2008 dotyczył 148 dzieci i 55 dorosłych. Pięcioletnie przeżycie wynosiło odpowiednio 85,8% oraz 72,7% i było znacznie niższe od wyników czasu przeżycia dzieci i dorosłych poddawanych przeszczepieniu wątroby z innych przyczyn. Przeżycie pacjentów z CF po transplantacji było jednak znacznie dłuższe w porównaniu z chorymi na CF, którzy pozostali na liście oczekujących [40]. Dorman i wsp. analizowali wyniki leczenia transplantacyjnego u 40 chorych (21 dorosłych, 19 dzieci) z CF przeprowadzonego w latach 1987–2009. Przeżycie 1- i 5-letnie wynosiło u dorosłych 85% i 64%, a u dzieci 90% i 85% [38]. Czynność układu oddechowego odgrywa istotną rolę w rokowaniu chorych na CF. Zgony po leczeniu transplantacyjnym są związane przede wszystkim z patologią płucną. W cytowanej powyżej pracy z Pittsburgha obserwowano 5 zgonów w czasie średnio $6,8 \pm 6,3$ roku po transplantacji. Wszystkie zgony były związane z patologią płucną [39]. Molmenti i wsp. przedstawili wyniki przeszczepiania wątroby u dzieci. W latach 1984–2000 wykonali 311 przeszczepień wątroby u 283 dzieci, w tym CF było wskazaniem do operacji u 10 dzieci.

Obserwowali 4 zgony, 3 z nich były związane z patologią oddechową (zakażenia *Aspergillus*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*). Zgony te wystąpiły w czasie krótszym niż 2 lata po transplantacji. Zgon czwartego dziecka wiązał się z procesem przewlekłego odrzucania i wystąpił 5,3 roku po transplantacji [41]. Leczenie transplantacyjne, chociaż wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań oskrzelowo-płucnych, stwarza pacjentom szansę na poprawę wydolności oddechowej. W materiale przedstawionym przez Dormana wyniki spirometrii (FEV_1) były stabilne przez pierwsze 4 lata po transplantacji. Średnia FEV_1 wynosiła 48,4% wartości należnej przed transplantacją i 42,4% po 4 latach od operacji. Po 5 latach wartość FEV_1 obniżyła się jednak do 42,4%. Roczny spadek FEV_1 obserwowany u chorych na CF związany z progresją choroby był znacznie niższy u chorych leczonych przeszczepieniem wątroby i wynosił 0,74% w porównaniu z przewidywanym spadkiem FEV_1 u chorych na CF niepoddanych leczeniu transplantacyjnemu wynoszącym 3%. Pacjenci po transplantacji wątroby rzadziej wymagali też antybiotykoterapii dożylnej z powodu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych (3,9/rok przed transplantacją, 1,1/rok po transplantacji) [38]. W tej samej pracy oceniono również wpływ leczenia transplantacyjnego na stan odżywienia. U osób dorosłych wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) istotnie się zmieniła po przeszczepieniu wątroby i wynosiła średnio: przed transplantacją 18 kg/m², po 1 roku – 18,7 kg/m², a po 5 latach – 19,6 kg/m². Niezadowalające wyniki uzyskano jednak u dzieci, u których obserwowano znaczne statystycznie zmniejszenie parametrów wzrostu i masy ciała w odniesieniu do wieku. Wśród 19 dzieci 5 dokarmianych było sondą, a u 3 założono gastrostomię [38]. U chorych z niewydolnością wątroby i zaawansowanymi zmianami oskrzelowo-płucnymi ($FEV_1 < 40\%$) leczeniem z wyboru jest transplantacja wielonarządowa (wątroba + płuca lub wątroba + płuca + serce). Arnon i wsp. przedstawili porównanie dotyczące izolowanej transplantacji wątroby z transplantacją wątroby i płuc na podstawie analizy UNOS [42]. Analiza obejmowała 182 dzieci i 48 dorosłych z CF, u których wykonano w latach 1987–2008 przeszczepienie wątroby, oraz 7 dzieci i 8 dorosłych leczonych przeszczepieniem wątroby i płuc. Autorzy nie stwierdzili statystycznie znaczących różnic w przeżyciu chorych i przeszczepów w obu grupach. U pacjentów poddanych izolowanemu przeszczepieniu wątroby przeżycie 1-letnie i 5-letnie wynosiło odpowiednio 83,9% i 75,7%, a wśród chorych leczonych przeszczepieniem wątroby oraz płuc 80% i 80%. Pacjenci poddani transplantacji wielonarządowej byli podczas operacji starsi niż pacjenci, u których wykonano izolowane

przeszczepienie wątroby (20,1 vs 14,4 roku). Powyższe różnice w wieku operowanych chorych należy tłumaczyć naturalną historią przebiegu CF charakteryzującą się stałą progresją zmian w układzie oddechowym. Średnia wartość FEV₁ u chorych zakwalifikowanych do transplantacji wielonarządowej wynosiła 29,8%. U chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby i płuc stwierdzono wyższą punktację w skalach MELD i PELD. Barshes i wsp. na podstawie analizy 11 chorych na CF, u których wykonano transplantację wątroby i płuc, potwierdzili porównywalne 1-letnie i 5-letnie przeżycie (wynoszące odpowiednio 79% i 63%) z chorymi leczonymi w Stanach Zjednoczonych izolowanym przeszczepieniem wątroby [43]. Milkiewicz i wsp. przedstawili porównanie transplantacji trójnarządowej (wątroba + płuca + serce) z izolowaną transplantacją wątroby. Transplantację wielonarządową wykonano u 5 pacjentów z CF, a transplantację izolowaną wątroby u 24 (15 dorosłych i 9 dzieci). Uzyskane wyniki nie były optymistyczne. Zmarło 4 z 5 dzieci po transplantacji wielonarządowej w czasie do 2 miesięcy od operacji. Nie obserwowano zgonów po izolowanej transplantacji wątroby [44]. W Polsce w latach 1990–2015 przeszczepienie wątroby wykonano u 15 dzieci w wieku średnio 13,3 roku. Dwoje dzieci zmarło 2,5 i 16 miesięcy po transplantacji z powodu powikłań septycznych. Średni czas obserwacji 13 żyjących chorych wynosi 3,3 roku. Obserwujemy korzystny wpływ przeszczepienia wątroby na czynność oddechową (stabilna wartość FEV₁) i stan odżywienia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 116-24.
2. Wit M, Bal J, Maciejko D i wsp. Częstość występowania mutacji genu CFTR u chorych na mukowiscydozę w Polsce. *Ped Pol* 1997; 72: 665-8.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
4. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-96.
5. Zielenski J, Tsui IC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Ann Rev Genet* 1995; 29: 777-807.
6. De Arce M, O'Brien S, Hegarty J, et al. Deletion delta F508 and clinical expression of cystic fibrosis-related liver disease. *Clin Gen* 1992; 42: 271-2.
7. Cohn JA, Strong TV, Piccioto MR, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 1857-64.
8. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31: 946-54.
9. Pereira TN, Lewindon PJ, Greer RM, et al. Transcriptional basis for hepatic fibrosis in cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 328-35.
10. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-82.
11. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920-5.
12. Parisi GP, Di Dio G, Franzonello C, et al. Liver disease in cystic fibrosis: an update. *Hepat Mon* 2013; 13: e11215.
13. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 585-92.
14. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011; 53: 193-201.
15. Pagano C, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72.
16. Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease; a dose-response study. *Hepatology* 1992; 16: 924-30.
17. Woś H, Pawlik J, Pogorzelski A i wsp. Stężenie karnityny w surowicy krwi u dzieci z mukowiscydozą. *Ped Współ Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2002; 4: 161-5.
18. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *New Eng J Med* 2004; 350: 560-9.
19. Czech E, Hartleb M. Poglądy na funkcje metaboliczne karnityny po stu latach od jej odkrycia. *Żyw Człow Metab* 2005; 32: 262-70.
20. Panchaud A, Sauty A, Kernan Y, et al. Biological effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2006; 25: 418-27.
21. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1056-9.
22. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, et al. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1008-11.
23. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol* 2007; 61: 11-7.
24. Akata D, Akhan O, Ozelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol* 2002; 41: 26-31.
25. Kamath PS, Kim WR. Advanced liver disease study group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
26. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, et al. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: a single center experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 788-95.
27. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (fibroscan). *Gastroenterol Rep* 2013; 1: 19-26.
28. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with fibroscan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1238-48.
29. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, et al. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1522-6.
30. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203-8.

31. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for the Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60: 362-98.
32. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 313-7.
33. Hoepfer MM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
34. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: current concept in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 505-19.
35. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1006-12.
36. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 344-9.
37. Sultan MI, Leon CD, Biank VF. Role of nutrition in pediatric chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 401-8.
38. Dowman JK, Watson D, Loganathan S, et al. Long-term impact of liver transplantation on respiratory function and nutritional status in children and adults with cystic fibrosis. *Am J Transplant* 2012; 12: 954-64.
39. Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1152-6.
40. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis analysis of united network for organ sharing data. *Liver Transpl* 2011; 17: 243-50.
41. Molmenti EP, Squires RH, Nagata D, et al. Liver transplantation for cholestasis associated with cystic fibrosis in the pediatric population. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 93-7.
42. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 254-64.
43. Barshes NR, Dibardino DJ, McKenzie ED, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation* 2005; 80: 1161-7.
44. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 208-13.

PRACA POGLĄDOWA

Kawa a wątroba

Coffee and liver

Agnieszka Adamek¹, Dorota Mrotek²,
Iwona Mozer-Lisewska¹

¹Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
²Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia w Poznaniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Agnieszka Adamek, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szajcańska 3, 61-285 Poznań, e-mail: agnieszkaadamek@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Kawa jest jednym z najpopularniejszych napojów na świecie. Spożywanie jej przynosi wiele korzyści zdrowotnych. W ciągu ostatnich lat ukazało się szereg prac wskazujących na korzyści z konsumpcji kawy u osób z chorobami wątroby bądź ich ryzykiem. Picie kawy wiąże się ze zmniejszoną aktywnością aminotransferaz. Kawa również korzystnie wpływa na stopień stłuszczenia i włóknienia wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Wśród pacjentów pijących kawę z przewlekłymi chorobami wątroby zaobserwowano zmniejszenie ryzyka rozwoju zaawansowanych zmian histopatologicznych, marskości wątroby i zgonu z jej powodu. Spożycie kawy wiąże się także ze zmniejszoną częstością występowania pierwotnego raka wątroby. Regularne picie kawy było również skorelowane z lepszą odpowiedzią wirusologiczną na terapię interferonem pegylowanym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C. Dane te są podstawą zalecania spożycia kawy u pacjentów z szerokim spektrum chorób wątroby, w tym postaci najbardziej zaawansowanych.

SŁOWA KLUCZOWE: kawa, choroby wątroby, marskość, rak wątroby.

ABSTRACT

The coffee is a popular beverage in the world. Its consumption has several health benefits. Some novel data were published recently which point to the benefits of coffee consumption in people with liver disease or their risk. Drinking coffee is associated with reduced level of transaminases. The coffee has a beneficial effect on the degree of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Among coffee drinkers with chronic liver diseases reduction in the risk of advanced histopathological changes, liver cirrhosis and death because of it has been observed. Coffee consumption substantially reduce the risk of primary liver cancer. Regular coffee drinking was also independent predictor of improved virologic response to treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic HCV infection. These data provide the basis for recommending the consumption of coffee among patients with a wide spectrum of liver diseases.

KEY WORDS: coffee, liver diseases, cirrhosis, liver cancer.

WSTĘP

Kawa prawdopodobnie została odkryta pomiędzy 575 a 850 r. n.e. na terenie dzisiejszej Etiopii. Około 1000 r. arabski lekarz i filozof Avicenna Bukhara po raz pierwszy opisał medyczne właściwości kawy, zwanej wówczas *bunchum*. Pierwotnie kawę spożywano jako żywność, natomiast wzmianki o gorącym napoju z zielonych ziaren kawy pochodzą dopiero z ok. 1000–1300 r. Pierwszą podobną do dzisiejszego napoju kawę sporządzono pod koniec XIV lub na początku XV w.

Wówczas ziarna kawy palono, następnie je kruszono i zalewano gorącą wodą. Kawa z jej pobudzającymi właściwościami dotarła z Mekki i Medyny do Kairu pod koniec XV lub na początku XVI w. oraz do Konstantynopola w połowie XVI w. Pierwsze wzmianki o kawie w Europie pochodzą z Rzymu (1582 r.), Wenecji (1582 r.), Holandii (1598 r.) i Anglii (1598 r.). W XVII w. kawa rozprzestrzeniła się po Europie dzięki kupcom weneckim i holenderskim. Pierwsze kawiarnie utworzono w Anglii pod koniec XVII w. [1]. Dopiero za przyzwoleniem papieża Klemensa VIII wkroczyła do

świata chrześcijańskiego. W Polsce pierwsza kawiarnia powstała w Warszawie w 1724 r. W XIX i XX w. kawę rozpropagowano na całym świecie.

Choć początkowo kawa nie była cenionym napojem, czego wyraz dał w XVII w. Jan Andrzej Morsztyn, pisząc lekceważąco o kawie jako o „napoju brzydkiej trucizny i jadu”, to jednak szybko zyskała swoich wielbicieli. Dla Ludwiga van Beethovena kawa stała się ulubionym napojem, a filiżankę kawy sporządzał z dokładnie przeliczonych 60 ziaren. Honoré de Balzac pił kawę tylko, gdy pisał, a opis pobudzających właściwości kofeiny zawarł w „Treatise on Modern Stimulants” w 1852 r. [1]. Sympatię do kawy opisywał także Jan Sebastian Bach w „Kantatach o kawie”. Sposób przyrządzania kawy na ziemiach polskich oraz jej właściwości i zalety przedstawił także Mickiewicz w II księdze „Pana Tadeusza” [2]. Obecnie szacuje się, że dziennie na świecie wypijanych jest ok. 3 mld filiżanek kawy. Polacy piją przeciętnie półtorej filiżanki kawy dziennie, tj. ok. 2,2 kg kawy rocznie. Do codziennego picia kawy przyznaje się ponad 80% mieszkańców miast [3]. Obecnie spożywana kawa to głównie dwa gatunki: arabica i robusta, różniące się zawartością kofeiny i kwasu chlorogenowego. Spożywanie kawy wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, chorób neurodegeneracyjnych i cukrzycy, a także z obniżeniem śmiertelności. Wypijanie 4–6 filiżanek kawy dziennie obniża ryzyko zgonu o 10% u mężczyzn i 15% u kobiet [4].

Okazuje się, że upodobanie do picia kawy ma podłoże genetyczne. Na ponad 47 tys. Amerykanów wykazano, że za większe spożycie kawy odpowiadają dwa warianty DNA: region genu CYP1A2 kodującego cytochrom 450 oraz region genu AHR odpowiedzialnego za aktywność CYP1A2. Osoby posiadające takie warianty mają przyspieszony metabolizm kofeiny, a więc piją więcej kawy, aby odczuć jej działanie [5].

KAWA A AKTYWNOŚĆ AMINOTRANSFERAZ

Kawa ma efekt hepatoprotekcyjny, a wyższe jej spożycie może korzystnie wpływać na aktywność enzymów wątrobowych. Jedne z pierwszych badań wykazujących związek pomiędzy spożywaniem kawy i surowiczym stężeniem γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) pochodzą z Norwegii [6]. Potwierdzeniem tej zależności jest kolejne doniesienie 7-letniej obserwacji tej grupy pacjentów (the Tromsø Study) [7]. W badaniach u blisko 19 tys. Finów stwierdzono, że pijący powyżej 24 drinków alkoholowych na tydzień mężczyźni mają 3-krotnie wyższą aktywność GGTP niż abstynenci. U mężczyzn podwyższenie aktywności GGTP wywołane przez nadmierne spożywanie alkoholu w ilości powyżej 280 g na tydzień było znacząco obniżone poprzez spożywanie kawy w ilości powyżej

4 filiżanek dziennie. Podobną tendencję obserwowano u kobiet, ale w tej grupie nie stwierdzono istotności statystycznej [8]. W badaniach u dorosłych Amerykanów ($n = 27\,793$) wykazano, że całkowite spożycie kawy było odwrotnie związane z aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST) oraz stężeniem fosfatazy alkalicznej (ALP) i GGTP. W porównaniu z niepijącymi, osoby, które spożywały 3 i więcej filiżanek kawy dziennie, miały iloraz szans (*odds ratio* – OR) dla nieprawidłowych wartości ALT, AST, ALP i GGTP odpowiednio 0,75, 0,82, 0,73 i 0,69 [9]. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia dotyczące populacji włoskiej i japońskiej. Casiglia i wsp. w badaniach u Włochów w wieku powyżej 65 lat stwierdzili, że aktywności ALT były 10,3% niższe u osób pijących 3 i więcej filiżanek kawy dziennie ($p = 0,016$) [10]. Również w badaniach u dorosłych Japończyków ($n = 12\,020$) wykazano silną odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem kawy a aktywnością ALT [11]. Także wcześniejsze badania u dorosłych Amerykanów ($n = 5944$) o różnej etiologii uszkodzenia wątroby (nadużywanie alkoholu, zakażenia wirusami hepatotropowymi, przeładowanie żelazem, otyłość i zaburzenia metabolizmu glukozy) wykazały, że niższa aktywność ALT była związana ze zwiększonym spożyciem kawy ($p = 0,001$) i kofeiny ($p = 0,001$). Porównując osoby, które piły ponad 2 filiżanki kawy dziennie, z niepijącymi – OR dla podwyższonej aktywności ALT wynosił 0,56 [12].

KAWA A ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Ciekawy wydaje się fakt, że w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych Huh 7,5 zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) kofeina skutecznie hamuje replikację HCV w zależności od dawki w niecytotoksycznych stężeniach [13]. Inni autorzy, badając zakażone HCV linie komórkowe Huh7,5, wykazali, że po dodaniu do nich 1% ekstraktu z kawy lub 0,1% kwasu kawowego zmniejsza się liczbę cząsteczek wirusa wydzielanych do pożywki [14]. Wyniki te są niezwykle obiecujące. Dotychczas niewiele jest danych dotyczących korzystnego wpływu kawy na zahamowanie progresji zakażenia HCV. U osób zakażonych HCV codzienne picie filtrowanej kawy ok. 3-krotnie zwiększa szansę na utrzymanie prawidłowych aktywności ALT w porównaniu z osobami niepijącymi kawy (OR = 2,74, $p = 0,037$). Codzienne spożycie kawy blisko 4-krotnie zwiększa szansę na uzyskanie redukcji aktywności ALT u pacjentów z podwyższoną jej aktywnością (OR = 3,79, $p = 0,034$) [15]. Wśród pacjentów wypijających 3–5 filiżanek kawy dziennie w porównaniu z pijącymi 0–2 filiżanek dziennie zaobserwowano

znacząco niższą aktywność ALT i AST. Co ciekawe, im wyższe było spożycie kawy, tym wyższa wiremia HCV ($p = 0,05$) [16]. U dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HCV stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem kofeiny (kawa, herbata, napoje zawierające kofeinę) a aktywnością zapalną ocenianą wg skali Metavir. Dużą aktywność zapalną (*grading* > 2) obserwowano w 78%, 61%, 52% i 48% u pacjentów spożywających kofeinę odpowiednio w ilościach < 225 mg/dobę, 225–407 mg/dobę, 408–678 mg/dobę i > 678 mg/dobę. W badaniu tym u 238 chorych nie wykazano zależności pomiędzy spożywaniem kofeiny a stopniem zaawansowania włóknienia [17], natomiast w badaniu obserwacyjnym osób zakażonych HCV z zaawansowanym włóknieniem po nieskutecznej terapii interferonem pegylowanym i rybawiryną stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy spożyciem kawy a progresją włóknienia wątroby. Względne ryzyko postępu włóknienia (*risk ratio* – RR) wynosi 0,88 dla 1 filiżanki kawy dziennie, a dla powyżej 3 filiżanek dziennie 0,56 w porównaniu z osobami niepijącymi kawy [18]. W badaniach populacji brazylijskiej u pacjentów z wyższym dziennym spożyciem kawy obserwowano niższe aktywności AST ($\times$ górny limit normy) ($1,8 \pm 1,5$ vs $2,3 \pm 1,5$, $p = 0,04$), rzadziej występujące zaawansowanie włóknienia F3 i F4 (23,5% vs 54,5%, $p < 0,001$) i wyższy stopień aktywności zapalnej A3 i A4 w biopunktatach wątroby (13,8% vs 36,9%, $p < 0,001$) [19]. W ostatnio opublikowanej analizie dotyczącej weteranów zakażonych HCV stwierdzono, że nawet niewielkie dzienne spożycie kofeiny w dawce powyżej 100 mg/dobę ma efekt hepatoprotekcyjny i może uchronić przed rozwojem zaawansowanego włóknienia wątroby [20]. Ponadto wyższe spożycie kawy (> 3 filiżanek dziennie) jest niezależnym czynnikiem poprawy odpowiedzi wirusologicznej na terapię interferonem pegylowanym i rybawiryną [21].

W zakażeniu HBV nie stwierdzono podobnych zależności. Nie wykazano związku pomiędzy spożyciem kawy a zaawansowaniem włóknienia ocenianym metodą elastograficzną [22].

KAWA A NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY

Korzystny efekt wpływu spożywania kawy na wątrobę obserwuje się również w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). U pacjentów z różnym stopniem stłuszczenia wątroby stwierdzono istotną różnicę w ilości wypijanej kawy ($p = 0,016$). Ponadto zanotowano negatywną korelację rang Spearmana pomiędzy spożyciem kawy a włóknieniem wątroby ($r = -0,215$, $p = 0,035$) [23]. Dane te potwierdzają au-

torzy z Izraela, którzy w badaniach retrospektywnych i prospektywnych wykazali związek pomiędzy wyższym spożyciem kawy a rzadszym występowaniem zaawansowanego włóknienia ($F \geq 2$; 8,8% vs 16,3%, $p = 0,038$). Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy piciem kawy a wystąpieniem NAFLD [24]. Autorzy kolejnego doniesienia podkreślają odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem kawy a aktywnością ALT, AST i stopniem stłuszczenia wątroby w NAFLD. Ta odwrotna korelacja dotyczyła tylko kawy zawierającej kofeinę. W przypadku kawy bezkofeinowej nie wykazano żadnych zależności [25]. W badaniach u 195 otyłych Europejczyków poddawanych zabiegom bariatrycznym wystąpienie NASH nie było związane z piciem kawy bez względu na jej rodzaj (regularna kawa 30,8%, espresso 52%). Autorzy stwierdzili, że picie regularnej kawy stanowi niezależny czynnik ochronny dla rozwoju włóknienia ($OR = 0,752$, $p = 0,035$). Zjawiska tego nie obserwowano dla kawy espresso [26]. Korzyści z picia kawy nie potwierdzają dane autorów niemieckich. W badaniu u 1452 pacjentów nie wykazano związku pomiędzy spożywaniem kawy a stopniem stłuszczenia wątroby i aktywnością ALT. Należy jednak podkreślić, że spożycie kawy w tej pracy oceniane było jako więcej niż raz dziennie, rzadziej niż raz w tygodniu, raz w miesiącu czy rzadko lub wcale. Nie stwierdzono w grupie osób pijących kawę zależności od liczby wypijanych filiżanek dziennie, a była to w tym badaniu najliczniejsza grupa osób bez stłuszczenia wątroby [27]. W metaanalizie opublikowanej w bieżącym roku, obejmującej dane z lat 1980–2015 ($n = 18\,990$), wykazano, że spożywanie kofeiny (wszystkie produkty ją zawierające) nie jest związane z występowaniem włóknienia wątroby, a jej regularne spożywanie może znacznie zmniejszyć włóknienie u pacjentów z NAFLD [28].

KAWA A MARSKOŚĆ WĄTROBY

Picie kawy wiąże się ze zmniejszoną częstością występowania marskości wątroby u pacjentów z przewlekłymi chorobami tego narządu. W badaniach autorów szkockich stwierdzono, że pacjenci z marskością piją znacząco mniej kawy niż osoby bez marskości ($p < 0,001$). Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy wartością skali Childa-Pugha i MELD a piciem kawy [29]. Włoscy autorzy przedstawili ryzyko rozwoju marskości wątroby zależne od liczby wypijanej kawy. Iloraz szans rozwoju marskości wątroby zmniejszał się z ilością wypijanej kawy i wynosił dla niepijących, a także pijących 1, 2, 3 oraz 4 i więcej filiżanek dziennie odpowiednio 1,0, 0,47, 0,23, 0,21 i 0,16 [30]. Inna grupa włoskich badaczy doszła do podobnych wniosków. Iloraz szans ryzyka rozwoju marskości wątroby wynosił 0,77, 0,57 i 0,29 odpowiednio dla 1, 2 oraz

3 i więcej filiżanek kawy dziennie. Zmniejszenie ryzyka zależało również od czasu spożywania kawy i dla ponad 40 lat OR wynosił 0,45 [31]. Metaanaliza badań kohortowych i klinicznych obejmująca 1990 przypadków i 432 133 uczestników wykazała, że względne ryzyko marskości (RR) przy wypijaniu 2 filiżanek kawy dziennie wynosiło 0,56 (w badaniach kohortowych 0,58, a w badaniach klinicznych 0,52), natomiast dla marskości alkoholowej 0,62. W większości analizowanych badań stwierdzono odpowiedź zależną od dawki. Ryzyko zgonu z powodu marskości przy powyższym spożywaniu kawy (> 2 filiżanek) wynosiło 0,55 [32]. Picie kawy zmniejsza także śmiertelność u pacjentów z marskością wątroby. Badania obserwacyjne w populacji chińskiej (średni czas 14,7 roku) wykazały silną zależną od dawki odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem kawy a śmiertelnością z powodu marskości wątroby niezwiązanej z zakażeniem wirusowym (p trend = 0,014). W porównaniu z osobami niepijącymi u osób spożywających 2 i więcej filiżanek kawy dziennie stwierdzano 66-procentowe obniżenie ryzyka zgonu (HR = 0,34) [33].

KAWA A RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Spożycie kawy wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Ostatnio ukazało się kilka publikacji potwierdzających ten związek. Petrick i wsp. w analizie obejmującej ponad 1,2 mln osób w USA wykazali, że większa liczba wypijanych filiżanek kawy (> 3 dziennie) wiązała się z niższym współczynnikiem ryzyka rozwoju HCC (HR = 0,73, p trend filiżanka/dzień $\leq$ 0,0001). Większą redukcję ryzyka zaobserwowano u kobiet niż u mężczyzn. Kobiety, które spożywały powyżej 3 filiżanek dziennie, miały o 54% niższe ryzyko rozwoju HCC, podczas gdy u mężczyzn to obniżenie było bardziej umiarkowane (HR = 0,93). Podobnych obserwacji nie stwierdzono w przypadku konsumpcji kawy i rozwoju wewnątrz-wątrobowego *cholangiocarcinoma* (ICC) [34]. Również badania w populacji chińskiej potwierdzają, że większe spożycie kawy wiąże się ze zredukowanym ryzykiem rozwoju HCC (p trend < 0,05). W porównaniu z osobami niepijącymi kawy u osób pijących ponad 3 filiżanki kawy dziennie ryzyko rozwoju HCC było mniejsze o 44% (HR = 0,56, p = 0,049) [35]. W 10-letnich badaniach prospektywnych kohorty japońskiej (90 425 osób) ryzyko wystąpienia HCC było niższe u osób pijących kawę codziennie lub prawie codziennie niż u osób nigdy niepijących (HR = 0,49). Wzrastające spożycie kawy było związane ze zmniejszającym się ryzykiem rozwoju HCC. Ryzyko względne dla osób pijących 1–2, 3–4 oraz 5 i więcej filiżanek kawy dzien-

nie wynosiło odpowiednio 0,52, 0,48, 0,24 (p trend < 0,001). Zależność tę stale obserwowano, bez względu na inne czynniki stylu życia. Podobne zależności stwierdzono u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), HCV i bez wywiadu przewlekłych chorób wątroby. Ryzyko względne w tych grupach dla osób pijących kawę vs osób niepijących wynosiło odpowiednio 0,57, 0,60 i 0,45 [36]. W wieloletniej obserwacji kohorty w Finlandii (średni czas obserwacji 19,3 roku) także wykazano odwrotną zależność pomiędzy ilością wypijanej kawy a ryzykiem rozwoju HCC. Ryzyko względne u osób pijących 0–1, 2–3, 4–5, 6–7 oraz 8 i więcej filiżanek kawy dziennie wynosiło odpowiednio 1,00, 0,66, 0,44, 0,38 i 0,32, (p trend = 0,003). Zależność ta utrzymywała się, gdy z analizy usunięto czynniki ryzyka, takie jak wiek, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, otyłość i podwyższone stężenia GGTP. Należy zaznaczyć, że pod nazwą pierwotnego raka wątroby w tej analizie uwzględniono HCC, ICC, *adenocarcinoma* oraz pierwotne raki wątroby o niesprecyzowanej histologii [37]. W danych pochodzących z dużej metaanalizy dokonanej przez Bravi i wsp. RR rozwoju HCC dla osób spożywających kawę, bez względu na jej ilość, w porównaniu z osobami niespożywającymi wynosiło 0,60. Ryzyko to zmniejszało się także wraz z ilością wypijanej kawy. Dla osób pijących 1 filiżankę dziennie vs osób niepijących RR wynosiło 0,72, natomiast dla osób pijących ponad 3 filiżanki dziennie – 0,44. Względne ryzyko rozwoju HCC dla zwiększenia spożycia kawy o jedną filiżankę dziennie oceniono na 0,80. Niezwykle ciekawy wydaje się fakt oceny ryzyka rozwoju HCC na przestrzeni lat podjętej przez powyższych autorów. Ryzyko względne dla osób pijących kawę vs osób niepijących w 2000 r. obliczono na 0,80, natomiast w 2007 r. na 0,59 i na tym poziomie utrzymywało się ono przez kolejne kilka lat do 2011 r. [38]. W populacji europejskiej w prospektywnej, średnio 11-letniej obserwacji stwierdzono, że zwiększone spożycie kawy i herbaty konsekwentnie wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju HCC. Porównując najwyższy i najniższy kwartył spożycia kawy – różnica ryzyka wynosiła 72% [39]. Do ciekawych wniosków doszli badacze japońscy. W ponad 110-tyśięcnej kohorcie pacjentów w wieku 40–79 lat ocenili śmiertelność związaną z HCC i spożywaniem kawy. Po wyeliminowaniu czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć, status edukacji, cukrzyca, inne choroby wątroby, nikotynizm i spożywanie alkoholu, stwierdzili, że HR zgonu z powodu HCC jest odwrotnie proporcjonalne do ilości spożywanej kawy. Dla osób spożywających 1 i więcej filiżanek kawy w porównaniu z osobami niepijącymi oraz mniej niż 1 filiżankę dziennie w porównaniu z osobami niepijącymi HR wyniósł odpowiednio 0,50 i 0,83 [40].

TABELA 1. Wybrane publikacje oceniające wpływ spożycia kawy na choroby wątroby

Autorzy	Rok	Kraj	Liczba badanych	Uwagi
Kawa a aktywność aminotransferaz				
Xiao i wsp. [9]	2014	USA	27 793	wyższe spożycie kawy związane z niższymi wartościami ALT, AST, ALP i GGT
Ikeda i wsp. [11]	2010	Japonia	12 020	silna odwrotna zależność pomiędzy spożyciem kawy a aktywnością ALT
Ruhl i Everhart [12]	2005	USA	5 944	odwrotna zależność pomiędzy spożyciem kawy a aktywnością ALT
Kawa a HCV				
Sasaki i wsp. [15]	2013	Japonia	376	spożywanie kawy zwiększa szansę na redukcję aktywności ALT i utrzymanie jej w wartościach referencyjnych
Cardin i wsp. [16]	2013	Włochy	40	zależna od dawki wiremia oraz odwrotna zależność aktywności ALT i AST
Costentin i wsp. [17]	2011	Francja	238	odwrotna zależność dawki kofeiny i stopnia aktywności zapalnej; brak zależności stopnia zaawansowania włóknienia
Freedman i wsp. [18]	2009	USA	766	odwrotna zależność pomiędzy spożyciem kawy a progresją włóknienia wątroby
Machado i wsp. [19]	2014	Brazylia	136	odwrotna zależność pomiędzy spożyciem kawy a aktywnością AST, stopniem aktywności zapalnej i zaawansowania włóknienia
Khalaf i wsp. [20]	2015	USA	910	efekt hepatoprotekcyjny, chroni przed rozwojem zaawansowanego włóknienia wątroby
Freedman i wsp. [21]	2011	USA	885	spożycie kawy > 3 filiżanek dziennie niezależnym czynnikiem uzyskania odpowiedzi wirusologicznej u osób leczonych interferonem pegylowanym i rybawiryną
Kawa a NAFLD				
Molloy i wsp. [23]	2012	USA	306	zależna od dawki różnica w stłuszczeniu wątroby, odwrotna korelacja pomiędzy spożywaniem kawy a włóknieniem wątroby
Zelber-Sagi i wsp. [24]	2015	Izrael	347	wyższe spożycie kawy związane z rzadszym występowaniem zaawansowanego włóknienia
Dickson i wsp. [25]	2015	USA	114	odwrotna zależność pomiędzy spożywaniem kawy a aktywnością ALT, AST i stopniem stłuszczenia wątroby
Graeter i wsp. [27]	2015	Niemcy	1 223	brak związku pomiędzy spożywaniem kawy a stopniem stłuszczenia wątroby i aktywnością ALT
Shen i wsp. [28]	2016	USA, Włochy, Meksyk, Francja	18 990	regularne spożywanie kawy zmniejsza włóknienie u pacjentów z NAFLD
Kawa a marskość wątroby				
Corrao i wsp. [30]	2001	Włochy		odwrotna zależność pomiędzy ilością kawy a ryzykiem rozwoju marskości
Gallus i wsp. [31]	2002		1 639	odwrotna zależność pomiędzy spożywaniem kawy i czasem spożywania kawy a ryzykiem rozwoju marskości
Kennedy i wsp. [32]	2016	Norwegia, USA, Finlandia, Singapur, Włochy, Francja	434 123	zależne od ilości kawy ryzyko rozwoju marskości wątroby i śmiertelności z tego powodu
Goh i wsp. [33]	2014	Singapur	63 275	odwrotna zależność pomiędzy spożywaniem kawy a śmiertelnością z powodu marskości
Kawa a HCC				
Petrick i wsp. [34]	2015	USA	1 212 893	spożycie > 3 filiżanek kawy dziennie zmniejsza ryzyko rozwoju HCC; większa redukcja ryzyka u kobiet
Johnson i wsp. [35]	2011	Chiny	62 257	> 3 filiżanek kawy – obniżenie ryzyka rozwoju HCC o 44%
Inoue i wsp. [36]	2005	Japonia	90 452	niższe ryzyko rozwoju HCC u osób pijących kawę; odwrotna zależność pomiędzy dawką kawy a ryzykiem rozwoju HCC
Hu i wsp. [37]	2008	Finlandia	60 323	odwrotna zależność pomiędzy ilością wypijanej kawy a ryzykiem rozwoju pierwotnego raka wątroby
Kurozawa i wsp. [40]	2005	Japonia	110 688	odwrotna zależność pomiędzy ilością kawy a śmiertelnością z powodu HCC
Bamia i wsp. [39]	2015	Europa	486 799	odwrotna zależność pomiędzy ilością kawy a ryzykiem rozwoju HCC

PODSUMOWANIE

Na podstawie opublikowanych danych można stwierdzić, że picie kawy ma korzystny wpływ u pacjentów z ryzykiem rozwoju oraz tych z różnymi chorobami wątroby (przegląd prac: tab. 1). Jednak wiele pytań wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Czy znaczenie ma ilość wypijanej kawy (różna wielkość filiżanek) czy może procentowa zawartość ziaren arabiki lub robusty albo stopień palenia ziaren? Czy od sposobu parzenia kawy zależy jej efektywność? Zwyczaje dotyczące przyrządzania kawy zależą od lokalnych upodobań. Niewątpliwie kawa filtrowana nie zawiera ważnych składników przeciwnowotworowych, takich jak kafestol i kahweol, ale zachowuje obecność kwasu chlorogenowego. Kofeina, główny składnik kawy, odpowiada za jej działanie hepatoprotekcyjne. Zawartość kofeiny jest jednak też różna w zależności od typu kawy (parzona: 95–200 mg w 8 uncjach (oz); espresso: 40–75 mg w 1 oz; kawa instant: 27–173 mg w 8 oz) [41]. W wynikach powyżej cytowanych badań tych szczegółów nie omówimy. W planowaniu kolejnych badań obserwacyjnych celowe wydaje się ujednolicenie i szczegółowe zbieranie danych co do typu, rodzaju i ilości wypijanej kawy. Miałoby to duże znaczenie praktyczne w codziennej opiece i zaleceniach dla pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju lub z chorobami wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Fitch NR. The Grand Literary Cafés of Europe. New Holland Publishers (UK) Ltd. 2006; 6-30.
- Mickiewicz A. Pan Tadeusz, czyli ostatni zajazd na Litwie. Księga II. Wydawnictwo Książka i Wiedza, Warszawa 1995; 58.
- www.ico.org. Dostęp: luty 2016 r.
- Morciso F, Lembo V, Mazzone G, et al. Coffee and liver health. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (Suppl. 1): S87-90.
- Cornelis MC, Monda KL, Yu K, et al. Genome-wide meta-analysis identifies regions on 7p21 (AHR) and 15q24 (CYP1A2) as determinants of habitual caffeine consumption. *PLOS Genetics* 2011; DOI: 10.1371/journal.pgen.1002033
- Arnsen E, Huseby NE, Brenn T, et al. The Tromsø heart study: distribution of, and determinants for, gamma-glutamyl transferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 63-70.
- Nilssen O, Førde OH. Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyl transferase: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 787-92.
- Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, et al. Dose- and gender-dependent interactions between coffee consumption and serum GGT activity in alcohol consumers. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 303-7.
- Xiao Q, Sinha R, Graubard BI, et al. Inverse association of total and decaffeinated coffee with liver enzyme levels in National Health and Nutrition Examination Survey 199-2010. *Hepatology* 2014; 60: 2091-8.
- Casiglia E, Spolaore P, Ginochio G, et al. Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 293-7.
- Ikeda M, Maki T, Yin G, et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 171-9.
- Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005; 128: 24-32.
- Batista MN, Carneiro BM, Braga AC, et al. Caffeine inhibits hepatitis C virus replication in vitro. *Arch Virol* 2015; 160: 399-407.
- Tanida I, Shirasago Y, Suzuki R, et al. Inhibitory effects of caffeic acid, a coffee-related organic acid, on the propagation of hepatitis C virus. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68: 268-75.
- Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e83382.
- Cardin R, Picocchi M, Martinez D, et al. Effects of coffee consumption in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 499-504.
- Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54: 1123-9.
- Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, et al. HEP-09-0485: Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 1360-9.
- Machado SR, Parise ER, Carvalho LD. Coffee has hepatoprotective benefits in Brazilian patients with chronic hepatitis C even in lower-daily consumption than in American and European populations. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 170-6.
- Khalaf N, White D, Kanwal F, et al. Coffee and caffeine are associated with decreased risk of advanced hepatic fibrosis among patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1521-31.
- Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1961-9.
- Ong A, Wong VW, Wong GL, et al. The effect of caffeine and alcohol consumption on liver fibrosis – a study of 1045 Asian hepatitis B patients using transient elastography. *Liver Int* 2011; 31: 1047-53.
- Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 429-36.
- Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res* 2015; 165: 428-36.
- Dickson JC, Liese AD, Lorenzo C, et al. Association of coffee consumption with markers of liver injury in the insulin resistance atherosclerosis study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 88.
- Anty R, Marjoux S, Iannelli A, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012; 57: 1090-6.
- Graeter T, Niedermayer PC, Mason RA, et al. Coffee consumption and NAFLD: a community based study on 1223 subjects. *BMC Res Notes* 2015; 8: 640.

28. Shen H, Rodriquez AC, Shiani A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 113-20.
29. Walton HB, Masterton GS, Hayes PC. An epidemiological study of the association of coffee with chronic liver disease. *Scott Med J* 2013; 58: 217-22.
30. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, et al. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 458-65.
31. Gallus S, Tavani A, Negri E, et al. Does coffee protect against liver cirrhosis? *Ann Epidemiol* 2002; 12: 202-5.
32. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Systemic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 562-74.
33. Goh GB, Chow WC, Wang R, et al. Coffee, alcohol and other beverages in relation to cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Hepatology* 2014; 60: 661-9.
34. Petrick JL, Freeman ND, Graubard BI, et al. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by sex: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1398-406.
35. Johnson S, Koh WP, Wang R, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 503-10.
36. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293-300.
37. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, et al. Joint effect of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology* 2008; 48: 129-36.
38. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1413-21.
39. Bamia C, Laquiou P, Jenab M, et al. Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: multicentre, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136: 1899-908.
40. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93: 607-10.
41. Saab A, Mallam D, Cox II GA, et al. Impact of coffee on liver diseases: a systemic review. *Liver Int* 2014; 34: 495-504.