



REKOMENDACJE POLSKICH GRUP EKSPERTÓW

- 003 Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV – zmienione***
Polska Grupa Ekspertów HCV: Krzysztof Tomasiewicz, Robert Flisiak, Jerzy Jaroszewicz, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Dorota Zarębska-Michaluk
- 013 Rekomendacje Grupy Ekspertów Stłuszczeniowej Choroby Wątroby Związanej z Zaburzeniami Metabolicznymi (PGE-MAFLD) Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH) oraz Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ)**
Krzysztof Tomasiewicz, Robert Flisiak, Waldemar Halota, Jerzy Jaroszewicz, Michał Kukla, Dariusz Lebensztejn, Wojciech Lisik, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Olga Tronina

WĄTROBA W CHOROBYCH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

- 030 Ostre zapalenia wątroby o ciężkim przebiegu i nieustalonej etiologii u dzieci**
Małgorzata Pawłowska
- 037 Era leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w terapii HCV**
Michał Brzdęk, Krystyna Dobrowolska, Anna Garbat, Dorota Zarębska-Michaluk
- 047 Eradykacja WZW C w Polsce. Dlaczego wciąż tak daleko do celu?**
Olga Tronina, Piotr Małkowski
- 054 Uszkodzenie wątroby w przebiegu kiły**
Łukasz Supronowicz
- 058 Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia białowicy jednojamowej – obecny stan wiedzy**
Natalia Kulawiak, Małgorzata Sulima, Marta Gesing, Anna Roszko-Wysokińska, Katarzyna Sikorska

PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY. MARSKOŚĆ WĄTROBY

- 063 Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby – charakterystyka pato-kliniczna i diagnostyka histopatologiczna w świetle aktualnych poglądów**
Ewa Iżycka-Świeszeńska, Natalia Walkusz, Piotr Zieliński, Katarzyna Sikorska
- 077 Ostra nałożona na przewlekłą niewydolność wątroby**
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
- 082 Żywnienie pacjentów z chorobą nowotworową wątroby**
Monika Pazgan-Simon

TOKSYCZNE USZKODZENIA WĄTROBY. ALKOHOLOWA CHOROBA WĄTROBY

- 087 Praktyczne aspekty polekowych uszkodzeń wątroby**
Dorota Koziół
- 100 Glikokortykosteroidy w terapii polekowego uszkodzenia wątroby**
Dorota Dybowska
- 106 Uszkodzenie wątroby spowodowane stosowaniem suplementów diety, ziół i ogólnodostępnych leków**
Barbara Janota, Ewa Janczewska
- 112 Wybrane zagadnienia z patogenetyki alkoholowej choroby wątroby**
Marta Stachowska, Michał Kukla

VARIA

- 120 Hemochromatoza w świetle aktualnych zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych (International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine i European Association for the Study of the Liver)**
Piotr Zieliński, Katarzyna Sikorska
- 129 Fetuina A ($\alpha 2$ -glikoproteina Heremansa-Schmida) – hepatokina, adipokina czy organokina?**
Brygida Adamek, Marzena Zalewska, Magdalena Wymysł-Filipecka
- 136 Wątrobowe perturbacje Ludwiga van Beethovena (1770–1827)**
Piotr Rzymiński, Dorota Zarębska-Michaluk

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2023, Vol. 23

pod redakcją
prof. dr hab. n. med. Katarzyny Sikorskiej

Autorzy prac

Brygida Adamek
Michał Brzdęk
Krystyna Dobrowolska
Dorota Dybowska
Robert Flisiak
Anna Garbat
Marta Gesing
Waldemar Halota
Ewa Iżycka-Świeszewska
Ewa Janczewska
Barbara Janota
Jerzy Jaroszewicz
Dorota Koziół
Michał Kukla
Natalia Kulawiak
Dariusz Lebensztejn
Wojciech Lisik

Piotr Małkowski
Małgorzata Pawłowska
Monika Pazgan-Simon
Anna Piekarska
Anna Roszko-Wysokińska
Piotr Rzymki
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Marta Stachowska
Małgorzata Sulima
Łukasz Supronowicz
Krzysztof Tomasiewicz
Olga Tronina
Natalia Walkusz
Magdalena Wymysło-Filipecka
Marzena Zalewska
Dorota Zarębska-Michaluk
Piotr Zieliński

ISSN 1730-5039

Opracowanie i druk na zlecenie:

Wydawnictwo Medycyna Praktyczna
Cholerzyn 445,
32-060 Liszki (k/Krakowa)
tel.: 12 29 34 000
fax.: 12 29 34 010

Skład i druk:

drukarnia TECHNET



REKOMENDACJE POLSKICH GRUP EKSPERTÓW

Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV – zmienione*

Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023 – updated*

Polska Grupa Ekspertów HCV:

Krzysztof Tomaszewicz¹, Robert Flisiak²,
Jerzy Jaroszewicz³, Piotr Małkowski⁴,
Małgorzata Pawłowska⁵, Anna Piekarska⁶,
Krzysztof Simon⁷, Dorota Zarębska-Michaluk⁸

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet M. Kopernika w Toruniu

⁶ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁸ Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz, e-mail: krzysztof.tomaszewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

Zalecenia określają zasady rozpoznawania i leczenia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) zgodnie z najbardziej aktualną wiedzą. Głównym celem terapii zakażenia HCV jest wyeliminowanie wirusa z organizmu, co w konsekwencji prowadzi do zatrzymania postępu lub regresji zmian chorobowych w wątrobie. Obecna wersja zaleceń przyznaje priorytet schematom pangenotypowym i zawiera wytyczne dla specjalnych populacji pacjentów, takich jak dzieci, pacjenci z marskością wątroby, zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immune-deficiency virus* – HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), pacjenci z niewydolnością nerek, niewydolnością wątroby i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze terapie oraz pacjenci w okresie okołoprzeszczepieniowym.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, zalecenia, terapia, wirusowe zapalenie wątroby, wątroba

ABSTRACT

The recommendations define the principles of diagnosis and treatment of hepatitis C virus (HCV) infection according to the latest knowledge. The main goal of the treatment of HCV infection is to eliminate the virus from the body, which in turn leads to stopping the progression or causes the regression of previously formed changes in the liver. The current

*Dokonano zmiany w stosunku do rekomendacji opublikowanych w Medycynie Praktycznej 1/2023; prezentowana wersja jest zgodna merytorycznie z tekstem w języku angielskim opublikowanym w Clinical and Experimental Hepatology 1/2023



version of the guidelines prioritizes pangenotypic regimens and includes guidelines for special patient populations such as children, patients with cirrhosis, human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) infection, patients with renal failure, liver failure and lack of response to previous therapies as well as patients in the peri-transplant period.

KEY WORDS: therapy, liver, HCV, recommendations, viral hepatitis

WPROWADZENIE

Choroba wątroby wywołana zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) rzadko jest rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przez wiele lat przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W związku z tym identyfikacja zakażenia często jest przypadkowa lub oparta na analizie czynników ryzyka, co prowadzi do wykrycia przeciwciał anti-HCV. Oddzielną grupę chorych stanowią osoby z manifestacjami pozawątrobowymi infekcji HCV, u których choroby innych narządów lub układów stanowiły podstawę wykonania badań serologicznych. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anti-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, natomiast obecność kwasu nukleinowego wirusa (HCV-RNA), świadcząca o aktywnym zakażeniu, u około 0,4%. Istnieje duża różnorodność występowania obu wykładników infekcji w zależności od badanej grupy. Może to wskazywać na szacunkową liczbę osób zakażonych HCV w populacji polskiej sięgającą 140 000 osób [1-4].

W związku z napływem w ubiegłym roku (2022) istotnej liczby uchodźców (zarówno z przyczyn ekonomicznych, jak i w konsekwencji wojny w Ukrainie) całkowita liczba osób zakażonych w Polsce mogła w ostatnim czasie znacząco wzrosnąć. Zdecydowana większość zakażeń wśród obywateli polskich (jak i wśród innych narodowości) nie została dotychczas zdiagnozowana. Sytuacji nie ułatwia fakt, że strategia badań przesiewowych dla Polski powinna obejmować badania populacyjne, natomiast zdecydowanie mniejsze znaczenie ma wyodrębnianie tzw. grup zwiększonego ryzyka. Przykładem właściwego postępowania noszącego cechy skryningu populacyjnego jest badanie przesiewowe anti-HCV u kobiet w wieku rozrodczym w ramach rutynowych badań ginekologicznych, a nie tylko badanie ciężarnych, jak ma to miejsce obecnie [4-6]. Jak wykazały badania realizowane w ramach projektu EpiTer-2, w Polsce dominuje genotyp (GT) 1b (82%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%) i GT1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 są rozpoznawane sporadycznie [1]. Rozkład genotypów w populacji polskiej ulega niewielkim zmianom

w kolejnych latach i wykazuje pewne zróżnicowanie geograficzne.

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, często na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U około 20% przewlekłe zakażonych HCV wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioimmunoglobulinem mieszaną (często przebiegającą bezobjawowo) i chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (szczególnie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL] i chłoniaka strefy brzeżnej [*marginal zone lymphoma* – MZL]), jak również cukrzycę typu 2, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki, przewlekłe choroby nerek, depresję, liszaj płaski. Ponadto sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych [7,8].

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, w konsekwencji zatrzymanie się lub cofnięcie zmian histologicznych w wątrobie, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC, a także zapobieganie nowym zakażeniom. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Jednak u osób z zaawansowanym, zwłaszcza rozsianym, procesem nowotworowym, decyzję o leczeniu zakażenia HCV trzeba podejmować z uwzględnieniem potencjału życiowego.

PRZEBIEG ZAKAŻENIA HCV

Ostre zakażenie HCV

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wykazanie obecności przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA u osoby wcześniej seronegatywnej po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. Dodatkowo za ostrym zapaleniem wątroby typu C może przemawiać towarzysząca w takim przypadku wysoka aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT). Należy pamiętać, że HCV RNA wykrywa się już po 1–3 tygodni od

zakażenia, natomiast przeciwciała anty-HCV dopiero po 4–10 tygodni. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała te w ogóle nie występują, toteż niekiedy o zakażeniu przesądza wyłącznie obecność HCV RNA w surowicy krwi [8,9].

Pacjenci z ostrym zakażeniem HCV powinni być leczeni po wstępnej diagnozie bez oczekiwania na ewentualną samoistną eliminację zakażenia. Wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność terapii bezinterferonowych, dlatego chorzy z rozpoznanym ostrym WZW-C powinni być niezwłocznie kwalifikowani do leczenia przeciwwirusowego zgodnie z opisanymi poniżej zasadami [10,11].

Przewlekłe zakażenie HCV

U około 20–40% osób z ostrym zakażeniem HCV dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, a u pozostałych zakażenie przybiera formę przewlekłą. Może ono prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby, którego konsekwencją u części pacjentów jest marskość i rak wątrobowokomórkowy, jak też wspomniane wcześniej manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV [11].

ZALECENIA OGÓLNE

Podjmując decyzję co do wyboru schematu terapeutycznego należy uwzględnić aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa leków przeciwwirusowych. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego leku, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami oraz o znaczeniu przestrzegania zalecanego schematu leczenia, a także o zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

WYKRYWANIE ZAKAŻEŃ HCV

Realizując cele wyznaczone przez World Health Organization (WHO) w zakresie eliminacji wirusowych zapaleń wątroby jako zagrożenia zdrowia publicznego, należy dążyć do maksymalnego upowszechnienia badań przesiewowych wykrywających przeciwciała anty-HCV, z późniejszym potwierdzeniem aktywności zakażenia poprzez wykrywanie HCV RNA w ramach

kwalifikacji do leczenia [13]. Badania przesiewowe w kierunku HCV powinny być realizowane z wykorzystaniem zarówno klasycznych metod laboratoryjnych, jak i szybkich testów kasetkowych, które mają już powszechnie uznaną wartość diagnostyczną.

Badania przesiewowe powinny być realizowane przede wszystkim w:

- podstawowej opiece zdrowotnej, ze względu na dostępność dla pacjentów,
- szpitalnych oddziałach ratunkowych (izbach przyjęć), ze względu na wysoki odsetek osób które w przeszłości mogły być ekspozowane na zakażenie (wielokrotne hospitalizacje),
- zakładach karnych, ze względu na szczególnie wysoką częstość zakażeń HCV.

OCENA ZAAWANSOWANIA CHOROBY WĄTROBY

Wraz z pojawieniem się leków pangenotypowych, których dawkowanie nie zależy od zaawansowania włóknienia (co miało miejsce w przeszłości), jego ocena straciła na znaczeniu. Wydaje się, że przy kwalifikacji do leczenia wskazane jest co najwyżej ustalenie, czy mamy do czynienia z marskością wątroby. Natomiast szczegółowa ocena zaawansowania choroby wątroby nie powinna być kryterium bezwzględnie wymaganym przy kwalifikacji do leczenia zakażeń HCV. Może ona być jednak nadal przydatna w monitorowaniu pacjenta po zakończeniu leczenia pod kątem ryzyka rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego oraz zagrożenia niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.

Zaawansowanie choroby wątroby ocenia się za pomocą metod nieinwazyjnych pozwalających rozpoznać chorych z wysokim prawdopodobieństwem marskości wątroby. Najskuteczniejsza jest elastografia dynamiczna umożliwiającą pomiar sztywności tkanek wątrobowej wyrażony w kPa (*shear wave elastography* [SWE], *transient elastography* [TE], *acoustic radiation force impulse* [ARFI]) [14]. Należy jednak pamiętać, że mierzona w ten sposób sztywność tkanek wątrobowej nie zależy wyłącznie od włóknienia, ale także od zmian zapalnych, ukrwienia i stłuszczenia, a także ewentualnej otyłości czy przyjmowanych posiłków.

W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań

TABELA 1. Leki stosowane w terapii zakażenia HCV w podziale na klasy

Klasy	Leki	Dawkowanie
Inhibitory NS3 (proteazy)	Glekaprewir (GLE) Woksylaprewir (VOX) Grazoprewir (GZR)	300 mg/d w 1 dawce 100 mg/d w 1 dawce 100 mg/d w 1 dawce
Inhibitor NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/d w 1 dawce
Inhibitory NS5A	Pibrentaswir (PIB) Welpataswir (VEL) Elbaswir (EBR) Ledipaswir (LDV)	120 mg/d w 1 dawce 100 mg/d w 1 dawce 50 mg/d w 1 dawce 90 mg/d w 1 dawce

nieinwazyjnych celowe jest wykonanie biopsji wątroby. Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

Jeśli są przeciwwskazania zarówno do elastografii, jak i do biopsji wątroby, albo jeśli nie jest możliwa ocena wyniku badania, to należy wykorzystać testy surowicze, na podstawie których można kwalifikować pacjenta do leczenia. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (*aspartate aminotransferase/platelet ratio index*), którego wartości poniżej 1,0 umożliwiają wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątroby. Kolejnym testem jest FIB-4, którego wynik $<1,3$ pozwala na wykluczenie zaawansowanego włóknienia, podczas gdy wartość $>2,67$ z dużym prawdopodobieństwem przemawia za zaawansowanym włóknieniem [15].

ZALECANE LEKI

W tabeli 1 przedstawiono skojarzone terapie o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) zarejestrowane przez European Medicines Agency (EMA). Wykorzystuje się w nich preparaty złożone zawierające następujące substancje czynne:

- glekaprewir/pibrentaswir,
- sofosbuwir/welpataswir,
- sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir,
- sofosbuwir/ledipaswir,
- elbaswir/grazoprewir.

Spośród wymienionych powyżej glekaprewir/pibrentaswir, sofosbuwir/welpataswir, a także sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir są lekami pangenotypowymi. Natomiast sofosbuwir/ledipaswir oraz elbaswir/grazoprewir to leki genotypowo swoiste, których stosowanie powinno być ograniczone do szczególnych sytuacji, w których podanie leków pangenotypowych jest niemożliwe. Ze względu na prze-

ciwwskazania dotyczące inhibitorów proteazy sofosbuwir/ledipaswir może znaleźć zastosowanie u chorych z niewyróbną marskością wątroby, zakażonych wszystkimi genotypami wirusa, z wyjątkiem GT3. Z kolei elbaswir/grazoprewir jest lekiem z wyboru u zakażonych genotypem 1 lub 4 chorych z niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli z racji interakcji lekowych przeciwwskazany jest glekaprewir/pibrentaswir [12].

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Aby ocenić skuteczność leczenia, niezbędne jest oznaczenie obecności HCV RNA po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie jej trwania może być użyta do oceny adherencji pacjenta, ale z racji krótkiego czasu trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Nie zaleca się także badania w momencie zakończenia terapii, gdyż nawet w przypadkach wyników dodatnich są obserwowane eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli po 12 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności wirusowego RNA (HCV RNA) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*solid viral response* – SVR). W przypadkach uzyskania w badaniu ilościowym po 12 tygodniach wyników wątpliwych lub nisko dodatnich zaleca się powtórzenie oznaczenia. Skuteczność terapii należy oceniać metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV RNA ≤ 15 IU/ml [12]. Możliwość alternatywnego do HCV RNA wykorzystywania antygenu rdzeniowego (HCVcAg) została ograniczona przez małe rozpowszechnienie specjalistycznego sprzętu oraz zwiększającą się dostępność urządzeń do szybkiego wykonywania badań w kierunku HCV RNA techniką PCR. Tym niemniej, wykrywanie HCVcAg

TABELA 2. Leki stosowane w terapii zakażenia HCV u dzieci

Wiek	SOF/VEL tabletki 200 mg/50 mg, granulki 50 mg/12,5 mg		GLE/PIB saszetki 50 mg/20 mg, podawane z przekąską	
	masa ciała	dawka	masa ciała	dawka
Dzieci 3–11 lat	<17 kg	150 mg/37,5 mg (3 porcje granulek)	12–19 kg	150 mg/60 mg (3 saszetki)
	>17 kg	200 mg/50 mg (tabletki lub 4 porcje granulek)	20–29 kg	200 mg/80 mg (4 saszetki)
			30–44 kg	250 mg/100 mg (5 saszetek)
Nastolatki 12–17 lat		400 mg/100 mg		300 mg/120 mg

może być w pewnych sytuacjach stosowane zamiast badania RNA HCV zarówno w celach kwalifikacji do leczenia, jak również oceny jego skuteczności [16,17]. Strategia taka może mieć zastosowanie w przypadkach utrudnionego dostępu do testów opartych na reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase-chain reaction* – PCR) oraz w populacjach o spodziewanej mniejszej adherencji do leczenia (zakłady penitencjarne, instytucje leczenia uzależnień, zakłady opieki długoterminowej itd.).

ZAKAŻENIA HCV U DZIECI

Szacuje się, że liczba dzieci zakażonych HCV na świecie wynosi około 3,5 miliona. Główną drogą transmisji tych zakażeń u najmłodszych dzieci jest droga wertykalna (częstość wynosi 3–5%), a u nastolatków przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną. Wszystkie dzieci urodzone przez matki zakażone HCV powinny być rutynowo badane w kierunku tego zakażenia. Ponieważ przeciwciała anty-HCV przechodzą przez łożysko i mogą utrzymywać się we krwi dziecka do 18. miesiąca życia, rozpoznanie wertykalnego zakażenia HCV w pierwszym roku życia wymaga diagnostyki metodą PCR. Zaleca się wykonanie pierwszego badania HCV RNA pomiędzy drugim a trzecim miesiącem życia dziecka [18,19].

Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz tych, u których wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem. Ocena histologiczna wątroby nie stanowi obligatoryjnego kryterium kwalifikacji do leczenia. Leczenie należy prowadzić w ośrodkach doświadczonych w leczeniu dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

Podstawowym schematem terapeutycznym są terapie bezinterferonowe możliwe do zastosowania u dzieci powyżej 3. roku życia, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby [12,20].

W leczeniu dzieci zakażonych HCV bez marskości lub z marskością skompensowaną (Child-Pugh A) rekomenduje się terapie pangenotypowe: sofosbuvir/welpatasvir (SOF/VEL) lub glekaprewir/pibrentasvir (GLE/PIB). U nastolatków powyżej 12. roku życia terapie te są stosowane w takich dawkach jak u dorosłych: SOF/VEL 400 mg/100 mg, a GLE/PIB 300 mg/120 mg. Natomiast u dzieci w wieku 3–11 lat stosuje się dawki zależne od masy ciała, jak to przedstawiono w tabeli 2.

MARSKOŚĆ I RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Zakażenie HCV stwarza poważne zagrożenie rozwojem raka wątrobowokomórkowego (HCC) również u chorych skutecznie leczonych. Wystąpienie HCC w przebiegu zakażenia HCV prawie zawsze dotyczy pacjentów z marskością wątroby [21]. W związku z tym powinni oni systematycznie być poddawani badaniom ultrasonograficznym wątroby oraz (ewentualnie dodatkowo) oznaczaniu stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi. Badania ultrasonograficzne trzeba obowiązkowo wykonać przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia. U chorych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia (F0–F2) można rozważyć powtarzanie badania w przypadku podejrzenia innych towarzyszących chorób wątroby, zwłaszcza choroby tłuszczzeniowej wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, a zwłaszcza z marskością, badanie

ultrasonograficzne należy wykonywać co 24 tygodnie. Podobne zasady obowiązują w przypadku chorych z HCC w wywiadzie.

Chorych z marskością wątroby należy regularnie poddawać badaniu endoskopowemu górnego odcinka przewodu pokarmowego. Oznaczenie stężenia AFP w momencie wykrycia zmiany ogniskowej w USG może być przydatne w ustaleniu rokowania już rozpoznanego raka oraz podczas monitorowania skuteczności podjętej terapii. W przypadku podejrzenia zmiany nowotworowej zaleca się czterofazowe badanie kontrastowe TK lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Do rutynowego rozpoznawania HCC nie stosuje się natomiast badania ultrasonograficznego z kontrastem. Wszystkie badania obrazowe (USG, tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny) powinni wykonać specjaliści mający doświadczenie w obrazowaniu wątroby [12,22,23].

Pomimo początkowych doniesień sugerujących zwiększone ryzyko HCC po terapii DAA badania przeprowadzone na dużych populacjach leczonych wykluczyły taką możliwość u zakażonych HCV bez wcześniejszego wywiadu HCC [24,25].

WSPÓŁZAKAŻENIA HCV Z HBV I/LUB HIV

W przypadku zakażenia HCV związanego z koinfekcją HBV lub HIV stosuje się identyczne postępowanie jak w monoinfekcji HCV, aczkolwiek leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy pod kątem ryzyka interakcji lekowych. Odnotowane początkowo (głównie w Azji) zagrożenia życia wynikające z reaktywacji HBV u współzakażonych HCV wynikały z niedostatecznego monitorowania zakażenia HBV. Współczesne badania wskazują, że pomimo stosunkowo dużej częstości wcześniejszej ekspozycji na HBV i utajonego zapalenia wątroby typu B u zakażonych HCV, w Polsce ryzyko reaktywacji HBV podczas terapii DAA u pacjentów HBsAg(+) jest stosunkowo niskie, a u pacjentów HBsAg(-)/anty-HBc(+) reaktywacja HBV wydaje się ograniczać do osób z niedoborem odporności [26].

Reaktywację HBV definiuje się jako nagły, co najmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV-DNA u pacjentów z wcześniej wykrywalnym HBV-DNA lub wykrycie wcześniej niewykrywalnego HBsAg lub HBV-DNA u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anty-HBc. Aby uniknąć ryzyka reaktywacji HBV podczas leczenia zakażenia HBV, należy uwzględnić następujące działania [27]:

- 1) Ze względu na szczególnie częste przypadki reaktywacji HBV podczas leczenia lamiwudyną, należy unikać stosowania tego leku u pacjentów, u których planowane jest zastosowanie DAA.
- 2) Pacjenci zakwalifikowani do terapii zakażenia HCV, u których już zdiagnozowano zakażenie HBV, ale nie otrzymują analogów nukleotydo-owych lub nukleozydowych (NUC), powinni otrzymywać entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF) przez co najmniej 4 tygodnie poprzedzające terapię DAA; optymalnym momentem włączenia DAA jest uzyskanie niewykrywalności HBV-DNA; po zakończeniu leczenia zakażenia HCV pacjenci powinni kontynuować terapię NUC zgodnie z wytycznymi leczenia zakażeń HBV.
- 3) U pacjentów już leczonych z powodu zakażenia HBV, u których nie uzyskano supresji wirusa za pomocą obecnego schematu, należy zmienić leczenie na alternatywne, silne NUC (ETV, TDF lub TAF) lub – jeśli nie jest to możliwe – powinni podlegać dokładniejszemu monitorowaniu pod kątem pogorszenia czynności wątroby podczas terapii DAA i przez co najmniej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia HCV; po zakończeniu terapii DAA powinni kontynuować leczenie zakażenia HBV.
- 4) Pacjenci z powodzeniem leczenia NUC, którzy osiągnęli supresję wirusa przed rozpoczęciem terapii HCV, powinni kontynuować ten schemat równolegle ze stosowaniem DAA.
- 5) Wszyscy pacjenci nie diagnozowani dotychczas w kierunku zakażenia HBV z rozpoznaniem zakażeniem HCV, u których zaplanowano leczenie DAA, powinni być testowani w kierunku HBsAg. Dodatkowe testy anty-HBc należy wykonać u pacjentów z deficytami odporności wynikającymi z ewentualnej choroby towarzyszącej lub terapii immunosupresyjnej; osoby z wykrywalnym HBsAg lub HBsAg(-)/anty-HBc(+) z deficytem odporności powinny zostać zbadane w kierunku HBV DNA przed rozpoczęciem leczenia DAA, a następnie – podczas terapii – należy u nich monitorować aktywność ALT według następujących scenariuszy:
 - a) U pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA i prawidłowymi aktywnościami ALT przed leczeniem HCV, w przypadku jakiegokolwiek zwiększenia aktywności ALT w trakcie terapii DAA i 12 tygodni po jej zakończeniu, należy wykonać badanie w kierunku HBV DNA z jednoczesnym podaniem silnego NUC (ETV, TDF

lub TAF) równolegle do DAA, nie czekając na wynik badania HBV DNA.

- b) U pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA, ale z podwyższonymi aktywnościami ALT, które nie obniżają się w trakcie pierwszych 4 tygodni kuracji DAA, test HBV DNA należy powtarzać w trakcie terapii DAA i po 12 tygodniach od jej zakończenia; wykrycie HBV-DNA wskazuje na potrzebę zastosowania silnego NUC (ETV, TDF lub TAF).
- c) Pacjenci z wykrywalnym HBV DNA powinni być obowiązkowo leczeni NUC, jeśli mają zaawansowaną chorobę wątroby.

anty-HCV, najlepiej na samym początku odbywania kary. Uwzględniając liczne doświadczenia z innych krajów oraz doskonale znaną charakterystykę stosowanych leków, w celu zwiększenia dostępności terapii, podczas kwalifikacji do leczenia pangenotypowego dopuszczalne jest odstępianie od genotypowania HCV oraz oceny zaawansowania choroby, gdyż nie zmieniają one sposobu postępowania [29]. Ponadto, z wyjątkiem chorych z niewyrównaną marskością wątroby, niewydolnością nerek i po przeszczepieniach narządów, dopuszczalne jest odstępianie od wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

NIWYDOLNOŚĆ NEREK

Chorzy, u których szacowane przesączanie kłębuszkowe (*estimate glomerular filtration rate* – eGFR) wynosi ≥ 30 ml/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalną terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), zwłaszcza hemodializowanych, jest schemat GLE/PIB. W indywidualnych przypadkach, zwłaszcza wynikających z interakcji lekowych, można również stosować terapię GZR/EBR, przy czym ta opcja dotyczy wyłącznie osób zakażonych typami GT1 lub GT4 [12]. W uzasadnionych przypadkach – wynikających z interakcji lekowych, a przede wszystkim u chorych ze zdekompenzowaną marskością wątroby – można rozważyć zastosowanie SOF/VEL, ze względu na potwierdzone bezpieczeństwo tej terapii.

PACJENCI Z UZALEŻNIENIAMI

Obecność aktywnego uzależnienia od alkoholu lub substancji odurzających nie stanowi przeciwwskazania do leczenia zakażenia HCV. Wynika to z faktu potwierdzenia wysokiej skuteczności DAA w kohortach osób uzależnionych w licznych badaniach typu RWE. Leczenie przeciwwirusowe powinno być prowadzone równolegle z terapią uzależnień [28].

ZAKAŻENI W ZAKŁADACH KARNYCH

Wszyscy osadzeni powinni mieć możliwość wykonania badań przesiewowych w kierunku przeciwciał

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do uzyskania trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej to optymalna forma zabezpieczenia przeszczepionej wątroby przed reaktywacją HCV. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby ocenioną przy użyciu Model of End-Stage Liver Disease (MELD) ≤ 18 –20 powinni rozpocząć leczenie przeciwwirusowe przed zabiegiem przeszczepienia. Stabilizacja kliniczna, utrzymanie wydolności wątroby, a także możliwa częściowa regresja włóknienia po uzyskaniu SVR, umożliwia w wybranych przypadkach stałe lub czasowe odroczenie decyzji o przeszczepieniu [30].

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B i C), szczególnie w przypadku towarzyszącej zaawansowanej niewydolności nerek (GFR < 30 ml/min), powinna być poprzedzona przeszczepieniem wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo DAA u biorców wątroby umożliwia rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej we wczesnym okresie po przeszczepieniu (jeżeli potwierdzono obecność wirusa HCV), optymalnie w ciągu miesiąca po zabiegu przeszczepienia. Jeśli zabieg transplantacji wykonano w trakcie terapii przeciwwirusowej, decyzję o przerwaniu lub kontynuacji farmakoterapii należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta. Wybór schematu przeciwwirusowego, jest, poza ogólnymi zasadami, dyktowany potencjalnymi interakcjami lekowymi, w tym z lekami immunosupresyjnymi. U chorych po przeszczepieniu wątroby za optymalne opcje terapeutyczne uznaje się GLE/PIB lub SOF/VEL. W trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego należy pamiętać o konieczności monitorowania stężeń inhibitorów kalcyneuryny [31].

CHORZY Z NIWYRÓWNANĄ MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

U chorych, u których wywiad potwierdza incydenty encefalopatii wątrobowej czy wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C według skali Child-Pugh, a także chorych po przeszczepieniu wątroby, terapię należy prowadzić pod szczególnym nadzorem – w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Powinny one dysponować możliwością natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorych z marskością wątroby w klasie Child-Pugh C należy przede wszystkim kwalifikować do przeszczepienia wątroby [32]. Obecnie nie ma przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach, przy czym leki zawierające inhibitor proteazy (GLE/PIB oraz SOF/VEL/VOX) nie są zalecane w przypadku niewydolności wątroby klasy B oraz są przeciwwskazane dla chorych z niewydolnością wątroby klasy C. Wynika to z potencjalnej toksyczności inhibitorów proteazy u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. W tych przypadkach zaleca się schematy oparte na SOF oraz inhibitorze NS5A (SOF/VEL lub SOF/LDV) [33].

INTERAKCJE LEKOWE DAA

Przed rozpoczęciem stosowania DAA u chorych zakażonych HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami, które przyjmują. Mogą one mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe – zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Dotychczas podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne był wynik badania genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa traci na znacze-

niu, więc nie powinna być bezwzględnie wymagana przy kwalifikacji do leczenia. Badanie takie może być zasadne jedynie w przypadku konieczności skorzystania z leku genotypowo swoistego – w związku z obecnością czynników uniemożliwiających lub utrudniających zastosowanie leku pangenotypowego (interakcje lekowe, niewydolność nerek lub niewydolność wątroby, potencjalnie profil oporności HCV). Można również rozważyć jego użycie w przypadku nieskuteczności leczenia, w ramach poszukiwania przyczyn niepowodzenia.

LEKI PANGENOTYPOWE

Glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB)

Jedna tabletka leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru. Zaleca się podanie jednorazowo trzech tabletek dziennie wraz z posiłkiem. Leczenie trwa 8 tygodni u wszystkich wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu PegIFNa+RBV±SOF lub SOF+RBV, o ile nie stwierdzono marskości, a chorzy są zakażeni genotypami innymi niż 3. U osób z wyrównaną marskością wątroby po wspomnianym niepowodzeniu terapii czas leczenia należy wydłużyć do 12 tygodni, a jeśli są zakażeni genotypem 3 – do 16 tygodni, zarówno u chorych bez, jak i z marskością. Po przeszczepieniach wątroby lub nerek terapia GLE/PIB powinna trwać 12 tygodni, a jeśli była poprzedzona niepowodzeniem PegIFNa+RBV±SOF lub SOF+RBV, należy ją wydłużyć do 16 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C). GLE/PIB w formie tabletek można podawać dzieciom po 12. roku życia, a u dzieci mających 3–12 lat życia należy stosować granulaty w saszetkach [34].

Sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru podaje się raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. Chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitory NS5A, a także chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C) lub wyrównaną (Child-Pugh klasa A), ale z wcześniejszymi epizodami dekompensacji należy leczyć przez 24 tygodnie [35]. SOF/VEL w formie ta-

bletek można stosować u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, a u dzieci o mniejszej masie ciała i wieku przynajmniej 3 lat zalecany jest w formie granulatu.

Sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir (SOF/VEL/VOX)

Jedna tabletka leku zawiera 400 mg sofosbuviru, 100 mg welpataswiru i 100 mg woksylaprewiru. Stosuje się jedną tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. U pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Stosowanie leku nie jest zalecane u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh klasa B lub C) [36].

TERAPIE GENOTYPOWO SWOISTE

Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV)

Jedną tabletkę leku, zawierającą 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuviru, podaje się raz dziennie niezależnie od spożycia pokarmu. U pacjentów zakażonych genotypami 1, 4, 5 lub 6, wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym można ją skrócić do 8 tygodni, jeśli u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV przez 24 tygodnie [37].

Grazoprewir + elbasvir (GZR/EBR)

Jedną tabletkę leku, zawierającą 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru, podaje się raz dziennie niezależnie od spożycia pokarmu. U zakażonych GT1b, niezależnie od zaawansowania choroby, leczenie powinno trwać 12 tygodni. GZR/EBR jest niewskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C w skali Child-Pugh CP [38].

RETERAPIA ZAKAŻEŃ HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon α (w tym terapii trójkowej) powinni zostać jak

najszybciej poddani reterapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Zakażonych po nieskutecznej terapii bezinterferonowej można leczyć alternatywną terapią bezinterferonową co potwierdzono zarówno w odniesieniu do terapii genotypowo swoistych jak i pangenotypowych, a skuteczność leczenia przekracza 90%. Jednak optymalną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej jest SOF/VEL/VOX [39,40].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era - the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018; 25: 661–666.
2. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int* 2020; 40: 522–529.
3. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study The Polaris Observatory HCV Collaborators *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 396–415.
4. Zakrzewska, K, Stepień, M, Rosińska, M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol* 2020; 74: 209–222.
5. Havens PL, Anderson JR. Updated CDC Recommendations for Universal Hepatitis C Virus Screening Among Adults and Pregnant Women: Implications for Clinical Practice. *JAMA* 2020; 323: 2258–2259.
6. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70–77.
7. Gill K, Ghazian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016; 10: 415–423.
8. Flisiak R, Małkowski P. Recepta na HCV: przewodnik lekarza, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2019.
9. Juszczyk J. Hepatitis C, patogeneza i terapia. Termedia, Poznań, 2016.
10. Martinello M, Orkin C, Cooke G, et al. Short-duration pangenotypic therapy with glecaprevir/pibrentasvir for 6 weeks among people with recent hepatitis C viral infection. *Hepatology* 2020; 72: 7–18.
11. Naggie S, Fierer DS, Hughes MD, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks to treat acute hepatitis C virus infections in men with human immunodeficiency virus infections: sofosbuvir-containing regimens without interferon for treatment of acute HCV in HIV-1 infected individuals. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 514–522.
12. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series *Journal of Hepatology* 2020 ;73: 1170–1218.

13. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
14. Knop V, Hoppe D, Vermehren J, et al. Non-invasive assessment of fibrosis regression and portal hypertension in patients with advanced chronic hepatitis C virus (HCV)-associated liver disease and sustained virologic response (SVR): 3 years follow-up of a prospective longitudinal study. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1604-1613.
15. Catanzaro C, Aleo A, Sciuto M, et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis HCV patients: a monocentric retrospective study. *Clin Exp Hepatol* 2021; 7, 1: 111-116.
16. Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core anti-gen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018; 23: 149-156.
17. Łucejko M, Tomasiewicz K, Olczak A, et al. Hepatitis C virus core antigen as a possible alternative for evaluation of treatment effectiveness after treatment with direct-acting antivirals. *Br J Biomed Sci* 2019; 76: 190-194.
18. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol* 2021; 74: 734-741.
19. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M. Recommendations for the management of prevention of vertical HBV and HCV infection. *Przegl Epidemiol* 2016; 70: 33-34, 119-120.
20. AASLD and IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. HCV in children. <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>, updated 3.02.2023.
21. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Five-Year Follow-Up of Cured HCV Patients under Real-World Interferon-Free Therapy. *Cancers (Basel)* 2021 ;13: 3694.
22. Castano A, et al. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). *EASL HCC Summit*, Geneva, 2-5 February 2017. PI3.04-YI.
23. Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowo-komórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013; 13,112-115.
24. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol*. 2016; 65: 734-740.
25. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65:741-747.
26. Jaroszewicz J, Pawłowska M, Simon K, et al. Low risk of HBV reactivation in a large European cohort of HCV/HBV co-infected patients treated with DAA. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 1045-1054.
27. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 1033-1044.
28. Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:641-651.
29. Fiore V, De Matteis G, Pontali E, et al. Quick diagnosis, staging, and treatment of HCV infection among people living in prison: Opinion expert panel. *Front Public Health* 2022; 10: 926414.
30. Gadiparthi C, Cholankeril G, Perumpail BJ, et al.. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 315-322.
31. Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-1322.
32. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-956.
33. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138-1148.
34. Maviret, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>.
35. Epclusa, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>.
36. Vosevi, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi>
37. Harvoni, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/harvoni>
38. Zepatier, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zepatier>
39. Zarębska-Michaluk D, Buczyńska I, Simon K, et al. Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 4029541.
40. Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Janocha-Litwin J, et al. Effectiveness of pangenotypic retreatment of chronic hepatitis C after prior failure of pangenotypic therapies. *Pol Arch Intern Med* 2023: 16400.

REKOMENDACJE POLSKICH GRUP EKSPERTÓW

Rekomendacje Grupy Ekspertów Słuszczeniowej Choroby Wątroby Związanej z Zaburzeniami Metabolicznymi (PGE-MAFLD) Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH) oraz Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ)

Recommendations for the management of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) by Polish Association for the Study of Liver and Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists

Krzysztof Tomaszewicz¹, Robert Flisiak²,
Waldemar Halota³, Jerzy Jaroszewicz⁴,
Michał Kukla⁵, Dariusz Lebensztejn⁶, Wojciech Lisik⁷,
Piotr Małkowski⁷, Małgorzata Pawłowska³,
Anna Piekarska⁸, Krzysztof Simon⁹, Olga Tronina¹⁰

Grupa Ekspertów MAFLD jest wielodyscyplinarnym zespołem ekspertów z zakresu hepatologii powołanym przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne i Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵ Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia, Alergologii i Pulmonologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁷ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁸ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁰ Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz, e-mail: krzysztof.tomaszewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

Rekomendacje postępowania w słuszczeniowej chorobie wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic associated fatty liver disease* – MAFLD) zostały opracowane przez grupę ekspertów z zakresu hepatologii pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Zalecenia mają na celu pomoc lekarzom w zrozumieniu i zastosowaniu w praktyce klinicznej najbardziej aktualnej wiedzy z zakresu MAFLD. W poszczególnych sytuacjach klinicznych konieczna może być indywidualizacja postępowania.

SŁOWA KLUCZOWE: słuszczeniowa choroba wątroby, MAFLD, NASH, marskość wątroby



ABSTRACT

A guidance for the management of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) was developed by a group of experts in hepatology, and was commissioned by Polish Association of Study of the Liver and Polish Society of Epidemiologists and Infectiologists. Guidance statements are intended to help clinicians understand and implement knowledge of the topic into clinical practice. As clinically appropriate, recommendations should be adjusted for individual patients.

KEY WORDS: steatotic liver disease, MAFLD, NASH, liver cirrhosis

DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA

Stłuszczeniowa choroba wątroby stanowi narastający w skali świata problem kliniczny i epidemiologiczny. Jej występowanie ma związek z poziomem rozwoju danego społeczeństwa, ale na coraz większym obszarze świata problem ten dotyczy różnych grup wiekowych i społecznych [1,2]. Dotychczas stosowany termin: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) odnosił się do wątrobowej manifestacji zaburzenia wielonarządowego o dużej heterogenności etiologicznej, jak również niejednorodnych objawach, przebiegu i skutkach odległych. Do rozpoznania NAFLD konieczne było wykazanie obecności stłuszczenia wątroby za pomocą badań obrazowych i/lub badania histopatologicznego (preferowane), wykluczenie innej przyczyny akumulacji tłuszczu w wątrobie – przede wszystkim nadmiernej konsumpcji alkoholu, długotrwałego przyjmowania leków wywołujących stłuszczenie wątroby, infekcji patogenami o działaniu steatogennym (np. genotyp 3 wirusa zapalenia wątroby typu C [*hepatitis C virus* – HCV]) oraz wrodzonych zaburzeń lipidowych [3,4]. W 2020 roku zaproponowano zmianę podejścia do diagnozowania i leczenia NAFLD. Wiązało się to ze zmianą terminologii i dla pierwotnej postaci stłuszczeniowej choroby wątroby zaproponowano użycie nazwy „stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi” (*metabolic dysfunction associated fatty liver disease* – MAFLD). Stworzenie tej nazwy i nowej definicji było logiczną konsekwencją braku jasnej nomenklatury chorób wątroby, które nie są spowodowane zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu. Akronim MAFLD został zaproponowany jako bardziej odpowiedni do opisu choroby wątroby związanej ze znanymi zaburzeniami metabolicznymi [5,6].

Przebieg kliniczny MAFLD jest heterogeny, obejmuje szeroki zakres zmian – od prostego stłuszczenia, przez niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) z włóknieniem lub bez niego, do marskości, a nawet raka wą-

trobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Omawiając MAFLD należy zwrócić uwagę na trzy zasadnicze grupy pacjentów, wyodrębnione ze względu na główne czynniki patogenetyczne leżące u podstawy choroby. Pierwsza grupa to pacjenci charakteryzujący się przewagą czynników metabolicznych, druga – środowiskowych, a trzecia – genetycznych. W każdej grupie współistnieją wszystkie wymienione czynniki, ale różne jest ich znaczenie. MAFLD można rozpoznać, jeśli stwierdzono stłuszczenie wątroby (w badaniu obrazowym, na podstawie oznaczenia biomarkerów lub wyników badania histopatologicznego) oraz cukrzycę typu 2 i/lub nadwagę/otyłość i/lub co najmniej dwie inne składowe zespołu metabolicznego, bez uwzględniania ilości spożywanego alkoholu [5,6].

W piśmiennictwie medycznym, jak również w wytycznych towarzystw naukowych, nadal dość powszechnie stosuje się poprzedni termin – NAFLD. Choć bywają one używane zamiennie, należy dążyć do zastępowania starej terminologii bardziej uniwersalnym określeniem MAFLD.

Częstość występowania MAFLD ocenia się na około 25% populacji ogólnej w krajach rozwiniętych. W sposób oczywisty choroba ta może być konsekwencją zaburzeń metabolicznych występujących u osób z nadwagą lub otyłością oraz z cukrzycą typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) [7,8]. MAFLD rozpoznaje się u 70–80% chorych na otyłość (diagnozowaną na podstawie kryteriów World Health Organization [WHO], czyli wartości wskaźnika masy ciała [*body-mass index* – BMI] >30 kg/m²) [8,9]. Nie należy jednak zapominać o pomiarze obwodu talii w grupie osób z wartościami BMI <30 kg/m², ponieważ zwiększenie depozytu tłuszczu trzewnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 40%, a zwiększenie depozytu tłuszczu podskórnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 20% [9].

Według najnowszego raportu European Association for the Study of the Liver (EASL) oraz czasopisma „Lancet” (EASL-Lancet Commission) opublikowanego w styczniu 2022 roku na NAFLD oraz NASH

choruje 148 milionów Europejczyków (region europejski wg WHO), z czego ponad 860 000 z rozpoznaną marskością wątroby, zaś ponad 6610 jest chorych na raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Co więcej, szacuje się, że z powodu NAFLD rokrocznie w Europie przybywa ponad 44 000 przypadków marskości wątroby oraz ponad 5000 chorych na HCC. Raport ten pokazał również inne niepokojące zjawisko epidemiologiczne w kontekście MAFLD, szczególnie dotyczące krajów Europy Centralnej i Wschodniej, tj. zwiększenie objętości spożywanego alkoholu oraz odsetka osób z BMI >30 kg/m². Dla Polski wartości te wynoszą odpowiednio: około 11 litrów oraz 18%. Trend taki wskazuje, że dynamika rozwoju MAFLD w tej części Europy będzie szczególnie duża [10].

PATOGENEZA I ROZPOZNANIE MAFLD

Rozpoznanie stłuszczenia wątroby u osób z prawidłową masą ciała, określanego angielskim terminem *lean NAFLD* może sprawiać trudności w praktyce klinicznej. Czynniki ryzyka są wciąż niedostatecznie poznane. U części pacjentów występują zaburzenia metaboliczne i specyficzne mutacje genetyczne w zakresie enzymów mitochondrialnych. Szacuje się, że 6–20% pacjentów z MAFLD nie ma nadwagi ani otyłości [5,6,10]).

Podobnie wykazano zależność pomiędzy T2DM i MAFLD, czego dowodem jest fakt, że u ponad 70% pacjentów z T2DM występuje MAFLD. Zależności w tym przypadku są dwukierunkowe. MAFLD zwiększa dwukrotnie ryzyko rozwoju T2DM [11]. Brak skutecznego leczenia MAFLD utrudnia uzyskanie właściwej kontroli glikemii na czczo za pomocą leków hipoglikemizujących, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju mikronaczyniowych powikłań, takich jak nefropatia, a w konsekwencji – przewlekła choroba nerek (PChN) i retinopatia [11].

Dotychczasowy podział stłuszczeniowej choroby na alkoholową i niealkoholową budził wiele kontrowersji. Rzeczywiście, spożycie alkoholu może wywoływać stłuszczenie wątroby. W poszczególnych rekomendacjach do nakreślenia granicy podziału tych zaburzeń przyjmuje się różne limity dobowego spożycia alkoholu. Najczęściej jest to dzienne spożycie wynoszące ≤20 g etanolu dziennie (lub 140 g tygodniowo) u kobiet i ≤30 g dziennie (lub 210 g tygodniowo) dla mężczyzn [12]. Z drugiej strony, wielu pacjentów pije

umiarkowane ilości alkoholu, co sprawia, że różnicowanie pomiędzy metaboliczną a alkoholową chorobą wątroby jest problematyczne. Coraz częściej sugeruje się, że – zwłaszcza w tych przypadkach – efekty metaboliczne prawdopodobnie przeważają nad efektami toksycznymi alkoholu [13].

Nowe podejście do stłuszczeniowej choroby wątroby wynika także z licznych dowodów na znaczenie zdrowia metabolicznego dla funkcjonowania całego organizmu. Osoby z zaburzeniami metabolicznymi, niezależnie od ich BMI, wykazują większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [14]. Zatem MAFLD jest traktowana jako niezależny czynnik rozwoju chorób układu krążenia. W grupie chorych z MAFLD zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest nie tylko konsekwencją progresji miażdżycy i choroby wieńcowej, ale również kardiomiopatii i zaburzeń rytmu serca. MAFLD powoduje rozwój insulinooporności wątrobowej, zwiększoną wątrobową syntezę glukozy i lipidów (hipertriglicydemia i zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu o dużej gęstości [*high-density lipoprotein* – HDL]), nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie krzepliwości krwi i upośledzeni fibrynolizy. Mechanizmy te, łącznie z układowym stanem zapalnym spowodowanym nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej i jej dysfunkcją hormonalną (m.in. zwiększone stężenie leptyny i obniżone adiponektyny), przyczyniają się do zaburzenia funkcji śródbłonna, rozwoju i progresji miażdżycy, a w konsekwencji – do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego [14].

Istnieją również wiarygodne dowody na związek przyczynowy między MAFLD i T2DM oraz PChN [15,16]. Należy podkreślić, że sama MAFLD uczestniczy w patogenezie tych chorób i nie powinna być traktowana jako prosty marker wspólnych metabolicznych czynników ryzyka. Inne choroby, takie jak zespół obturacyjnego bezdechu sennego, nowotwory jelita grubego, osteoporoza, łuszczyca i endokrynopatie (np. zespół policystycznych jajników) mogą być również związane z obecnością MAFLD. Wreszcie, obecność MAFLD wiąże się z pogorszeniem jakości życia, zarówno w sferze wydolności fizycznej, jak i kondycji psychicznej [6,15].

Dotychczas rozpoznanie zmian zachodzących w tkance wątrobowej oparte było na wynikach biopsji wątroby. Rzeczywiście, u niektórych osób stłuszczeniu może towarzyszyć zapalenie przebiegające z martwicą tkanki wątrobowej i, w konsekwencji, włóknieniem. Dalsza ewolucja w kierunku marskości wątroby jest natu-

ralną konsekwencją postępującego włóknienia [17,18]. Powikłaniem – oprócz niewydolności narządu i nadciśnienia wrotnego – może być również HCC. Niestety, pojawiają się dowody, że HCC może wystąpić u pacjentów bez marskości wątroby, na każdym etapie choroby, co może w przyszłości zmienić spojrzenie na kwestię monitorowania pacjentów z MAFLD [19,20].

Stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) z definicji oznacza współistnienie trzech wykładników widocznych w badaniu histologicznym tkanki wątrobowej: stłuszczenia, zapalenia w zrazikach wątrobowych i zwyrodnienia balonowatego hepatocytów. Oznacza to, że rozpoznanie NASH wymaga biopsji wątroby. Na jej podstawie jest możliwa histologiczna klasyfikacja ciężkości choroby (w zależności od stopnia aktywności martwiczo-zapalnej i/lub zwłóknienia), co pozwala na zastosowanie punktacji histologicznej [21].

Częstość występowania NASH w populacji ogólnej oraz w poszczególnych rejonach/krajach jest trudna do oszacowania. W związku z koniecznością potwierdzenia NASH w badaniu histopatologicznym, tylko u części pacjentów rozpoznanie to może być ustalone w sposób prawidłowy pod względem metodologicznym. Z drugiej strony, „epidemia” otyłości, narastająca częstość występowania T2DM oraz obecność stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych u znacznej liczby pacjentów pozwalają na przypuszczenie, że przede wszystkim MAFLD, ale również NASH, dotyczy poważnego odsetka populacji [7,17]. Szacuje się, że stłuszczeniowa choroba wątroby jest powszechna i dotyczy około 25% populacji ogólnej, natomiast NASH występuje u 2,5–5% dorosłej populacji. Wśród pacjentów z NASH u około 40% dojdzie do rozwoju i progresji włóknienia. Progresja choroby u pacjentów z NAFLD bez NASH jest możliwa, ale w znacznie mniejszym odsetku i w wolniejszym tempie [18]. Jeżeli te szacunki są prawidłowe, NASH i jej konsekwencje występują znacznie częściej niż jakkolwiek inna choroba wątroby.

Według definicji Eslam i wsp. [5] MAFLD można rozpoznać, jeżeli u chorego stwierdzono stłuszczenie wątroby (w badaniach obrazowych, na podstawie oznaczenia biomarkerów lub w badaniu histologicznym wątroby) oraz:

- 1) otyłość lub nadwagę, definiowaną jako wartość BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ u osób rasy kaukaskiej i $>23 \text{ kg/m}^2$ u osób rasy azjatyckiej i/lub
- 2) cukrzycę typu 2 i/lub
- 3) wystąpienie co najmniej 2 spośród poniższych czynników niezależnie od wartości BMI:

- a) otyłość brzuszna – obwód talii $>102/88 \text{ cm}$ u mężczyzn/kobiet rasy kaukaskiej i $>90/80 \text{ cm}$ u mężczyzn/kobiet rasy azjatyckiej,
- b) stan przedcukrzycowy, zdefiniowany jako poziom stężenie glukozy na czczo $100\text{--}125 \text{ mg/dl}$ ($5,6\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$) lub 2 godziny po obciążeniu glukozą $140\text{--}199 \text{ mg/dl}$ ($7,8\text{--}11,0 \text{ mmol/l}$) lub HbA1c $5,7\text{--}6,4\%$ ($39\text{--}47 \text{ mmol/mol}$),
- c) ciśnienie tętnicze $>130/85 \text{ mmHg}$ lub odpowiednie leczenie,
- d) wartość stężenia trójglicerydów (TG) w surowicy krwi $>150 \text{ mg/dl}$ ($1,7 \text{ mmol/l}$) lub odpowiednie leczenie,
- e) wartość stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) $<40 \text{ mg/dl}$ ($1,0 \text{ mmol/l}$) dla mężczyzn i $<50 \text{ mg/dl}$ ($1,3 \text{ mmol/l}$) dla kobiet lub odpowiednie leczenie,
- f) wynik oceny za pomocą HOMA-IR $>2,5$,
- g) wartość stężenia wysokoczułego CRP $>2 \text{ mg/l}$.

Przewiduje się, że w przyszłości możliwe będzie wyodrębnienie podtypów MAFLD w zależności od obecności swoistych genów. Obecnie występowanie predyspozycji genetycznych wyjaśnia się zmiennością genu *PNPLA3*. Występowanie wariantów *PNPLA3* I148M oraz *TM6SF2* E167K może zwiększać ryzyko rozwoju MAFLD/NASH [22,23]. Zaleca się jednak, aby korzystać z badania genetycznego wymienionych wariantów jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych i nie wykonywać ich rutynowo [24].

Rozpoznanie MAFLD/NASH w badaniu histopatologicznym i badaniach nieinwazyjnych

Jak podano wyżej, do rozpoznania MAFLD konieczne jest wykazanie: 1) stłuszczenia wątroby w badaniu obrazowym (metody nieinwazyjne) i/lub histopatologicznym (biopsja wątroby); 2) braku innej przyczyny stłuszczenia wątroby; 3) obecności składowych zespołu metabolicznego. Do najczęstszych innych przyczyn stłuszczenia wątroby należą: nadużywanie alkoholu, zakażenie HCV, leki (zwłaszcza kortykosteroidy, tetracykliny, estrogeny), żywienie pozajelitowe, choroba Wilsona, niedożywienie. Ponadto, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić hemochromatozę, autoimmunologiczne choroby wątroby, niedobór α_1 -antytrypsyny [5]. Możliwe jest współistnienie MAFLD z innymi jednostkami chorobowymi. Szeroka diagnostyka różnicowa ma szczególne znaczenie w przypadku obecności zaawansowanego włóknienia wątroby.

Właściwe postępowanie diagnostyczne ma również znaczenie w każdym przypadku podejrzenia NASH.

Badanie histopatologiczne

Ocena histologiczna materiału uzyskanego z biopsji wątroby jest jedyną metodą pozwalającą na różnicowanie MAFLD i NASH, pomimo znanych powszechnie ograniczeń tej metody. Tylko w badaniu bioptatu możliwe jest wykazanie cech typowych dla NASH – współistnienia stłuszczenia (>5% hepatocytów zawierających wakuole tłuszczowe), zapalenia zrazikowego i zwyrodnienia balonowego. Inne cechy, które mogą być obecne, ale nie są wymagane do rozpoznania, to między innymi zapalenie wrotne, nacieki komórek wielojądrzastych, ciała Mallory'ego-Denk, ciała apoptotyczne czy włóknienie okołozatokowe [2,24]. Ponieważ nacieki zapalne o niewielkim nasileniu mogą pozostać niezauważone, sugeruje się badanie immunohistochemiczne z barwieniem komórek CD68 – makrofagów obecnych w przypadku NASH i nieobecnych w przypadku prostego stłuszczenia. Na etapie zaawansowanego włóknienia często nie stwierdza się stłuszczenia hepatocytów, chociaż stan zapalny i balonowanie powinny nadal być obecne. Ostatnie badania wskazują, że co najmniej u 20% pacjentów z marskością błędnie wyklucza się NASH jako przyczynę zaawansowanej choroby wątroby [7,17]. W związku z tym uważa się, że przypadki tzw. kryptogennej marskości wątroby mogą być w rzeczywistości końcowym stadium MAFLD, zwłaszcza u pacjentów z metabolicznymi czynnikami ryzyka.

Do oceny zaawansowania choroby wykorzystuje się skale, spośród których najważniejsze to NAFLD Activity Score (NAS), Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Scoring System (NASH-CRN) oraz Steatosis, Activity And Fibrosis (SAF) [23,25,26].

Zarówno European Association for the Study of the Liver (EASL), jak i American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) zalecają stosowanie skali SAF [2,24].

Wciąż wiele wątpliwości budzi wykonywanie biopsji wątroby i ocena histopatologiczna w monitorowaniu postępu choroby (*follow-up*). Decyzje o wykonaniu biopsji należy podejmować w oparciu o całociowy obraz kliniczny, obecność czynników ryzyka rozwoju NASH, a przeprowadzenie procedury należy rozważyć zwłaszcza, jeśli nie zdefiniowano etiologii choroby wątroby.

Biomarkery

Stłuszczenie

W praktyce klinicznej uwzględnia się trzy testy, których dostępność może być zróżnicowana [23,25,26]. Są to: 1) Fatty Liver Index (FLI) (<https://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index-fli-of-bedogni-et-al-for-predicting-hepatic-steatosis>), 2) NAFLD Liver Fat Score oraz 3) SteatoTest®.

Wartość FLI oblicza się za pomocą wzoru uwzględniającego wartość BMI, obwodu talii, stężenia trójglicerydów i gammaglutamylotransferazy (GGT). Został on zweryfikowany głównie w dużych badaniach epidemiologicznych z wartościami AUROC 0,84 (w porównaniu z USG jako złotym standardem).

Z kolei NAFLD Liver Fat Score uwzględnia obecność zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, poziom insuliny w surowicy na czczo, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i stosunek AST do aminotransferazy alaninowej (ALT). Jego zaletą jest 95% swoistość i 95% czułość.

SteatoTest to narzędzie opatentowane, oparte na wynikach badań, których nie wykonuje się rutynowo, zatem jego zastosowanie jest ograniczone.

NASH

Przydatność biomarkerów w ocenie stłuszczenia i/lub obecności NASH jest przedmiotem intensywnych badań. Jednym z bardziej obiecujących testów jest pomiar fragmentów cytokeratyny-18 (CK-18), które powstają podczas śmierci komórki (M65) lub apoptozy (M30). Ze względu na stosunkowo niewielką czułość (66%) i swoistość (82%) oraz utrudniony dostęp do pomiaru CK-18 metody tej nie zaleca się aktualnie w diagnostyce NASH [27].

Zapotrzebowanie na opracowanie testu wskazującego na obecność NASH jest szczególnie duże w związku z faktem, że aktywność aminotransferaz wysoce niedostatecznie koreluje ze zmianami histologicznymi, biopsja wątroby – jako metoda inwazyjna – ma liczne ograniczenia, zwłaszcza uwzględniając skalę występowania NASH w populacji [28].

Włóknienie

Dostępne są następujące testy oceniające włóknienie wątroby (tab. 1).

Elastografia

Elastografia (*vibration controlled transient elastography* – VCTE) z opcją kontrolowanego parametru tłumienia (*controlled attenuation parameter* – CAP) stanowi obecnie najbardziej powszechnie stosowane narzędzie do pomiaru sztywności wątroby. VCTE stosowano u pacjentów z MAFLD, ale znacznie więcej danych o jej skuteczności przyniosły badania nad wirusowym zapaleniem wątroby. Przydatność VCTE jest lepsza w przypadku marskości wątroby niż w przypadku mniej zaawansowanego włóknienia, z AUROC w zakresie 0,94–0,99 (marskość) oraz 0,79–0,99. Istnieją duże różnice w proponowanych punktach odcięcia dla danego punktu końcowego (na przykład 10,3–22,3 kPa w przypadku marskości wątroby) [35].

W jednej z metaanaliz wykazano, że VCTE jest bardzo przydatna u pacjentów z NAFLD w diagnozowaniu włóknienia $\geq F3$ (czułość 85%, swoistość 82%) i dla $F4$ (czułość 92%, swoistość 92%), natomiast ma umiarkowaną dokładność dla $\geq F2$, ze względu na nakładanie się wartości sztywności w pośrednich stopniach włóknienia (50–C).

Główną wadą VCTE są niewiarygodne wyniki u pacjentów otyłych. Sonda XL zmniejsza odsetek niepowodzeń badania w tej populacji pacjentów, ale jednocześnie rodzi się pytanie, czy sonda ta nie wymaga odrębnych punktów odcięcia dla poszczególnych stopni włóknienia.

Pomimo tych zastrzeżeń, VCTE wydaje się odpowiednim narzędziem do wykluczenia zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby u pacjentów z MAFLD z wysoką zaktualizowaną ujemną wartością predykcji (*negative predictive value* – NPV) – około 90% [36].

Obecnie CAP jest jedyną elastograficzną metodą ilościowego pomiaru stłuszczenia. W oparciu o porównanie z badaniem histologicznym wątroby wykazano, że CAP identyfikuje chorych z dokładnością AUROC 0,87 dla $S \geq 1$ oraz 0,77 dla $S \geq 2$ przy poziomach odcięcia odpowiednio 302 dB/m i 331 dB/m [37].

Spośród innych technik elastograficznych na uwagę zasługują te wykonywane w oparciu o badanie ultrasonograficzne. Należą do nich: punktowa elastografia fali poprzecznej (*point shear wave elastography* –

pSWE), znana też jako *acoustic radiation force impulse imaging* (ARFI), elastografia punktowa (*elastography point quantification*) oraz elastografia fali poprzecznej 2D (2D-SWE) [38].

Badania obrazowe

Ultrasonografia (USG) to podstawowa, łatwo dostępna, tania i pozwalająca na ocenę struktury wątroby metoda, również pod kątem zmian ogniskowych lub patologii dróg żółciowych. Ultrasonografia zazwyczaj nie pozwala na stwierdzenie stłuszczenia wątroby dotyczącego mniej niż 20% hepatocytów. Ponadto badanie może być niemiernodajne u osób z BMI >40 kg/m² lub źle przygotowanych do badania [38]. Opracowane zostało oprogramowanie przeznaczone do oceny ilościowej i jakościowej stłuszczenia wątroby w czasie badania USG, które pozwoliłyby wyeliminować subiektywność oceny osoby wykonującej. Jeden z programów jest zalecany przez amerykański National Institutes of Health (Oprogramowanie NIHImage ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda). W programie tym stłuszczenie ocenia się obliczając stosunek między intensywnością echogeniczności wątroby i kory nerkowej.

W badaniu USG stłuszczenie klasyfikuje się w trzech stadiach: 1) początkowe, o niskim stopniu zaawansowania: zwiększona echogeniczność wątroby w porównaniu z korą nerkową i śledzioną; 2) etap umiarkowany: redukcja ostrości ścian żyły wrotnej i żył wątrobowych; 3) stadium ciężkiego stłuszczenia – trudność w identyfikacji przepony [39]. Stopniowanie nasilenia włóknienia odbywa się w oparciu o tradycyjne kryteria przyjęte w innych chorobach wątroby. Ocena ta jest zawsze subiektywna, ale na ogół łatwa do zastosowania – zwłaszcza dla zaawansowanego włóknienia.

Tomografia komputerowa – w zakresie oceny stłuszczenia wątroby wykazuje nieznaczną przewagę nad ultrasonografią, jednak koszt jej użycia jest wyższy, a dostępność gorsza.

Rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) jest uważany za „złoty standard” wśród badań obrazowych. Pozwala na zobrazowanie nawet niewielkiego stłuszczenia. Zaleca się stosowanie metody MRI-PDFF (*measured by magnetic resonance imaging proton density fat fraction*), która umożliwia pomiar frakcji tłuszczowej w całej wątrobie, co niekiedy wymieniane jest jako przewagę wobec biopsji wątroby, której może dotyczyć błąd zmienności rozkładu zmian w wątrobie (np. ogniskowe stłuszczenie) [40].

TABELA 1. Narzędzia pozwalające ocenić stopień destrukcji i zwłóknienia wątroby [29-34]

Nazwa testu	Formuła testu	Charakterystyka
BAAT	Wynik liczony z sumy 4 czynników ryzyka: wiek >50 lat, BMI >28 kg/m ² , triglicerydy >1,7 ml/l, ALT >2× GGN	Czułość 14%, swoistość 100%, PPV 100%, NPV 73%
BARD	Formuła zawiera 3 zmienne: BMI >28 kg/m ² = 1 punkt; stosunek AST/ALT >0,8 = 2 punkty; cukrzyca = 1 punkt; jeśli wynik >2 iloraz szans dla zaawansowanego zwłóknienia = 17	AUROC 0,81 dla wyniku 2–4: PPV 43%, NPV 96%
NAFLD Fibrosis Score (NFS)	$-1,675 + 0,037 \times \text{wiek (rok)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG/DM (z = 1, bez = 0)} + 0,99 \times \text{stosunek AST/ALT} - 0,013 \times \text{płytki krwi (} \times 10^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{alb (g/dl)}$ (pomiar dostępny online na stronie: www.naflld.com)	AUROC 0,84, 2 punkty odcięcia: -1,413 i 1.257; czułość i swoistość 95%
FIB-4 Index	Wiek (lata) × AST (IU/l)/liczba płytek krwi × ALT (j.m./l)	AUROC 0,86 dla zaawansowanego zwłóknienia; punkt odcięcia 1.3; czułość 85%, swoistość 95%, NPV 95%
ELF	Autorska formuła uwzględniająca wiek, kwas hialuronowy, aminokońcowy pro-peptyd kolagenu typu III (ProCIII) i tkankowy inhibitor metaloproteinaz (TIMP-1)	AUROC 0,87 dla zaawansowanego zwłóknienia; punkt odcięcia 0,375; czułość 89%, swoistość 96%, PPV 80%, NPV 90%
FibroTest	Autorska formuła uwzględniająca wiek, α2-makroglobulinę, bilirubina, GGT i apolipoproteina A1	AUROC 0,76–0,86 dla znacznego zwłóknienia; 2 punkty odcięcia: 0,3 i 0,7; czułość 77%, swoistość 98%, PPV 90%, NPV 73%

AST (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa, ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa, AUROC (*area under the receiver operating characteristic*) – obszar pod krzywą charakterystyki pracy odbiornika, BMI (*body-mass indeks*) – wskaźnik masy ciała, GGN – górna granica normy, GGT – γ-glutamylotranspeptydaza, IFG (*impaired fasting glucose*) – nieprawidłowe stężenie glukozy w osoczu na czczo, NPV (*negative predictive value*) – ujemna wartość predykcji, PPV (*positive predictive value*) – dodatnia wartość predykcji

Jest podstawową metodą nieinwazyjną, która może być zastosowana do oceny odpowiedzi na terapię. Wadą jest wysoki koszt i długi czas badania. Opracowane modyfikacje badania, przede wszystkim *corrected chemical shift-encoded* (CSE) oraz spektroskopia rezonansu magnetycznego, pozwalają na wiarygodną ocenę ilościową zawartości tłuszczu w wątrobie. Z praktycznego punktu widzenia, z powodu mniejszego doświadczenia wielu lekarzy, ograniczonej dostępności i wyższego kosztu, spektroskopia rezonansu magnetycznego jest uważana za mniej przydatną w diagnostyce MAFLD/NASH niż rezonans magnetyczny [41,42].

Ocena składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji polega na pomiarze oporu prądu elektrycznego w organizmie. Wykorzystuje ona fakt występowania większej ilości elektrolitów, lepszego przewodnictwa i wysokiej impedancji tkanki tłuszczowej [42,43].

Dokładna ocena składu ciała dostarczyła ważnych informacji o roli tłuszczu trzewnego i sarkopenii w patogenezie MAFLD, ale pod względem przewidywania zmian chorobowych nie zwiększa to dokładności wyników opartych na rutynowo dostępnych parametrach kliniczno-biochemicznych.

Wartości wskaźników FIB-4 i NFS oblicza się w oparciu o rutynowo dostępne parametry i można je wykorzystać do wykluczenia zaawansowanego zwłóknienia. Badania elastograficzne, zwłaszcza VCTE, pozwalają na pomiar sztywności wątroby jako nieinwazyjnego surogatu biopsji do oceny zwłóknienia wątroby. Elastografia – z uwagi na ograniczoną dostępność i koszt – powinna stanowić narzędzie służące do weryfikacji rozpoznania u tych osób, u których w badaniach nieinwazyjnych stwierdzono znaczne zwłóknienie lub tych, u których wynik takiej oceny budzi wątpliwości.

Badanie ultrasonograficzne może stanowić metodę wstępnej oceny stłuszczenia wątroby. Wykazanie obecności stłuszczenia wątroby jest wskazaniem do oceny stopnia zaawansowania zwłóknienia.

BADANIA PRZESIEWOWE

Wraz ze zwiększeniem zainteresowania MAFLD pojawiły się sugestie co do wprowadzenia powszechnych badań przesiewowych w kierunku tej choroby. Wydaje się jednak, że postępowanie takie nie jest efek-

tywne kosztowo. Z drugiej strony, pacjenci z rozpoznaniem zespołu metabolicznego powinni być diagnozowani w kierunku MAFLD. Bezwzględnie należy zachować czujność oraz dokonać wstępnej oceny stopnia zaawansowania choroby u osób otyłych (BMI >30 kg/m²), z cukrzycą typu 2 oraz chorobami serca, a z uwagi na postęp patologii wątroby, każdorazowo w przypadku podejrzenia NASH oraz zaawansowanej choroby wątroby [5,6].

Opracowanie jednolitej strategii badań przesiewowych, które mają na celu ocenę osób ze zwiększonym ryzykiem MAFLD, nie jest łatwe. Tak zwane próby wątrobowe, w tym oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP), bilirubiny i γ -transferazy glutamylowej (GGT), często są elementem rutynowych badań klinicznych w podstawowej opiece zdrowotnej. W przypadku nieprawidłowych wyników tych badań należy zawsze rozważyć diagnostykę w kierunku MAFLD. Z drugiej jednak strony, prawidłowe wyniki badań biochemicznych nie wykluczają obecności MAFLD, w tym znacznego włóknienia [44,45].

W jednym z badań, w którym uczestniczyli pacjenci z MAFLD, potwierdzoną biopsją, aktywność ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy cechowała się zaledwie 50% czułością i swoistością wynoszącą 61% dla NASH, natomiast dla zaawansowanego włóknienia czułość tego oznaczenia wynosiła 40%, a swoistość 58%. Ponadto aktywność ALT w surowicy zazwyczaj zmniejsza się wraz z postępem włóknienia wątroby, przez co większość pacjentów z marskością często charakteryzuje się prawidłową aktywnością ALT. Oczywiście, długotrwałe utrzymywanie się nieprawidłowych wyników oznaczeń enzymów wątrobowych i cholestatycznych zawsze wymaga szczególnej diagnostyki [46].

Rekomendacje dotyczące badań przesiewowych koncentrują się na poszukiwaniu pacjentów zagrożonych NASH oraz osób z zaawansowanym włóknieniem.

Wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku MAFLD obejmują:

- 1) **przeprowadzenie diagnostyki w kierunku ewentualnego włóknienia wątroby w przebiegu MAFLD u osób z T2DM, otyłych i z czynnikami metabolicznymi zespołu metabolicznego wymienionymi w definicji MAFLD,**
- 2) **ocenę włóknienia wątroby za pomocą dostępnych badań nieinwazyjnych,**
- 3) **szczegółową diagnostykę w przypadku długotrwale się utrzymujących nieprawidłowych wy-**

ników badań enzymów wątrobowych o nieustalonej przyczynie,

- 4) **weryfikację stłuszczenia oraz włóknienia wątroby stwierdzonego w badaniu USG,**
- 5) **wykorzystanie nieinwazyjnych badań (np. wynik FIB-4 lub NAFLD Fibrosis Score) o wysokiej negatywnej wartości predykcyjnej w ocenie ryzyka klinicznie istotnego włóknienia wątroby,**
- 6) **kierowanie do hepatologa pacjentów z podejrzeniem zaawansowanego zwłóknienia lub marskości wątroby ($F \geq 2$),**
- 7) **weryfikację nieokreślonego wyniku badań nieinwazyjnych za pomocą elastografii i/lub biopsji wątroby.**

Nie zaleca się rutynowych powszechnych badań przesiewowych w kierunku MAFLD. Skryning powinien objąć grupy pacjentów obciążonych ryzykiem zaburzeń metabolicznych. Celem postępowania jest identyfikacja pacjentów zagrożonych NASH oraz osób z zaawansowanym włóknieniem narządu. Narzędziem, które należy wykorzystać w badaniach przesiewowych są nieinwazyjne testy służące do oceny włóknienia i stłuszczenia i/lub badanie USG.

Podkreśla się szczególne znaczenie testów nieinwazyjnych. Przydatne mogą być także algorytmy oparte na wartościach odcięcia dla niskiego ryzyka włóknienia i wysokiego prawdopodobieństwa zaawansowanego włóknienia dla różnych testów łącznie, na przykład FLI, FIB-4 i NFS. Wykazano, że łączne zastosowanie testów nieinwazyjnych w sposób istotny zwiększa dokładność oceny [47].

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Leczenie farmakologiczne choroby wątroby należy wdrażać jedynie u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem NASH oraz znacznym stłuszczeniem i zaawansowanym włóknieniem wątroby ($F \geq 2$). Konieczna jest rozszerzona diagnostyka różnicowa w celu ustalenia przyczyny włóknienia [8].

W związku z ogólnoustrojowymi problemami zdrowotnymi towarzyszącymi NAFLD konieczne jest wielokierunkowe postępowanie, prowadzone przez zespoły wielospecjalistyczne. U chorych z MAFLD niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzeń lipidowych i innych składowych zespołu metabolicznego oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania farmakologicznego zgodnie z wytycznymi postę-

powania w tych jednostkach chorobowych. Rozpoznanie MAFLD jest wskazaniem, a nie przeciwwskazaniem do stosowania statyn (do uzyskania aktywności ALT $\leq$ trzykrotność górnej granicy normy) [48].

Stłuszczenie wątroby, któremu nie towarzyszy stan zapalny, również wymaga postępowania terapeutycznego, przy czym dobre wyniki osiąga się dzięki zmianie trybu życia oraz przez wdrożenie terapii chorób współistniejących. Osoby z MAFLD wymagają czujności onkologicznej, w związku z doniesieniami o zwiększonej częstości występowania chorób nowotworowych, w tym pierwotnego HCC, również u osób bez marskości wątroby [49].

Modyfikacja stylu życia poprzez zwiększenie aktywności fizycznej oraz wprowadzenie diety wpływającej na redukcję masy ciała o co najmniej 10% mogą oddziaływać nie tylko na poprawę biochemicznych parametrów czynności wątroby, czy insulinooporność, ale udowodniono też, że mogą być efektywną strategią regresji zapalenia u ponad 90% pacjentów z NASH [50]. Pacjentów z potwierdzonymi metabolicznymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej należy dodatkowo zmotywować do regularnej kontroli i leczenia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, a także do ograniczenia spożycia alkoholu oraz palenia papierosów.

Wysiłek fizyczny

Aktywność fizyczna jest terapią pierwszej linii u pacjentów z MAFLD. Ćwiczenia fizyczne, nawet jeśli nie prowadzą do utraty masy ciała, mogą mieć pozytywny wpływ na przebieg tej choroby. Zmniejszają one istniejące już stłuszczenie wątroby, co tłumaczy się bezpośrednim działaniem wysiłku fizycznego na wątrobę, prawdopodobnie wpływając na zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej i zwiększając masę mięśni [51]. Jednakże rzeczywisty mechanizm wpływu ćwiczeń na stłuszczenie wątroby jest nie do końca poznany.

Zasadnicze znaczenie ma utrata masy ciała. Uważa się, że dopiero utrata co najmniej 10% masy ciała ma wpływ na wszystkie elementy składowe NASH. Zmniejszenie $\geq 5\%$ powoduje poprawę w zakresie stłuszczenia, a $\geq 7\%$ zmniejsza również stan zapalny.

Korzystne efekty udokumentowano przy zwiększeniu tygodniowej aktywności fizycznej o 60 minut lub wykonywaniu ćwiczeń aerobowych przez co najmniej 150–200 minut tygodniowo (przy umiarkowanym poziomie ich intensywności).

Alternatywą dla osób z ograniczonymi możliwościami wykonywania ćwiczeń aerobowych z powodu upośledzonej rezerwy oddechowej jest trening oporowy, który poprawia wrażliwość na insulinę, a także siłę i funkcję mięśni, co może odgrywać istotną rolę u pacjentów z sarkopenią i ryzykiem rozwoju NAFLD.

Wybór aktywności fizycznej musi być jednak indywidualnie dostosowany do możliwości pacjenta, co zwiększa prawdopodobieństwo długoterminowego wykonywania ćwiczeń, a to jest warunkiem ich skuteczności.

Dieta

Rodzaj diety wydaje się istotny w kontekście utraty masy ciała, ale również w związku ze szkodliwym i profibrogennym działaniem fruktozy. Powszechnie zaleca się dietę śródziemnomorską, której korzyści zostały potwierdzone w uznanych badaniach klinicznych z randomizacją chorych i grupą kontrolną. Dieta śródziemnomorska, bogata w jednonienasycone kwasy tłuszczowe zmniejsza stłuszczenie wątroby w większym stopniu niż dieta niskotłuszczowa, zawierająca $<30\%$ tłuszczu. Podkreśla się, że w przypadku redukcji stłuszczenia wątroby zależnej od stosowania diety śródziemnomorskiej, większy udział ma skład makroskładników diety niż samo zmniejszenie masy ciała [52].

Zaleca się unikanie produktów przetworzonych, żywności zawierającej fruktozę i zmniejszenie spożycia kalorii o co najmniej 500 kcal/d (preferencyjnie do 750–1000 kcal/d). W niektórych rekomendacjach pojawia się postulat zmniejszenia energetyczności posiłków do 30% wyjściowego spożycia kalorii w celu zmniejszenia stłuszczenia wątroby.

Podstawowe zalecenia dietetyczne obejmują ograniczenie kaloryczności posiłków (zmniejszenie dziennego spożycia o 500–1000 kcal) oraz unikanie pokarmów przetworzonych, produktów i napojów zawierających duże ilości fruktozy.

Pacjenci z MAFLD i marskością wątroby mogą być w większym stopniu narażeni na jednoczesowe wystąpienie otyłości i sarkopenii. W przypadku tych osób należy pamiętać o dobowej podaży białka – nie mniejszej niż 1,2–1,5 g/kg m.c. – oraz częstych i małych przekąskach. Kontrolowany program ćwiczeniowy z mieszanym treningiem aerobowym i oporowym u pacjentów z marskością nie zwiększa ryzyka krwawienia z żyłaków przełyku ani encefalopatii [53].

Farmakoterapia

Podstawą leczenia MAFLD/NASH jest modyfikacja stylu życia, a jedynie w przypadku niewielu leków wykazano skuteczność (głównie biochemiczną). Obecnie żaden lek nie ma NASH w swojej charakterystyce produktu. Leczenie farmakologiczne jest uzasadnione u pacjentów z histologicznie potwierdzoną NASH, zaawansowanym włóknieniem ($F \geq 2$) i/lub chorobami współistniejącymi.

Witamina E

Przydatność witaminy E w leczeniu NASH wynika z jej działania antyoksydacyjnego. Wyniki badań z randomizacją wskazują, że stosowanie witaminy E w dawce 800 mg/d pozwala na normalizację aktywności aminotransferaz, zmniejszenie stłuszczenia i zapalenia, a nawet zwyrodnienia balonowego u pacjentów z NASH bez cukrzycy, nie wpływa natomiast na zakres włóknienia [54,55]. Istnieją obawy dotyczące odległego wpływu witaminy E na występowanie raka gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 50. r.ż. [56]. Witaminy E nie poleca się u pacjentów z cukrzycą lub marskością wątroby [57,58]. Dalsze badania nad jej skutecznością są niezbędne. W przypadku braku poprawy (idealnie – ocenionej w kontrolnej biopsji wątroby) leczenie należy przerwać.

Tiazolidynodiony lub glitazony

Zawierające je preparaty stosuje się w leczeniu cukrzycy. Potwierdzono, że u pacjentów z NASH poprawiają one stan histologiczny. Jednak niektóre z preparatów budzą obawy związane z bezpieczeństwem. Pioglitazon ma korzystny profil bezpieczeństwa i wyraźnie poprawia parametry sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę [59,60]. Należy go stosować pod kontrolą diabetologa. Leczenie takie można rozważyć w indywidualnych przypadkach, jednak rekomendacja tej terapii będzie ewentualnie możliwa po przeprowadzeniu dalszych badań. Co więcej, zgodnie z zawartymi w ChPL zaleceniami producenta, nie należy stosować pioglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Kwas ursodezoksycholowy

Co do kwasu ursodezoksycholowego (*ursodeoxycholicum acidum* – UDCA) wyniki badań są rozbieżne. Obserwacje dotyczą różnych dawek, od 10 mg/kg mc. do 35 mg/kg mc., przy czym dawka należąca zgodnie z ChPL to 10–14 mg/kg mc. [61,62]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że UDCA wywiera korzystny wpływ na stłuszczenie wątroby w przebiegu NAFLD, co przypisuje się hamowaniu apoptozy i indukcji autofagii poprzez wpływ na interakcję kompleksu Bcl-2/Beclin-1 i kompleksu Bcl-2/Bax w wyniku aktywacji AMPK [63]. Ponadto badacze chińscy wykazali korzystny wpływ tego kwasu na mikrobiom jelitowy u osób z NAFLD [64]. Istnieją jednak także doniesienia kliniczne, że stosowanie UDCA może nie prowadzić do poprawy histologicznej u pacjentów z NASH [55,61]. W innych badaniach obserwacyjnych wykazano, że może on pozytywnie wpływać na aktywność biochemiczną, a także niektóre cechy histologiczne, zwłaszcza zapalenie. W jednym badaniu klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną wykazano pozytywny wpływ UDCA na aktywność biochemiczną. Pozytywne obserwacje dotyczą także skojarzenia z witaminą E [62]. Istnieją też liczne dowody na to, że UDCA poprawia profil lipidowy i stłuszczenie wątroby niezależnie od utraty masy ciała i ma pozytywny wpływ na 10-letnie ryzyko rozwoju miażdżycy naczyń u kobiet (po 6 miesiącach leczenia) [65].

W USA preparaty UDCA nie są zalecane do leczenia NASH. Proponowany algorytm postępowania zaleca kontrolę skuteczności poprzez ocenę aktywności aminotransferaz po 3–4 miesiącach; obniżenie o przynajmniej $\frac{1}{3}$ wartości wyjściowych uzasadnia kontynuację leczenia.

Agoniści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR α)

Badania kliniczne nad fibratami wykazały ich korzystne działanie w dyslipidemii towarzyszącej NASH [66]. Leczenie fenofibratem u chorych z NASH potwierdzoną na podstawie biopsji doprowadziło do zmniejszenia liczby pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT, AST) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) oraz ocenionym w biopsji zwyrodnieniem balonowym. Nie stwierdzono natomiast znamiennych zmian w zakresie stłuszczenia, zapalenia i włóknienia. Krótkie leczenie bezafibratem (2–8 tygodni) – w po-

łączeniu z dietą i zwiększoną aktywnością fizyczną – zmniejszało stłuszczenie drobnokropelkowe. Krótkie, 4-tygodniowe leczenie NASH gemfibrozilem prowadziło do obniżenia aktywności AST i GGT. Nie wykazano korzyści z rocznej terapii klofibratem [67].

Metformina

Pomimo wykazania w niektórych badaniach pozytywnego wpływu metforminy na aktywność enzymów wątrobowych i zmniejszenie insulinooporności, nie stwierdzono jej wpływu na przebieg NASH i obraz histologiczny wątroby. Z drugiej strony, pojawiają się doniesienia o korzystnym działaniu metforminy w zakresie ochrony przed HCC. Obecnie jednak metformina nie jest rutynowo zalecana w leczeniu NASH [68,69].

Statyny

Istnieją dowody potwierdzające korzyści ze stosowania statyn w kontekście choroby wątroby. U pacjentów z NASH potwierdzoną histologicznie stosowanie statyn chroniło przed postępem stłuszczeniowego zapalenia wątroby i włóknienia [70,71]. Niedawno dokonana metaanaliza ośmiu badań obejmująca pacjentów z marskością wątroby o mieszanej etiologii wykazała, że stosowanie statyn było związane z poprawą gradientu ciśnienia wrotnego i zmniejszeniem ryzyka krwawienia z żyłaków. Dlatego zaleca się, aby u pacjentów, którzy mają zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (cukrzyca typu 2, QRISK-3 >10% lub łącznie) stosować statyny zgodne z ogólnymi wytycznymi [72,73]. Nie należy przerywać tej terapii u pacjentów z MAFLD, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, ponieważ hepatotoksyczność występuje bardzo rzadko, a korzyści mogą znacznie przewyższać ryzyko.

Agoniści FXR (farnesoid X receptor)

W badaniach przedklinicznych agoniści FXR wykazują wiele korzystnych działań u chorych z NAFLD/NASH wynikających z ich aktywności metabolicznej polegającej na stabilizacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej, ale również z ich działania immunomodulującego i przeciwzapalnego. Wstępne wyniki

sugerują, że leki te mogą zmniejszać stłuszczenie i stan zapalny w przebiegu NAFLD/NASH [74]. W analizie *interim* badania REGENERATE wykazano, że kwas obeticholowy (w dawce 25 mg) znacząco poprawiał włóknienie i kluczowe elementy aktywności choroby u pacjentów z NASH. To badanie jest w toku. Trwa ocena korzyści klinicznych. Podstawowym działaniem niepożądanym był świąd, który występował – w nasileniu od umiarkowanego do znacznego – u 19% leczonych.

Cilofexor

Cilofexor przez 24 tygodnie był dobrze tolerowany i powodował znaczne zmniejszenie stłuszczenia wątroby, poprawę biochemii wątroby i stężenia kwasów żółciowych w surowicy u pacjentów z NASH. Trwają obecnie badania kliniczne nad tym lekiem we wskazaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. W odniesieniu do NASH toczy się badanie nad zastosowaniem terapii skojarzonej cilofexor/firso-kostat/semaglutyd. Leczenie NASH z zaawansowanym zwłóknieniem przy użyciu cilofexoru (CILO) i firso-kostatu (FIR) wykazało poprawę histologii wątroby i nieinwazyjnych markerów. FIR, inhibitor karboksylazy acetylo-CoA, prowadzi u niektórych pacjentów do podwyższenia poziomu triglicerydów w surowicy. Trwają badania nad zastosowaniem fenofibratu jako addycji do CILO i FIR w celu przeciwdziałania hipertriglicydemii.

Operacja bariatryczna

Bariatria jest zabiegową opcją leczenia stosowaną u osób z otyłością w stopniu II lub III nieodpowiadających na leczenie innymi metodami terapeutycznymi. Istnieje coraz więcej dowodów na możliwość jej stosowania w leczeniu zaburzeń metabolicznych. Badania obejmujące liczne grupy pacjentów z seryjnymi biopsjami wątroby po operacji bariatrycznej wykazują wyraźną poprawę histologiczną wątroby, w tym regresję włóknienia. Dlatego można rozważyć operację bariatryczną u pacjentów z klinicznie istotną NASH [75,76].

W ostatnich latach obserwuje się istotne zwiększenie liczby badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia NASH. Należy oczekiwać, że w krótkiej perspektywie liczba opcji terapeutycznych ulegnie zwiększeniu.

szeniu, co nie umniejsza znaczenia nefarmakologicznych metod postępowania.

Modyfikacja stylu życia za pośrednictwem wysiłku fizycznego i diety stanowi podstawowe działania terapeutyczne, które należy zalecić wszystkim pacjentom z MAFLD.

Niewiele leków wykazało skuteczność w leczeniu NASH i obecnie żaden lek nie ma NASH w swojej charakterystyce. Leczenie farmakologiczne jest uzasadnione tylko u pacjentów z histologicznie potwierdzoną NASH, zaawansowanym włóknieniem i/lub chorobami współistniejącymi.

Witaminę E można stosować u osób bez marskości wątroby i bez cukrzycy, z histologicznie potwierdzoną NASH.

Pioglitazon może być stosowany u chorych z cukrzycą przede wszystkim pod kontrolą diabetologa.

Kwas ursodeoksycholowy, pomimo wątpliwości co do jego skuteczności w leczeniu NASH, wydaje się korzystnie wpływać na aktywność biochemiczną.

Statyny można stosować w przypadku MAFLD o różnym stopniu zaawansowania włóknienia, głównie z uwagi na ich korzystny wpływ na profil lipidowy. Wiele dalszych leków wpływających na zaburzenia metaboliczne, przeciwzapalnych oraz przeciwfibrotycznych pozostaje w trakcie badań u chorych z NASH.

W przypadku osób z patologiczną otyłością należy rozważyć wskazania do operacji bariatrycznej.

Chorzy ze zdekompensowaną marskością wątroby powinni być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby oraz podlegać nadzorowi onkologicznemu.

Przeszczepienie wątroby u pacjentów z MAFLD

MAFLD jako konsekwencja narastającego problemu otyłości i zespołu metabolicznego, zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych, staje się wiodącym wskazaniem do przeszczepienia wątroby, nie tylko z powodu schyłkowej jej niewydolności, ale też raka wątrobowokomórkowego. Niesie to z sobą szereg konsekwencji zdrowotnych, organizacyjnych i ekonomicznych.

Pod postacią kryptogennych marskości wątroby mogą się kryć przypadki niezidentyfikowanych wcześniej pacjentów z MAFLD, u których śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych jest istotnie wyższa niż w marskościach o innych etiologiach. Dość wolny i skąpoobjawowy przebieg choroby

zwiększa ryzyko ustalenia rozpoznania dopiero po wystąpieniu nieodwracalnych powikłań marskości, ponadto u 25–50% pacjentów występuje HCC na wcześniejszych etapach włóknienia, niezależnie od marskości. Wreszcie, pogłębiający się problem społeczny MAFLD zmniejsza potencjalną pulę optymalnych dawców, u których stłuszczenie wątroby nie powinno przekraczać 30%. Mniejsza dostępność narządów przy zwiększającej się liczbie oczekujących biorców zwiększa ich śmiertelność na liście oczekujących. U chorych z niewydolnością nerek należy rozważyć jednoczesowe przeszczepienie dwóch narządów: nerki i wątroby. Chorzy z olbrzymią otyłością powinni być brani pod uwagę jako kandydaci do korekacji bariatrycznej. Do tej pory jednak brak wystarczających danych do ustalenia wskazań i czasu wykonania operacji bariatrycznej (przed przeszczepieniem, w trakcie, czy po) u kwalifikowanych do transplantacji wątroby [77,78].

Mimo że nie ma danych wskazujących na gorsze wskaźniki przeżywalności 3- i 5-letniej biorców z marskością w przebiegu MAFLD, zabieg przeszczepienia wątroby nie kończy ich problemów. Ze względu na wyższy niż w innych przypadkach odsetek powikłań sercowo-naczyniowych w pierwszych 2 latach po przeszczepieniu wątroby, chorzy z NASH powikłaną: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, otyłością, powinni być, przed kwalifikacją do transplantacji, objęci wnikliwą diagnostyką i leczeniem przez zespół interdyscyplinarny [78-80].

Leczenie HCC

Chorzy z HCC w przebiegu NASH są z reguły w starszym wieku, a nowotwór jest bardziej zaawansowany. Późne rozpoznanie raka wynika z braku badań przesiewowych (USG i AFP) u pacjentów z NASH. Metody leczenia tych chorych nie odbiegają od stosowanych w terapii pacjentów z HCC o innej etiologii. Przy kwalifikacji do leczenia zabiegowego (resekcji, przeszczepienia wątroby, termoablacji, chemoembolizacji) należy się kierować kryteriami kwalifikacji barcelońskiej (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC). Aby ograniczyć ryzyko powikłań należy pamiętać o odpowiednim przygotowaniu do zabiegu chorych z wymienionymi powyżej chorobami współistniejącymi z NASH. Bardziej zaawansowane guzy są wskazaniem do leczenia sorafenibem, regorafenibem i/lub stosowania immunoterapii [81-83].

MAFLD U DZIECI

Na przestrzeni ostatnich 20–30 lat wskaźniki otyłości/stłuszczenia wątroby wśród dzieci wzrosły 2–3-krotnie. Według danych z 2017 roku otyłość dotyka ponad 340 milionów dzieci i młodzieży w wieku 5–19 lat, a stłuszczenie wątroby stało się najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w wielu krajach. Obecnie MAFLD jest wiodącą postacią przewlekłej choroby wątroby u dzieci i młodzieży; szacuje się, że może dotyczyć około ¼ dzieci i młodzieży z otyłością i nadwagą w Europie i Ameryce Południowej oraz aż około 40% otyłej populacji wieku rozwojowego w Azji, Ameryce Południowej i Australii [83].

Zgodnie z wytycznymi North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition oraz European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, pediatryczna niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest diagnozą z wykluczenia, definiowaną jako stłuszczenie wątroby u dzieci i wykluczenie innych przyczyn stłuszczenia tego narządu poza NAFLD, takich jak np. wrodzone wady metabolizmu, infekcje, stosowanie leków, spożywanie etanolu lub niedożywienie [84].

Podczas gdy diagnoza NAFLD wymaga wykluczenia innych przyczyn stłuszczenia wątroby, diagnoza MAFLD implikuje wykrycie stłuszczenia wątroby za pomocą technik obrazowania, biomarkerów krwi lub badania morfologicznego wątroby obok jednego z parametrów dysfunkcji metabolicznej. Nowa definicja MAFLD podkreśla współistnienie stłuszczenia wątroby i zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym, wskazując na ścisły związek z etiologią i patogenezą.

W związku z tym dyskusja nad zmianą nazwy choroby dotyczy nie tylko pacjentów dorosłych, ale także pacjentów pediatrycznych. Hegarty i wsp. [85] zaproponowali podział heterogennej grupy schorzeń, jaką jest dziecięca stłuszczeniowa choroba wątroby (*pediatric fatty liver disease*), na 3 typy: typ 1 – wrodzone wady metabolizmu, typ 2 – MAFLD i typ 3 – stłuszczenie wątroby o niewyjaśnionej etiologii. Należy ponadto podkreślić, że alkohol/alkoholizm nie jest częstą przyczyną stłuszczenia wątroby i stłuszczeniowego zapalenia wątroby u młodzieży, a więc zwyczajowa nazwa NAFLD wymaga korekty. Kolejna próba wprowadzenia nazwy MAFLD w populacji pediatrycznej została zaproponowana przez Flisiak-Jackiewicz i wsp. [86] w oparciu o kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego u dzieci według International Diabetes Federation (IDF) [87], a więc u pacjentów

powyżej 10. roku życia, i zalecenia Eslama i wsp. [88] opracowanych dla populacji dorosłych. Następnie, w październiku 2021 roku, ukazał się międzynarodowy konsensus opracowany przez panel 17 ekspertów, w którym przedstawiono kryteria rozpoznania MAFLD u dzieci i młodzieży poczynając już od 2. roku życia [88]. Podobnie jak u dorosłych, warunkiem rozpoznania MAFLD jest stwierdzenie stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych (USG, elastografia/CAP, rezonans magnetyczny, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego), w badaniu morfologicznym biopsji wątroby lub ocenie biomarkerów w postaci trwale podwyższonej aktywności ALT w surowicy (więcej niż 2× powyżej normy laboratoryjnej dla płci i wieku, tj. 26 IU/l u chłopców i 22 IU/l u dziewcząt). Dodatkowo należy potwierdzić jedną z trzech cech: nadwagę lub otyłość (ocenianą wartością BMI wg standardów WHO), lub otyłość trzewną (mierzoną wartością obwodu talii w odniesieniu do siatek centylowych dla płci i wieku), stwierdzenie stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy typu drugiego i stwierdzenie zaburzeń metabolicznych – w szczególności u dzieci z prawidłową masą ciała (co najmniej 2 z 4 objawów, tj.: podwyższone stężenie triacylogliceroli, obniżone stężenie cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze, zaburzony stosunek triacylogliceroli do cholesterolu HDL [wyższy niż 2,25] jako surogat insulinooporności). Kryteria MAFLD dla dorosłych powinny być stosowane dla osób powyżej 16. roku życia.

Komentarza wymaga fakt rozpoznawania MAFLD u najmłodszych dzieci. Według stanowiska Komitetu Hepatologicznego ESPGHAN NAFLD, a więc i MAFLD, niezbyt często występuje u dzieci poniżej 10. roku życia i krańcowo rzadko poniżej 3. roku życia [89]. Należy podkreślić, że u najmłodszych dzieci w pierwszej kolejności trzeba wykluczyć wrodzone wady metabolizmu jako przyczynę stłuszczenia wątroby. Ponadto według IDF zespołu metabolicznego nie powinno się rozpoznawać u dzieci do 10. roku życia [6], lecz późniejsze badania (IDEFICS study) [90] doprowadziły do zaproponowania kryteriów od 2. roku życia, i właśnie na tych kryteriach w najmłodszej grupie dzieci oparli się autorzy konsensusu dotyczącego MAFLD u dzieci i młodzieży [88].

Rozpoznanie MAFLD w dzieciństwie stwarza możliwość wczesnej interwencji w celu spowolnienia postępu choroby, a tym samym zmniejszenia ryzyka odległych powikłań: cukrzycy, miażdżycy i nowotworów, które są głównymi przyczynami śmiertelności w MAFLD. Brak wytycznych dotyczących farmako-

logicznego leczenia choroby jest jednym z najważniejszych problemów wpływających na wynik leczenia pacjentów pediatrycznych dotkniętych MAFLD. Biorąc pod uwagę ścisły związek między otyłością a MAFLD, interwencje związane ze stylem życia (zmiany diety, modyfikacje behawioralne i ćwiczenia fizyczne) są jedyną proponowaną strategią leczenia przez długi czas. Głównym celem jest osiągnięcie utraty masy ciała, która może zmniejszyć zawartość tkanki tłuszczowej i wywołać zmiany w profilu metabolicznym. Udowodniono, że utrata masy ciała o ponad 7–10% wiąże się ze zmniejszeniem stłuszczenia i stanu zapalnego u większości pacjentów dotkniętych MAFLD [82]. W kwietniu 2021 roku EMA zatwierdziła stosowanie liraglutynu, analogu peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), w leczeniu otyłości u nastolatków (12–17 lat). Skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu wykazano w podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją obejmującym 251 nastolatków. Po 56 tygodniach zmniejszenie BMI o co najmniej 5% zaobserwowano u 43,3% uczestników w grupie otrzymujących liraglutynę wobec 18,7% w grupie placebo, a zmniejszenie BMI o co najmniej 10% zaobserwowano odpowiednio u 26,1 i 8,1% uczestników [91].

Modyfikacje stylu życia promujące zmiany składu ciała poprzez aktywność fizyczną, walkę z siedzącym trybem życia (ograniczenie czasu spędzanego przed ekranem) i dieta pozostają podstawą terapii MAFLD u dzieci. Wszyscy pacjenci z MAFLD powinni wykonywać ćwiczenia aerobowe przez co najmniej 60 minut dziennie, a najlepiej trzy razy w tygodniu trening oporowy oraz trening aerobowy o umiarkowanej intensywności (np. spacer, jazda na rowerze), które są zalecane w celu poprawy parametrów metabolicznych i mobilności. Niezbędna jest edukacja dzieci w szkole obejmująca wiedzę na temat zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej [92].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 205-214.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
- Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2062-2070.
- Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 754-764.
- Eslam M, Sanyal AJ, George JA, on behalf of an international consensus panel: MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020, doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73: 202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64: 73-84.
- Francque S, Lanthier N, Verbeke L, et al. The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the Management of Adult and Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2018; 81: 55-81.
- Fouad Y. et al.: What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 40: 1254-1261.
- Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. 2022; 399:61-116.
- Tilg H, Effenberger M: From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17, 387-388.
- Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology*, 2017; 65: 2090-2099.
- Adams LA, Knudman MW, Divitini ML, et al. Body mass index is a stronger predictor of alanine aminotransferase levels than alcohol consumption. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1089-93.
- Targher G, Day CP, Bonora E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-1350.
- Zeb I, Li D, Budoff MJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1965-1966.
- Caldwell S, Marchesini G. Cryptogenic vs. NASH-cirrhosis: the rose exists well before its name... *J Hepatol*. 2018; 68: 391-392.
- Wong VW-S, Wong GL-H, Choi PC-L, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 643-654.
- Corte CD, Ferrari F, Villani A, et al. Epidemiology and Natural History of NAFLD. *J Med Biochem*. 2015; 34: 13-17.
- Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 411-428.

21. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-1759.
22. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012; 7: e38322.
23. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology* 2017; 137 : 865-872.
24. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
25. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33.
26. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol.* 2005; 4: 10.
27. Chen J, Zhu Y, Zheng Q, et al. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2014; 44: 854-862.
28. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK, et al. ACG Clinical Guideline : Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 : 18-35.
29. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441-1447.
30. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007; 45: 846-854.
31. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2010; 59: 1265-1269.
32. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2017; 127: 1704-1713.
33. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 34.
34. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 877-889.
35. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51 : 454-462.
36. Kwok R, Tse YK, Wong GL-H, et al. Systematic review with meta-analysis: Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease - The role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 254-269.
37. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019; 156(6):1717-1730.
38. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013; 33 : 1138-1147.
39. Webb M, Yeshua H, Zelberg-Sagi S, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol.* 2009; 192: 909-914.
40. Ajmera V, Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab.* 2021; 50:101167. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101167. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460786; PMCID: PMC8324681.
41. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2017; 152: 598-607.
42. Ma X, Holalkere NS, Mino-Kenudson M, et al. Imaging-based Quantification of Hepatic Fat : Methods and Clinical Applications. *RadioGraphics*, 2009; 29: 1253-1277.
43. Choi MH, Choi JJ, Park MY, et al. Validation of intimate correlation between visceral fat and hepatic steatosis: Quantitative measurement techniques using CT for area of XXXX fat and MR for hepatic steatosis. *Clin Nutr.* 2017 : epub ahead of print.
44. Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, et al. Cost-utility analysis of nonalcoholic steato-hepatitis screening. *Eur Radiol.* 2015; 25: 3282-3294.
45. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 7: 1104-1112.
46. McPherson S, Armstrong MJ, Cobbold JF, et al. Quality standards for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): consensus recommendations from the British Association for the Study of the Liver and British Society of Gastroenterology NAFLD Special Interest Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Published online [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00061-9).
47. Petta S, Wong VW-S, Camma C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 617-627.
48. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Zespół metaboliczny — nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2022; 8: 1-26.
49. NICE. Clinical guidelines. NG50 Assessment and management of cirrhosis. National Institute for Health and Care Excellence, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng50>.
50. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–78.
51. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60: 1278–83.
52. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2018; 68: 1741–1754.

53. Williams FR, Vallance A, Faulkner T et al. Home-Based Exercise in Patients Awaiting Liver Transplantation: A Feasibility Study. *Liver Transpl*. 2019; 25: 995–1006.
54. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3924-3934.
55. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543.
56. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 134- 143.
57. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010; 52: 79-104.
58. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1675-1685.
59. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep*. 2016; 6: 33743.
60. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2017; 387 : 679-690.
61. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
62. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019.
63. Amaral JD, Viana RJS, Ramalho RM, et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50: 1721-1734.
64. Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67: 534-571.
65. Chung J, An HS, Kang SW, et al. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) exerts anti-atherogenic effects by inhibiting RAGE signaling in diabetic atherosclerosis. *PLOS One* 2016; 11: e0147839.
66. Ratzliff V, Harrison V, Franque SA, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator- Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*, 2016, 150 : 1147-1159.
67. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 720-733.
68. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1: 57-64.
69. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 172-182.
70. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71-77.
71. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292.
72. Zamor PJ, Russo MW. Liver function tests and statins. *Curr Opin Cardiol*. 2011, 26 : 338-341.
73. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 2950-2961.
74. Makri E, Cholongitas E, Tziomalos K. Emerging role of obeticholic acid in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9039-9043.
75. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 2015; 149: 379-388.
76. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, et al. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1156-1164.
77. Tsochatzis Emmanuel, Coilly Audrey, Nadalin Silvio et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation*: January 2019 - Volume 103 - Issue 1 - p 45-56 doi: 10.1097/TP.0000000000002433.
78. Giulio Marchesini, Elisabetta Bugianesi, Patrizia Burra et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO) *Eat Weight Disord*. 2022; 27(5): 1603–1619. Published online 2021 Dec 16. doi: 10.1007/s40519-021-01287-1.
79. Ratzliff V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Transplantation*. 2019;103:28–38. doi: 10.1097/TP.0000000000002483.
80. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation—Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1491-1506.
81. Straś W, Małkowski P, Tronina O. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis - epidemiology, risk factors, clinical implications and treatment. *Clin Exp Hepatol*. 2020 Sep;6(3):170-175. doi: 10.5114/ceh.2020.99506. Epub 2020 Sep 30.
82. Cholanterii G, Patel R, Khurana S, et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *WJH* 2017; 9: 533-543.
83. Neri CR, Scapaticci S, Chiarelli F, et al. Liver steatosis: A marker of metabolic risk in children *Int J Mol Sci*. 2022;23,4822.
84. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al.: NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319-34.
85. Hegarty R, Singh S, Bansal S, et al.: NAFLD to MAFLD in adults but the saga continues in children: an opportunity to advocate change. *J Hepatol* 2021; 74: 991-992.
86. Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, et al. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)

- New terminology in pediatric patients as a step in good scientific direction? *J Clin Med.* 2021; 10: 924.
- 87. Zimmet P, Alberti K, George MM, et al.: The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
- 88. Eslam M., Alkhoury N., Vajro P. et al.: Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6:864-73.
- 89. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al.: Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54, 700-713.
- 90. Ahrens W, Moreno LA, Marild S, et al.: Metabolic syndrome in young children: definition and results of the IDEFICS study. *Int J Obes* 2014, 38(suppl 2), 4-14.
- 91. Nicolucci A., Malfeis C.: The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? *Italian Journal of Pediatrics* 2022; 48:9.
- 92. Le Garf S, Negre V, Anty R, et al.: Metabolic fatty liver disease in children: A growing public health problem. *Biomedicine* 2021; 9: 1915.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Ostre zapalenia wątroby o ciężkim przebiegu i nieustalonej etiologii u dzieci

Acute severe hepatitis of unknown aetiology (AS-Hep-UA) in children

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska, e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

5 kwietnia 2022 roku Światowa Organizacja Zdrowia została powiadomiona o przypadkach ciężkiego ostrego zapalenia wątroby o nieznannej etiologii u dzieci poniżej 10. roku życia w Wielkiej Brytanii. Sporadyczne przypadki zgłaszano następnie w Europie i na świecie, chociaż w większości krajów zapadalność nie wzrosła powyżej oczekiwanej. Na 14 września 2022 roku z 37 krajów zgłoszono około 1296 prawdopodobnych przypadków ostrego zapalenia wątroby o nieznannej etiologii, 55 dzieci wymagało przeszczepu wątroby, a 29 zmarło. Na temat tej choroby wysunięto wiele hipotez. Jedną z nich, opartą o wysoką częstość występowania zakażeń ludzkim adenowirusem (*human adenovirus* – HAdV) typu 41F w grupie chorych dzieci, jest infekcja wirusowa nałożona na podłoże genetyczne gospodarza, wyzwalająca patologię wątroby. Tę hipotezę potwierdziły dowody metagenomiczne wykrywające zakażenia wirusem związanym z adenowirusem 2 (*adeno-associated virus 2* – AAV-2) (który jest przypuszczalnym wyzwalaczem medowanego przez układ immunologiczny uszkodzenia wątroby) oraz wysoka częstość allelu MHC HLA-DRB1*04:01 u dzieci dotkniętych chorobą. Kolejna hipoteza wskazuje na udział w patologii wątroby superantygeny, z naciskiem na udział zakażenia SARS-CoV-2. Dzieci mogły być podatne na koinfekcje wirusowe z powodu zmian/zaburzeń w prawidłowych wzorcach ekspozycji na te zakażenia i zmienionej odporności w konsekwencji blokad kontaktów populacyjnych podczas pandemii COVID-19.

SŁOWA KLUCZOWE: ostre zapalenie wątroby o nieustalonej etiologii, dzieci, adenowirus, SARS-CoV-2

ABSTRACT

On 5 April 2022, the World Health Organization was notified of cases of severe acute hepatitis of unknown etiology in children under 10 years of age in the United Kingdom. Sporadic cases were then reported across Europe and worldwide, although in most countries incidence did not increase above the expected baseline. As of 14 September 2022, approximately 1,296 probable cases of acute hepatitis of unknown etiology have been reported from 37 countries, 55 children required liver transplantation and 29 died. Many hypotheses have been proposed about the disease. One of them is viral infection superimposed on a specific host genetic background, as a trigger for liver pathology based on a high prevalence of prevalence of human adenovirus (HAdV) 41 F in affected children, together with metagenomic evidence of adeno-associated virus 2 (AAV-2), which is a putative trigger for an immune-mediated liver injury. The follow – role for superantigen-mediated pathology with a focus on the potential contribution of SARS-CoV-2 infection. Affected children also had a high frequency of the MHC allele HLA-DRB1*04:01, supporting an immunological predisposition, and may have been vulnerable to viral coinfections due to disruption in normal patterns of exposure and immunity as a result of population lockdowns during the COVID-19 pandemic.

KEY WORDS: acute severe hepatitis of unknown aetiology, children, adenovirus, SARS-CoV-2

WPROWADZENIE

5 kwietnia 2022 roku służby epidemiologiczne Wielkiej Brytanii powiadomiły World Health Organization (WHO) o 10 przypadkach ciężkiego ostrego zapalenia wątroby o nieznannej etiologii, które zarejestrowano w Szkocji u wcześniej zdrowych dzieci poniżej 10. roku życia. Do 8 kwietnia 2022 roku w Wielkiej Brytanii zidentyfikowano łącznie 74 takie przypadki.

U większości tych pacjentów występowała żółtaczka (69,2%), wymioty (57,9%) i odbarwione stolce (40,5%), a także inne objawy ze strony przewodu pokarmowego, jak biegunka (41,5%), ból brzucha (38,5%) i nudności (26,2%). Ponadto obserwowano zmęczenie (47,7%), gorączkę (23,1%) i objawy ze strony układu oddechowego (17,9%). Aktywność aminotransferaz (ALAT lub AsPAT) w surowicy przekraczała wartości 2000 IU/ml [1].

Nie ustalono związku pomiędzy tymi przypadkami, w wywiadach nie podawano podróży poza Wielką Brytanię, wykluczono zakażenia wirusami zapalenia wątroby od A do E oraz inne znane przyczyny ostrego zapalenia wątroby. Przypadki określono jako ostre ciężkie zapalenie wątroby o nieznannej etiologii (*acute severe hepatitis of unknown aetiology* – AS-Hep-UA) [2]. 23 kwietnia 2022 roku WHO wydała ostrzeżenie dotyczące AS-Hep-UA u dzieci, a Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) zaleciło aktywne poszukiwanie przypadków i zbadanie potencjalnej przyczyny choroby. W następnych tygodniach zgłoszono kolejne przypadki AS-Hep-UA z krajów UE/EOG oraz innych kontynentów. Niepokojące było potencjalne piorunujące zapalenie wątroby i związana z nim śmiertelność, ale rozważano również możliwość występowania łagodnych lub klinicznie bezobjawowych przypadków, niewykrywanych w ramach nadzoru epidemiologicznego [3].

Wcześniejsze badania Pediatric Acute Liver Failure Group (PALF) wykazały, że u prawie połowy dzieci z ostrą niewydolnością wątroby nie można było ustalić ostatecznego rozpoznania. Dzieci z niejednoznacznym rozpoznaniem były młodsze i częściej wymagały przeszczepienia wątroby niż dzieci z określoną diagnozą [4]. Postulowano, że mechanizmy powodujące ostrą niewydolność wątroby o nieznannej etiologii u dzieci (*indeterminate pediatric acute liver failure* – iPALF), są wtórne do odpowiedzi zapalnych i rozregulowania immunologicznego [5]. Dalsze badania nad iPALF zidentyfikowały podgrupę pacjentów z naciekami ko-

mórek T CD103+ CD8+ w biopsjach/eksplantach wątroby, co potwierdziło, że uszkodzenie wątroby zależy od układu odpornościowego [6].

Dane z 14 września 2022 roku przedstawiają 1296 prawdopodobnych przypadków ostrego zapalenia wątroby o nieznannej etiologii, które wystąpiły w 37 krajach – 55 dzieci wymagało przeszczepienia wątroby, 29 dzieci zmarło. Najwyższą liczbę przypadków odnotowano w Stanach Zjednoczonych (364), Wielkiej Brytanii (277), Meksyku (140), Brazylii (88) i Japonii (85) [7]. Szczyt epidemii wystąpił między 12. a 18. tygodniem 2022 roku, następnie obserwowano systematyczny spadek liczby zachorowań.

Liczby przypadków AS-Hep-UA zarejestrowane w 2022 roku w Wielkiej Brytanii przekroczyły wartości średniej rocznej liczby przypadków zapalenia wątroby o niewyjaśnionej etiologii u dzieci [2]. Podobnie we Włoszech, Hiszpanii, Szwecji, w Ukrainie i w Izraelu liczba zachorowań była wyższa niż przewidywana [8]. W Stanach Zjednoczonych nie wykazano zwiększonej liczby przypadków AS-Hep-UA, ani transplantacji wątroby u dzieci w porównaniu z liczbą odnotowaną przed pandemią COVID-19 [9]. Analiza danych demograficznych wykazała, że ponad 76% przypadków dotyczyła dzieci w wieku 5 lat lub młodszych, bez istotnej różnicy ze względu na płeć [10].

Początkowo definicje przypadków AS-Hep-UA różniły się w zależności od kraju i okresu rozpoznania, niemniej kryteria obejmowały podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (ALT, AST), wiek, wykluczenie wirusowego zapalenia wątroby A–E i innych znanych etiologii. Od końca kwietnia 2022 roku WHO i ECDC rozpoczęły wspólny nadzór z wykorzystaniem europejskiego systemu nadzoru TESSy, definiując prawdopodobne przypadki zapalenia wątroby niewiadomego pochodzenia jako przypadki ostrego zapalenia wątroby z wykluczeniem zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu A, B, C, D i E, którym towarzyszy podwyższona aktywność ALT lub AST powyżej 500 IU/l, i które są diagnozowane u pacjentów w wieku <16 lat, oraz które wystąpiły od 1 października 2021 roku. Zgodnie z rekomendacjami WHO/ECDC w diagnostyce (AS-Hep-UA) należy w pierwszym rzędzie – za pomocą testów serologicznych oraz badania wirerii metodą PCR – wykluczyć zakażenia wirusami pierwotnie i wtórnie hepatotropowymi. W przypadku uzyskania wyników ujemnych zaleca się wykonanie szczegółowego zestawu testów w kierunku innych patogenów i toksyn oraz wykluczenie autoimmunologicznej i metabolicznej etiologii choroby wątroby (tab. 1) [11].

TABELA 1. Badania stosowane w diagnostyce AS-Hep-UA [11]

Material biologiczny	Test	Patogen
Krew	Serologia	Wirusy zapalenia wątroby A, B, C, D, E; CMV, EBV, VZV, HIV, SARS-CoV-2
	Serologia	ASO
	Hodowla	ADV, CMV, EBV, HSV, wirus grypy
	PCR	ADV, enterowirusy, CMV, EBV, HSV, HHV-6, HHV-7, perechowirus, parwowirus B19, HAV, HCV, HEV, leptospira
Wymaz z nosogardła	PCR	Wirusy układu oddechowego: grypa, paragrypa, ADV, rinowirus, RSV, bocawirus 1-3, SARS-CoV-2, enterowirusy, hMPV, parechowirus, ludzkie koronawirusy
	PCR	Metagenomika
	Hodowla	<i>Streptococcus A.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i>
Kał	PCR	Wirusy układu pokarmowego: ADV, norowirus, enterowirusy, rotawirus, astrowirus, sapowirus, SARS-CoV-2
	PCR	Bakterie enteropatogenne, <i>Salmonella spp.</i>
	Hodowla	<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. Coli</i> 0157
	Hodowla	ADV, enterowirusy, rotawirus
Mocz	PCR	Leptospira, ADV
Krew, mocz	Toksykologia	
Tkanka wątroby	Metagenomika	Wszystkie patogeny

We wszystkich przypadkach należy pobrać próbki do banku i zamrozić do przyszłych badań w temperaturze $\leq -20^{\circ}\text{C}$ lub $< -80^{\circ}\text{C}$. Tam, gdzie to możliwe, zaleca się wykonanie dodatkowych badań metagenomicznych w celu zbadania wszystkich etiologii infekcyjnych poprzez sekwencjonowanie całego materiału genetycznego w próbce. Obecność każdego mikroorganizmu zidentyfikowanego za pomocą metagenomiki powinna być potwierdzona przy użyciu standardowych metod (hodowla, badania kwasów nukleinowych, sekwencjonowanie genomu) [3].

Główne hipotezy tłumaczące obecnie przyczyny ostrego zapalenia wątroby u dzieci obejmują:

- Zakażenie adenowirusem z uwzględnieniem zmienionej podatności lub odpowiedzi gospodarza z powodu braku ekspozycji podczas pandemii COVID-19, zwiększonej liczby infekcji adenowirusowych oraz koinfekcji innym patogenem.
- Zakażenie SARS-CoV-2, a AS-Hep-UA jako jedno z następstw zakażenia SARS-CoV-2, poinfekcyjny zespół SARS-CoV-2 podobny do wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci, działanie białek SARS-CoV-2 jako superantygenów, lub zakażenie nowym wariantem budzącym obawy (*variant of concern* – VOC) – Omicronem.
- Rolę wirusa związanego z adenowirusem 2 (AAV-2) w koinfekcji z wirusem pomocniczym (np. adenowirusem czy ludzkim wirusem opryszczki HHV-6B).

- Niedobór odporności (określony genotyp HLA: DRB1*04:01).
- Nowy patogen niewykrywalny za pomocą obecnej diagnostyki, działający samodzielnie lub w koinfekcji.
- Przyczyny niezakaźne (np. toksyna, lek lub narażenie środowiskowe).

ZAKAŻENIE HAdV

Badania w kierunku obecności ludzkiego adenowirusa (*human adenovirus* – HAdV) przeprowadzono w 404 próbkach, uzyskując w 218 (54%) wynik pozytywny [3]. Odsetek dodatnich wyników był najwyższy w próbkach krwi pełnej. W próbkach, w których przeprowadzono typowanie HAdV, dominował podtyp 41F. W badaniach wycinków wątroby dzieci z AS-Hep-UA nie wykazano obecności antygenów wirusowych, kwasów nukleinowych, ani cząstek wirusowych HAdV [12]. Podtyp 41F HAdV zwykle wywołuje zapalenie żołądka i jelit u dzieci, i wcześniej nie był związany z ciężkim zapaleniem wątroby. Przypadki ciężkiej choroby wątroby etiologii HAdV opisano dotychczas tylko u osób z obniżeniem odporności, poddawanych transplantacji, chemioterapii oraz z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. W przeciwieństwie do przypadków AS-Hep-UA, w obrazach hi-

stologicznych wycinków wątroby u dzieci z obniżoną odpornością zakażonych HAdV opisywano obecność wtrętów wirusowych [13].

W Wielkiej Brytanii odnotowano równoległe wzrost częstości wykrywania HAdV w próbkach kału, zwłaszcza u dzieci w wieku od 1. roku życia do 4 lat, natomiast badania w Stanach Zjednoczonych nie potwierdziły wyższej częstości zakażeń HAdV u dzieci [3,9].

W badaniu przeprowadzonym w Irlandii Północnej podczas wzrostu liczby przypadków ostrego zapalenia wątroby u dzieci odnotowano rosnącą wykrywalność HAdV-F40/41 w ściekach. Sekwencjonowanie całego genomu sklasyfikowało HAdV pochodzący ze ścieków jako należący do genotypu 41F, który był homologiczny z sekwencjami uzyskanymi klinicznie [14].

Zwrócono uwagę, że procedury wdrożone podczas epidemii koronawirusa niewątpliwie zmniejszyły ekspozycję małych dzieci na powszechne patogeny, zmieniając wzorce rozwoju układu odpornościowego w stosunku do wzorców obserwowanych u ich rówieśników przed pandemią. Stąd małe dzieci zakażane powszechnymi patogenami, jak adenowirus, może charakteryzować zmieniona odpowiedź immunologiczna i inne objawy choroby.

Przedstawione dane sugerują, że HAdV nie jest jedynym czynnikiem wywołującym patologię w AS-Hep-UA, ale prawdopodobnie jest jednym z czynników uszkodzenia wątroby w określonych warunkach immunologicznych gospodarza.

ZAKAŻENIE SARS-CoV-2

Początkowo sugerowano, że podanie szczepionki mRNA p/SARS-CoV-2 może wywołać autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a AS-Hep-UA występować jako późne działanie niepożądane [15]. Jednak hipoteza ta została zdementowana, ponieważ większość dzieci dotkniętych chorobą nie była szczepiona. Obecność kwasów nukleinowych SARS-CoV-2 wykryto u 12% badanych dzieci, ale odsetek pozytywnych testów serologicznych potwierdzających obecność przeciwciał anti-SARS-CoV-2 wynosił około 70%.

Dowodzono, że u dzieci z COVID-19 ryzyko uszkodzenia wątroby jest dwukrotnie wyższe w porównaniu do dzieci zakażonych innymi patogenami dróg oddechowych. SARS-CoV-2 może wywoływać ostre i przewlekłe powikłania wątrobowe u dzieci

i młodzieży [16,17]. Opisano także wzorce odległych następstw wątrobowych COVID-19 u dzieci, obejmujące ostrą niewydolność wątroby i ostre zapalenie wątroby z cholestazą [18]. Cooper i wsp. przedstawili charakterystykę dwojga niemowląt w wieku 3 i 5 miesięcy, u których po przebiegu COVID-19 wystąpiła ostra niewydolność wątroby, wymagająca przeszczepienia narządu. W badaniu histopatologicznym eksplantów wątroby stwierdzono masywną martwicę hepatocytów z proliferacją dróg żółciowych i naciekami limfocytarnymi. U jednego z tych dzieci ostatecznie rozpoznano limfohistiocytosę hemofagocytarną (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HHF), co może potwierdzać sugerowany wcześniej związek PALF z HLH [18,19]. U kolejnych trojga dzieci w wieku 8 i 13 lat, kilka miesięcy po przebiegu łagodnego COVID-19, rozwinęło się zapalenie wątroby z cholestazą, skutecznie wyleczone sterydami. U wszystkich opisanych pacjentów badania pod kątem etiologii zakaźnej i metabolicznej były ujemne [18].

W Klinice Pediatrii, Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy na przełomie maja i czerwca 2021 roku obserwowano 2 przypadki ostrego zapalenia wątroby u 8-letnich dzieci, u których jedynym odchyleniem w badaniach etiologicznych była obecność przeciwciał anti-SARS-CoV-2. W wywiadzie u tych dzieci nie stwierdzono objawowego COVID-19, ani PIMS/MIS-C, dzieci nie były szczepione p/SARS-CoV-2. W przebiegu choroby wartości aktywności aminotransferaz przekraczały 2000 IU/ml, poprawę uzyskano po zastosowaniu kortykosterydów [20].

Wybuch epidemii AS-Hep-UA w Stanach Zjednoczonych zbiegł się z najwyższą seroprevalencją SARS-CoV-2 (75%) u dzieci – w okresie od września 2021 roku do lutego 2022 roku. W grudniu 2021 roku w Stanach Zjednoczonych dominował wariant B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2. Od września do grudnia 2021 roku ogólna seroprevalencja w ciągu 4 tygodni wzrosła o 0,9–1,9 punktu procentowego. W okresie od grudnia 2021 roku do lutego 2022 roku ogólna seroprevalencja w Stanach Zjednoczonych wzrosła z 33,5% do 57,7%, w tym wśród dzieci w wieku 0–11 lat – z 44,2% do 75,2% [21].

W Klinice Pediatrii, Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy przeprowadzono badania oceniające seroprevalencję SARS-CoV-2 wśród 686 pacjentów w wieku od 2 tygodni do 18 lat hospitalizowanych z powodów innych niż COVID-19 w okresie od 1 czerwca 2021 do 30 kwietnia 2022 roku. Obec-

ność tych przeciwciał wykryto u 392 (57%) dzieci. Od grudnia 2021 roku obserwowano znacznie większy odsetek dzieci z dodatnim mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2, stanowiący w kwietniu 2022 roku 87,5% pacjentów hospitalizowanych. 69% dzieci z wykrytymi anty-SARS-CoV-2 stanowiły dzieci poniżej 5. roku życia. Przeprowadzone badania wykazały wzrost odsetka tych dzieci w trakcie czwartej i piątej fali COVID-19 w Polsce wywołanych odpowiednio wariantami Delta i Omicron. Zdecydowana większość rodziców badanych dzieci nie wiedziała o ich zakażeniu, co może świadczyć o bezobjawowym lub łagodnym przebiegu choroby [22].

W badaniach Zollnera i wsp. potwierdzono ekspresję RNA SARS-CoV-2 w błonie śluzowej jelita 7 miesięcy po łagodnym COVID-19 u 32/46 pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Ekspresja antygenów SARS-CoV-2 nie była wykrywalna w kale, a utrzymywanie się antygenów wirusowych nie było związane z ciężkością ostrego COVID-19, terapią immunosupresyjną i zapaleniem jelit. Odległe następstwa COVID-19 zgłaszano u większości pacjentów z przetrwałą obecnością antygenów wirusowych, nie występowały one natomiast u pacjentów bez obecności tych antygenów. Utrzymywanie się antygenów SARS-CoV-2 w zakażonych tkankach może być przyczyną wystąpienia odległych następstw COVID-19 [23].

Powyższe badania potwierdzają hipotezę, że zgłaszane przypadki ciężkiego ostrego zapalenia wątroby u dzieci mogły być konsekwencją zakażenia adenowirusem u dzieci wcześniej zakażonych SARS-CoV-2, będących nosicielami rezerwuarów (antygenów) tego wirusa [24].

ADENOWIRUS TYPU 2

Adenowirus typu 2 (*adeno-associated virus type 2* – AAV-2) jest ludzkim parwowirusem, którego namnażanie zależy od koinfekcji wirusami pomocniczymi, jak adenowirus lub herpeswirus HHV-6.

Zastosowanie metod metagenomicznych i reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) w czasie rzeczywistym zidentyfikowało AAV-2 w dużej części próbek pobranych od dzieci z AS-Hep-UA, w tym w 9 zbadanych przypadkach ze Szkocji i 15/16 innych przypadkach z Wielkiej Brytanii [25,26]. W większości próbek kontrolnych pobranych od zdrowych dzieci, dzieci z zakażeniem HAdV bez zajęcia wątroby oraz dzieci z zapaleniem wątroby z innych przyczyn, nie wykryto obecności AAV-2.

Oprócz HAdV i AAV-2, w rutynowej analizie klinicznej próbek laboratoryjnych dzieci z AS-Hep-UA zidentyfikowano także inne wirusy, najczęściej ludzkie wirusy opryszczki i enterowirusy.

ZABURZENIA ODPORNOŚCI

Aktualne dowody sugerują, że ostre uszkodzenie wątroby i niewydolność wątroby, niezależnie od przyczyny, reprezentują stan niedoboru/zaburzeń odporności [2]. Do ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia wątroby u dzieci może przyczynić się wiele czynników immunologicznych, w tym podatność genetyczna gospodarza, reakcja hiperzapaalna na wcześniejszą, ostrą lub przewlekłą infekcję, odpowiedź autoimmunologiczna wywołana przez czynnik wirusowy lub środowiskowy, lub reakcja superantygenowa pobudzająca limfocyty T.

Białko S SARS-CoV-2 zostało uznane za motyw superantygeny, który może wywołać niespecyficzną aktywację komórek T, szczególnie w obecności utrzymujących się rezerwuarów SARS-CoV-2 [24]. Upośledzona komórkowa i humoralna odpowiedź immunologiczna, jak również nieprawidłowa aktywacja immunologiczna komórek T wywołana przez superantygeny, były wcześniej analizowane u dzieci w przypadkach ostrej niewydolności wątroby o nieznanej etiologii (PALF) [27].

W lipcu 2022 Glasgow Research Group wykazała, że większość dzieci szkockich z AS-Hep-UA była nosicielami specyficznego genotypu HLA-DRB1*04:01 związanego z niektórymi chorobami autoimmunologicznymi, jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH). Allel klasy II HLA-DRB1*04:01 zidentyfikowano w 8/9 przypadkach (89%), w porównaniu z częstością podstawową wynoszącą 15,6% u szkockich dawców krwi, sugerując możliwość zwiększonej podatności na zapalenie wątroby u opisanych pacjentów. Około dwie trzecie przypadków AIH u dzieci to AIH-1, które zwykle pojawia się w okresie dojrzewania, podczas gdy na AIH-2 chorują młodsze dzieci, w tym niemowlęta. Postać piorunująca częściej występuje w przebiegu AIH-2. Uszkodzenie wątroby w AS-Hep-UA może przypominać autoimmunologiczne zapalenie wątroby z zapaleniem wrotnym, odpowiedzią na kortykosteroidy i wykryciem allelu HLA-DRB1*04:01 [25].

W przypadkach AS-Hep-UA jednoczesne lub następujące po sobie infekcje wirusowe (np. AAV-2 z adenowirusem lub HHV-6) mogły wywołać ciężkie reakcje hiperzapaalne w wątrobie. Takie mechanizmy

sugerowano wcześniej w wieloukładowym zespole zapalnym u dzieci (*multisystem inflammatory syndrom in children* – MIS-C).

Badano dowody na rolę infekcji wirusowej, nałożonej na określone podłoże genetyczne gospodarza, jako wyzwalacza patologii wątroby. Hipoteza ta opiera się na wysokiej częstości występowania ludzkiego adenowirusa (HAdV) 41F u chorych dzieci, wraz z metagenomicznymi dowodami obecności AAV-2, który jest przypuszczalnym wyzwalaczem uszkodzenia wątroby o podłożu immunologicznym. Zbadano również rolę patologii, w których pośredniczy superantygen, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnego wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2. Dotknięte chorobą dzieci miały również wysoką częstość allelu MHC HLA-DRB1*04:01 – co potwierdza predyspozycje immunologiczne – i mogły być podatne na ko-infekcje wirusowe z powodu zmian we wzorcach nabytej odporności w wyniku blokad podczas pandemii COVID-19 [3].

Osborn i wsp. przedstawili przypadek 3-letniej, wcześniej zdrowej dziewczynki, u której rozwinęła się ostra niewydolność wątroby wtórna do autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu 2 poprzedzonego łagodną infekcją SARS-CoV-2. Badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby dało wynik ujemny, a pacjentka nie spełniała kryteriów diagnostycznych MIS-C. Leczenie dużymi dawkami metyloprednizolonu spowodowało szybką normalizację aktywności aminotransferaz, INR i stężenia amoniaku [28].

PODSUMOWANIE

Ostre zapalenie wątroby o nieznannej etiologii u dzieci nie może być przypisane jednej przyczynie i najprawdopodobniej jest spowodowane kombinacją kilku czynników. Wydaje się, że w grupie dzieci z obecnym allelem HLA klasy II HLA-DRB1*04:01 wcześniejsze zakażenie SARS-CoV-2 może prowadzić do aktywacji immunologicznej za pośrednictwem superantygeny. Ponadto wtórna infekcja i ko-infekcja HAdV lub reaktywowana hepatotropowa infekcja AAV-2 może prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi lub wrażliwości gospodarza, co powoduje poważne rozregulowanie układu odpornościowego i zapalenie wątroby.

Ostatnio Muhammad i wsp. zasugerowali, że przypadki AS-Hep-UA były prawdopodobnie spowodowane zmianą przepuszczalności mitochondriów (*mitochondria permeability transition pore* – mPTP) wyin-

dukowaną przez SARS-CoV-2 po subklinicznym autoimmunologicznym zapaleniu wątroby wywołanym przez inny wirus, prawdopodobnie HAdV-41 [29]. Potrzebne są dalsze dane i badania, aby w pełni zrozumieć ten mechanizm.

Jeśli zostanie zidentyfikowany mechanizm związany z poinfekcyjnym procesem zapalnym, wczesne podanie kortykosteroidów lub immunomodulatorów może zapobiec progresji do ostrej niewydolności wątroby i jej konsekwencjom [30].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. UK Health Security Agency (2022a). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: Technical briefing 1. [Online]. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1071198/acute-hepatitis-technical-briefing-1_4_.pdf (Accessed Feb.5 2023).
2. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill* 27(15), 2200318. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318.
3. Matthews PC, Campbell C, Săndulescu O. Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Front Pharmacol* 25 November 2022 *Sec Gastrointestinal and Hepatic Pharmacology Vol 13*. doi: 10.3389/fphar.2022.1062408.
4. Narkewicz MR, Dell'Olio D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: An opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009; 155 (6): 801–806. 10.1016/j.jpeds.2009.06.005.
5. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. *Hepatology* 2017; 65 (3): 1026–1037. doi:10.1002/hep.28944.
6. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74(1): 138–158. doi:10.1097/MPG.0000000000003268.
7. Gong K, Xu X, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children: A combination of factors. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1056385. doi: 10.3389/fphar.2022.1056385.
8. van Beek J, Fraaij PLA, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Euro Surveill* 2022; 27(19). doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370.
9. Kambhampati AK, Burke RM, Dietz S, Sheppard M, Almenares O, Baker JM, et al. Trends in acute hepatitis of unspe-

- cified etiology and adenovirus stool testing results in children - United States, 2017–2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(24): 797–802. doi:10.15585/mmwr.mm7124e1.
10. European Center for Disease Prevention and Control. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe bulletin for the surveillance of hepatitis of unknown origin in children. [Online]. Available at: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/> (Accessed Feb. 5 2023).
11. ECDC Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. Technical Report 25 May 2022.
12. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL, Brant A, Patel M, Johansen L, et al. Clinical spectrum of children with acute hepatitis of unknown cause. *N Engl J Med* 2022; 387(7): 611–619. doi:10.1056/NEJMoa2206704.
13. Schaberg KB, Kambham N, Sibley RK, Higgins JPT. Adenovirus hepatitis: Clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 810–819. doi:10.1097/PAS.0000000000000834.
14. Marina I, Reyne, Danielle M, Allen, Ashley L. Detection of human adenovirus F41 in wastewater and its relationship to clinical cases of acute hepatitis of unknown aetiology. *Science of The Total Environment* Volume 857, Part 2, 20 stycznia 2023, 159579.
15. Boettler T, Csernalabics B, Salié H, Luxenburger H, Wischer L, Salimi Alizei E, et al. SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J Hepatol* 2022; 77: 653–659.
16. Swati A, Diamant T, Kociolek LK. Severe Hepatitis in Pediatric Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022 May 1; 74(5): 631–635. doi: 10.1097/MPG.0000000000003404.
17. Kendall EK, Olaker VR, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Elevated liver enzymes and bilirubin following SARS-CoV-2 infection in children under 10. *medRxiv* 2022. doi: 10.1101/2022.05.10.22274866.
18. Cooper S, Tobar A, Konen O. Long COVID-19 Liver Manifestation in Children *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 75(3): p.244–251, September 2022. doi: 10.1097/MPG.0000000000003521.
19. Behrens EM, Cron RQ. Kill or be killed. *J Immunol* 2015; 194: 5041–5043.
20. Pawłowska M., Moppert J., Sobolewska-Pilarczyk M. Anti-SARS-CoV-2 antibodies important in diagnostics of acute hepatitis in children. *Pediatr.Pol.* 2023; 98(1):1–4.
21. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of infection induced SARS-CoV-2 antibodies – United States, September 2021– February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:606–8. doi: 10.15585/mmwr.mm7117e3.
22. Franczak J, Moppert J, Sobolewska-Pilarczyk, Pawłowska M. The Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Children Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19. *J Clin Med* 2022 Jul; 11(13): 3819. doi: 10.3390/jcm11133819.
23. Zollner A, Koch R, Jukic A. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases *Gastroenterology* 2022 Aug; 163(2): 495–506.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.
24. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: Investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(7): 594–595. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2.
25. Ho A, Orton R, Tayler R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *medRxiv* 2022. doi: 10.1101/2022.07.19.22277425.
26. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montaguth OE, Atkinson L, Guerra Assuncao JA, Storey N, et al. Genomic investigations of acute hepatitis of unknown aetiology in children. *bioRxiv* 2022. Available at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.28.22277963v1>.
27. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148(5): 652–658. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.051.
28. Osborn J, Szabo S, Peters A. Pediatric Acute Liver Failure Due to Type 2 Autoimmune Hepatitis Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. *JPGN Rep* 2022; 3(2): e 204.
29. Mohammed F, Karnsakul W, Mohammed S, Russo M. Severe Hepatitis in Children Likely Caused by HAdV-41 Following SARS-CoV-2 Induced Mitochondrial Permeability Transition *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Mar 1; 76(3): e69. doi: 10.1097/MPG.0000000000003688.
30. Alexander EC, Deep A. Characterization of a hepatitis outbreak in children, 2021 to 2022. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10), e2237091. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37091.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Era leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w terapii HCV

The era of direct-acting antivirals in HCV therapy

Michał Brzdęk, Krystyna Dobrowolska, Anna Garbat,
Dorota Zarębska-Michaluk

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk, e-mail: dorota1010@tlen.pl

STRESZCZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) pozostaje poważnym problemem zdrowia publicznego, który dotyka w chwili obecnej około 58 mln ludzi na całym świecie. Spośród nich około 290 tys. umiera rocznie z powodu najcięższych powikłań choroby, marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Wdrożenie przed ponad 10 laty leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) zrewolucjonizowało leczenie przewlekłych zakażeń HCV. W dobie terapii opartych na interferonie (IFN) skuteczność leczenia wynosiła około 50% w przypadku zakażeń genotypem 1 i 4, podczas gdy chorzy zakażeni genotypem 2 i 3 odpowiadali w ponad 70%. Terapia lekami DAA wiązała się z poprawą skuteczności leczenia. Początkowo stosowano je z IFN, a od 2014 roku wprowadzono opcje bezinterferonowe, osiągając skuteczność przekraczającą 95%. Ten wzrost efektywności leczenia w połączeniu z bardzo dobrą tolerancją terapii dał nadzieję na wyeliminowanie – do 2030 roku, zgodnie z celem założonym przez Światową Organizację Zdrowia – HCV jako istotnego zagrożenia zdrowia publicznego. W ciągu kolejnych lat ery DAA, wraz z rejestracją kolejnych schematów, pojawiały się nowe opcje terapeutyczne, początkowo o charakterze swoistych genotypowo aż po pangenotypowe, aktywne wobec wszystkich genotypów HCV, które obecnie zdominowały leczenie przeciwwirusowe w tym zakażeniu. Zmianom w stosowanych schematach terapeutycznych towarzyszyły zmiany w profilu pacjentów – obserwowane od początku ery DAA do chwili obecnej. W kolejnych latach kwalifikowano do terapii coraz młodszych chorych, mniej obciążonych chorobami współistniejącymi i rzadziej przyjmujących dodatkowe leki. Częściej natomiast rozpoczynali terapię pacjenci dotychczas nielečení przeciwwirusowo oraz chorzy z mniej zaawansowanym włókniem wątroby. Praktycznie zniknął problem populacji trudnych do leczenia, za jakie w dobie IFN uważani byli chorzy z niepowodzeniem poprzedniej terapii, współzakażeniem wirusem ludzkiego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), marskością wątroby czy niewydolnością nerek. Jednak pomimo wysokiej skuteczności terapii DAA, nadal istnieje niewielki odsetek pacjentów, u których leczenie kończy się niepowodzeniem. Dostępne dane wskazują na wysoką skuteczność terapii ratunkowej z użyciem trójlekowych schematów pangenotypowych.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, terapia przeciwwirusowa, opcje swoiste genotypowo, opcje pangenotypowe

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection remains a major public health problem currently affecting some 58 million people worldwide. Of these, about 290,000 die annually from the disease's most severe complications, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The implementation of direct acting antivirals (DAAs) more than 10 years ago revolutionized the treatment of chronic HCV infections. In the era of interferon-based therapies, treatment efficacy was around 50% for genotype 1 and 4 infections, while patients infected with genotypes 2 and 3 responded at over 70%. DAA therapy was associated with improved efficacy, initially they were used with IFN, and since 2014, IFN-free options have been introduced achieving efficacy of more than 95%. This increase in treatment effectiveness, combined with very good tolerability, has given hope that HCV will be eliminated as a significant public health threat by 2030, in line with the goal set by the World Health Organization. Over the years of DAA availability, new therapeutic options have



emerged with the registration of new regimens, initially genotype-specific and then pangenotypic, active against all HCV genotypes, which now dominate HCV antiviral treatment. These changes in the therapeutic regimens used have been accompanied by changes in the profile of patients observed from the beginning of the DAA era to the present. In subsequent years, younger patients, less burdened by comorbidities and less likely to take comedications, have been qualified for therapy. Treatment-naïve patients and those with less advanced liver fibrosis are now more likely to start therapy. The problem of difficult-to-treat populations, which in the era of IFN were considered to be treatment-experienced, coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV), those with cirrhosis or renal failure, has practically disappeared. However, despite the high efficacy of DAA therapy, a small percentage of patients still experience treatment failure. The available data indicate that rescue therapy with pangenotypic regimens, especially three-drug regimens, is highly effective in these patients.

KEY WORDS: HCV, chronic hepatitis C infection, antiviral treatment, genotype-specific therapy, pangenotypic regimen

WPROWADZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest jedną z głównych przyczyn chorób wątroby na świecie. Według najnowszych szacunków World Health Organization (WHO) na świecie żyje około 58 mln ludzi z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PWZW C), a roczna liczba nowych zakażeń sięga 1,5 mln [1]. Około 20% z przewlekłe zakażonych chorych jest zagrożonych rozwojem marskości wątroby, na tle której może rozwinąć się niewydolność narządu i rak wątrobowokomórkowy. Te najcięższe powikłania choroby są przyczyną śmierci blisko 290 tys. osób rocznie. Nie ma szczepionki przeciwko HCV, ale obecnie dostępne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) są skuteczne u ponad 95% osób zakażonych HCV, niezależnie od genotypu (GT) wirusa. Do tej pory zidentyfikowano sześć głównych genotypów, które różnią się pomiędzy sobą w ponad 35% sekwencji genomu [2]. Najczęściej na świecie występuje GT1, uważany za najtrudniejszy do leczenia w dobie schematów terapeutycznych zawierających interferon (IFN).

Jednak w dobie terapii bezinterferonowych chorzy zakażeni tym genotypem leczeni schematami swoistymi genotypowo uzyskiwali najlepsze efekty terapeutyczne [3]. Dalsza ewolucja terapii przeciwwirusowej doprowadziła do rejestracji opcji, które są wysoce skuteczne w zakażeniu każdym genotypem HCV i w każdym stopniu zwłóknienia wątroby, włączając w to niewyróbną marskość [3]. Oprócz wzrostu skuteczności poprawiły się parametry bezpieczeństwa, a czas terapii jest krótszy i u zdecydowanej większości pacjentów trwa 8 lub 12 tygodni. Nastąpiło również uproszczenie schematów poprzez rezygnację z dodania rybawiryny (RBV), co również przełożyło się na poprawę tolerancji terapii. Optymalizacja leczenia

przeciwwirusowego położyła podwaliny pod realizację celu WHO, jakim jest wyeliminowanie do 2030 roku zakażenia HCV jako zagrożenia zdrowia publicznego. Aby osiągnąć ten cel, pozostaje rozpoznać zakażenie HCV u osób tego nieświadomych.

EWOLUCJA TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ OPARTEJ NA INTERFERONIE

Pierwsze próby terapii zakażenia wirusem HCV opierały się na IFN. Podejmowano je już w 1986 roku, czyli przed identyfikacją wirusa, który wówczas znany był jako wirus zapalenia wątroby nieA, nieB. Trwała odpowiedź wirusologiczna (*sustained virologic response* – SVR) po 24-tygodniowej monoterapii rekombinowanym IFN wahała się od 3% do 6%, a IFN podawany przez 48 tygodni dawał skuteczność na poziomie 13–19% [4]. Dodanie RBV do IFN poprawiło skuteczność leczenia do około 40% [4]. Kolejnym krokiem była zmiana preparatu IFN na formę pegylowaną, co spowodowało wzrost skuteczności do 40–50% u chorych zakażonych GT1 i GT4 oraz ponad 70% w zakażeniu GT2 i GT3.

SCHEMATY DAA ZAWIERAJĄCE INTERFERON

Erę DAA w leczeniu zakażeń HCV zapoczątkowało w 2011 roku wprowadzenie do schematów terapeutycznych inhibitorów proteazy pierwszej generacji, telaprewiru (TVR) i boceprewiru (BOC). Te nowe leki były zarejestrowane do stosowania z pegIFN + RBV wyłącznie u pacjentów z zakażeniem GT1 i miały skuteczność około 70% [3]. Wyniki podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania z randomizacją – ADVANCE – oceniającego potrójny schemat z TVR u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażo-

nych GT1 wykazały, że w większości przypadków terapię można skrócić do 24 tygodni bez zmniejszenia jej skuteczności [4]. Badanie 3 fazy, z randomizacją – REALIZE – oceniało pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia opcją pegIFN + RBV + TVR. Chorzy z nawrotem zakażenia po poprzednim leczeniu osiągnęli SVR na poziomie 83–88%, podczas gdy w przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię było to zaledwie 30% [5]. Najniższy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz najbardziej niekorzystny profil bezpieczeństwa w terapii trójkowej z TVR lub BOC wykazano u chorych z marskością wątroby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [3].

Rejestracja nowych leków DAA poszerzyła spektrum klinicznego zastosowania schematów trójkowych. Inhibitor proteazy simeprewir oraz inhibitor białka niestrukturalnego 5A (NS5A), daklataswir (DCV), w połączeniu z pegIFN + RBV mogły być stosowane u chorych zakażonych GT1 oraz u chorych z zakażeniem GT4 ze skutecznością przekraczającą 82% u osób wcześniej nieleczonych. Dodanie inhibitora polimerazy, sofosbuwiru (SOF), do schematu pegIFN + RBV umożliwiło zastosowanie potrójnej terapii u pacjentów zakażonych każdym genotypem HCV [3].

SCHEMATY DAA BEZ INTERFERONU

Opcje swoiste genotypowo

Mimo że terapie trójkowe pozwoliły uzyskiwać wyższe odsetki SVR w porównaniu z leczeniem pegIFN + RBV, ich stosowanie nadal wiązało się z występowaniem działań niepożądanych IFN, jak również ograniczone było przeciwwskazaniami do użycia tej cytokiny. Z tego powodu z leczenia wykluczeni byli pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby, zaburzeniami hematologicznymi, a także ciężkimi chorobami innych narządów.

Ograniczenia związane z bezpieczeństwem zostały przezwyciężone dzięki wprowadzeniu schematów bezinterferonowych. Te dobrze tolerowane i wysoce skuteczne opcje zrewolucjonizowały terapię przeciwwirusową PWZWC. Sofosbuwir był pierwszym zarejestrowanym DAA, który mógł być stosowany bez IFN [3]. Połączenie tego leku z inhibitorem białka NS5A HCV, ledipaswirem (LDV), podawanym z RBV lub bez, dało w efekcie kombinację genotypowo swoistą. Otwarte, z randomizacją, badania 3 fazy – ION-1 i ION-2 – udokumentowały bardzo wysoką skutecz-

ność tego schematu u pacjentów zakażonych GT1 – na poziomie 95–100% w zależności od czasu trwania leczenia (12 lub 24 tygodni), historii wcześniejszego leczenia i stosowania RBV. Niższy odsetek SVR obserwowano u pacjentów z marskością wątroby, którzy byli wcześniej leczeni [4]. W badaniu ION-3 wykazano, że u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, nawet skrócenie terapii SOF/LDV ± RBV do 8 tygodni nie wpływa znacząco na jej skuteczność [6].

Wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w warunkach codziennej praktyki klinicznej, na dużej kohorcie pacjentów, potwierdziły wysoką skuteczność tego schematu z odpowiedzią wynoszącą 93% u osób zakażonych GT1 (n = 9912). Natomiast odsetek wyleczeń u pacjentów zakażonych GT4 wyniósł 87% (n = 97) [7].

Kolejnym schematem terapeutycznym swoistym genotypowo zarejestrowanym do stosowania u pacjentów ze skompensowaną czynnością wątroby było połączenie ombitaswiru (OBV), inhibitora NS5A, z paritaprawirem wzmocnionym rytonawirem (PTV/r), inhibitorem proteazy HCV. W przypadkach zakażenia GT4 stosowano go razem z RBV przez 12 tygodni, natomiast u pacjentów zakażonych GT1 obowiązkowe było dodanie trzeciego DAA – dasabuwiru (DSV), będącego inhibitorem polimerazy [3]. Dodanie RBV i długość terapii zależały od subgenotypu GT1 i obecności marskości wątroby.

Badania kliniczne 3 fazy SAPPHIRE-I i SAPPHIRE-II potwierdziły skuteczność 12-tygodniowego schematu OBV/PTV/r + DSV + RBV na poziomie 96% u pacjentów zakażonych GT1 bez marskości wątroby, niezależnie od historii wcześniejszej terapii [8,9]. Wyniki badań klinicznych 3 fazy PEARL-III i PEARL-IV dowiodły, że włączenie RBV poprawiło skuteczność leczenia u pacjentów zakażonych GT1a, natomiast SVR u pacjentów zakażonych GT1b przekraczał 99% niezależnie od dodania RBV [4].

Rezultaty badania fazy 3b GARNET umożliwiające skrócenie terapii OBV/PTV/r + DSV u chorych zakażonych GT1b bez marskości wątroby do 8 tygodni bez wpływu na skuteczność leczenia stanowiły podstawę do aktualizacji charakterystyki produktu [3]. Pacjenci z zakażeniem GT4, zarówno ze skompensowaną marskością wątroby, jak i bez niej, leczeni OBV/PTV/r + RBV, w międzynarodowym badaniu klinicznym AGATE-I oraz egipskim badaniu AGATE-II, osiągnęli wysokie odsetki SVR w granicach 96–100%. Wykazanie, że wydłużanie terapii nie poprawiało jej skuteczności wśród pacjentów ze skompensowaną marskością

wątroby, stało się podstawą do zmiany charakterystyki produktu i niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby chorzy zakażeni GT4 otrzymywali 12-tygodniową kurację [3]. Wysoka skuteczność (95–100%) schematu OBV/PTV/r + DSV ± RBV u pacjentów zakażonych GT1 i GT4, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby i historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, została potwierdzona w licznych badaniach przeprowadzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej [3].

Inny swoisty genotypowo schemat DAA, przeznaczony dla pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 bez marskości wątroby i z marskością skompensowaną, obejmuje kombinację inhibitora proteazy, grazoprewiru (GZR) i inhibitora NS5A, elbaswiru (EBR), stosowaną przez 12 tygodni. Opcja dodania RBV i przedłużenia terapii do 16 tygodni dotyczy pacjentów zakażonych GT1a i GT4 z wiramią startową HCV RNA przekraczającą 800 tys. IU/ml. Skuteczność w badaniach klinicznych 3 fazy u wcześniej nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby i pacjentów z wyrównaną marskością wynosiła odpowiednio 97% i 94%, podczas gdy pacjenci wcześniej leczeni osiągnęli SVR odpowiednio 96,6% i 93,8% [3,10].

Schematy pangenotypowe DAA

Pierwszym zarejestrowanym schematem DAA o aktywności wobec wszystkich genotypów HCV było połączenie SOF i RBV. Skuteczność 12-tygodniowej terapii tym schematem u wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem GT1–GT3 oceniana w badaniu klinicznym 3 fazy wyniosła odpowiednio 72% u pacjentów bez marskości wątroby i 47% u pacjentów z marskością [3]. U pacjentów z zakażeniem GT2 udokumentowano wyższy odsetek SVR – 97,1%. Skuteczność tego schematu u osób wcześniej leczonych, zakażonych GT2 i GT3, które uczestniczyły w badaniu 3 fazy FUSSION, wynosiła odpowiednio: 96% i 37% u tych bez marskości wątroby i 60% oraz 19% u chorych z marskością [3]. Wydłużenie czasu terapii do 16 tygodni zwiększyło odsetek wyleczeń do 100% i 62,5% u pacjentów bez marskości wątroby zakażonych GT2 i GT3, podczas gdy pacjenci marscy odpowiedzieli odpowiednio w 62,5% i 61%. Porównanie czasu trwania leczenia (16 tygodni vs. 24 tygodni) u chorych z zakażeniem GT3 wykazało wyższą skuteczność po dłuższej terapii – SVR wynosiło odpowiednio 86,5% u pacjentów bez marskości wątroby

i 78,6% – z marskością wątroby [11]. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni poprawiło skuteczność leczenia, zwłaszcza u osób zakażonych GT3 z marskością wątroby po wcześniejszym niepowodzeniu terapii, które odpowiedziały na leczenie w 76%. Jednak ze względu na to, że wartości te były niezadowalające w porównaniu z efektami leczenia DAA zakażeń GT1 i GT4, schemat uznano za suboptymalny w populacji chorych z infekcją GT3 [3]. Zastosowanie 12-tygodniowego leczenia opcją pangenotypową, będącą kombinacją SOF i DCV, poprawiło odsetek SVR u pacjentów zakażonych GT3 bez marskości wątroby do około 97% u wcześniej nieleczonych i 94% – u których wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem. Nadal jednak skuteczność leczenia pacjentów z marskością wątroby była znacznie niższa i wynosiła około 63% [4].

Prawdziwy przełom w leczeniu PWZW C nastąpił wraz z wprowadzeniem nowych opcji pangenotypowych o wysokiej skuteczności przeciwko wszystkim genotypom HCV. Na podstawie badań rejestracyjnych 3 fazy ASTRAL, w 2016 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) zatwierdziła kombinację składającą się z SOF i inhibitora NS5A welpataswiru (VEL) do leczenia pacjentów bez marskości i z marskością wątroby, w tym również zdekompensowaną [3]. Schemat 12-tygodniowy u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby skutkował SVR na poziomie 95–100%. I nie zależał od historii wcześniejszej terapii, podczas gdy pacjenci ze zdekompensowaną marskością uzyskali odpowiedź w 84% [4,12]. Przedłużenie terapii do 24 tygodni w tej populacji zwiększyło odsetek odpowiedzi do 88%, a dodanie RBV – do 94% [12]. Najniższą skuteczność uzyskano u osób zakażonych GT3 – z odsetkiem SVR w zakresie od 50% do 85%. Należy jednak zauważyć, że liczba pacjentów w tym badaniu była stosunkowo niewielka: 12–14 w każdym ramieniu terapeutycznym.

Wysoka skuteczność SOF/VEL została potwierdzona w metaanalizie 12 badań z codziennej praktyki klinicznej. Spośród 5196 pacjentów, dla których uzyskano dane dotyczące skuteczności leczenia, aż 99% osiągnęło SVR [3]. Analiza ujawniła niekorzystne czynniki związane ze zmniejszeniem szansy na odpowiedź wirusologiczną do około 98%, takie jak GT3 i wyrównana marskość wątroby. Co ważne w kontekście interpretacji wyników, z analizy wyłączono osoby z niewyrównaną marskością wątroby.

Kolejna nowa pangenotypowa opcja zawierająca inhibitor proteazy, glekaprewir (GLE), i inhibi-

tor NS5A, pibrentaswir (PIB), stała się dostępna dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby po zatwierdzeniu przez FDA w 2017 roku [3]. Skuteczność 12-tygodniowego schematu GLE/PIB u pacjentów z zakażeniem GT1, GT2, GT4–GT6 bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby uczestniczących w badaniach klinicznych 3 fazy, osiągnęła odpowiednio 100% i 99% [4,13]. Równie wysoki odsetek SVR – 99%, odnotowano u pacjentów zakażonych GT3 bez marskości wątroby (badanie 3 fazy ENDURANCE-3) [4]. Skrócenie leczenia do 8 tygodni u pacjentów z zakażeniem GT1–GT6 HCV bez marskości wątroby (uczestniczących w badaniach 2 fazy SURVEYOR-I i SURVEYOR-II) oraz z wyrównaną marskością wątroby (biorących udział w badaniu 3 fazy EXPEDITION-8) nie wpłynęło na jego skuteczność i stało się podstawą do aktualizacji charakterystyki produktu [3]. Jednak badanie EudraCT wykazało, że dalsze skrócenie terapii do 4 tygodni zmniejsza skuteczność do 59% (10/17) dla GLE/PIB bez RBV i do 73% (11/15) dla GLE/PIB + RBV [14].

Rejestracja opcji GLE/PIB do stosowania u pacjentów zakażonych GT1–GT6 z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5, w tym dializowanych, została oparta na wynikach badania EXPEDITION-4 z 98% odsetkiem SVR [3]. Wysoka skuteczność leczenia schematem GLE/PIB została potwierdzona w codziennej praktyce klinicznej. Metaanaliza 18 takich badań z udziałem 12 531 pacjentów wykazała ponad 95% skuteczność – niezależnie od genotypu wirusa, obecności wyrównanej marskości wątroby i historii wcześniejszej terapii [15].

W 2017 roku zarejestrowano również nowy potrójny schemat pangenotypowy zawierający SOF/VEL i inhibitor proteazy HCV, woksylaprewir (VOX), dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby [3]. Pomimo wysokiej skuteczności niezależnie od historii wcześniejszej terapii, w praktyce jest stosowany przede wszystkim jako schemat ratunkowy po niepowodzeniu terapii DAA.

ZMIANY NA PRZESTRZENI LAT PROFILU PACJENTÓW LECZONYCH DAA

Dostępność bezpiecznej i skutecznej terapii stała się jedną z podstaw do sformułowania przez WHO celu, jakim jest wyeliminowanie do 2030 roku HCV jako istotnego zagrożenia publicznego. Cel ten określono jako 65% redukcję śmiertelności i 90% redukcję nowych zakażeń w porównaniu do 2015 roku. W czerwcu 2021 roku WHO przedstawiła cele zmniejszenia

rocznej zachorowalności do poniżej 5/100 tys. osób i rocznej śmiertelności do poniżej 2/100 tys. [1].

W dużym badaniu modelowym obejmującym 93% światowej populacji, Polaris Observatory HCV Collaborators, oszacowano zmniejszenie globalnej częstości występowania HCV z 0,9% (63,6 mln) w 2015 roku do 0,7% (56,8 mln) w 2020 roku. W analizowanym okresie na całym świecie leczonych było 8,7 mln pacjentów zakażonych HCV. Zaobserwowano istotne zmiany w ich charakterystyce demograficznej i klinicznej [16].

Z opublikowanych danych wynika, że chorzy leczeni terapią przeciwwirusową z powodu przewlekłego zakażenia HCV byli coraz mniej obciążeni chorobami współistniejącymi i rzadziej stosowali dodatkowe leki w kolejnych następujących po sobie przedziałach czasowych [17–20]. Zaobserwowano również obniżenie mediany wieku leczonych osób. Elsharkawy i wsp. [17] przeanalizowali dane 337 042 egipskich pacjentów otrzymujących terapię w ramach krajowego programu leczenia PWZW C od października 2014 roku (pierwsze wprowadzenie schematów bezinterferonowych w Egipcie) do marca 2016 roku. Analizę przeprowadzono w trzech kolejnych przedziałach czasowych, z których każdy trwał 6 miesięcy. Wyniki wykazały redukcję wieku (średnia $\pm$ SD) z 53 ± 9 lat w pierwszej kohorcie i do 49 ± 12 lat w ostatniej grupie [17,21]. W polskiej populacji liczącej 10 152 pacjentów i badanej w latach 2015–2018 zaobserwowano wyraźniejsze obniżenie mediany wieku z 58 na początku analizowanego okresu do 49 na końcu [18]. Ponadto częstość występowania chorób współistniejących oraz stosowanych leków zmniejszyły się istotnie w kolejnych przedziałach czasowych, odpowiednio z 68,6% do 59,5% i z 64,6% do 57,7% [18].

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych udokumentowało, że w latach 2017–2019 o 9,3% wzrósł odsetek pacjentów HCV RNA-dodatnich w wieku poniżej 50 lat, podczas gdy niemieckie obserwacje obejmujące lata 2014–2018 wykazały wzrost liczby pacjentów w tej grupie wiekowej o 14,7% [19,20].

W 2015 roku opublikowano obszerne badanie dotyczące rozpowszechnienia i rozkładu genotypów HCV na całym świecie przed erą bezinterferonową [2]. Analiza obejmowała 1217 badań opublikowanych w latach 1993–2013 i udokumentowała najczęstsze występowanie GT1 na świecie (46%), tuż za nim znalazły się GT3 i GT4 (odpowiednio 30% i 9%). Częstość występowania genotypów wykazywała zróżnicowanie geograficzne. Odsetek GT4 w środkowej

Afryce Subsaharyjskiej stanowił ponad 97% wszystkich zakażeń HCV. Pod koniec 2015 roku szacowana kolejność genotypów pozostała taka sama, przy czym GT1 i GT3 były dominującymi GT na świecie – z odpowiednio 44% i 25% rozpowszechnieniem, a GT4 zajmował trzecie miejsce z 15% udziałem [22].

Ze względu na wysoką skuteczność schematów pangenotypowych, wydaje się, że genotypowanie traci na znaczeniu w diagnostyce chorych zakażonych HCV i kwalifikowaniu ich do terapii przeciwwirusowej [23]. W ciągu ostatnich kilku lat nie opublikowano żadnych badań dotyczących rozpowszechnienia i rozmieszczenia GT na poziomie globalnym, jednak kilka prac analizowało ten problem w populacjach pacjentów na poziomie krajowym. Badania polskich i niemieckich kohort wykazały wysoki odsetek osób zakażonych GT1 wśród pacjentów leczonych przeciwwirusowo na początku ery DAA [18,24]. Z biegiem czasu odsetek tych chorych zmniejszył się na korzyść zakażonych GT3. Wyjaśnienie tego zjawiska wiąże się z omówionymi powyżej zmianami dostępności schematów terapeutycznych. Wynika to z faktu, że na początku ery DAA pacjenci zakażeni GT1 mieli dostęp do wysoce skutecznych, swoistych genotypowo schematów leczenia, podczas gdy dla pacjentów z zakażeniem GT3 istniała tylko jedna opcja wolna od IFN, czyli 24-tygodniowa kombinacja SOF + RBV. Ze względu na suboptymalną odpowiedź wirusologiczną osiąganą z użyciem tego schematu, wielu pacjentów zakażonych GT3, zwłaszcza tych z niezawansowaną chorobą wątroby, preferowało krótsze 12-tygodniowe leczenie trójkowe SOF + pegIFN + RBV lub oczekiwało na bardziej skuteczną opcję bezinterferonową [3]. Inny schemat bezinterferonowy, bardziej skuteczny u pacjentów z zakażeniem GT3 w porównaniu do SOF + RBV, czyli kombinacja SOF + DCV + RBV, w wielu krajach nie był szeroko dostępny, ponieważ zawierał leki różnych producentów, co utrudniało rejestrację i refundację. Dlatego w Polsce w latach 2015–2018 częstość występowania pacjentów zakażonych GT1 leczonych DAA zmniejszyła się o 9%, a w Niemczech w latach 2014–2019 – o 12%. Podobny trend zaobserwowano wśród 76 110 pacjentów po wprowadzeniu schematów DAA w Chinach, podczas gdy odsetek chorych zakażonych GT3 wzrósł o prawie 6% w latach 2016–2020 [25].

Na początku ery bez IFN odsetek pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby był istotnie wyższy w porównaniu z kolejnymi latami, co prawdopodobnie było związane z priorytetowym do-

stępem do refundowanych opcji DAA w tej populacji. Jednośrodkowe polskie badanie z codziennej praktyki klinicznej wykazało, że odsetek chorych leczonych przeciwwirusowo, u których rozpoznano marskość wątroby, znacząco spadł z 51% w latach 2015–2016 do 11,8% w 2018 roku [26].

SPECJALNE SUBPOPULACJE CHORYCH ZAKAŻONYCH HCV

W dobie terapii przeciwwirusowych opartych na IFN zidentyfikowano specjalne subpopulacje pacjentów, których uznano za trudnych do leczenia ze względu na:

- częstsze występowanie przeciwwskazań do terapii,
- gorszą współpracę w trakcie jej stosowania,
- częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, z przerwaniem leczenia włącznie, oraz
- mniejszą skuteczność stosowanych schematów [3].

W dobie DAA populacje te nie są już określane jako trudne do leczenia, choć niektórzy badacze udokumentowali czynniki, które negatywnie wpływają na powodzenie terapii, zwłaszcza jeśli występują jednocześnie.

Pacjenci z koinfekcją HCV/HIV

Ostatnie szacunki wskazują, że około 2,5% pacjentów zakażonych wirusem HIV jest jednocześnie zakażonych HCV, chociaż częstość koinfekcji różni się w zależności od regionu geograficznego i analizowanej subpopulacji – i jest najwyższa u osób stosujących dożylnie środki odurzające [3].

W dobie schematów opartych na IFN pacjenci z koinfekcją HIV/HCV byli uważani za trudniejszych do wyleczenia w porównaniu z pacjentami z monoinfekcją HCV. Gorsze przestrzeganie zaleceń, niższe wskaźniki SVR, interakcje lekowe i niekorzystny profil bezpieczeństwa były istotnymi problemami terapeutycznymi. Terapia DAA, znacznie prostsza, krótsza i cechująca się dobrym profilem bezpieczeństwa, poprawiła istotnie sytuację w tej grupie osób. Badania kliniczne z wykorzystaniem szeregu opcji DAA wykazały wysokie odsetki SVR, przekraczające 95%, niezależnie od rodzaju stosowanego schematu, porównywalne ze skutecznością osiąganą u pacjentów z monoinfekcją HCV [27,28]. Podobną wysoką skuteczność zaobserwowano w badaniach prowadzonych

w codziennej praktyce lekarskiej, choć niektórzy autorzy udokumentowali koinfekcję HCV/HIV jako negatywny predyktor odpowiedzi wirusologicznej [3].

Pacjenci z niepowodzeniem poprzedniej terapii

Podobne obserwacje dotyczą pacjentów z historią wcześniejszej nieskutecznej terapii przeciwwirusowej. Liczne badania kliniczne z wykorzystaniem różnych opcji DAA nie dokumentują niższych wartości SVR w tej grupie w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi. Jednak w niektórych badaniach z codziennej praktyki klinicznej parametr ten został zidentyfikowany jako niekorzystny czynnik obniżający szansę eradykacji HCV o 0,7–2,4% – w zależności od stosowanego schematu leczenia, genotypu wirusa i zaawansowania choroby wątroby [3].

Odrębną podkategorię w tej grupie stanowią chorzy z niepowodzeniem terapii DAA. Dane z niemieckiego rejestru wirusowego zapalenia wątroby typu C opisują niezadowalający odsetek odpowiedzi na poziomie 79,5% u pacjentów, u których ponownie zastosowano DAA po niepowodzeniu poprzedniej terapii bezinterferonowej [29]. Wnioski te zostały poparte wynikami polskiego badania RWE, które wykazało skuteczność 86% przy powtórным leczeniu DAA genotypowo swoistymi u osób, które wcześniej nie odpowiedziały na leczenie bezinterferonowe [3]. Wyższy odsetek odpowiedzi – 91,5% – uzyskano u chorych, którzy otrzymali reterapię pangenotypową po uprzednim niepowodzeniu poprzedniej terapii pangenotypowej [30].

Pacjenci z niewydolnością nerek

Przewlekłe zakażenie HCV może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia lub progresji przewlekłej choroby nerek (PChN). Ponadto, ze względu na suboptymalne środki higieny w niektórych jednostkach dializ, częstość występowania zakażenia HCV u pacjentów hemodializowanych była w przeszłości istotnie wyższa (3,8–31,1%) niż w populacji ogólnej [3].

Zastosowanie terapii IFN + RBV u pacjentów z niewydolnością nerek było ograniczone ze względu na przeciwwskazania dla obu leków. Skuteczność schematu opartego na IFN w tej populacji była mniejsza, a profil bezpieczeństwa gorszy w porównaniu z pa-

centami z prawidłową czynnością nerek. Hemodializowani chorzy z PWZW C leczeni pegIFN, analizowani w metaanalizie 24 badań klinicznych, osiągnęli odsetek SVR na poziomie 40%, z czego 14% przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych [31]. Ze względu na odmienne szlaki metaboliczne schematy DAA okazały się skuteczną i dobrze tolerowaną opcją dla chorych z niewydolnością nerek, w tym hemodializowanych.

Schematy zawierające SOF są zatwierdzone do stosowania u pacjentów z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Jednak od 2019 roku, zgodnie z charakterystyką produktu, te kombinacje można również podawać bez modyfikacji dawki przy niższych szacowanych wartościach przesączania kłębuszkowego oraz u pacjentów wymagających hemodializy, jeśli nie są dostępne inne odpowiednie opcje leczenia. Metaanaliza obejmująca 21 badań z udziałem 717 pacjentów w stadiach 4–5 PChN, wykazała SVR na poziomie 97% i dobry profil bezpieczeństwa schematów zawierających SOF [4]. Należy pamiętać, aby terapię stosować ostrożnie oraz dokładnie monitorować parametry nerkowe w trakcie leczenia ze względu na możliwość pogorszenia funkcji nerek [23]. Spośród opcji swoistych genotypowo schematy OBV/PTV/r $\pm$ DSV i GZR/EBR są zarejestrowane do stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym dializowanych [3]. Badania kliniczne RUBY-1 i RUBY-2 udokumentowały SVR na poziomie 95% u pacjentów zakażonych HCV w stadium 4–5 PChN leczonych OBV/PTV/r $\pm$ DSV $\pm$ RBV, podczas gdy terapia GZR/EBR w tej populacji oceniana w badaniu C-SURFER była skuteczna w 99% [4,32]. Spośród opcji pangenotypowych schemat GLE/PIB został zarejestrowany dla chorych z ciężką niewydolnością nerek, w tym dializowanych. Dobry profil bezpieczeństwa i wysoka skuteczność tego połączenia zostały udokumentowane w badaniach klinicznych [23].

Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby

Skuteczność terapii u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby leczonych opcjami swoistymi genotypowo wahała się od 92% do 96%, podczas gdy badania kliniczne oceniające schematy pangenotypowe w tej populacji wykazały SVR na poziomie co najmniej 96% [3]. Chociaż takie wartości odpowiadały wyso-

kiej skuteczności leczenia, były one niższe w porównaniu z SVR u pacjentów bez marskości wątroby [4,33]. Dane z badań prowadzonych w ramach codziennej praktyki klinicznej potwierdziły gorsze efekty terapii w populacji z marskością wątroby w porównaniu z pacjentami bez marskości. Ponadto zidentyfikowano dekomensację funkcji wątroby jako niezależny negatywny predyktor SVR [3].

Należy zaznaczyć, że terapie oparte na IFN były bezwzględnie przeciwwskazane u osób ze zdekomensowaną marskością wątroby ze względu na działania niepożądane. Ponadto, nie wszystkie schematy DAA są zarejestrowane do stosowania w tej populacji. Nie zaleca się schematów zawierających inhibitory proteazy, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia funkcji wątroby [23]. Wśród schematów swoistych genotypowo opcja SOF/LDV jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów ze zdekomensowaną marskością wątroby, a spośród schematów pangenotypowych kombinacja SOF ± DCV ± RBV i SOF/VEL [3].

INNE CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WYNIK LECZENIA

Za czynnik, który może obniżać skuteczność terapii DAA, uznawana jest płeć męska. Wielowymiarowe modele regresji logistycznej przeprowadzone w dużej retrospektywnej analizie 17 487 amerykańskich weteranów z zakażeniem HCV wykazały, że płeć męska była niezależnym negatywnym predyktorem osiągnięcia SVR. Dane te potwierdzają wyniki innych analiz z codziennej praktyki klinicznej przeprowadzonych na licznie mniejszych populacjach. Także pacjenci zakażeni GT3, których uważano za populację łatwą w leczeniu w erze terapii opartej na IFN, wykazują gorszą odpowiedź na leczenie w erze DAA [3].

TERAPIE RATUNKOWE

Pomimo bardzo wysokiej skuteczności dostępnej obecnie terapii DAA, przekraczającej 95%, nadal istnieje niewielki odsetek pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie, zwłaszcza gdy występują u nich łącznie różne negatywne predyktory SVR [3].

Niepowodzenie terapii schematami DAA może być związane z obecnością substytucji związanych z opornością (*resistance associated substitutions* – RAS), z których najbardziej trwałe są te związane z obniżeniem wrażliwości na inhibitory NS5A [23]. Jed-

ną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia w takich przypadkach jest trójkłowa pangenotypowa kombinacja SOF/VEL/VOX. Rejestracja tego schematu zwiększyła odsetek SVR do 96–98% u pacjentów po niepowodzeniu terapii DAA, ocenianych w badaniach klinicznych POLARIS-1 i POLARIS-4 [3,34]. Wyniki badań rejestracyjnych są poparte danymi z codziennej praktyki lekarskiej [3,35]. Metaanaliza 10 kohort obejmujących 1187 pacjentów wykazała, że 96% z nich osiągnęło niewykrywalny HCV RNA 12 tygodni po zakończeniu leczenia. Jednak mniejszą skuteczność odnotowano u osób z zakażeniem GT3 i marskością wątroby [35].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi European Association for the Study of the Liver (EASL), u pacjentów, u których nie powiodła się terapia SOF/VEL/VOX, zaleca się przedłużoną ponowną terapię tym samym schematem z dodatkiem RBV lub kombinację GLE/PIB + SOF + RBV – chociaż nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niepowodzeniem schematu SOF/VEL/VOX [23]. W badaniu klinicznym MAGELLAN-3 oceniono 96% skuteczność schematu ratunkowego składającego się z GLE/PIB + SOF + RBV, ale wszyscy włączeni chorzy (n = 23) byli po uprzednim niepowodzeniu schematem pangenotypowym GLE/PIB [4]. Bardzo ograniczone są dane dotyczące pacjentów otrzymujących terapię ratunkową GLE/PIB + SOF ± RBV z codziennej praktyki klinicznej. W otwartym badaniu przeprowadzonym w Nowej Zelandii pacjenci leczeni GLE/PIB + SOF po wcześniejszym niepowodzeniu DAA, osiągnęli odpowiedź wirusologiczną na poziomie 98% [3].

PODSUMOWANIE

Od początku ery DAA do chwili obecnej nastąpiły zmiany w stosowanych schematach, począwszy od terapii swoistych genotypowo do opcji pangenotypowych, w tym kombinacji ratunkowych. Towarzyszyły im zmiany w profilu populacji zakażonej HCV poddawanej terapii przeciwwirusowej, obniżył się wiek pacjentów rozpoczynających leczenie, zmniejszyły się stopień zaawansowania włókienia wątroby oraz obciążenie chorobami współistniejącymi. Pomimo bardzo wysokiej skuteczności obecnych opcji DAA, niektóre czynniki, w tym płeć męska, zakażenie GT3, marskość wątroby i wcześniejsze niepowodzenie terapii DAA, są nadal identyfikowane jako negatywne predyktory skuteczności leczenia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Hepatitis C [Internet]. [cytowane 9 marca 2023]. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2015; 61(1): 77–87.
- Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Invernizzi F, Cilla M, Dobrowolska K, Flisiak R. Decade of optimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(6): 949–66.
- Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19(8): 533–550.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2417–2428.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20): 1879–1888.
- Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JJ, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the veterans affairs national health care system. *Gastroenterology*. 2016; 151(3): 457–471.e5.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370(17): 1594–1603.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370(17): 1604–1614.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 1–13.
- Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015; 149(6): 1462–1470.
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2618–2628.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(3): 417–26.
- Madsen LW, Christensen PB, Fahnøe U, Pedersen MS, Bukh J, Øvrehus A. Inferior cure rate in pilot study of 4-week glecaprevir/pibrentasvir treatment with or without ribavirin of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2021; 41(11): 2601–2610.
- Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2020; 72(6): 1112–1121.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(5): 396–415.
- Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, El-Saeed K, Eletreby R, Hassany M, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: Lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol*. 2018; 68(4): 691–698.
- Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Klaczynski J, Tudrujek-Zdunek M, et al. Changes in patient profile, treatment effectiveness, and safety during 4 years of access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(2): 163–172.
- Reau N, Sulkowski MS, Thomas E, Sundaram V, Xu Q, Cheng W-H, et al. Epidemiology and clinical characteristics of individuals with hepatitis C virus infection in the United States, 2017–2019. *Adv Ther*. 2021; 38(12): 5777–5790.
- Hüppe D, Serfert Y, Buggisch P, Mauss S, Böker KHW, Müller T, et al. 4 years of direct-acting antivirals (DAAs) in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Z Gastroenterol*. 2019; 57(1): 27–36.
- Plan of action for the prevention [Internet]. [cytowane 9 marca 2023]. Dostęp: http://www.emro.who.int/images/stories/egypt/VH_Plan_of_Action_FINAL_PRINT1.pdf.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3): 161–176.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. *J Hepatol*. 2020; 73(5): 1170–1218.
- Hüppe D, Stoeckl A, Buggisch P, Mauss S, Klinker H, Teuber G, et al. The changing characteristics of patients infected with chronic hepatitis C virus from 2014 to 2019: Real-world data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Viral Hepatol*. 2021; 28(10): 1474–1483.
- Yang J, Liu H-X, Su Y-Y, Liang Z-S, Rao H-Y. Distribution and changes in hepatitis C virus genotype in China from 2010 to 2020. *World J Clin Cases*. 2022; 10(14): 4480–4493.
- Brzdęk M, Dobrowolska K, Pabjan P, Zarębska-Michaluk D. Clinical characteristics and antiviral therapy in patients infected with hepatitis C virus in the interferon-free era. *Pol Arch Intern Med*. [Internet]. 2022; 132(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.16282>.
- Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Lutkemeyer AF, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibren-



- tasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: The EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis.*, 2018; 67(7): 1010–1017.
28. Wyles D, Bräu N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: An open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis.*, 2017; 65(1): 6–12.
29. Schmitt A, Günther R, Mauss S, Boeker KHW, Buggisch P, Hillenbrand H, et al. Treatment-failure to direct antiviral HCV regimens in real world: frequency, patient characteristics and rescue therapy - data from the German hepatitis C registry (DHC-R). *Z Gastroenterol.*, 2020; 58(4): 341–351.
30. Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Janocha-Litwin J, Parfieniuk-Kowerda A, Sitko M, Piekarska A, et al. Effectiveness of pangenotypic retreatment of chronic hepatitis C after prior failure of pangenotypic therapies. *Pol Arch Intern Med [Internet]*. 2023; Available from: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.16400>.
31. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Pegylated interferon mono-therapy of chronic hepatitis C in the dialysis population: Systematic review and meta-analysis. *Ther Apher Dial.*, 2015; 19(6): 611–621.
32. Lawitz E, Gane E, Cohen E, Vierling J, Agarwal K, Hassanein T, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and advanced kidney disease. *Kidney Int Rep.*, 2019; 4(2): 257–266.
33. Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang W-L, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.*, 2020; 72(3): 441–449.
34. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.*, 2017; 376(22): 2134–2146.
35. Xie J, Xu B, Wei L, Huang C, Liu W. Effectiveness and safety of sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir as a hepatitis C virus infection salvage therapy in the real world: A systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Ther.* 2022; 11(4): 1661–1682.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Eradykacja WZW C w Polsce. Dlaczego wciąż tak daleko do celu?

Hepatitis C eradication in Poland. Why it is still so far away to the goal?

Olga Tronina¹, Piotr Małkowski²¹ Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny² Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet MedycznyADRES DO KORESPONDENCJI: dr n.med. Olga Tronina, e-mail: olga.tronina@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Eradykacja wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) w światowej populacji pozostaje jednym z największych wyzwań stojących przed World Health Organization (WHO). Staje się to możliwe za sprawą wprowadzenia do terapii przeciwwirusowej wysoce skutecznych i bezpiecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct antiviral agents* – DAA). Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTHP) i Polskiej Grupy Ekspertów HCV szacowana liczba przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w Polsce wynosi około 120–150 000 osób. Utrzymanie liczby 12 000 leczonych rocznie przez kolejnych 10 lat pozwoliłoby na realizację strategii WHO, tj. całkowitą eliminację wirusowych zapaleń wątroby. W artykule podjęto próbę określenia luki pomiędzy aktualnym poziomem diagnostyki i leczenia pacjentów z HCV w Polsce a aktualnym poziomem prewencji zachorowań i eliminacji zakażeń oczekiwanych przez WHO.

SŁOWA KLUCZOWE: eradykacja WZW C, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, narodowy program badań przesiewowych, przewlekle WZW C

ABSTRACT

Eradication of hepatitis C in the global population remains one of the greatest challenges for the World Health Organization. It became possible thanks to the introduction of highly effective and safe drugs with direct antiviral action to antiviral therapy.

According to the data of the Polish Association for the Study of the Liver and the Polish HCV Expert Group, the estimated number of chronically infected with HCV in Poland is about 120–150 thousand. Maintaining the number of 12 thousand patients treated annually for the next 10 years would allow the implementation of the WHO strategy, i.e. complete elimination of viral hepatitis. The article attempts to determine the gap between the current level of diagnosis and treatment of HCV patients in Poland and the current level of disease prevention and infection elimination postulated by WHO.

KEY WORDS: hepatitis C reactivation, direct-acting antiviral agents, national research screening programme, chronic HCV

WPROWADZENIE

Eradykacja wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) w światowej populacji pozostaje jednym z największych wyzwań stojących przed World Health Organization (WHO) [1]. Staje się to możliwe za sprawą wprowadzenia do terapii przeciwwirusowej wyso-

ce skutecznych i bezpiecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym [2,3].

Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH) i Polskiej Grupy Ekspertów HCV szacowana liczba przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w Polsce wynosi około 120–150 000 osób. Utrzymanie

liczby 12 000 leczonych rocznie przez kolejnych 10 lat (jak to odnotowano w Polsce w 2017 r.) pozwoliłoby na realizację strategii WHO [4].

Niestety, w kolejnych latach systematycznie maleje liczba leczonych, a zasadniczym problemem nie jest brak dostępu do terapii przeciwwirusowych, ale brak nowych pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem HCV.

Przyczyną tego stanu jest nie tylko skąpoobjawowy przebieg przewlekłego WZW C, co sprawia, że osoby zakażone nie weryfikują problemu, ale przede wszystkim brak narodowej strategii badań przesiewowych i niewystarczający poziom wiedzy społecznej o czynnikach ryzyka, transmisji, możliwości bezpłatnego wykonania testów w kierunku zakażenia oraz leczenia WZW C.

Dzięki wiedzy specjalistów i możliwościom nieograniczonego testowania prowadzącego do detekcji licznych nowych zakażeń i terapii istniałaby szansa na osiągnięcie wielopłaszczyznowych pozytywnych efektów tej strategii. Zahamowanie uszkodzenia wątroby dzięki osiągnięciu trwałej odpowiedzi wirusologicznej zmniejszyłoby nie tylko liczbę powikłań wieloletniej choroby, śmiertelność z powodu dekomensacji marskiej wątroby i raka wątrobowokomórkowego, nie tylko też poprawiłoby jakość życia wyleczonych, ale w konsekwencji redukowaloby całkowite koszty ekonomiczne występowania WZW C. Jak widać, sam nieograniczony dostęp do terapii przeciwwirusowych nie wystarczy. Jak dotąd bez większego odzewu pozostaje opracowany już w 2005 roku przez Polską Grupę Ekspertów HCV dokument pod nazwą „Narodowy Program Zwalczenia HCV”.

Zawiera on krótkie podsumowanie z realizacji programu polityki zdrowotnej pt.: „Program badań przesiewowych w kierunku wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C” prowadzonego w latach 2018–2019 przy współpracy Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Samorządu Województwa Mazowieckiego.

W pracy wykorzystano metodę badań ankietowych PAPI/CAPI oraz benchmarkingu programów zapobiegania HCV. Podstawowe narzędzie badawcze stanowił kwestionariusz służący ocenie czynników ryzyka oraz poziomu wiedzy ankietowanych osób w zakresie prewencji i przebiegu zakażeń HCV. Kwestionariusz składał się z dwóch zasadniczych części. W pierwszej z nich zamieszczono 13 pytań odwołujących się do analizy i oceny wiedzy respondentów na temat HCV, rozwoju zakażenia i czynników sprzyjających zakażeniu, w drugiej natomiast sformułowano

14 pytań dotyczących czynników ryzyka, które występują w przypadku ankietowanych osób.

Badania zrealizowano w okresie 2018–2019 roku i wzięło w nich udział 7654 ankietowanych. W grupie tej było 5538 kobiet (73,9%) oraz 1951 mężczyzn (26,1%). Wszystkie osoby wypełniające ankietę były pełnoletnie (zakres: 18–91 lat). Średnia wieku osób z próby badawczej wynosiła 43,26 roku (SD = 14,22). Największa grupa (41,7%) ankietowanych mieszkała w mieście powyżej 500 000 mieszkańców. Miasto do 50 000 mieszkańców wskazało 22,0% ankietowanych, a wieś: 19,1%.

W procesie wyodrębnienia grupy ryzyka określono potencjalne miejsca lub sytuacje, w których istnieje możliwość zarażenia się wirusem WZW C.

W odniesieniu do danych z rocznego epidemiologicznego raportu z 2017 roku, dotyczącego wirusowego zapalenia wątroby typu C, opracowanego przez European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) oraz raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w Polsce wyodrębniono osiem obszarów potencjalnych czynników ryzyka transmisji WZW C [5].

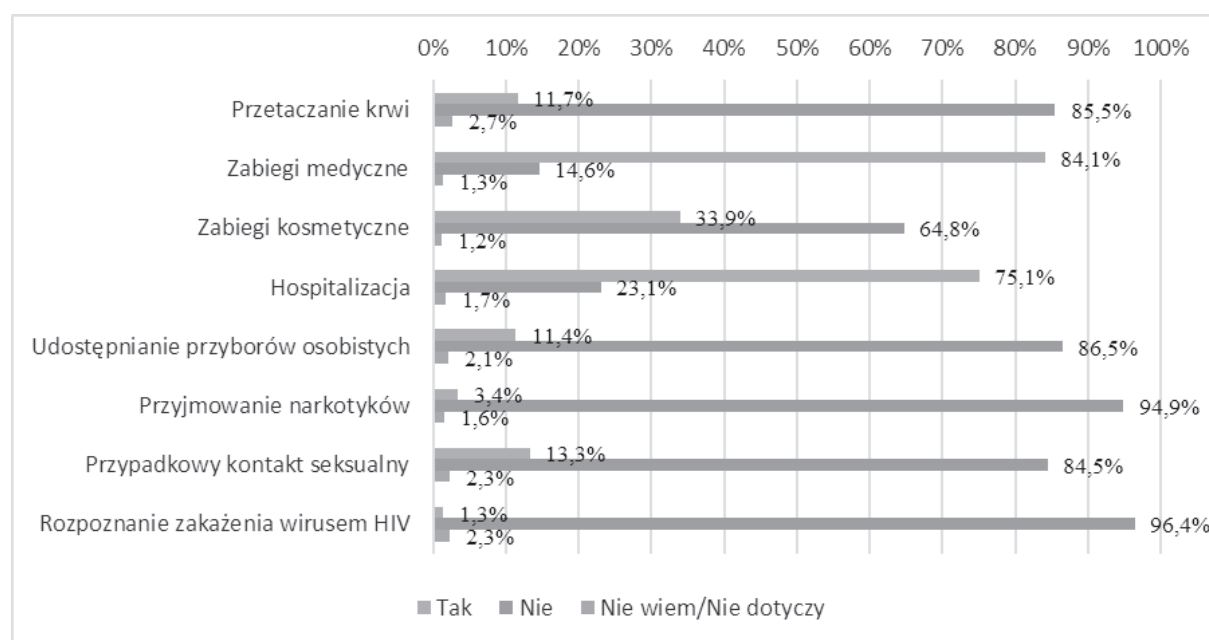
W Polsce największe ryzyko transmisji HCV, zgodnie z danymi z 2016 roku, ma związek z zabiegami medycznymi, co najpewniej będzie ulegało modyfikacji w kolejnych latach, podobnie jak dzieje się w innych krajach europejskich, w których zgodnie z raportem ECDC największe ryzyko zakażenia HCV występuje u użytkowników iniekcyjnych środków odurzających (tab. 1) [6,7].

Analizę odpowiedzi respondentów przeprowadzono w trzech etapach. W etapie pierwszym wnioskowanie bazowało na analizach niepowiązanych ze sobą odpowiedzi. W drugim etapie dokonano analizy odpowiedzi respondentów z uwzględnieniem powiązań pomiędzy udzielonymi przez nich odpowiedziami. Rozwinięciem tych analiz (trzeci etap) było poznanie opinii specyficznej podgrupy respondentów, tj. osób, które odpowiedziały pozytywnie na pytanie: „Czy kiedykolwiek wcześniej wykonywała Pani/Pan badanie krwi w kierunku wykrycia WZW C?”. Sądzić można, że ta grupa osób cechuje się większą świadomością lub posiadała znane sobie przesłanki do poddania się tego typu badaniom. Wyniki uzyskane w tej grupie porównano z wynikami uzyskanymi na podstawie analiz danych z etapu pierwszego.

Na rycinie 1. zamieszczono podsumowanie odpowiedzi ankietowanych dotyczące ośmiu obszarów potencjalnych czynników ryzyka transmisji WZW C.

TABELA 1. Drogi transmisji WZW C

Wyszczególnienie	Polska (2016)	EU/EEA (2017)
Zabiegi medyczne [%]	69,8	15,0
Transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych [%]	—	10,0
Użytkownicy środków odurzających w iniekcji [%]	5,6	55,0 (ECDC, 2017)
Kontakty seksualne [%] Polska – „ryzykowne kontakty seksualne” EU/EEA – „kontakty heteroseksualne”	2,1	5,0
Kontakt domowy [%]	1,9	—
Ekspozycja zawodowa [%]	1,7	—
Droga wertykalna (Zakrzewska et al., 2018) [%]	0,4	—
Inne [%]	9,8	6,0
Nieznane [%]	8,6	—



RYCINA 1. Odpowiedzi respondentów dotyczące czynników ryzyka (n = 7654)

Ankietowane osoby miały możliwość wyboru jednej z trzech odpowiedzi: „Tak”, „Nie” lub „Nie wiem/Nie dotyczy”. Analizę przeprowadzono w dostępnej próbie ankietowanych (n = 7654).

Analiza odpowiedzi dotycząca ryzyka zarażenia się wirusem WZW C wskazuje na dwa wyróżniające się obszary. Najwięcej respondentów (84,1%) wskazało wywiad związany z wykonaniem zabiegu medycznego z naruszeniem ciągłości tkanek. Drugim pod względem wskazań (75,1%) był wywiad podczas przebytej w przeszłości hospitalizacji. Dodatkowo zauważyć można także trzeci obszar, na który wskazuje

około jedna trzecia ankietowanych (33,9%) – korzystanie z zabiegów kosmetycznych.

Z wykonanych badań wynika, że 84,1% osób miało szansę kontaktu z wirusem WZW C, a co za tym idzie – zakażenia się wirusem WZW C, co w świetle danych z 2016 roku o epidemiologii zakażeń WZW C w Polsce powinno skłaniać do wykonywania masowych badań przesiewowych.

W drugim etapie analizy skoncentrowano się na opiniach respondentów, z jednoczesnym uwzględnieniem liczby udzielonych przez nich wskazań. Ankietowani mogli zatem wskazać w analizowanym obsza-

TABELA 2. Odpowiedzi respondentów przy wyborze dwóch lub więcej czynników ryzyka

Obszar (potencjalne czynniki ryzyka)	Dwa czynniki	Trzy czynniki	Cztery czynniki	Pięć czynników	Sześć czynników
Przetaczanie krwi					+
Zabiegi medyczne	+	+	+	+	+
Zabiegi kosmetyczne		+	+	+	+
Hospitalizacja	+	+	+	+	+
Udostępnianie przyborów osobistych			+	+	+
Przyjmowanie narkotyków					
Przypadkowy kontakt seksualny				+	+
Rozpoznanie zakażenia wirusem HIV (% z populacji n = 7654) n	28,4% 2173	14,2% 1085	2,8% 216	0,6% 48	0,2% 15

rze minimum jedną i maksimum osiem odpowiedzi (tabela 2).

Dwóch respondentów wskazało na siedem obszarów ryzyka, a w trzech przypadkach respondenci zaznaczyli wszystkie odpowiedzi. Zarówno te odpowiedzi, jak i wskazujące tylko jeden czynnik ryzyka – nie zostały wykazane w tabeli 2.

Najczęściej występującymi odpowiedziami były: zabiegi medyczne, hospitalizacja oraz zabiegi kosmetyczne, co stanowiło łącznie 93,0% wszystkich odpowiedzi.

W kolejnym etapie analizy zapytano respondentów o to, czy wcześniej wykonywali badanie krwi w kierunku wykrycia WZW C. Z punktu widzenia celu badania istotne było, czy zdaniem respondenta zachodziła wcześniej potrzeba takiego badania, czy też wystąpiły jakieś przesłanki do jego wykonania, np. czy osoba ankietowana znalazła się w sytuacji, w której mogło dojść do zakażenia wirusem WZW C. Głównym celem pytania była ocena świadomości ankietowanych oraz postrzegania problemu zakażeń.

Bazując na otrzymanych odpowiedziach (7457 osób, 100%) „Tak” zaznaczyło 21,2% (1578 osób) ankietowanych. Badania takiego wcześniej nie wykonywało 71,4% (5323 osoby). Odpowiedź „Nie wiem/ Nie dotyczy” wybrało 7,5% (556) ankietowanych.

Wybrano zatem grupę osób (n = 1578), które wykonywały wcześniej badanie krwi w kierunku wykrycia WZW C.

W porównaniu z całą próbą badawczą, bardziej świadomymi lub mającymi przesłanki do poddania się badaniom w celu wykrycia WZW C były więc osoby z wykształceniem wyższym, kobiety, osoby młodsze oraz mieszkające w mieście powyżej 500 000 mieszkańców.

Wyższe były także pozytywne wskazania w odpowiedzi na pytania związane z przyjmowaniem narkotyków i dotyczące zakażenia wirusem HIV.

Z podsumowania danych dotyczących osób, które wcześniej wykonywały test w kierunku WZW C wynika, że mają one istotnie wyższy poziom wiedzy o WZW C w porównaniu z osobami, które testu nie wykonywały.

W trakcie realizacji programu badań przesiewowych pozytywny wynik badania wykrywającego przeciwciała anti-HCV stwierdzono u 20 osób, co stanowi 0,14% badanej populacji. U wszystkich osób z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał anti-HCV wykonano weryfikujące badanie genetyczne metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), wykrywając u 13 osób HCV RNA.

System zwalczania zakażeń HCV w scenariuszu bieżącym opiera się na przypadkowym wyłanianiu osób zakażonych HCV. Dzieje się tak najczęściej w sytuacji istotnego rozwoju choroby, w jej zaawansowanych stadiach, gdy pacjent zgłasza się z poważnymi problemami zdrowotnymi i powikłaniami. Wymagają one najczęściej wdrożenia radykalnych metod leczenia, takich jak przeszczepienie wątroby z wieloletnim leczeniem immunosupresyjnym i opieką lekarską lub skutkują wyłącznie opieką o charakterze hospicyjnym, z wysokim ryzykiem zgonu w krótkiej perspektywie czasowej. W konsekwencji generują szereg problemów społeczno-ekonomicznych, które obejmują m.in.: konieczność permanentnego ponoszenia kosztów leczenia tych osób – zarówno szpitalnego, jak i poszpitalnego, kosztów leczenia powikłań oraz kosztów spadku lub utraty produktywności ekonomicznej chorych i ich rodzin, co jest wynikiem ograniczenia ich aktyw-

TABELA 3. Założenia strategii eradykacji WZW C w Polsce

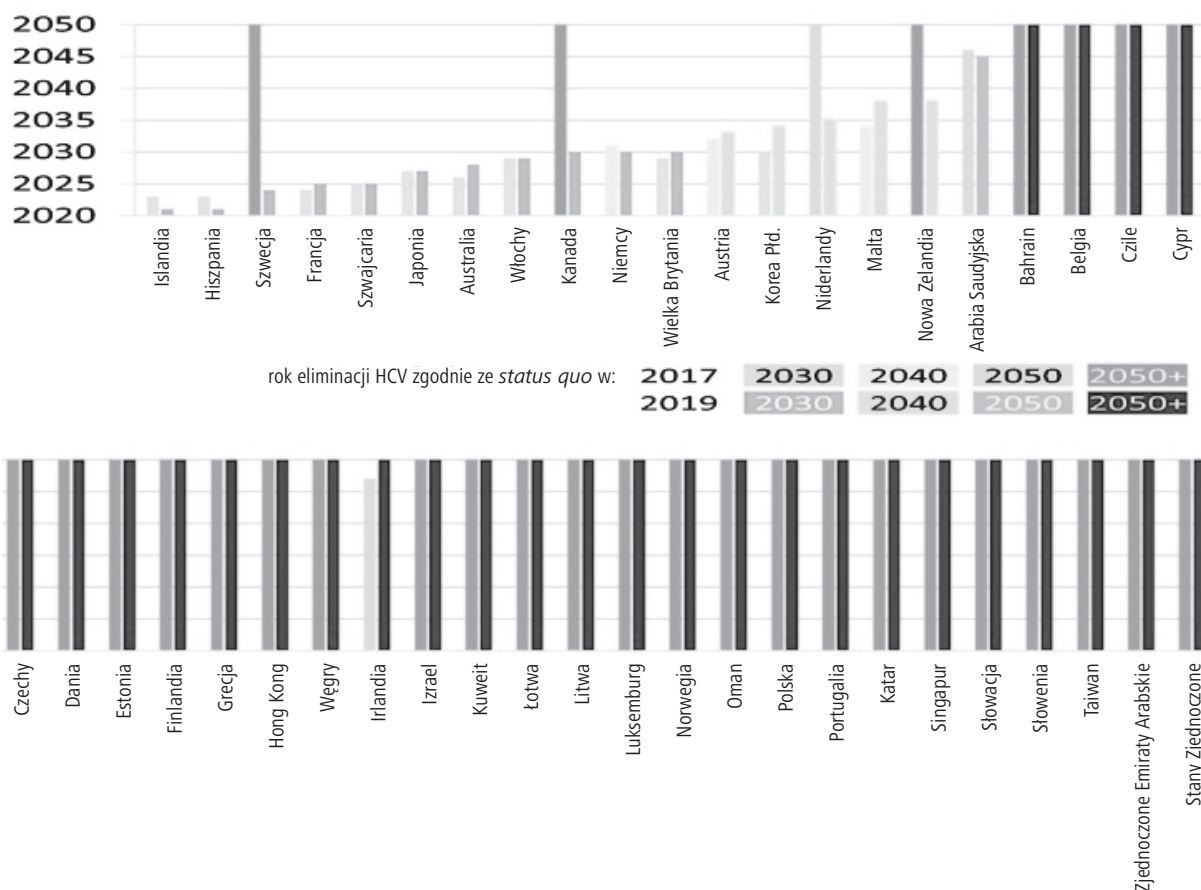
Obszar	Rodzaj i charakter działań	Zakres działań/Wykonawcy
Organizacja systemu	Budowa i przyjęcie strategii działania	Ministerstwo Zdrowia (MZ) i właściwe instytucje systemu ochrony zdrowia
	Określenie ram czasowych	2023–2033
	Przygotowanie rozwiązań organizacyjno-finan-sowych	MZ i Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)
	Wdrożenie strategii	Narodowy Fundusz Zdrowia
Procesy	Działania edukacyjne	Masowe działania informacyjne i edukacyjne
	Miejsce realizacji badań przesiewowych	Szpital, miejsca realizacji zabiegów medycznych, punkty świadczące wi-zyty lekarskie, laboratoria diagnostyczne – każdy pacjent i każde przyjęcie
	Diagnostyka zakażeń	Obowiązkowe wykonanie testu kasetowego w kierunku zakażenia HCV
	Leczenie zakażeń	Realizacja programu terapeutycznego w pełnym zakresie, w przypadku każdego wykrycia zakażenia WZW C
	Leczenie powikłań	Zgodnie z procedurami modelu dotychczasowego
Wskaźniki	Zarządzanie efektywnością ekonomiczną sys-temu	NFZ – monitoring i elastyczne reagowanie (w szczególności w zakresie liczby wyselekcjonowanych zakażeń – utrzymanie wymaganego poziomu minimum 12 000 zakażeń rocznie)
	Określenie kluczowych wskaźników sukcesu (<i>key performance indicators</i> – KPI)	Docelowy wskaźnik – 99% eliminacji zakażeń w społeczeństwie
	Monitoring wskaźników	Bieżące monitorowanie zmian wskaźnika zakażeń
Spodziewane efekty	Korekty realizowanych działań	W przypadku braku uzyskania minimalnej liczby nowych pacjentów – po-szerzenie badań przesiewowych
	Populacja zakażonych	Corocznie spadek o około 12 000 osób z wyjściowej grupy około 120 000 zakażonych
	Pacjenci objęci leczeniem	Minimum 12 000 nowych przypadków rocznie
	Profilaktyka	Poszerzenie grup i liczby osób objętych badaniem przesiewowym (moż-liwe dzięki pojawieniu się dodatkowych środków w systemie, co będzie oczekiwanym skutkiem ograniczenia kosztów finansowania bieżącego działania systemu)
	Eradykacja zakażeń	99% eliminacji zakażeń w społeczeństwie

ności zawodowej, prezentyzmu lub pobierania rent i zasiłków chorobowych. W konsekwencji scenariusz bieżący nie pozwala na definitywne ograniczenie skali zachorowań i zakresu działań związanych ze zwalczaniem skutków ich powikłań.

Oczywiście radykalne zwiększenie wykrywalności zakażeń wymaga wdrożenia strategii, która umożliwi uzyskanie właściwych wskaźników wykrywalności przy jednoczesnej optymalizacji jej kosztów. Nie jest bowiem ekonomicznie opłacalne, uzasadnione, ani racjonalne poddawanie testom przesiewowym w kierunku zakażenia HCV wszystkich obywateli, gdyż generowałyby to zbędne koszty oraz problemy organizacyjne, formalno-prawne i etyczne. Z tego powodu należy się skoncentrować na wybranych grupach osób, których dotyczy potencjalnie najwyższe prawdopodobieństwo i ryzyko zakażenia HCV. Jednakże, takie działania mogą nie

przynieść oczekiwanego efektu. We Francji, w przypadku strategii badań przesiewowych wyłącznie w grupach wysokiego ryzyka okazało się, że 40% zakażonych wciąż pozostawało niezdiagnozowanych. Zgodnie z rekomendacją ekspertów przy francuskim Ministerstwie Zdrowia najbardziej efektywną kosztowo strategią wydaje się powszechny skryning i leczenie przeciwwirusowe wszystkich osób między 15. a 75. r.ż., niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia. Należy podkreślić, że Francja jest jednym z krajów, które mają szansę eradykacji WZW C do 2030 roku, a cel działań opiera się na trzech zasadach: zwiększeniu dostępu do badań przesiewowych, do opieki oraz zapobieganiu infekcjom i reinfekcjom [8] – rycina 2.

Model włoski kładzie nacisk na potrzebę upraszczania schematu eliminacji WZW C, poprzez zmniejszenie liczby wizyt kontrolnych, telemonitoring oraz



RYCINA 2. Realizacja strategii zapobiegania i eradykacji zakażeń HCV na świecie w latach 2017–2050 (opracowano na podstawie: Razavi H. et al.: EASL/ILC2020. #THU365: Global timing of HCV elimination in high-income countries: An updated analysis)

szybkość i nieinwazyjność diagnostyczną. Takie działania mogą zredukować liczbę osób straconych z obserwacji [9]. By osiągnąć sukces, w projekt muszą być zaangażowane zespoły wielodyscyplinarne, lekarze pierwszego kontaktu, farmaceuci, pielęgniarki i pracownicy socjalni. Nie bez znaczenia w poszczególnych regionach świata jest wysoki koszt i ograniczony dostęp do leków.

Profesor R. Flisiak podsumowując możliwości eradykacji WZW C w Europie Środkowej podkreśla brak woli politycznej oraz niewystarczające środki finansowe, co nie pozwala na wdrożenie narodowych programów badań przesiewowych w kierunku wykrywania zakażeń WZW C. Brak woli na szczeblu rządowym (i instytucji prowadzących np. system więziennictwa czy opieki społecznej), niewystarczające środki finansowe i niedobór kadry medycznej odpowiadają za brak

programów przesiewowych w miejscach o potencjalnie najwyższej zachorowalności na WZW C [10].

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa medycznego oraz wyników autorskich badań empirycznych proponujemy, aby ewentualna budowa i realizacja strategii eradykacji zakażeń WZW C w Polsce opierała się na założeniach i rozwiązaniach opisanych syntetycznie w tabeli 3.

Proponowany scenariusz eradykacyjny, zbudowany zgodnie z zaleceniami WHO, ma na celu usunięcie problemu zakażeń HCV w perspektywie 10-letniej. Ma on charakter aktywny, wskazuje zestaw niezbędnych działań, których podjęcie doprowadzi do zatrzymania i wyeliminowania zakażeń HCV. Aby osiągnąć zamierzone cele, należy rocznie poddać leczeniu około 12 000 zakażonych, a więc dotychczasowa liczba rozpoznań (około 4 tys. os./rok) musi się



zwiększyć 3–4-krotnie (tj. także do minimum 12 000 chorych/rok).

PODSUMOWANIE

Brak narodowej strategii walki z WZW C przekreśla szanse na skuteczne wykrywanie nowych przypadków zakażeń, ich leczenie, zmniejszenie ryzyka transmisji, a w konsekwencji eradykację WZW C w Polsce – zgodnie z proponowaną strategią WHO. Bez akceptacji działań w kierunku implementacji narodowego programu badań przesiewowych Polska nie ma szans na eliminację WZW C zgodnie ze standardami określonymi przez WHO, a dodatkowo każdego roku będzie ponosić koszty leczenia ciężkich powikłań przewlekłej choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
2. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020;73:1170–1218. [PMID: 32956768 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018].
3. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018 Oct 30;67(10):1477–1492 [PMID: 30215672 PMCID: PMC7190892 DOI: 10.1093/cid/ciy585].
4. Flisiak R. Perspektywy eliminacji wirusa zapalenia wątroby typu C w Polsce. *Hepatologia* 2019;19:47–51.
5. European Centre for Disease Prevention and Control Hepatitis C In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-c-annual-epidemiological-report-2017>.
6. Zakrzewska K, Stępień M, Szmulik K, Rosińska M., 2018, Hepatitis C in Poland in 2016. *Przegl Epidemiol* 2018; 72(2):157–167.
7. European Centre For Disease Prevention And Control. Hepatitis C. Annual Epidemiological Report for 2017. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf.
8. Pol S, Lair-Mehiri L, Vallet-Pichard A. Is elimination of HCV realistic by 2030: France. *Liver International*/Volume 41, Issue S1/p.45–49.
9. Di Marco L, La Mantia C, Di Marco V. Hepatitis C: Standard of treatment and what to do for global elimination. *Viruses* 2022 Mar;14(3):505.
10. Flisiak R. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Europie Środkowej – wpływ pandemii COVID-19 na sytuację epidemiologiczną i programy eliminacji choroby. *Hepatologia* 2022;22:6–9.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Uszkodzenie wątroby w przebiegu kiły

Syphilitic hepatitis

Łukasz Supronowicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Łukasz Supronowicz, e-mail: l.supronowicz@wp.pl

STRESZCZENIE

Kiła jest przewlekłą chorobą zakaźną wywołaną przez krętka bladego *Treponema pallidum*. Wyróżnia się kiłę nabytą i wrodzoną, jak również – w zależności od czasu trwania – kiłę wczesną i późną. Kiłowe zapalenie wątroby jest rzadko rozpoznawaną postacią kliniczną kiły. Jego objawy są nieswoiste, a diagnostyka utrudniona ze względu na konieczność wykluczenia innych przyczyn zapalenia wątroby. Najczęściej obserwuje się ogniskowe zmiany zapalne zlokalizowane w obwodowych częściach wątroby, które powodują kliniczne oraz laboratoryjne objawy miąższowego uszkodzenia wątroby z możliwymi zaburzeniami ukrwienia tego narządu i wydzielania żółci.

SŁOWA KLUCZOWE: zapalenie wątroby, kiła, choroby przenoszone drogą płciową

ABSTRACT

Syphilis is a chronic infectious disease caused by the spirochaete *Treponema pallidum*. Acquired and congenital syphilis are distinguished, as well as, depending on the duration: early and late syphilis. Syphilitic hepatitis is a rarely diagnosed clinical form of syphilis. Its symptoms are non-specific and diagnosis is difficult due to the need to exclude other causes of hepatitis. The most common are focal inflammatory changes located in the peripheral parts of the liver, which cause clinical and laboratory symptoms of parenchymal liver damage with possible disorders of liver blood supply and bile secretion.

KEY WORDS: hepatitis, syphilis, sexually transmitted diseases

WPROWADZENIE

Kiła, znana również jako syfilis, jest przewlekłą ogólnoustrojową infekcją wywołaną przez krętka bladego *Treponema pallidum*. Choroba ta zawsze miała ogromny wpływ nie tylko na poszczególne osoby, ich stan fizyczny i psychiczny, ale także na zdrowie publiczne.

Zakażenie krętkiem bladym przenosi się między ludźmi głównie drogą płciową podczas seksu oralnego, analnego lub waginalnego, ale także poprzez bezpośredni kontakt narządów płciowych. Rzadko do zakażenia dochodzi przez łożysko, uszkodzoną skórę, błony śluzowe i krew. Naturalny przebieg choroby – w przypadku braku leczenia – zmienia się z kiły wczesnej w kiłę późną. W miarę upływu czasu infekcja rozwija się, wpływając na wiele narządów i ukła-

dów w organizmie, w tym wątrobę, co objawia się poważnymi skutkami [1,2]. Największe ryzyko infekcji dotyczy zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (*men having sex with men* – MSM), partnerów osób zakażonych krętkiem bladym, osób uprawiających seks bez zabezpieczeń z wieloma partnerami seksualnymi [3].

Pacjenci z kiłą mogą wykazywać objawy związane ze stadiem infekcji. Możliwy jest też przebieg choroby ze stwierdzanymi wyłącznie serologicznymi wskaźnikami zakażenia wykrywalnymi w badaniach laboratoryjnych, ale bez objawów klinicznych (kiła utajona). Jednak u części zakażonych obserwuje się pełnoobjawową chorobę (kiła jawna). O kile wczesnej mówimy, gdy od zakażenia minęło nie więcej niż 2 lata, a o kile późnej – gdy zakażenie trwa dłużej niż 2 lata [4].

Największe ryzyko zakażenia jest w stadium wczesnym. Pomimo, iż uważa się, że najczęściej ulegają zakażeniu dwudziestolatkowie, to w ostatnich latach nie obserwowano tego trendu, zwłaszcza u osób poniżej 25. roku życia [5]. Należy pamiętać, że zakażenia kiłą często mogą być związane z innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Może im także towarzyszyć przyspieszona transmisja HIV [8].

EPIDEMIOLOGIA

Rejestracja zachorowań na kiłę obowiązuje w większości krajów świata. Na rozprzestrzenianie choroby wpływają uwarunkowania ekonomiczne, społeczne, a także obyczajowe. Zapadalność na kiłę po drugiej wojnie światowej była wysoka. W Europie i w Stanach Zjednoczonych rejestrowano wówczas nawet do kilkuset przypadków na 100 tys. osób. Po wprowadzeniu do terapii penicyliny zachorowalność na kiłę uległa znacznemu obniżeniu. W Polsce zachorowania są rejestrowane od 1948 roku. Zapadalność na kiłę wczesną sięgała wówczas 230 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie i stopniowo obniżała się do poziomu 5–7 na 100 tys. mieszkańców rocznie w latach 1991–1993, aby w roku 2020 osiągnąć wartość 1,9 na 100 tys. Największą liczbę zachorowań odnotowano u osób w wieku od 30 do 34 lat (20,7%) oraz u mężczyzn (86,9%). Najczęściej nowe przypadki rejestrowane są wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM) – 42%. Podobną tendencję obserwuje się w innych regionach świata i jest to wynikiem większej mobilności tej populacji oraz szczególnie skłonności do podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych.

W wyniku przeprowadzonej w 1998 roku reorganizacji opieki zdrowotnej w Polsce doszło do znacznego ograniczenia liczby badań serologicznych wykonywanych w kierunku kiły. Nie można więc wykluczyć, że zmniejszenie liczby rejestrowanych zachorowań jest przynajmniej częściowo tego konsekwencją, zwłaszcza że leczenie kiły jest coraz częściej prowadzone w ramach prywatnych praktyk, które zapewniają większą dyskrecję, ponieważ nie zgłaszają rozpoznanych przypadków [6–8].

OBRAZ KLINICZNY

Kiłowe zapalenie wątroby może być wrodzone lub nabyte i jest rozpoznawane u 4–6% chorych z kiłą późną. Far-

makoterapia nie zawsze prowadzi do wyleczenia, szczególnie bezskuteczne jest leczenie postaci ze zmianami bliznowaczącymi. Kiła często prowadzi do poważnych powikłań u chorych z HIV, dlatego uważa się, że kiłowe zapalenie wątroby jest chorobą powiązaną z HIV [8].

Wrodzone kiłowe zapalenie wątroby

Kiła wrodzona jest chorobą przekazywaną przez łożysko od matki na dziecko. Prawdopodobieństwo zachorowania dziecka zależy od stopnia zaawansowania choroby matki. Najgroźniejsza jest kiła wczesna, w której ryzyko zakażenia wynosi 70–100%. Ryzyko maleje w kile utajonej – do 40%, a najniższe jest w kile późnej, gdzie wynosi 10%. Odpowiednio wcześniej podjęte leczenie matki z dużym prawdopodobieństwem zapobiegnie infekcji płodu i powikłaniom kiłowym. Kiła wrodzona wątroby prowadzi do śmierci płodu w łonie matki lub tuż po porodzie z powodu poważnych zmian organicznych w wątrobie i innych narządach. Brak zdolności detoksykacyjnych ze współistniejącą gorączką i bólem prowadzi do bezsenności i kacheksji dziecka. W innych przypadkach śmierć następuje w wyniku marskości, bliznowacenia dróg żółciowych i cholemmi, które narastają wraz z postępem choroby. Przedmiotowo stwierdza się hepatomegalię i splenomegalię oraz żółtaczkę, czemu towarzyszy wzrost aktywności aminotransferaz, zwykle z dominacją asparaginianowej. W badaniu histologicznym tkanek wątroby stwierdza się włóknienie, cholestazę i ogniska hematopoezy pozaszpikowej, a w niektórych przypadkach cechy olbrzymiomórkowego zapalenia wątroby. Objawy kiły wczesnej wrodzonej ujawniają się do 24. miesiąca życia. Pierwsze objawy mogą wystąpić tuż po urodzeniu, ale najczęściej ma to miejsce między 2. a 10. tygodniem życia. Początkowo u dziecka można zaobserwować niedrożność nosa, czasem z deformacją kości wywołaną zalegającą wydzieliną. Następnymi cechami kiły wrodzonej są podniesione kości czołowe i kości szczęki. W przestrzeni chrząstki i kości można zaobserwować różnego rodzaju zmiany zapalne, uszkodzeniu ulegają nasady kości długich [9]. Innymi objawami wczesnego stadium kiły wrodzonej mogą być: limfadenopatia, niedokrwistość, tzw. blizna papugi (powstająca po pęknięciach wokół odbytu i ust), przykurcze kończyn ograniczające ich ruchomość, zmiany skórne na dłoniach i stopach.

Kiła wrodzona późna rozwija się, jeśli nie zostanie podjęte leczenie w pierwszych 2 latach życia dziec-

ka. Początkowo nie daje niepokojących objawów, ale z czasem można ją rozpoznać ze względu na:

- zajęcie nerwu słuchowego prowadzące do głuchoty, co początkowo objawia się szumami i zawrotami głowy,
- objawy ze strony układu nerwowego i krążenia,
- deformacje i uszkodzenia zębów,
- ból oka, łzawienie, światłowstręt i ślepotę jako objaw śródmiąższowego zapalenia rogówki,
- wysiękowe zapalenie stawów, szczególnie kolanowych.

W tym stadium choroby mogą ujawnić się także cechy uszkodzenia wątroby wyrażone żółtaczką i wzrostem aktywności aminotransferaz.

U chorego niemowlęcia można zdiagnozować kiłę wrodzoną jedynie poprzez potwierdzenie obecności krętka w próbkach łożyska lub w innych materiałach pobranych z autopsji. Zaburzenia funkcji wątroby często nasilają się wraz z leczeniem kiły u niemowląt, na co wskazuje seryjne oznaczenia enzymów i utrzymująca się dysfunkcja wątroby u części chorych [8-13].

Nabyte kiłowe zapalenie wątroby

Kiła jest chorobą ogólnoustrojową prezentującą zróżnicowane spektrum objawów, które zależą od zajętych narządów i zaawansowania zakażenia. Uszkodzenie wątroby w kiłę nabytej jest stosunkowo rzadkie [17,20-23]. Kiłę nabytą dzielimy – ze względu na czas jej trwania – na wczesną i późną. O kiłę wczesną mówimy, gdy zakażenie trwa do 2 lat, a o kiłę późną, gdy infekcja trwa dłużej niż 2 lata.

Kiła nabyta wczesna

Dysfunkcja wątroby wywołana krętkiem błędym przebiega zazwyczaj bezżółtaczkowo, ale ze wzrostem aktywności aminotransferaz. Niestety, diagnostyka różnicowa chorób wątroby rzadko uwzględnia *Treponema pallidum* jako czynnik etiologiczny uszkodzenia hepatocytów. Częstość występowania kiłowego zapalenia wątroby jest nieznana, a badania w tym kierunku są bardzo rzadko wykonywane u chorych z mięszszowym uszkodzeniem wątroby.

Objawami początkowymi kiłowego zapalenia wątroby mogą być:

- złe samopoczucie, uczucie ciężkości i ból w prawym podżebrzu, gorączka z dreszczami, nudności, wymioty, anoreksja, świąd,

- hepatomegalia (4–5 cm) z możliwą bolesnością palpacyjną,
- żółtaczka tylko jako wynik niedrożności dróg żółciowych,
- podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, a także gamma-glutamylotranspeptydazy i w szczególności fosfatazy zasadowej.

O rozpoznaniu decydują wyniki badań serologicznych w kierunku kiły, ale konieczne jest wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia wątroby i chorób dróg żółciowych. Zastosowanie leczenia etiotropowego przynosi szybkie ustąpienie objawów klinicznych i nieprawidłowości laboratoryjnych.

W późniejszym stadium choroby zgłaszają zwykle ból w prawym podżebrzu i nadbrzuszu, który ma charakter skurczowy. Ból występuje już na początku choroby, ale często utrzymuje się przez cały czas jej trwania. Ciepłota ciała jest prawidłowa lub podnosi się do ponad 38°C, a krzywa gorączkowa jest nieregularna. Wzrost ciepłoty ciała często łączy się z dreszczami i zwykle wiąże się z nasileniem zmian zapalnych wątroby. Żółtaczka występuje rzadko i zazwyczaj jest związana z niedrożnością mechaniczną dróg żółciowych. W przypadku progresji nieleczonej choroby w związku z rozwojem marskości ujawnia się nadciśnienie wrotne i wodobrzusze. Obraz morfologiczny krwi jest nieznacznie zmieniony, tylko w ciężkich przypadkach można zaobserwować niedokrwistość i umiarkowaną leukopenię.

Kiłowe zapalenie wątroby należy różnicować z zapaleniem wątroby o innej etiologii, kamicą żółciową, chorobami nowotworowymi w obrębie jamy brzusznej, malarią, marskością wątroby i innymi chorobami wątroby. Częstym zjawiskiem u zakażonych krętkiem błędym jest koinfekcja HIV, HBV (*hepatitis B virus*) lub HCV (*hepatitis C virus*) – zwłaszcza gdy dotyczy MSM. Należy więc pamiętać, że w przypadku koinfekcji, kliniczne i laboratoryjne cechy uszkodzenia wątroby mogą mieć złożone podłoże, co utrudnia postępowanie diagnostyczne [14-20].

Kiła nabyta późna

Większość pacjentów przechodzi zakażenie bezobjawowo i choroba ujawnia się dopiero w stadium późnym, gdy zmiany są utrwalone. W kiłowym nabytym późnym zapaleniu wątroby, zmiany histologiczne wynikają z krwiopochodnego wtargnięcia krętka do wą-

troby i mogą ujawniać się dopiero po wielu latach od początku infekcji. Ogniska zapalne o różnej wielkości występują zwykle w obwodowych częściach wątroby. Lokalizacja zmian może wpływać na ukrwienie wątroby i wydzielanie żółci. W centralnych obszarach tych ognisk często stwierdza się zmiany martwicze, które ulegają rozpadowi, a w ich miejscu dochodzi do bliznowacenia związanego z nasilonym włóknieniem. Kiła późna rozwija się w zaledwie 10% przypadków nieleczonej kiły wczesnej. Przy czym w każdym przypadku o przedłużonym przebiegu dochodzi do przebudowy marskiej wątroby.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach częstość zachorowań na kiłę w Polsce wynosi rocznie około 1,9 zakażeń na 100 tys. mieszkańców, z czego większość przypadków jest rejestrowana w środowisku MSM. W porównaniu z innymi chorobami zakaźnymi i przenoszonymi drogą płciową jest to stosunkowo nieduża liczba. Jednak biorąc pod uwagę ruchy migracyjne i turystyczne, nie można wykluczyć zmiany tej sytuacji.

Współcześnie zachorowania na kiłę wrodzoną są rzadkością, przede wszystkim za sprawą badań przesiewowych u kobiet w ciąży. Jednak należy pamiętać, że krętki blady są ciągle obecne w środowisku człowieka i podobnie do innych chorób zakaźnych, które ostatnio przypominały nam o sobie (koronawirus, ospa mała, wirus zapalenia wątroby typu A [*hepatitis A virus* – HAV]), kiła może nas zaskoczyć.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Huang J, Lin S, Wan B, Zhu AY. Systematic Literature Review of Syphilis Hepatitis in Adults. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6(3): 306–309.
- United States Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/tables/19.htm>.
- Kiła (A51-A53). Liczba zachorowań wg wieku, płci i środowiska. W: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Warszawa 2016.
- European Union.: European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>.
- Countries of the World Health Organization European Region, 2015 Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/>.
- WHO: Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018 <https://www.who.int/publications/item/9789241565691>.
- Barbaric J, Kuchukhidze G, Seguy N i wsp. Surveillance and epidemiology of syphilis, gonorrhoea and chlamydia in the non-European Union to 2020 – Euro Surveill. 2022; 27(8): 2100197.
- Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination *Lancet Infect Dis* 2004; 4(7): 456–466.
- Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. [Updated 2022 Oct 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Lopez A, Purewal R. Congenital Syphilis: an Update *Pediatric Infectious Disease (M Mitchell and F Zhu, Section Editors), Prenat Diagn* 2020; 40(13): 1703–1714.
- Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses' Role in Early Identification and Treatment *Adv Neonatal Care* 2018; 18(6): 438–445.
- Arnold SR, Ford-Jones EL. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 2000; 5(8): 463–469.
- WHO Mother-to-child transmission of syphilis <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/stis/prevention/mother-to-child-transmission-of-syphilis>
- Workowski KA, Bachmann LH, Chang PA, i wsp. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70 (4): 1–187.
- da Costa ABA, Fornazari B, i wsp. Fulminant hepatitis in a patient with secondary syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2018, 29 (13): 1348–1350.
- Coester CH, Bienzle U, Hoffmann HG et al. Syphilis, hepatitis A and hepatitis B seromarkers in homosexual men. *Klin Wochenschr* 1984; 62 (17), 810–813.
- Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, Roberts AD, i wsp. Simon Syphilitic Hepatitis in HIV-Infected Patients: A Report of 7 Cases and Review of the Literature *Clin Infect Dis* 2004; 39(10): e100–105.
- Qin Q, Tang W, Ge L, i wsp. Changing trend of HIV, Syphilis and Hepatitis C among Men Who Have Sex with Men in China. *Sci Rep* 2016; 6: 31081.
- Fehér J, Somogyi T, Timmer M, i wsp. Early syphilitic hepatitis *Lancet* 1975; 306 (7941): 896–899.
- Hussain N, Igbinedion SO, Diaz R, i wsp. Liver cholestasis secondary to syphilis in an immunocompetent patient. *Case Reports in Hepatology* 2018: 8645068.
- Syphilis & MSM (Men Who Have Sex With Men) – CDC Fact Sheet, <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-msm-syphilis.htm>.
- Leroy E. Parkins Syphilitic Hepatitis with Jaundice — Report of a Case. *N Engl J Med* 1939; 220: 106–108.
- Murphy CJ, Bhatt A, Chen W, i wsp. Syphilitic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(12): 920.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia bąblowicy jednojamowej – obecny stan wiedzy

Clinical aspects of diagnosis and treatment of cystic echinococcosis – the current state of knowledge

Natalia Kulawiak^{1,2}, Małgorzata Sulima^{1,2},
Marta Gesing^{2,3}, Anna Roszko-Wysokińska²,
Katarzyna Sikorska^{1,2,4}

¹ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni

³ Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Natalia Kulawiak, e-mail: wasielak@me.com

STRESZCZENIE

Bąblowica jest chorobą odzwierzęcą wywołaną przez formy larwalne tasiemców z rodzaju *Echinococcus*. U ludzi bąblowicę wywołują najczęściej dwa gatunki tasiemców: bardziej rozpowszechniony *Echinococcus granulosus* będący przyczyną bąblowicy jednojamowej oraz *Echinococcus multilocularis*. Inwazja *E. granulosus* przebiega zwykle z wytworzeniem pojedynczej torbieli, która lokalizuje się w prawym płacie wątroby. Istnieją liczne, choć rzadko spotykane, lokalizacje pozawątrobowe: zmiany umiejscowione w płucu, mózgu, śledzionie, nerkach, kościach czy narządzie wzroku. Torbiele bąblowcowe mogą pozostać przez kilkanaście lat asymptomatyczne. Pacjenci z objawami torbieli wątroby najczęściej skarżą się na dyskomfort w jamie brzusznej. Rozpoznanie bąblowicy opiera się na zebraniu dokładnego wywiadu epidemiologicznego, wykonaniu badań serologicznych oraz badań obrazowych. Postępowanie w przypadku potwierdzenia bąblowicy jednojamowej wątroby zależy w dużej mierze od etapu rozwoju torbieli i może obejmować zarówno obserwację pacjenta, jak i leczenie farmakologiczne lub zabiegowe.

SŁOWA KLUCZOWE: *Echinococcus granulosus*, echinokokoza, torbiele wątroby, tasiemiec

SUMMARY

Echinococcosis is a zoonotic disease caused by the larval forms of tapeworms of the genus *Echinococcus*. Echinococcosis in humans is most often caused by two species of tapeworms: the more common *Echinococcus granulosus* – causing cystic echinococcosis, and *Echinococcus multilocularis*. *E. granulosus* infection usually results in a single cyst, which is typically located in the right lobe of the liver. There are numerous, though rare, extrahepatic locations: lesions located in the lung, brain, spleen, kidneys, bones or eyeballs. Echinococcal cysts may remain asymptomatic for several years. Symptomatic patients with liver cysts most often complain of abdominal discomfort. The diagnosis of echinococcosis is based on clinical findings, imaging (ultrasonography, CT, MRI) and serology. Treatment options depends largely on the stage of cyst development and may include either observation of the patient, pharmacological or surgical treatment.

KEY WORDS: *Echinococcus granulosus*, echinococcosis, liver cysts, tapeworm

EPIDEMIOLOGIA

Bąblowica to odzwierzęca choroba wywoływana przez formy larwalne tasiemców z rodzaju *Echinococcus* (EC). U ludzi bąblowicę wywołują najczęściej dwa gatunki tasiemców: *Echinococcus granulosus* będący przyczyną bąblowicy jednojamowej (echinokokozja, *cystic echinococcosis* [CE]) oraz *Echinococcus multilocularis* – wywołujący bąblowicę wielojamową (alweokokozja, *alveolar echinococcosis* [AE]) [1]. Zwierzęta psowate (psy, lisy, jenoty) są żywicielami ostatecznymi tasiemców. Żywiciele pośredni to wiele gatunków zwierząt – najczęściej, owce, świny, kozy (w przypadku CE) oraz gryzonie (EC). W grupie żywicieli pośrednich może się znaleźć także człowiek, który przypadkowo zaraża się przez spożycie żywności lub wody skażonej jajami tasiemca [2].

Bąblowica jednojamowa jest rozpowszechniona na całym świecie [2-5]. Na obszarach endemiczności roczna częstość występowania CE waha się od <1 do 200 na 100 000 mieszkańców, podczas gdy dla AE parametr ten waha się od 0,03 do 1,2 na 100 000 mieszkańców [6]. CE pozostaje chorobą wysoce endemiczną w regionach Ameryki Południowej, Europy Środkowo-Wschodniej, basenu Morza Śródziemnego, Bliższego i Środkowego Wschodu, Afryki Wschodniej, Azji Środkowej, Chin i Rosji. Rozmieszczenie przypadków AE u ludzi jest bardziej ograniczone, dotyczy półkuli północnej – Europy, centralnej i północnej Azji, Ameryki Południowej. W Polsce od 2010 do 2022 roku rozpoznano 569 przypadków bąblowicy [7], głównie w rejonie północno-wschodnim, na obszarze województwa warmińsko-mazurskiego.

OBRAZ KLINICZNY

Objawy kliniczne i przebieg choroby są różne w zależności od gatunku *Echinococcus* [6]. Inwazja *E. granulosus* najczęściej przebiega z wytworzeniem pojedynczej torbieli, która zwykle umiejscawia się w prawym płacie wątroby. *E. multilocularis* nie tworzy torbieli lecz rozwija się w formie nacieku w wątrobie pod postacią kilkumilimetrowych ognisk osiagających wielkość do 15–20 cm, czasami z martwicą centralną. Postacie pozawątrobowe powstają wskutek nacieku na sąsiadujące narządy lub poprzez tworzenie odległych przerzutów. Pierwotne lokalizacje pozawątrobowe *E. multilocularis* są rzadkie [8].

Człowiek jest przypadkowym żywicielem pośrednim w cyklu rozwojowym pasożyta będącego przyczyną

bąblowicy jednojamowej. W jelicie cienkim wylęga się onkosfera, która poprzez ścianę jelita dociera do naczyń krążenia wrotnego i rozwija się typowo w wątrobie [9]. Objawy CE są związane z uszkodzeniem lub dysfunkcją narządów docelowych, przede wszystkim wątroby (68,8–80%) i płuc (10–22,4%). Rzadko spotykane lokalizacje dotyczą śledziony (0,9–8%), mózgu (0,4–1%), nerek (0,4–3,7%), kości (0,2–3%), narządu wzroku (1–2%), mięśnia sercowego (0,02–1,1%), tkanki podskórnej (1,6%) [9,10].

Z powodu swojego powolnego wzrostu torbiele bąblowcowe mogą być przez długi czas (10–15 lat) asymptomatyczne. Ponad połowa z nich nie zmienia wielkości w ciągu 10 lat [11]. Małe torbiele mogą zostać wykryte przypadkowo, przy wykonywaniu badań obrazowych, najczęściej ultrasonograficznych (USG). Pacjenci z objawowymi torbielami wątroby najczęściej skarżą się na dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, uczucie pełności w nadbrzuszu. Pojawienie się pierwszych objawów może wynikać z powikłań, które pozostają w zależności od umiejscowienia zmian. Torbiele mogą powodować kompresję lub uszkodzenie dróg żółciowych, żył wątrobowych, żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej. Do szczególnie ciężkich powikłań należy pęknięcie torbieli, w tym pęknięcie z penetracją do dróg żółciowych, przewodu pokarmowego, jamy otrzewnej, drzewa oskrzelowego, jamy opłucnej, śródpiersia – w wyniku którego może dojść do rozsiewu pasożyta. Mogą się także pojawiać wtórne infekcje bakteryjne w obrębie torbieli, anafilaksja lub (dość często) ucisk na sąsiadujące narządy. Klinicznym objawem pęknięcia torbieli bąblowcowej może być żółtaczka. Rzadko w tej postaci bąblowicy rozwija się nadciśnienie wrotne czy zakrzepica żylna.

Powikłania mogą mieć przebieg szczególnie burzliwy nie tylko wynikający z ich natury, ale również ze względu na lokalizację zmian (serce, gałka oczna, mózg). Zmiany bąblowcowe zajmujące mięsień sercowy najczęściej lokalizują się na wolnej ścianie lewej komory (50–77%). W 90% przypadków są bezobjawowe, ale opisywano przypadki niewydolności serca, tamponady, zatorowości płucnej, udaru, bloków przedsionkowo-komorowych, napadowej tachykardii nadkomorowej, niedomykalności mitralnej, choroby niedokrwiennej, anafilaksji i śmierci [12].

Do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) szczególnie często dochodzi u dzieci. Torbiele te są zwykle pojedyncze, jednokomorowe, i zlokalizowane w okolicy spływu tętnicy środkowej mózgu, ale można je znaleźć również podnamiotowo. Zają-

te są głównie płaty ciemieniowe, a następnie czołowy i skroniowy. Objawy zależą od wielkości i umiejscowienia zmiany, i przede wszystkim mają związek z rosnącym ciśnieniem śródczaszkowym. Mogą się pojawiać: ból głowy, nudności i wymioty, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, objawy ogniskowe deficytów neurologicznych. Występowanie drgawek opisywano nawet u 36% pacjentów z bąblowicą OUN [13].

Zajęcie płuc najczęściej stwierdza się przypadkowo, podczas badania radiologicznego klatki piersiowej wykonywanego z innych powodów niż podejrzenie choroby pasożytniczej, na przykład po przebytej infekcji (ok. 50%) [14]. Ciekawą, choć niezwykle rzadką, lokalizacją zmian pozawątrobowych jest skóra i tkanka podskórna – w takich przypadkach może dojść do wytworzenia przetoki [10].

Bez względu na to, w jakim narządzie dojdzie do pęknięcia torbieli, może to spowodować wstrząs anafilaktyczny.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie CE opiera się na zebraniu dokładnego wywiadu epidemiologicznego, w tym informacji o historii narażenia (m.in. region zamieszkania, wykonywana praca) lub migracji z obszarów endemicznych, wykonaniu badań serologicznych oraz badań obrazowych [1]. Aktywność aminotransferaz najczęściej pozostaje w normie. Wzrost stężenia immunoglobuliny E oraz eozynofilię obserwuje się najczęściej w przypadku pęknięcia/wycieku z torbieli. Testy serologiczne służące do detekcji przeciwciał przeciw *Echinococcus* są powszechnie używane w diagnostyce. W pierwszej kolejności wykonuje się testy immunoenzymatyczne (ELISA). Po uzyskaniu wyniku pozytywnego należy wykonać test potwierdzający metodą Immunoblot. Trzeba pamiętać, że u części pacjentów z bąblowicą odpowiedź immunologiczna nie ma typowej dynamiki – zależy to od różnych czynników, w tym od żywotności torbieli. Ponadto nie ma korelacji między wynikami badań serologicznych a wielkością torbieli. W większości przypadków torbiele wątroby wywołują odpowiedź serologiczną częściej niż torbiele płuc – w około 85–98% przypadków torbieli wątroby i 50–60% torbieli płuc uzyskuje się dodatnie wyniki badania serologicznego [8]. Wyniki fałszywie dodatnie obserwuje się w przypadku innych chorób pasożytniczych, nowotworów czy marskości wątroby.

Badania obrazowe odgrywają zasadniczą rolę w rozpoznaniu i monitorowaniu skuteczności leczenia

CE. Służą ocenie zmian pod względem ich liczby, wielkości, lokalizacji oraz morfologii – z uwzględnieniem komponenty płynowej, litej oraz obecności zwapnień. Pomocne są w ocenie takich powikłań jak, pęknięcie torbieli pasożytniczej, nacisk na sąsiadujące narządy czy drogi żółciowe. W większości przypadków CE prezentuje się jako pojedyncza zmiana o typie torbieli, zlokalizowana w wątrobie. W części przypadków widoczne są mnogie zmiany w wątrobie, w różnych stadiach zaawansowania, lub zmiany pozawątrobowe. Powiększanie się wymiarów torbieli i zmiana jej morfologii, wynikająca z naturalnego przebiegu choroby pasożytniczej, zwykle jest procesem długotrwałym. Objawy kliniczne wymuszające wykonanie badań obrazowych zwykle pojawiają się w przypadku dużych zmian (powyżej 10 cm) lub przy wystąpieniu powikłań (np. pęknięcia torbieli czy jej nadkażenia). Obrazowanie jamy brzusznej techniką USG jest metodą z wyboru w rozpoznaniu CE. Co więcej, na podstawie obrazu USG możliwa jest klasyfikacja zmian pod względem potencjalnej aktywności pasożytniczej i ustalenie właściwego postępowania leczniczego. Grupa Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia zajmująca się problematyką bąblowicy – World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) – opracowała ultrasonograficzną klasyfikację zmian w wątrobie w przebiegu CE [15]. Zgodnie z tą klasyfikacją zmiany torbielowate niespełniające cech torbieli pasożytniczej, wymagające dalszej obserwacji, kwalifikowane są jako:

- tzw. torbiele nieokreślone (*cystic lesion* – CL),
- zmiany o typie CE1 odpowiadające otorebkowanej zmianie płynowej z widocznym tzw. objawem podwójnej ściany, czyli wyróżniającą się wewnętrzną warstwą rozrodczą i zewnętrzną warstwą laminarną,
- zmiany CE2, w przypadku których w świetle torbieli widoczne są torbiele potomne zawierające protoskoleksy, uznane za zmiany aktywne,
- zmiany o typie CE4, cechujące się litą komponentą,
- torbiele CE5, w obrębie których dodatkowo widoczne są zwapnienia – to zmiany zakwalifikowane jako nieaktywne, które w większości przypadków nie wymagają leczenia przeciw pasożytniczego.

Niewymienione dotąd typy zmian to cysty: CE3a o charakterystycznym obrazie falującej endocysty w świetle torbieli (tzw. obraz lilii wodnej) oraz CE3b, w których komponenta płynowa stopniowo zastępowana jest echogeniczną treścią (tzw. solidifikacja zmiany będąca wyrazem zmian degeneracyjnych), odpowiadają etapowi przejściowemu.

W oparciu o powyższą kwalifikację podejmuje się decyzje dotyczące leczenia. USG wykorzystywana jest również w leczeniu zabiegowym, opartym na procedurze *percutaneous aspiration injection of a scolecidal solution and reaspiration* (PAIR), oraz w badaniach przesiewowych w terenie. Badanie metodą tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MRI) znalazły zastosowanie przy ocenie zmian dużych, położonych pozawątrobowo, przed planowanym leczeniem operacyjnym czy przy podejrzeniu nawrotu choroby pasożytniczej. MRI jest doskonałym narzędziem służącym do oceny charakteru treści torbieli [15] – szczególnie komponenty płynowej – przy podejrzeniu powikłań, takich jak, pęknięcie torbieli czy wytworzenie przetoki między torbielą a drogami żółciowymi. Z kolei tomografia komputerowa (TK) jest stosowana z wyboru do oceny zwapnień. Należy pamiętać, że zwapnienia w obrębie ściany torbieli mogą występować we wszystkich stadiach jej rozwoju i nie stanowią cechy zmian nieaktywnych (o typie CE4 i CE5) [16], chociaż rzeczywiście ich liczba zwiększa się zwykle wraz z postępującym procesem degeneracji. O tym, czy torbiel pasożytnicza zostanie zakwalifikowana jako aktywna czy nieaktywna, decyduje zatem całościowy obraz zmiany.

Diagnostyka możliwych, choć rzadkich, zmian w obrębie mięśnia sercowego opiera się na badaniu echokardiograficznym (ECHO). W bąblowicy oka, która może się manifestować zaburzeniami widzenia (ze ślepotą włącznie), w diagnostyce torbieli stosuje się ultrasonografię oraz rezonans magnetyczny.

LECZENIE

Postępowanie w przypadku potwierdzenia jednojamowej bąblowicy wątroby zależy w dużej mierze od etapu rozwoju torbieli [8]. W przypadku zmian nieaktywnych (typy torbieli CE4 oraz CE5) właściwe wydaje się podejście „obserwuj i czekaj” oparte na długoterminowej obserwacji za pomocą USG. Nieaktywne lub zwapniałe, bezobjawowe torbiele nie wymagają leczenia. Leki z grupy benzomidazoli (BMZ) stosuje się w przypadku torbieli aktywnych. Lekiem z wyboru jest obecnie albendazol stosowany w dawce 10–15 mg/kg mc./d. Standardowa dawka u osoby dorosłej wynosi zwykle 400 mg dwa razy dziennie. Aby zwiększyć biodostępność leku, należy go przyjmować wraz z posiłkiem bogatym w tłuszcz. Nie określono dokładnie długości leczenia, zazwyczaj trwa ono

1–3 miesiące, ale w zależności od przebiegu klinicznego może zostać wydłużony do 6 miesięcy. W trakcie leczenia obowiązuje kontrola aktywności aminotransferaz (ze względu na potencjalnie hepatotoksyczne działanie leku) oraz morfologii krwi obwodowej (uszkodzenie szpiku). Opisywano także przypadki występowania łysienia plackowatego w trakcie stosowania leku. Odrębnym problemem dla wielu pacjentów jest wysoka cena leku, ponieważ obecnie nie jest on w Polsce refundowany. W przypadku niedostępności albendazolu lub jego nietolerancji alternatywnie w leczeniu bąblowicy jednojamowej może być stosowany mebendazol (w dawce 40–50 mg/kg mc./d). Leczenie BMZ jest przeciwwskazane w przypadku torbieli podatnych na pęknięcie oraz we wczesnym okresie ciąży.

Leczenie chirurgiczne CE jest wskazane jedynie w przypadku skomplikowanych torbieli w stadium CE2–CE3b, torbieli umiejscowionych powierzchownie, które mogą ulec pęknięciu w wyniku urazu lub spontanicznie, torbieli komunikujących się z drogami żółciowymi lub takich, które wywierają ucisk na sąsiednie narządy. Zabieg operacyjny może stanowić radykalną formę leczenia. Niestety, opisywano przypadki wznowy choroby mimo interwencji zabiegowej. Okołooperacyjnie należy stosować leki przeciwpasożytnicze: co najmniej 4 dni przez zabiegiem oraz miesiąc (albendazol) lub trzy miesiące (mebendazol) po operacji [17]. Procedura PAIR (nakłucie, aspiracja, wstrzyknięcie, reaspiracja) jest mniej inwazyjną metodą stosowaną w leczeniu osób z CE. Wskazania do zabiegu obejmują zmiany nieoperacyjne, w przypadku nawrotu po zabiegu operacyjnym lub w razie braku odpowiedzi na leczenie. Najlepsze wyniki osiąga się w przypadku dużych torbieli (>5 cm) o typie CE1 i CE3a. W trakcie zabiegu po nakłuciu torbieli i aspiracji jej treści wprowadza się do niej 20% roztwór NaCl lub 95% etanol oraz ponownie aspiruje zawartość po 10–15 min. Opisaną metodę powinno się zawsze stosować łącznie z leczeniem farmakologicznym. Jest ona natomiast przeciwwskazana w przypadku torbieli CE2, CE3b, CE4 oraz CE5. Zastosowanie PAIR może się wiązać z ryzykiem rozsiewu pasożyta, wytworzenia przetok żółciowych lub wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.

Rokowanie w przypadkach CE jest zwykle dobre, pod warunkiem podjęcia właściwego leczenia. Niepewne rokowanie dotyczy sytuacji klinicznej, gdy torbiele rozwijają się w miejscach trudnych dla leczenia zabiegowego (np. w obrębie serca). W przypadku zajęcia mięśnia sercowego konieczne jest agresywne postępowanie terapeutyczne w postaci radykalnego

wycięcia zmian chorobowych przy zastosowaniu krążenia pozaustrojowego oraz leczenie farmakologiczne przy użyciu albendazolu. Leczeniem z wyboru bąblowicy OUN jest całkowita resekcja zmiany połączona z farmakoterapią albendazolem. Leczenie bąblowicy jednojamowej OUN wiąże się z wysokim odsetkiem powikłań. Opisywano dość częste przypadki pęknięcia torbieli (nawet 36% przypadków) oraz wysoki odsetek zgonów w okresie pooperacyjnym.

Jeśli wielkość i lokalizacja zmian pozwala, to leczeniem z wyboru bąblowicy w lokalizacji płucnej jest radykalna operacja. Przed nawrotem choroby zabezpiecza śródoperacyjne stosowanie soli hipertonicznej. Podejrzewając wznowę CE nie należy się opierać na wynikach badań serologicznych krwi, gdyż wyniki dodatnie utrzymują się nawet wiele lat po skutecznym leczeniu.

PROFILAKTYKA

Edukacja dotycząca przede wszystkim epidemiologii i dróg rozprzestrzeniania się tej inwazji pasożytniczej oraz obrazu klinicznego choroby są szczególnie ważne na obszarach endemicznych, w Polsce przede wszystkim w regionie północno-wschodnim czyli w województwach warmińsko-mazurskim i podlaskim [7], a także w sytuacji zawodowego narażenia na zarażenie. Masowe przesiewowe badania ultrasonograficzne jamy brzusznej, rozszerzone ewentualnie o badania przesiewowe serologiczne mogłyby zostać wykorzystane do monitorowania ekspansji choroby na obszarach endemicznych.

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie CE, wybór właściwego leczenia oraz czas jego zakończenia pozostają w wielu przypadkach problematyczne. Pacjenci z CE wymagają opieki wielodyscyplinarnego, doświadczanego zespołu, w oparciu o najbardziej aktualne zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne. Pomocna jest również wymiana doświadczeń pomiędzy ośrodkami zajmującymi się problematyką bąblowicy jednojamowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 2012. 344:e3866. doi: 10.1136/bmj.e3866.
- Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Apr; 32(2): e00075-18. doi: 0.1128/CMR.00075-18.
- Craig PS, Larrieu E. Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863-2002. *Adv Parasitol* 2006. 61:443-508.
- Craig PS, McManus DP, Lightowler MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, Gilman RH, Gonzalez AE, Lorca M, Naquira C, Nieto A, Schantz PM. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007. 7:385-394.
- Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O i wsp. The Echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol* 2017; 96:259-369.
- Schweiger A, Ammann RW, Candinas D, Clavien PA, Eckert J, Gottstein B, Halkic N, Muellhaupt B, Prinz BM, Reichen J, Tarr PE, Torgerson PR, Deplazes P. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2007. 13:878-882.
- Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce (pzh.gov.pl).
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IW-GE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114,1:1-16.
- Salamone G., Licari L., Randisi B., Falco N., Tutino R., Vaglica A., Gullo R., Porello C., Cocorullo G., Gulotta G. „Uncommon localizations of hydatid cyst. Review of literature” *G Chir* 2016, 37(4): 80-185.
- Akbulut S. Parietal complication of the hydatid disease. Comprehensive literature review. *Medicine* 2018, 97(21):p e10671.
- Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999, 30:228-231.
- Firouzi A, Neshati Pir Borj M, Alizadeh Ghavidel A. Cardiac hydatid cyst: A rare presentation of echinococcal infection. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(1):75-77.
- Kantzanou M, Karalexi MA, Vassalos CM, Kostare G, Vrioni G, Tsakris A. Germs. Central nervous system cystic echinococcosis: a systemic review” *GERMS*. 2022;12(2):283-291.
- Santivanez S, Garcia HH. Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):257-61.
- Stojkovic M, Rosenberger K, Kauczor HU, Junghans T, Hosch W. Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound? *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1880. doi: 10.1371/journal.pntd.0001880. Epub 2012 Oct 25.
- Conchedda M, Caddori A, Caredda A, Capra S, Bortoletti G. Degree of calcification and cyst activity in hepatic cystic echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2018 Jun;182:135-143. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.02.027. Epub 2018 Feb 24.
- Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis, PMID: 8789923.

PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY. MARSKOŚĆ WĄTROBY

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby – charakterystyka pato-kliniczna i diagnostyka histopatologiczna w świetle aktualnych poglądów

Autoimmune hepatitis – patho-clinical characteristics and histopathological diagnosis in the light of current views

Ewa Iżycka-Świeszewska^{1,2}, Natalia Walkusz¹,
Piotr Zieliński³, Katarzyna Sikorska³

¹ Zakład Patomorfologii, Copernicus PL, Gdańsk

² Zakład Patologii i Neuropatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Natalia Walkusz, e-mail: nwalkusz@copernicus.gda.pl

STRESZCZENIE

Rozpoznanie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) opiera się na kryteriach klinicznych i wyniku badania histopatologicznego. Interpretacja obrazu biopsji wątroby w przypadku podejrzenia AIH wymaga ścisłej korelacji z danymi klinicznymi i komunikacji pomiędzy hepatologiem a patomorfologiem. Wytyczne i kryteria diagnostyczne ulegają modyfikacjom, a ostatnie rekomendacje międzynarodowej grupy ekspertów hepatopatologii opublikowano w 2022 roku. Stosowanie aktualnych kryteriów diagnostycznych umożliwia obiektywizację oceny morfologicznej i podniesienie poziomu rozpoznawalności autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby i zmian z nim powiązanych. W artykule przedstawiono charakterystykę pato-kliniczną AIH i podstawy diagnostyki histopatologicznej w świetle najczęściej stosowanych i aktualnych wytycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, badanie histopatologiczne, kryteria

SUMMARY

The diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) is based on the clinical criteria and histopathological diagnosis. Interpretation of lesion in liver biopsy in case of AIH suspicion, needs correlation with clinical data and communication between hepatologist and pathologist. The recommendations and diagnostic criteria are evolving and undergo modifications, and the latest outlines of international group of experts in hepatopathology have been published in 2022. The employment of current diagnostic criteria enables the objectivity in morphological assessment and increase in recognition level of AIH, as well as coexisting changes. This review article presents patho-clinical characteristics of AIH and basics of histological approach in light of most commonly used and current guidelines.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, histopathological examination, criteria

WPROWADZENIE

Autoimmunizacyjne (autoimmunologiczne) zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) to przewlekły, postępujący proces zapalny tkanki wątrobowej, o nieustalonej etiologii, charakteryzujący się hipergamma-

globulinemią poliklonalną i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych [1,2]. Patogeneza AIH wynika z interakcji pomiędzy predyspozycją genetyczną, czynnikami środowiskowymi i zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej [2,3]. Szacowana częstość występowania AIH w Europie wynosi 15–25/100 000

mieszkańców. Choroba występuje w każdym wieku, od wczesnego dzieciństwa do późnej starości, wśród wszystkich grup etnicznych, ze znaczną przewagą kobiet (K:M 3–4:1), ze szczytami zachorowań: około 20. roku życia oraz między 4. a 6. dekadą życia. AIH wykazuje heterogenność pod względem klinicznym i patologicznym, stąd zastosowanie znalazły skale diagnostyczne ulegające aktualizacjom na przestrzeni lat [1,3]. Badanie histopatologiczne biopsji wątroby jest konieczne dla uzyskania rozpoznania (w kontekście kompleksowych danych klinicznych i serologicznych). Leczenie opiera się na terapii immunosupresyjnej kontynuowanej przez dłuższy czas (u części chorych dożywotnio) [2,4].

OBRAZ KLINICZNY

W obrazie klinicznym AIH nie ma typowych objawów lub grupy objawów, które można stwierdzić w badaniu fizykalnym. Przebieg choroby, zazwyczaj przewlekły, może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy, stąd część pacjentów jest diagnozowanych w fazie marskości wątroby [2,4]. U większości chorych z AIH występuje szereg nieswoistych długotrwałych dolegliwości, wśród których najczęstsze są zmęczenie (85% chorych), osłabienie, bóle brzucha, utrata masy ciała, nudności, świąd, brak apetytu, bóle wielostawowe dotyczące głównie małych stawów. Może wystąpić różnie nasilona żółtaczka, objawy endokrynopatii (np. brak miesiączki). U części chorych AIH przebiega klinicznie jako ostre uszkodzenie wątroby lub zaostrzenie przewlekłej (często asymptomatycznej) choroby wątroby [5,6]. Choroba może się też manifestować ostrą, rzadko piorunującą, niewydolnością wątroby. U ¼ pacjentów nie stwierdza się żadnych odchyśleń w badaniu przedmiotowym pomimo występowania istotnej aktywności zapalnej w badaniu histologicznym biopsji wątroby. U dzieci i młodzieży przebieg jest bardziej agresywny niż u dorosłych i AIH bywa diagnozowane w fazie ostrej. Typowo aktywność choroby przewlekłej faluje z okresami zaostrzeń i wyciszeń, a rzadziej jest stała. U chorych nieleczonych w ponad 80% przypadków dochodzi do rozwoju zdekompenzowanej marskości wątroby [2].

W Europie AIH odpowiada za 2–3% wskazań do przeszczepienia wątroby. Ten typ zapalenia może współwystępować z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi takimi jak: choroba Hashimoto, cukrzyca typu 1, choroba Gravesa-Basedowa, choroby zapal-

ne jelit (*inflammatory bowel diseases* – IBD), celiakia, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i inne kolagenozy [2,4,7].

Niezależnie od obecności i nasilenia objawów klinicznych w przebiegu AIH, w badaniach laboratoryjnych stwierdza się w przebiegu AIH podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (różnego stopnia), z przewagą aktywności ALAT (wskaźnik De Ritisa <1). Wartości te mogą się utrzymywać przez dłuższy czas nieznacznie powyżej górnej granicy normy, natomiast w przypadku przebiegu ostrego AIH wartości aktywności ALAT i ASPAT mogą osiągać >10-krotność górnej granicy wartości prawidłowych. Poziomy enzymów cholestatycznych mogą pozostawać w granicach normy lub być nieznacznie podwyższone. W przypadku zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej (fosfataza alkaliczna – FALK) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) należy uwzględnić możliwość współistnienia innych chorób dróg żółciowych/zespołów nakładania. U 85% chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię i/lub podwyższone stężenie przeciwciał IgG, rzadko z niewielkim podwyższeniem stężenia przeciwciał w klasie IgM. Stwierdzenie podwyższonych wartości IgM powinno nasuwać podejrzenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) lub alkoholowej choroby wątroby.

Rutynowo w pierwszym kroku diagnostyki autoprzeciwciał oznacza się przeciwciała przeciwjądrowe (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciwmitochondrialne (*anti-mitochondrial antibodies* – AMA), przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) i przeciw antygenowi mikrosomalnemu wątroby i nerki 1 (*liver kidney microsome 1* – LKM-1) [2,4]. Inne niestandardowe przeciwciała, które mogą być obecne, to rozpuszczalny antygen wątrobowy (*soluble liver antigen* [SLA] – wysoce swoisty dla AIH), przeciwciała atypowe przeciw antygenom cytoplazmy neutrofilów (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) – pANCA i przeciwciała przeciw cytozolowi wątroby. W ostrym rzucie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby często stwierdza się brak autoprzeciwciał oraz prawidłowe stężenie γ -globulin i immunoglobuliny G (IgG). W przypadku zaostrzenia AIH, które nakłada się na wcześniej istniejącą przewlekłą chorobę wątroby, częściej występuje hipergammaglobulinemia, podwyższone stężenie IgG, a w obrazie biopsji wątroby istnieją wykładniki chroniczności procesu [2,5].

Serologicznie wyróżniono dwa podstawowe typy AIH. Typ I AIH, w którym obecne są autoprzeciwciała

ła ANA i/lub SMA, dotyczy 90% przypadków, a chorzy zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie. Typ II AIH, w którym stwierdza się przeciwciała LKM-1, występuje głównie w młodszej populacji i charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na leczenie [3,5,6]. Przeciwciała antymitochondrialne (AMA) mogą być obecne nawet u 35% pacjentów z typowym AIH; mogą się utrzymywać przez wiele lat bez wpływu na przebieg kliniczny choroby [4]. Obecność przeciwciał AMA może sugerować zespół nakładania AIH/PBC [8,9]. Należy ostrożnie interpretować wyniki badań serologicznych, ponieważ markery immunologiczne nie są wysoce swoiste. Istnieją związki pomiędzy typem AIH, a prezentacją kliniczną: na przykład piorunująca niewydolność wątroby z encefalopatią rozwijająca się w 2 tygodnie do 2 miesięcy od początku objawów dotyczy około 3% chorych z AIH-1 i około 25% pacjentów z AIH-2, natomiast powolny początek choroby z niespecyficznymi objawami trwającymi od 6 miesięcy do kilku lat przed rozpoznaniem dotyczy około 40% chorych z AIH-1 i około 25% przypadków AIH-2 [4,7].

Badania obrazowe narządów jamy brzusznej (ultrasonografia [USG], tomografia komputerowa [TK]) odgrywają rolę w diagnostyce różnicowej AIH, pozwalając też uwidocznnić zmiany świadczące o przewlekłym charakterze procesu. Badanie elastograficzne określa stopień zwłóknienia wątroby, ale z ograniczeniami interpretacji badania wykonanego w trakcie ostrego rzutu AIH [2,10].

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby rozpoznaje się na podstawie kryteriów klinicznych, serologicznych oraz wyniku badania histologicznego. Badanie histopatologiczne biopsji z wątroby jest najistotniejsze w potwierdzeniu rozpoznania i odgrywa ważną rolę w diagnostyce różnicowej AIH, umożliwia też wykrycie innych współistniejących procesów chorobowych wątroby [11-13].

HISTOPATOLOGIA I SKALE DIAGNOSTYCZNE AIH

Według wytycznych towarzystw naukowych (np. American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD] i European Association for the Study of the Liver [EASL]) nie można ustalić pewnego rozpoznania AIH bez wykonania biopsji wątroby [4,14]. Badanie histopatologiczne pomaga w ustaleniu rozpoznania, umożliwia ocenę aktywności zapalnej i stopnia zwłóknienia oraz wspiera decyzje terapeutyczne. Biop-

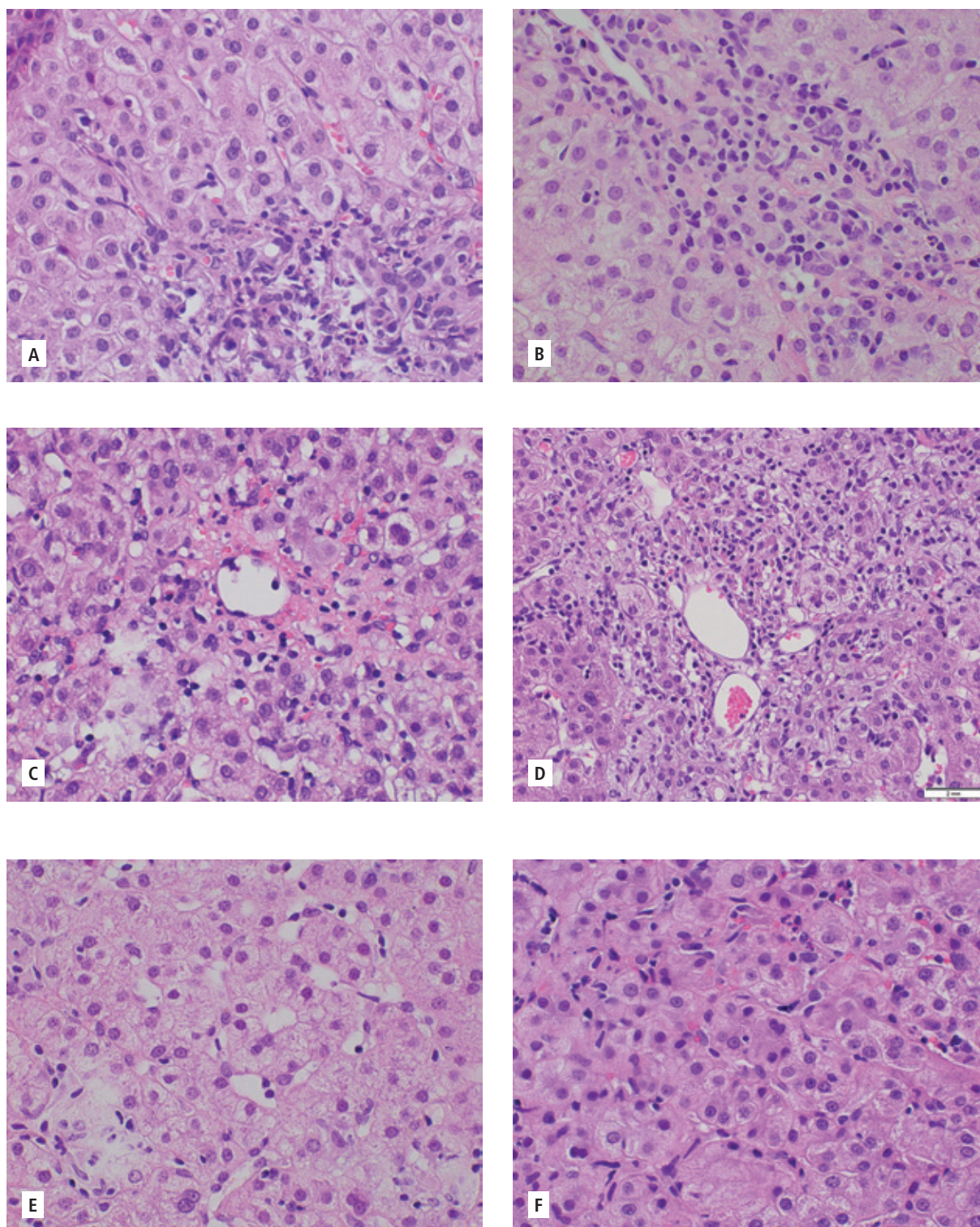
się należy wykonać przed wdrożeniem leczenia immunosupresyjnego. Badanie histopatologiczne biopsji odgrywa istotną rolę nie tylko w potwierdzeniu rozpoznania AIH, ale również przy podejmowaniu próby zakończenia leczenia [1,15,16]. Ogólnym celem leczenia AIH jest uzyskanie remisji – zarówno klinicznej, jak i biochemicznej. Normalizacja wartości aktywności aminotransferaz oraz stężenia immunoglobuliny G stanowi laboratoryjne kryterium remisji choroby. Nie jest to równoznaczne z osiągnięciem remisji procesu zapalnego na poziomie histologicznym. Próbę odstawienia leczenia można podjąć po okresie przynajmniej 2 lat od uzyskania remisji biochemicznej oraz potwierdzeniu w badaniu biopsji wątroby braku cech aktywnego zapalenia lub *minimal hepatitis* [4,7].

Mimo że nie ma patognomonicznych zmian morfologicznych dla AIH, istnieje zespół uszkodzeń charakterystycznych, wskazujących na tę chorobę. Typowo obserwuje się przewlekłe aktywne nasilone zapalenie wrotne/okołowrotne oraz zrazikowe z niszczeniem hepatocytów [11].

Charakterystyka procesu zapalnego

Zapalenie wrotne (*portal inflammation*) – naciek zapalny utworzony jest z komórek jednojądrowych, głównie limfocytów, z domieszką plazmocytów (w różnych ilościach). W nacieku obserwuje się też komponent granulocytów: eozynofile i neutrofile. Plazmocyty są uważane za typowe dla AIH komórki zapalne, ale ich liczba może być różna lub mogą być nieobecne (do 35% przypadków) [3,11]. Plazmocyty tworzące skupiska (*clusters*) są wysoko sugestywne, a skupiska 5 komórek uznaje się za wysoce czuły wskaźnik [11,13,17]. Limfoplazja z tworzeniem grudek chłonnych występuje w AIH, ale nie jest częsta. Zaleca się liczenie plazmocytów np. w 3 *hotspot* pod dużym powiększeniem [13,14].

Zapalenie okołowrotne (*interface hepatitis*) – to przekraczanie przez naciek zapalny blaszki granicznej (ryc. 1), z wnikaniem do zrazików i ich aktywnym niszczeniem. Należy ono do typowych cech AIH [13,14]. Zazwyczaj intensywny naciek limfocytarno-plazmocytarny rozszerza się do zrazika wątroby; powoduje różnego stopnia martwicę hepatocytów na obrzeżach zrazika, degenerację i regenerację hepatocytów, i aktywny rozplętk tkanki łącznej [9,11,14]. Zdaniem części autorów obecność *interface hepatitis* nawet jako izolowana cecha przemawia za AIH [11].



RYCINA 1. Zmiany zapalne i zmiany dodatkowe w AIH: A – zapalenie okołowrotne (*interface hepatitis*), rozchwianie układu beleczkowego, a w centrum rozeta hepatocytarna (HE, 600x); B – zapalenie przewlekłe wrotne i okołowrotne z naciekiem limfocytno-plazmocytnym i skupiskami plazmocytoów (*clusters*) (HE, 600x); C – zapalenie wokół żyły centralnej, drobne krwinkotoki – obraz przemawiający za ostrą fazą zapalenia (HE, 600x); D – rozlane zapalenie przewlekłe aktywne obejmujące cały zrazik/sąsiadujące zraziki (HE, 400x); E – rozety hepatocytarne (HE, 600x); F – zapalenie zrazikowe, a w centrum widoczna emepripoleza (HE, 600x)

Zmiany zapalne w zrazikach (*lobular hepatitis*) obejmują proces zapalno-martwiczny od uszkodzeń punktowych do martwicy rozlanej [15,18]. Często spotyka się zmiany pyknotyczne hepatocytów, ciała apoptotyczne oraz zmiany zwyrodnieniowe hepatocytów (obrzęk, zwyrodnienie balonowate, pierzaste), a także rozchwianie struktury beleczkowej i zapalenie sinusoidalne [9,18]. W części przypadków stwierdza się martwicę przesłującą (wrotno-wrotną, wrotno-centralną). Z kolei okołocentralny odczyn zapalny i martwica mogą współistnieć z procesem wrotnym/okołowrotnym lub występować w formie izolowanej bez komponentu wrotnego – co wskazuje na wczesną fazę, ostre AIH [4,6].

Zmiany dotyczące dróg żółciowych

Zwykle nie obserwuje się cholestazy, jednak mogą być obecne łagodnie nasilone zmiany w obrębie przewodników żółciowych. Reakcja przewodników (*ductular reaction*) – pomnożenie drobnych struktur przewodowych/cholangioli – jest niespecyficzną formą regeneracji z dwukierunkowym różnicowaniem komórek zapasowych (*hepatic stem cells*) towarzyszącą nasilonemu zapaleniu oraz włóknieniu [11,14].

Uszkodzenie przewodów żółciowych (*bile duct injury*) obserwuje się dość często w przebiegu AIH, czasem jako zmiany przypominające PBC o różnym nasileniu. Należy klinicznie zróżnicować tego typu zmiany z zespołami nakładania [8,9]. Prawdopodobnie autoimmunizacyjna reakcja zapalna dotyczy równolegle przewodów, jakkolwiek ich destrukcja (*ductopenia*) nie występuje w przebiegu AIH [4,14]. Uszkodzenie przewodów żółciowych zależy od intensywności zapalenia wrotnego. W diagnostyce różnicowej stosuje się immunohistochemiczny odczyn z cytokeratyną 7 (CK7). CK7, znakując periportalne hepatocyty, wskazuje na przewlekłą cholestazę (uszkodzenie dróg żółciowych), z wyłączeniem takiej interpretacji w przypadkach AIH z istotnym włóknieniem, >2 w skali Batts i Ludwiga [11,14].

Inne zmiany

Rozety hepatocytarne (układy komórek wokół przestrzeni z identyfikowalnym światłem) przez dłuższy czas były uważane za charakterystyczne dla AIH, ale obecnie interpretuje się je jako wyraz niespecyficznego uszkodzenia i regeneracji [11,13,14].

Emperipoleza to kolejna zmiana uznawana za typową dla AIH. Polega na obecności komórek jądrowych (limfocytów, plazmocytów) w cytoplazmie hepatocytów (65–78% przypadków). Obecnie uważa się, że nie jest to specyficzny marker AIH [11,13–15].

Przemiana olbrzymiokomórkowa hepatocytów u dorosłych (*post infantile giant cell hepatitis*) to wyraz degeneracji/reakcji występujący w przebiegu różnych typów zapaleń wątroby. Najczęściej spotykana jest w przebiegu AIH, jednak nie jest zmianą patognomoniczną [11,19].

Ostatnio sugeruje się, że obecność PAS-dodatnich złogów hialinowych w komórkach Browicza-Kupffera, odpowiadających ciałkom Russella, może być swoista dla AIH i jest dodatkową pomocną cechą diagnostyczną [16,20,21].

Kolejną charakterystyczną cechą jest obecność apoptotycznych limfocytów w przestrzeniach wrotnych, która jest proponowanym nowym dość swoistym markerem AIH [22].

Najczęściej AIH jest zapaleniem przewlekłym. Ostre prezentacja AIH może być zaostrzeniem przebiegającego subklinicznie AIH lub zapaleniem AIH *de novo*. Ostre AIH klinicznie jest niemożliwe do odróżnienia od innych ostrych zapaleń wątroby, dodatkowo – paradoksalnie – w badaniach analitycznych mogą nie być widoczne typowe odchylenia [5,7,11,21]. W wypadku ostrej prezentacji AIH jedynym objawem histopatologicznym może być martwica centrilobularna [16]. Dodatkowe kryteria przemawiające za AIH w ostrej prezentacji to zapalenie wokół żyły centralnej, martwica przesłowa, a nawet panlobularna – obejmująca wiele zrazików, nacieki limfocyto-plazmatyczne z limfoplazją [21,23].

Rozpoznanie AIH w fazie ostrej ustala się częściej u pacjentów w wieku rozwojowym, występuje tu zazwyczaj typ 2 AIH, o bardziej agresywnym obrazie morfologicznym niż zazwyczaj u dorosłych [4,7]. Żaden obecny system punktacji nie jest w pełni odpowiedni dla młodzieńczej postaci choroby, ponadto nie ma algorytmu diagnostycznego do rozróżnienia AIH i autoimmunizacyjnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*autoimmune sclerosing cholangitis* – ASC) [4,23]. ASC jest serologicznie (ANA/SMA+) i histologicznie podobne do AIH-1. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie cholangiografii w momencie prezentacji choroby. W przypadku ASC widoczne będzie uszkodzenie dróg żółciowych [24]. Kolejnym problemem diagnostycznym pozostaje diagnostyka *de novo* AIH u osób po przeszczepieniu wątroby [3,24].

TABELA 1. Powszechnie stosowane skale włóknienia w przewlekłych zapaleniach wirusowych wątroby [25-28]

Scheuer (1991)	Metavir (1994)	Ishak (1995)	Batts-Ludwig (1995)
0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia
1 – włóknienie wrotne	1 – włóknienie wrotne i około-wrotne bez przegród	1 – włóknienie w niektórych przestrzeniach wrotnych z obecnością krótkich przegród lub bez nich	1 – włókniste poszerzenie przestrzeni wrotnych
2 – włóknienie okołowrotne, tworzenie się przęseł wrotno-wrotnych	2 – włóknienie wrotne i około-wrotne z nielicznymi przegradami wrotno-wrotnymi	2 – włóknienie w większości przestrzeni wrotnych z obecnością krótkich przegród lub bez nich	2 – włóknienie okołowrotne z septami
3 – jw., tworzenie się przęseł wrotno-centralnych	3 – jw., liczne przegrody włókniste bez przebudowy marskiej	3 – włóknienie w większości przestrzeni wrotnych, z nielicznymi mostkami wrotno-wrotnymi	3 – włóknienie pomostowe z wrotno-wrotnymi przęsłami i zaburzeniem architektury
4 – marskość	4 – marskość	4 – włóknienie wrotne z licznymi mostkami wrotno-wrotnymi i wrotno-centralnymi	4 – prawdopodobna lub pełna marskość z guzkami
		5 – bardzo liczne mostki wrotno-wrotne i wrotno-centralne z nielicznymi guzkami regeneracyjnymi (niepełna marskość)	
		6 – marskość	

Grading i staging

Systemy stosowane do stopniowania i oceny zaawansowania zapaleń wątroby służą do oceny procesu uszkodzenia wątroby w oparciu o określone kryteria. Systemy te opierają się na subiektywnej ocenie cech histologicznych, dlatego zgodność/powtarzalność wyników bywa różna [11,25]. W ocenie AIH uwzględnia się *grading* – odnoszący się do nasilenia i aktywności zapalnej – oraz *staging* – opisujący stopień nasilenia włóknienia. Obie cechy określane są w oparciu o różne klasyfikacje stosowane w przewlekłych zapaleniach wirusowych wątroby (ryc. 2) [11,14].

W klasyfikacji aktywności zapalnej Scheuera (1991) nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych ocenia się jako: G0 – nieobecny, G1 – minimalny, G2 – zajmujący <50% przestrzeni, G3 – zajmujący powyżej 50% i/lub wokół blaszki granicznej, G4 – intensywny nacieki zapalny wokół blaszki granicznej, wrotno-wrotne mostki zapalne [26,27].

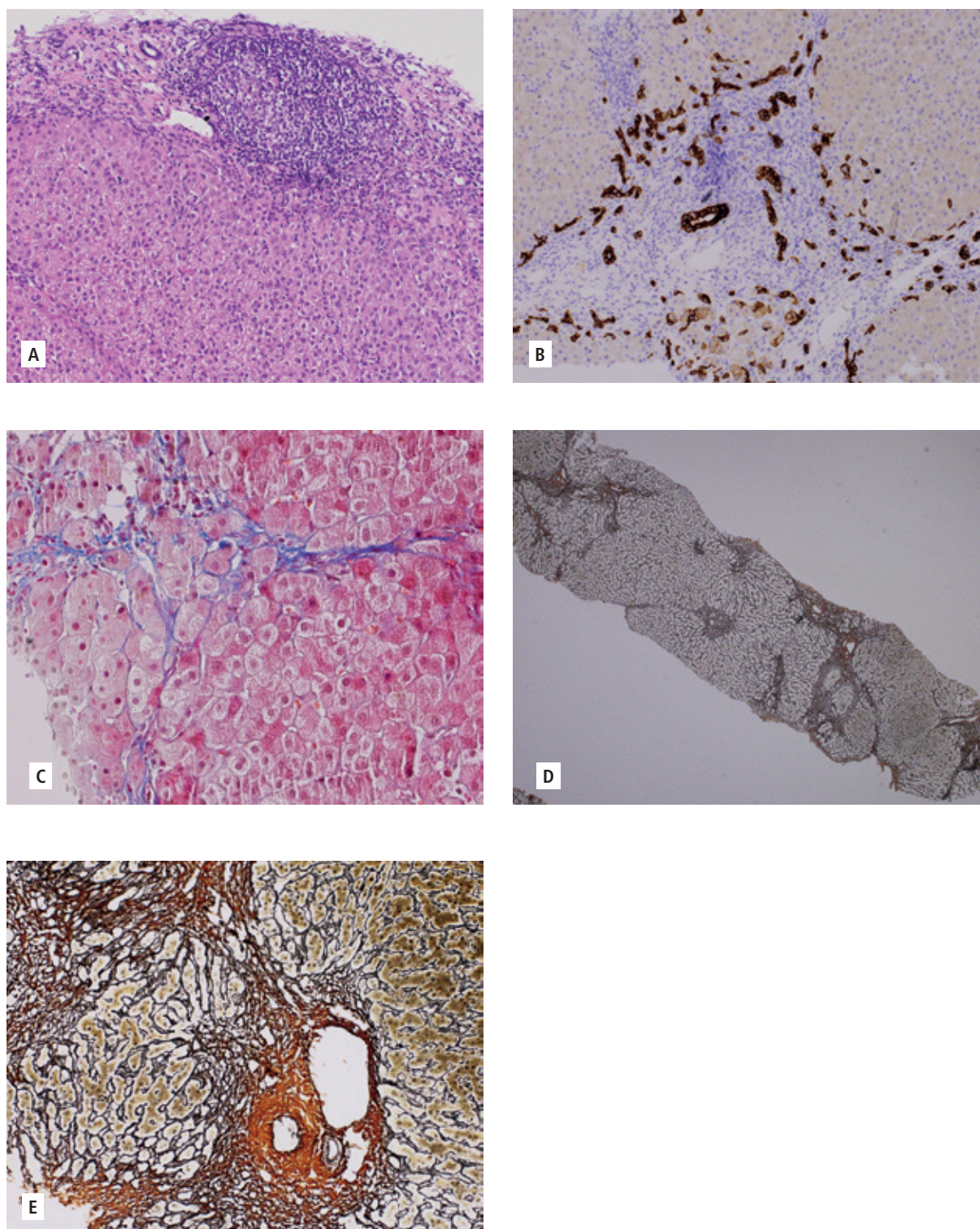
W najczęściej używanej klasyfikacji Batts i Ludwiga (1995) aktywność zapalenia wrotnego/okołowrotnego określa się według skali: 0 – brak lub minimalna w przestrzeniach bramnych, 1 – minimalna, ogniskowo nacieki zapalne w obrębie blaszki brzeżnej, 2 – łagodne nacieki zapalne w obrębie blaszki brzeżnej w części lub wszystkich przestrzeniach wrotnych, 3 – nacieki zapalne o średnim nasileniu w obrębie blaszki brzeżnej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, 4 – intensywne nacieki zapalne w obrębie blasz-

ki brzeżnej z martwicą przeszłą. Z kolei aktywność zrazikową ocenia się następująco: 0 – brak zapalenia, 1 – minimalna – pojedyncze ogniska martwicy (1–2 martwych hepatocytów w bioptacie), 2 – łagodna (rozproszone nekrotyczne hepatocyty), 3 – średnia (zlewna martwica – grupy martwych hepatocytów), 4 – ciężka (martwica przeszłująca) [25,28].

Najczęściej stosowane w hepatopatologii skale włóknienia zestawiono w tabeli 1.

Skale diagnostyczne pato-kliniczne AIH

W 1993 roku International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) opracowała skalę punktową, służącą rozpoznaniu AIH, którą następnie zaktualizowano w 1999 roku, a w 2008 roku opublikowano jej uproszczoną wersję [1,3]. Obecnie najczęściej stosuje się właśnie uproszczone kryteria IAIHG z 2008 roku, kwalifikujące AIH jako definitywne, prawdopodobne lub mało prawdopodobne. W tym systemie wynik 6 pkt oznacza prawdopodobne, a 7–8 pkt – definitywne AIH. Uwzględnia się dane serologiczne i morfologiczne (tab. 2). Histopatologicznie według wspomnianej skali wyróżnia się obraz typowy dla AIH (zapalenie w obrębie blaszki granicznej z naciekiem limfo-plazmocytnym wnikającym w zraziki, emperipoleza i rozety) – któremu odpowiadają 2 punkty, obraz odpowiadający AIH (1 punkt) oraz obraz nietypowy dla AIH (0 punktów) [15,23].



RYCINA 2. Zmiany dotyczące przestrzeni wrotno-żółciowych i włóknienie w AIH: A – zapalenie wrotne przewlekłe z małą aktywnością łączącą i zrazikową, z obecnością grudki chłonnej (HE, 200x); B – włóknienie zaawansowane ST3 Batts-Ludwig z pomnożeniem cholangioli (CK7+) i ogniskową reaktywnością CK7 w hepatocytach (IHC, cytokeratyna 7, 200x); C – aktywne włóknienie w obrębie zrazika (met. Masson, 400x); D – biopstat w barwieniu na włókna retikulino we ujawniający nieregularność procesu włóknienia w przebiegu AIH, ST3 (met. Gomori, 40x); E – włóknienie zaawansowane w barwieniu na włókna retikulino we (met. Gomori, 200x)

TABELA 2. Uprozczone kryteria rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) według International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) – klasyfikacja uproszczona (2008)

Kryterium		Punktacja
Autoprzeciwciała		
	ANA lub SMA w mianie $\geq 1:40$	1 ^a
	ANA lub SMA w mianie $\geq 1:80$, lub anty-LKM1 w mianie $\geq 1:40$, lub anty-SLA/LP obecne	2 ^a
Stężenie IgG		
	>GGN (16 g/l)	1
	>1,1 × GGN (18 g/l)	2
Obraz histopatologiczny		
	zgodny z AIH	1
	typowy dla AIH	2
Wykluczone wirusowe zapalenie wątroby		2
Interpretacja: 6 pkt – AIH prawdopodobne; 7–8 pkt – AIH pewne		
^a maksymalnie przyznaje się 2 pkt za wszystkie autoprzeciwciała (nie sumuje się); GGN – górna granica normy		

W ostatnich latach stwierdzono jednak, że niektóre elementy oceny histopatologicznej nie znajdują pełnego odzwierciedlenia w praktyce, a używane od lat kryteria nie są adekwatne m.in. w przypadkach ostrego AIH, zespołów nakładania i AIH współistniejącego np. z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [7,13,16,21].

W 2017 roku Balitzer i wsp. zaproponowali nowe kryteria, alternatywne względem uproszczonego systemu IAIHG, w celu zwiększenia czułości diagnostycznej skali [14]. Zmodyfikowane kryteria obejmują: aktywność zapalenia okołowrotnego i zrazikowego (*interface/lobular hepatitis*), liczbę plazmocytoz oraz obecność/brak cech uszkodzenia dróg żółciowych (*biliary features*). Do oceny uszkodzenia dróg żółciowych zaproponowano wykonywanie barwienia na miedź i CK7, gdyż brak odczynu CK7 i brak detekcji miedzi przy zmianach z zakresu *biliary features* przemawiają za AIH. Aktywność zapalną przyjęto stopniować według zmodyfikowanej skali Ishaka (mHAI), gdzie kategoria A dotyczy *periportal* lub *periseptal interface hepatitis*, B odnosi się do martwicy rozlanej, C określa ogniskową, punktową martwicę, apoptozę i zapalenie. Kategoria D dotyczy zapalenia wrotnego [14,27].

Balitzer i wsp. przyjęli metodę liczenia plazmocytoz w skali: brak, nieliczne (<2), średnio liczne (2–4), obfite (>5) w obrębie zrazików lub przestrzeni wrotnych. Ponadto przyjęli liczbę >5 plazmocytoz w jednym polu widzenia za patognomoniczne dla AZW skupisko (*cluster*) (tab. 3). Przeprowadzona analiza wykazała też, że emperipoleza i rozety, wcześniej uznawane za kryteria charakterystyczne dla AIH, są nie-

swoistym markerem ciężkości zapalenia i procesów odnowy. Są one wysoko specyficzne, ale mało czułe, a stosowanie tych kryteriów prowadzi do niedodognozowania wielu przypadków AIH [14,21].

Najnowszą aktualizację wytycznych histopatologicznych stanowi konsensus Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Chorób Hepatologicznych i Europejskiego Towarzystwa Patologów (European Reference Network for Hepatological Diseases, International AIH Pathology Group and ECP) z 2022 roku [13]. Zespół ekspertów przeanalizował standardy, kryteria diagnostyczne i *grading* AIH o prezentacji ostrej i przewlekłej. Sformułowano w nim wymagania dotyczące ustalenia rozpoznania (lub oceny prawdopodobieństwa diagnozy AIH), obowiązującą terminologię, kryteria histologiczne oraz skalę oceny aktywności i progresji choroby (tab. 4).

W zakresie terminologii rozróżniono: AIH mało prawdopodobne (*unlikely*), możliwe (*possible*), prawdopodobne (*likely*). Aktywność zapalną przyjęto stopniować według zmodyfikowanej skali Ishaka (mHAI). Autorzy zaznaczyli, że inne klasyfikacje także mogą być zastosowane w ocenie przewlekłego AIH, natomiast mHAI jest najbardziej przydatna, zarówno w przewlekłym, jak i ostrym AIH [13].

Zgodnie z opisywanymi wytycznymi, naciek okołortalny wskazuje na prawdopodobne AIH, jeśli:

- towarzyszy mu łagodnie lub znacznie nasilony naciek zrazikowy i nie ma zmian charakterystycznych dla innych chorób wątroby,

TABELA 3. Proponowane kryteria oceny zmian histopatologicznych według Balitzera i wsp. (2017)

Punktacja	Cechy morfologiczne
0 pkt	Zmiany nieobserwowane w AIH (np. <i>florid duct lesions</i> , zanik przewodów żółciowych, dodatnie barwienie na miedź/CK7 – jeśli ma zastosowanie ^a)
1 pkt ^b	1. Zapalenie wątroby z łagodnymi lub umiarkowanymi zmianami martwiczymi, wraz z którymkolwiek z poniższych: a) Ishak A2 (łagodne/umiarkowane zmiany okołowrotne) b) Ishak B1 (ogniskowa martwica) c) Ishak C2 (2–4 ognisk aktywnego zapalenia w obrębie zrazika ×10) 2. Negatywny wynik barwienia na CK7 i miedź – jeśli dotyczy
2 pkt	Zmiany w wątrobie z którymkolwiek z poniższych: 1. Liczne komórki plazmatyczne lub ich grupki 2. Nasilone zmiany martwiczego zapalenia w ≥1 z poniższych: a) Ishak A3≤ (co najmniej średnio nasilone zmiany w obrębie blaszki granicznej) b) Ishak B2≤ (zlewająca się martwica w strefie 3 lub dalej) c) Ishak C3≤ (5 lub więcej ognisk zapalenia aktywnego w obrębie zrazika ×10)

^a kiedy nie ma włókienia pomostowego
^b 1 i 2 niezbędne do uzyskania 1 punktu, poza ostrą prezentacją

TABELA 4. Kryteria diagnostyczne autoimmunologicznego zapalenia wątroby w przebiegu zrazikowego i okołowrotnego zapalenia wątroby [13]

	Zapalenie wrotne	Zapalenie zrazikowe
Prawdopodobne AIH	Okołowrotny naciek limfoplazmatyczny oraz jedna lub obie z poniższych: 1. więcej niż łagodne zapalenie wątroby w obrębie blaszki granicznej 2. więcej niż łagodne zapalenie zrazikowe przy braku cech histologicznych wskazujących inną chorobę wątroby	Więcej niż łagodne zrazikowe zapalenie wątroby (± zmiany martwiczego zapalenia w centrum zrazika) oraz co najmniej jedno z poniższych: 1. nacieki limfoplazmatyczne 2. zapalenie wątroby w obrębie blaszki granicznej 3. włóknienie wrotne przy braku cech histologicznych sugerujących inną chorobę wątroby
Możliwe AIH	Okołowrotny naciek limfoplazmatyczny: • bez cech 1 lub 2, wymienionych powyżej • przy braku cech histologicznych sugerujące inną chorobę wątroby, lub • z cechami 1 lub 2, wymienionymi wyżej • w obecności cech histologicznych sugerujących inną chorobę wątroby	Zrazikowe zapalenie wątroby o każdym nasileniu (± zmiany martwiczego zapalenia w centrum zrazika): • bez żadnej z cech 1–3 powyżej • przy braku cech histologicznych sugerujących inną chorobę wątroby, lub • z którąkolwiek z cech 1–3 powyżej • w obecności cech histologicznych sugerujących inną chorobę wątroby
Nieprawdopodobne AIH	Okołowrotne zapalenie wątroby: • bez żadnej z powyższych cech • w obecności cech histologicznych sugerujące inną chorobę wątroby	Zrazikowe zapalenie wątroby o dowolnym nasileniu: • bez żadnej z powyższych cech • w obecności cech histologicznych sugerujących inną chorobę wątroby

- nie stwierdza się nacieku zrazikowego, ale też brak objawów różnicujących,
- jeśli naciekowi zrazikowemu towarzyszą zmiany wskazujące na inne choroby zapalne wątroby, ale nie można wykluczyć AIH,
- naciek okołoportalny powinien być średnio nasilony, z martwicą centrilobularną i:
 - naciekiem limfocytarnym lub naciekiem zapalnym na granicy zrazika i strefy 3 (*interface hepatitis*)
 - włóknieniem w przestrzeniach wrotnych lub brakiem innych możliwych przyczyn.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA AIH

W diagnostyce różnicowej AIH uwzględnia się wirusowe zapalenia wątroby (WZW): ostre WZW typów A–E, przewlekłe WZW B i C, alkoholową chorobę wątroby (AFLD) i niealkoholową stłuszczeniową

chorobę wątroby (NAFLD), a także inne choroby autoimmunizacyjne w obrębie wątroby i dróg żółciowych: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), zapalenie dróg żółciowych związane z IgG4, zespoły nakładania (tzw. *overlap syndrome*) AIH + PBC/PSC/WZW i inne. Należy uwzględnić także choroby metaboliczne, takie jak: hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór α 1-antytrypsyny i polekowe/toksyczne uszkodzenie wątroby [4,8,11,22].

Wirusowe zapalenia wątroby

W przypadku ostrych zakażeń wirusowych najistotniejsze są wyniki badań serologicznych, gdyż nasilone zmiany w przebiegu AIH często mają podobny obraz histopatologiczny. Barwienie na tkankę łączną może być pomocne w odróżnieniu nowo powstałego włóknienia od wytworzonego w procesie przewlekłym. Ponadto kanalikowy zastój żółci rzadko jest opisywany w zapaleniach przewlekłych, a bywa widoczny w zmianach ostrych. Należy uwzględnić zakażenie wirusem E zapalenia wątroby, które również może prezentować przeciwciała zbliżone do AIH [6,7,11].

Polekowe uszkodzenie wątroby

Diagnostyka różnicowa polekowego uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) i autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby indukowanego lekami (*drug-induced autoimmune hepatitis* – DIAIH) jest trudna zarówno na poziomie klinicznym, jak i histologicznym [29,30]. Leki najczęściej indukujące AIH to minocyklina i nitrofurantoina, teoretycznie jednak każdy lek może wywołać reakcję autoimmunizacyjną [2,29,30]. Podstawową rolę w różnicowaniu odgrywa dobrze zebrany wywiad. Pomocna jest obserwacja odpowiedzi po terapii glikokortykosteroidami (GKS). Zarówno w przypadku DILI, jak i DIAIH obserwuje się zwykle poprawę po GKS, jednak w przypadku DIAIH po zmniejszeniu dawki leku w kolejnych miesiącach bardzo często następuje nawrót choroby [2]. Obraz histopatologiczny obu chorób jest zbliżony, podobnie jak prezentowane przeciwciała. Brak cholestazy i obecność włóknienia sugerują DIAIH, a brak zaawansowanego włóknienia sugeruje DILI [2,11,29,30].

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych

W klasycznej postaci PBC klinicznie dominują objawy cholestazy (świąd, żółtaczka), a obraz serologiczny jest zazwyczaj charakterystyczny. Histopatologicznie widoczny może być średni lub intensywny naciek zapalny okołowrotny z różną liczbą plazmacytów, ale z małą aktywnością zapalenia zrazikowego i w obrębie blaszki brzeżnej. Ponadto mogą być obecne ziarniniaki, wyraźnie zaznaczone *florid duct lesions*, widoczna będzie też utrata przewodników żółciowych [9,11].

Choroba Wilsona

Wygląd bioptatu może być identyczny jak w przypadku AIH. Decydujące, jeśli chodzi o różnicowanie, są objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych, przy czym stężenie ceruloplazminy może być obniżone również w przebiegu innych zapaleń wątroby przy masywnym uszkodzeniu hepatocytów, a w chorobie Wilsona może wzrastać w wyniku burzy cytokinowej. Ponadto barwienie na miedź może dać negatywny wynik we wczesnych fazach choroby [4,11].

Choroby tłuszczeniowe wątroby

W przypadku chorób tłuszczeniowych wątroby podwyższone mogą być wartości stężeń markerów serologicznych, podobnie jak w AIH; w bioptacie wątroby obecny jest komponent stłuszczenia i charakterystyczne zmiany histologiczne, spichrzanie żelaza. Zmiany zapalne w chorobie stłuszczeniowej charakteryzują się zwykle niewielkim nasileniem i inną dystrybucją niż u chorych z AIH [12,22].

Zespoły nakładania

Zespół nakładania AIH i PBC dotyczy zwykle pacjentów dorosłych. Rozpoznanie opiera się na obecności typowych markerów serologicznych i cech zarówno AIH, jak i PBC, widocznych w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji: zapalenia okołowrotnego, nacieków limfoplazmatycznych w przestrzeniach wrotnych, limfoplazji, ziarniniaków i *florid duct lesions* (ryc. 3) [4,8,11].

Z kolei zespół nakładania AIH i PSC dotyczy głównie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Charakte-

ryzuje się on zmianami cholangiograficznymi oraz histologicznymi typowymi dla PSC: włóknieniem koncentrycznym okołoprzewodowym i naciekiem limfocytarnym wrotnym, wraz z nasilonymi cechami AIH, jednocześnie lub następowo [4,8,9]. PSC jest silnie związane z IBD, a częstość występowania IBD u pacjentów z nakładającymi się AIH-PSC jest wyższa niż u pacjentów z samym AIH i odpowiada częstości w izolowanym PSC. U chorych w wieku rozwojowym *sclerosing cholangitis* jest często określane jako PSC, według terminologii dotyczącej dorosłych, jednak istnieją różnice pomiędzy PSC a młodzieńczym autoimmunizacyjnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (*adolescent sclerosing cholangitis* – ASC) [4,24]. Pojęcie „pierwotne” odnosi się do nieustalonej patogenety, natomiast w pediatrii wyróżnia się odrębnie zdefiniowane formy *sclerosing cholangitis*: atrezja dróg żółciowych i autosomalne recesywne *neonatal sclerosing cholangitis*. Inne wrodzone jednostki to defekty genu *ABCB4* (MDR3), powodujące *small duct sclerosing cholangitis* u dzieci i dorosłych. Stwardniające zapalenie dróg żółciowych może też stanowić powikłanie różnych chorób – pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności, histiocytozy z komórek Langerhansa, łuszczycy, mukowiscydozy oraz anemii sierpowatokrwinkowej [8,9,24]. Zespół nakładania AIH i ASC u dzieci wkracza do terminologii jako odrębna jednostka [23].

BIOPSJA WĄTROBY I METODOLOGIA HISTOPATOLOGICZNA

Do prawidłowej oceny histopatologicznej biopsjaty wątroby niezbędne są informacje kliniczne, ze względu na podobieństwa obrazu histopatologicznego wielu jednostek o odmiennej etiologii i sposobie leczenia [4,11,13,14].

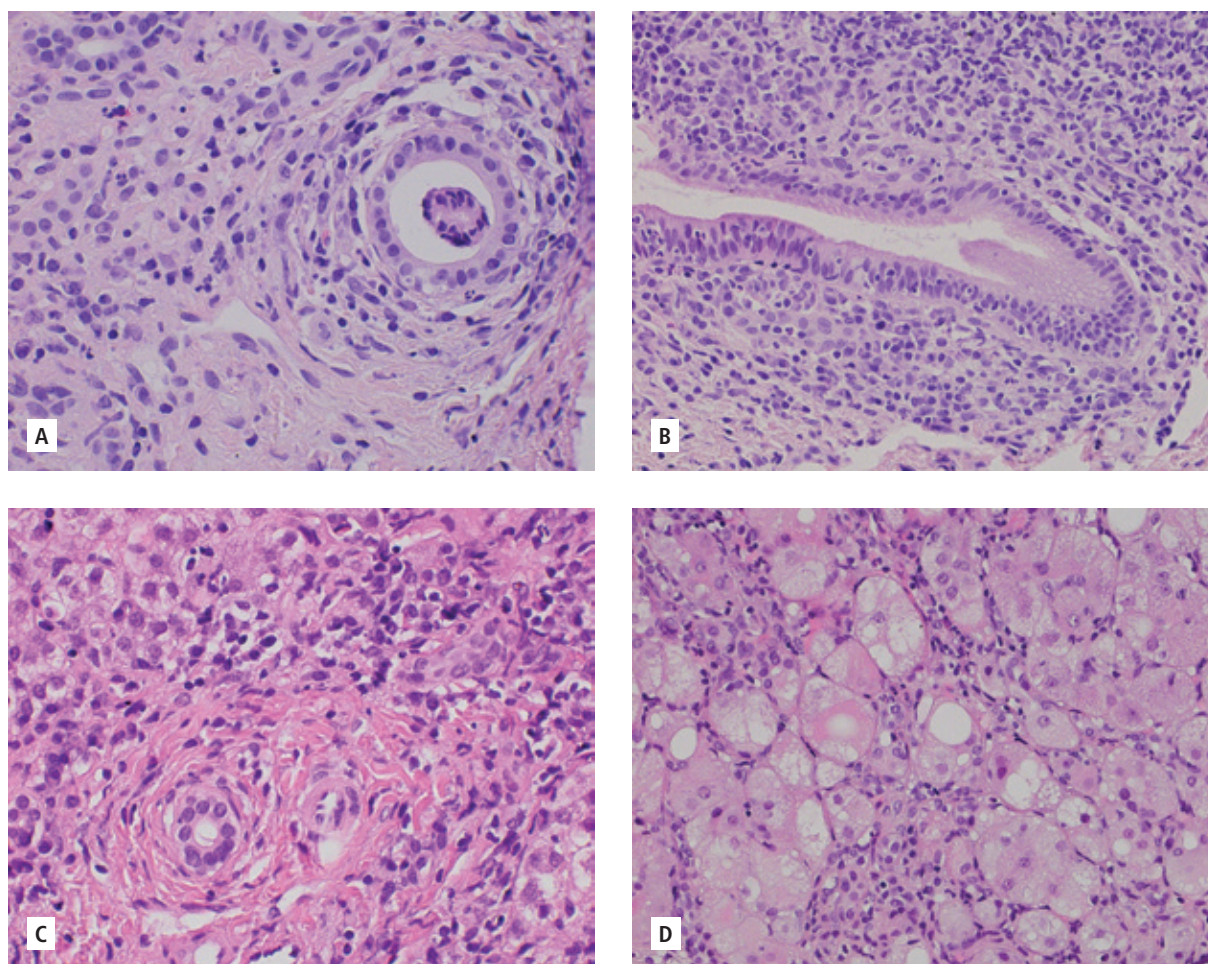
Konieczność wykonania biopsji wątroby w celu rozpoznania AIH może stanowić problem w przypadku chorych z zaawansowaną marskością wątroby, z powodu ryzyka krwawienia czy znacznego wodobrzusza. Do najważniejszych bezwzględnych przeciwwskazań do wykonania biopsji zalicza się: brak współpracy pacjenta, liczbę płytek krwi $<70\,000$, czas protrombinowy >4 s, stosowanie leków przeciwkrzepliwych do 7 dni przed biopsją i masywne wodobrzusze. Przed biopsją wątroby należy oznaczyć grupę krwi pacjenta, oznaczyć liczbę płytek krwi oraz czasy krzepnięcia (PT z INR, APTT). Ponadto do 10 dni przed biopsją należy tymczasowo odstawić leki antyagrega-

cyjne, 5 dni przed zabiegiem wstrzymać podawanie warfaryny, 24 godziny przed – wstrzymać podawanie heparyny. Po biopsji leki antyagregacyjne włącza się najwcześniej po 48 godzinach, natomiast warfarynę po 24 godzinach [12]. W wypadku dużego ryzyka krwawienia istnieje możliwość wykonania biopsji z dostępu przezżylnego, dzięki czemu nie dochodzi do uszkodzenia torebki wątroby, co zmniejsza ryzyko krwawienia. Jednak w takim wypadku objętość materiału pobranego do badania często jest mniejsza niż przy standardowej procedurze. Biopsję przezżylną można rozważyć również w przypadku pacjentów z masywnym wodobrzuszem lub otyłych [12,31]. Najczęstsze powikłania biopsji wątroby to: ból w okolicy miejsca biopsji promieniujący do przepony i prawego barku oraz krwiaki podtorebkowe i/lub śródmiąższowe. Rzadko (0,4%) obserwuje się istotne krwawienie, będące najpoważniejszym powikłaniem. Może także wystąpić odma opłucnej, krwiak opłucnej lub krwawienie do dróg żółciowych [12].

Konieczne jest właściwe wypełnienie skierowania na badanie histopatologiczne, zawierające kluczowe dane kliniczne z wywiadu, symptomatologii i serologii. Zaleca się użycie igły minimum 16 G, gdyż cieńsze dostarczają zbyt małą (pod względem średnicy) objętość materiału. Biopsjaty powinny mieć długość co najmniej 1,5 cm, chociaż dłuższe ($>2,5$ cm) przynoszą dodatkowe korzyści, zwłaszcza przy ocenie stopnia zwłóknienia [13]. Suboptymalny biopsat może powodować ograniczenia diagnostyczne. Za reprezentatywny biopsat wątrobowy uważa się wałeczek tkankowy zawierający 10–12 przestrzeni wrotnych. Aby ocena histopatologiczna materiału z biopsji wątroby była miarodajna, wymagana jest obecność co najmniej 8 przestrzeni wrotnych. Pozwala to na pełną ocenę aktywności zapalnej, włóknienia i relacji architektonicznych między strukturami tkankowymi [13,22,31].

Biopsjaty wątroby powinny być niezwłocznie utrwalone w zbuforowanej formalinie i przekazane do zakładu patomorfologii. Zaleca się, aby utrwalanie materiału nie przekraczało 72 godzin. W zakładzie patomorfologii biopsat zostaje opisany makroskopowo, umieszczony w kasetce i poddany rutynowym procesom histotechnologicznym. Blok parafinowy zawierający biopsat jest następnie skrawany mikrotomowo i umieszczany na szkiełku podstawowym (2–3 skrawki na szkiełko) i barwiony podstawową metodą histopatologiczną – hematoksyliną i eozyną (HE) [31].

W każdym przypadku stosuje się także dodatkowe barwienia histochemiczne, które uwidaczniają odczy-



RYCINA 3. Zespoły nakładania i zmiany współistniejące z AIH: A – AIH/PSC u mężczyzny z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nasilone nacieki limfo-plazmocytarne w przestrzeni wrotnej i koncentryczne wokół małego przewodu żółciowego (HE, 600x); B – AIH/ASC u 7-letniego dziecka, intensywne zapalenie z licznymi plazmocytami wokół większego przewodu żółciowego z ogniskowym niszczeniem nabłonka (HE, 400x); C – AIH/ASC u 12-letniego dziecka, zapalenie i włóknienie wokół małego przewodu żółciowego (HE, 400x); D – przewlekłe AIH współistniejące z chorobą stłuszczeniową wątroby (HE, 400x)

ny na tkankę łączną, przydatne do miarodajnej oceny nasilenia i zakresu włóknienia (met. Masson, van Gieson, Sirius red, Gomori) [13,14]. Barwienie na miedź (*rubeanic acid*, *rhodanine*) służy do różnicowania AIH z chorobą Wilsona i chorobami pierwotnie obejmującymi przewodniki żółciowe [11], odróżnia uszkodzenie wynikające z cholestazy od pierwotnie wątrobowego. Stosuje się też barwienie Perlssa na żelazo, w kontekście depozytów żelaza w przebiegu hemochromatozy lub wtórnie, oraz barwienie metodą PAS w celu uwidocznienia ewentualnych złogów białkowych. Wybór metod zależy od doświadczenia specjalisty i od protokołów obowiązujących w danym ośrodku [13,14,16,25].

Barwienia immunohistochemiczne wykorzystywane w diagnostyce AIH to głównie CK7 w celu

uwidocznienia komórek o różnicowaniu żółciowym oraz barwienia na komórki plazmatyczne: MUM1, CD138 [11,22].

Rozpoznanie histopatologiczne powinno zawierać informacje o diagnostyczności materiału, ponieważ interpretacja obrazu zależy od ilości i integralności tkanki dostępnej do oceny [11,13,31]. Opis morfologiczny biopsjatu powinien zawierać informację o zmianach w poszczególnych elementach strukturalnych – przestrzeniach wrotnych, mięszu, zatokach, żyłach centralnych. Konieczny jest również opis stopnia włóknienia – jego lokalizacja, nasilenie i dojrzałość [13]. Nie istnieje jeden, uniwersalny system oceny morfologicznej. Histopatolodzy korzystają najczęściej z kilku skal dotyczących zapalenia i włóknienia, m.in.

Scheuera, METAVIR, Ishaka [11,14]. W przypadku wyboru skali należy się kierować wytycznymi i doświadczeniem danego ośrodka. Zalecana aktualnie w AIH terminologia obejmuje pojęcia: mało prawdopodobne (*unlikely*), możliwe (*possible*) lub prawdopodobne (*likely*) AIH [13]. Interpretacja zmian w bioptacie wątroby jest istotna też w ocenie odpowiedzi na leczenie i w diagnostyce zmian współistniejących z AIH. Uwzględnia się ponadto obecność i zakres stłuszczenia hepatocytów i inne zmiany [4,11,13,14].

PODSUMOWANIE

Interpretacja obrazu biopsji wątroby – zwłaszcza w przypadku podejrzenia AIH – wymaga ścisłej korelacji z danymi klinicznymi i stałej komunikacji pomiędzy hepatologiem a patomorfologiem [4,11,13]. Stosowanie aktualnych wytycznych diagnostycznych umożliwia obiektywizację oceny morfologicznej i podniesienie poziomu rozpoznawalności autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby i zmian z nim powiązanych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, *Journal of Hepatology*, Volume 63, Issue 4, 2015, Pages 971-1004, doi:10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Gallego PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
- Mussarat N, Rahim, Rosa Miquel, Michael A. Heneghan, Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis, *JHEP Reports*, Volume 2, Issue 6, 2020, doi:10.1016/j.jhepr.2020.100149.
- Urzúa Á, Pizarro C, Gajardo A, Poniachik R, Pavez C, Cattaneo M, Brahm J, Carreño L, Poniachik J. Autoimmune Hepatitis with Acute Presentation: Clinical, Biochemical, and Histological Features of 126 Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep 26;2022:6470847.
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol*. 2022 Feb;19(2):158-176.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2015;19(1):81-97.
- Kerker N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):689-702.
- Malik P, Pillai S, Agarwal K, Abdelwahed S, Bhandari R, Singh A, Chidhara A, Patel K, Singh P, Manaktala P, Rabbani R, Koritala T, Gupta S. Diagnostic Accuracy of Elastography and Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Res*. 2022 Oct;15(5):232-239. doi: 10.14740/gr1557.
- Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Bacciorri F, Fanni D, Cacciato M, Maffei V, Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*. 2021 Jun;113(3):185-193.
- Hartleb i in. Znaczenie biopsji wątroby w praktyce klinicznej: rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *Gastroenterologia Kliniczna* 2014;6(2):50-84.
- Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, Gouw ASH, Guindi M, Kakar S, Kleiner DE, Krech T, Lackner C, Longerich T, Saxena R, Terracciano L, Washington K, Weidemann S, Hübscher SG, Tiniakos D. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058-1069.
- Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol*. 2017;30(5):773-783.
- Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol*. 2011 Feb;54(2):340-7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.032.
- Zhang X, Jain D. The many faces and pathologic diagnostic challenges of autoimmune hepatitis. *Hum Pathol*. 2023 Feb;132:114-125.
- Gurung A, Assis DN, McCarty TR, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol*. 2018 Dec;82:51-60.
- Dezso K. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns. *J Gastroenterol Hepatol* 2020 35(1):124-134. doi: 10.1111/jgh.14721.
- Protzer U, Dienes HP, Bianchi L, Lohse AW, Helmreich-Becker I, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH. Post-infantile

- giant cell hepatitis in patients with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Liver*. 1996 Aug;16(4):274-82.
20. Khedr MA, Adawy NM, Salim TA, Salem ME, Ghazy RM, Elharoun AS, Sultan MM, Ehsan NA. Kupffer Cell Hyaline Globules in Children With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):20-28.
 21. Łotowska J, Sobaniec-Łotowska M, Daniluk U, Lebensztejn D. Glassy droplet inclusions within the cytoplasm of Kupffer cells: A novel ultrastructural feature for the diagnosis of pediatric autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2017.
 22. Franceschini T, Vasuri F, Muratori P, Muratori L, Guido M, Lenzi M, D'Errico A. A practical histological approach to the diagnosis of autoimmune hepatitis: experience of an Italian tertiary referral center. *Virchows Arch*. 2021 Nov;479(5):937-945.
 23. Sakulsaengprapha V, Wasuwanich P, Naraparaju G, Korotkaya Y, Thawillarp S, Oshima K, Karwowski C, Scheimann AO, Karnsakul W. Applicability of International Autoimmune Hepatitis Group (IAIGH) Scoring System for Autoimmune Hepatitis in Pediatrics. *Biology (Basel)*. 2023;12(3):479. doi: 10.3390/biology12030479.
 24. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):345-360.
 25. Panasiuk A. Metody oceny zapalenia, zwłóknienia i stłuszczenia wątroby. *Hepatologia* 2014; 14: 110–114.
 26. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994; 20(1):15-20.
 27. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
 28. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1409-17. doi: 10.1097/00000478-199512000-00007.
 29. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):104-109.
 30. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol*. 2022;28(24):2654-2666.
 31. Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):40-47.

PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY. MARSKOŚĆ WĄTROBY

Ostra nałożona na przewlekłą niewydolność wątroby

Acute-on-chronic liver failure

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji
Wątroby Pomorski Uniwersytet Medyczny w SzczecinieADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska, e-mail: martaws@wp.pl

STRESZCZENIE

Pacjenci z ostrą nałożoną na przewlekłą niewydolnością wątroby (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) stanowią szczególną podgrupę chorych będących w różnych stadiach marskości. W przebiegu ACLF marskości wątroby towarzyszy niewydolność co najmniej jednego narządu oraz w istotny sposób wzrasta ryzyko zgonu. ACLF należy traktować jako specyficzną formę dekompensacji marskości, która wymaga energicznej identyfikacji i leczenia potencjalnych przyczyn wywołujących dekompensację, stosowania środków przeciwdziałających progresji i podtrzymujących funkcje organów i narządów.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła niewydolność wątroby, ostra niewydolność wątroby, skompensowana marskość wątroby, zdekompensowana marskość wątroby, ACLF

ABSTRACT

Patients with acute-on-chronic liver failure is a special subgroup patients in various stages of cirrhosis. In the course of ACLF, cirrhosis of the liver is accompanied by insufficiency at least one organ. The risk of death increases. ACLF should be treated as a specific form of cirrhosis decompensation, which requires vigorous identification and treatment of potential triggering causes of decompensation, the use of measures anti-progression and maintenance functions of organs and organs.

KEY WORDS: acute liver failure, chronic liver failure, compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, ACLF

Marskość wątroby to choroba o szerokim spektrum klinicznym: od skompensowanej, całkowicie bezobjawowej postaci po schyłkową niewydolność narządu. Podział na stadia marskości w fazie skompensowanej i zdekompensowanej przedstawia tabela 1 [1].

Zauważono, że pacjenci z ostrą nałożoną na przewlekłą niewydolnością wątroby (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) stanowią szczególną podgrupę chorych będących w różnych stadiach marskości – czyli zarówno w stadium skompensowanej, jak i zdekompensowanej marskości wątroby – u których nagle, wskutek ostrej dekompensacji (*acute decompensation* – AD), dochodzi do gwałtownego pogorszenia i szybkiej progresji choroby w kierunku niewydolności wielonarządowej, a nawet zgonu. Aby ocenić kliniczną wagę tego zjawiska, w 2009 roku zawiązało

się gremium pod nazwą The European Association for the Study of Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium, które rozpoczęło wielośrodkowe badanie europejskie nad chorymi z ostrą dekompensacją marskości. W badaniu wzięło udział 1343 pacjentów, a wyniki opublikowano w 2013 roku pod nazwą CANONIC Study [2].

Na podstawie uzyskanych wyników opracowano definicję ACLF i system punktowy do oceny niewydolności narządowej. Według definicji zaproponowanej przez EASL-CLIF Consortium, ACLF jest swoistym, potencjalnie odwracalnym zespołem chorobowym, który charakteryzuje:

- ostra dekompensacja marskości wątroby,
- niewydolność jednego narządu lub wielonarządowa,

TABELA 1. Charakterystyka kliniczna oraz stopnie zaawansowania skompensowanej i zdekompensowanej marskości wątroby

Stadium marskości	Charakterystyka kliniczna	Stopień zaawansowania
Marskość skompensowana (<i>compensated cirrhosis</i> – CC)	Łagodne nadciśnienie wrotne z HVPg >5 i <10 mm Hg	0
	Nadciśnienie wrotne z HVPg >10 mm Hg bez żylaków przełyku	1
	Nadciśnienie wrotne z HVPg >10 mm Hg z żylakami przełyku	2
Marskość zdekompensowana (<i>decompensated cirrhosis</i> – DC)	Pierwsze krwawienie z żylaków przełyku bez innych objawów dekompensacji	3
	Każda pierwsza dekompensacja inna niż krwawienie z żylaków przełyku	4
	Każdy drugi epizod dekompensacji	5
Schyłkowe stadium zdekompensowanej marskości wątroby	Oporne wodobrzusze, sepsa, niewydolność nerek, nawracające epizody encefalopatii wątrobowej	6
HVPg – gradient przezwątrobowego ciśnienia żylnego (<i>hepatic venous pressure gradient</i>)		

TABELA 2. System oceniania niewydolności narządowej w ACLF (CLIF-C OFs – CLIF-C organ failures)

Narząd/system	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Wątroba	Bilirubina <6 mg%	Bilirubina ≥6 i <12 mg%	Bilirubina ≥12 mg%
Nerki	Kreatynina <2 mg%	Kreatynina >2 i < 3,5 mg%	Kreatynina ≥3,5 mg% lub terapia nerkozastępcza
Mózg (nasilenie encefalopatii wątrobowej wg kryteriów West Haven)	Stopień 0	Stopień 1–2	Stopień 3–4*
Krzepnięcie	INR <2	INR ≥2 i ≤2,5	INR >2,5
Układ krążenia	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Stosowanie wazopresorów
Układ oddechowy PaO ₂ /FiO ₂	>300	>200 i ≤300	≤200
Szare pola opisują kryteria definiujące niewydolność narządową w ACLF, odchylenia w pozostałych polach oznaczają dysfunkcję narządową. MAP – średnie ciśnienie tętnicze (<i>mean arterial pressure</i>); *oraz pacjenci wentylowani mechanicznie z powodu encefalopatii wątrobowej; PaO ₂ /FiO ₂ – wskaźnik oksygenacji (iloraz ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej i zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej)			

- duża dynamika,
- wysoka śmiertelność krótkoterminowa (>15% w ciągu 28 dni).

Ostra nałożona na przewlekłą niewydolność wątroby, jak już wspomniano, może wystąpić u chorych we wszystkich stadiach marskości, a zatem nie jest pojęciem tożsamym ze zdekompensowaną marskością wątroby. W uproszczeniu można powiedzieć, że w ACLF marskości wątroby towarzyszy niewydolność co najmniej jednego narządu oraz w istotny sposób wzrasta ryzyko zgonu. Ostra dekompensacja marskości (AD) oznacza wystąpienie jednego z następujących stanów klinicznych:

- wodobrzusze,
- encefalopatia wątrobowa,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- zakażenie bakteryjne.

Do oceny niewydolności narządowej w ACLF stosuje się skalę, która przypomina skalę CLIF-SOFA do oceny niewydolności narządów w sepsie [3]. Przedstawia to tabela 2.

Niewydolność narządowa w ACLF dotyczy (w malejącej kolejności):

- nerek (56%),
- wątroby (44%),
- krzepnięcia (28%),
- mózgu (24%),
- krążenia (11%),
- płuc (9%).

Na pierwszy rzut oka może wydawać się dziwnym, że nie wszyscy pacjenci z ACLF mają niewydolność wątroby, ale wynika to z wysoko (>12 mg%) ustawionej wartości bilirubiny w skali CLIF-C OFs, definiu-

TABELA 3. Charakterystyka kliniczna ACLF z podziałem na stopnie i szacunkowym ryzykiem śmiertelności 90-dniowej

Brak ACLF	Pacjenci bez niewydolności narządowej lub mający niewydolność jednego pozanerkowego narządu bez dysfunkcji nerek i bez dysfunkcji mózgowej	Śmiertelność 90-dniowa – 10%
ACLF – stopień 1	Jedno z następujących odchyień: pojedyncza niewydolność nerek lub niewydolność jednego pozanerkowego narządu z dysfunkcją nerek i/lub dysfunkcją mózgową	Śmiertelność 90-dniowa – 41%
ACLF – stopień 2	Niewydolność dwóch narządów w dowolnej kombinacji	Śmiertelność 90-dniowa – 55%
ACLF – stopień 3	Niewydolność trzech i więcej narządów	Śmiertelność 90-dniowa – 78%
ACLF – (<i>acute-on-chronic liver failure</i>) ostra nałożona na przewlekłą niewydolność wątroby		

jącej tę niewydolność (tab. 2). Trzeba pamiętać, że ACLF to więcej niż problem dekompensacji marskości wątroby, ponieważ charakteryzuje ją niewydolność narządów według ściśle określonych kryteriów. ACLF podlega stopniowaniu w zależności od ciężkości objawów. Wyróżnia się trzy stopnie ACLF, co obrazuje tabela 3. Zwraca uwagę narastające ryzyko zgonu w zależności od liczby niewydolnych narządów [4].

Ostrą nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby mogą wyzwać rozmaite czynniki. Do najczęstszych mechanizmów spustowych niewydolności jednego narządu lub wielonarządowej w marskości wątroby należą:

- zakażenia bakteryjne – głównie w przebiegu spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), wtórnego zapalenia otrzewnej, zapalenia płuc (częściej ma to miejsce u chorych bez wcześniejszego wywiadu dla dekompensacji) – zwłaszcza jeśli dojdzie do posocznicy,
- czynny alkoholizm,
- reaktywacja zakażenia HBV (*hepatitis B virus*),
- czynnik nieznany (ok. 40%); w rachubę wchodzi polekowe uszkodzenie wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI).

Czasami czynniki sprawcze ACLF dzieli się na wątrobowe i pozawątrobowe [5]. Wątrobową postać ACLF wywołwana jest przez: reaktywację HBV, nadkażenie HAV (*hepatitis A virus*) lub HEV (*hepatitis E virus*), aktywne picie alkoholu w ostatnich trzech miesiącach lub DILI. W postaci wątrobowej wyjściowa funkcja wątroby jest relatywnie dobra, stwierdza się wyższe parametry uszkodzenia wątroby w postaci podwyższonej wartości aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST),

z czasem pojawia się niewydolność wątroby i zaburzenia krzepnięcia krwi. Postać pozawątrobową ACLF wywołwana jest głównie przez zakażenie bakteryjne, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaburzenia hemodynamiczne po wysokoobjętościowej paracentezie czy zabieg chirurgiczny (np. cholecystektomia). W postaci pozawątrobowej wyjściowa dekompensacja funkcji wątroby jest głębsza, stwierdza się wyższą wartość leukocytów, a narządy objęte niewydolnością to przede wszystkim nerki i mózg.

Wspomniano, że AD i ACLF cechują się złą prognozą i wysoką śmiertelnością. Badacze EASL-CLIF Consortium opracowali dwie punktacje prognostyczne dla ACLF i AD do oceny zasadności hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, daremności dalszego leczenia, zwłaszcza transplantacji wątroby (*liver transplantation* – LT) czy kierowania potencjalnego biorcy na tzw. szybką ścieżkę do transplantacji. On-line dostępne są kalkulatory do wyliczania prognozy w ACLF [3] i u pacjentów z AD [6], którzy nie spełniają kryteriów ACLF. U chorych z ACLF stosuje się punktację CLIF-C ACLF, która jest sumą punktów wynikających z systemu oceny niewydolności narządowej (CLIF-C OFs, tab. 2), liczby krwinek białych i wieku pacjenta. Punktacja CLIF-C ACLF zawiera się w granicach od 0 do 100. Powyżej 60 oznacza bardzo złą prognozę. Z kolei punktacja CLIF-C AD bierze pod uwagę wiek chorego, poziom sodu, kreatyniny, liczbę leukocytów i znormalizowany czas protrombinowy (INR). Zawiera się w granicach od 0 do 100 i, podobnie jak w poprzednim wskaźniku, wartość powyżej 60 punktów jest tożsama ze złym rokowaniem.

Na oddziale intensywnej terapii należy kierować pacjentów z niewydolnością układu krążenia, wymagających podaży wazopresorów, z niewydolnością od-

dechową, encefalopatią wątrobową w stopniu 3 i 4, oraz opcjonalnie – z niewydolnością nerek. W pozostałych przypadkach hospitalizacja może odbywać się na oddziałach internistycznych, np. hepatologicznych.

Jedyną realną opcją terapeutyczną w ACLF, szczególnie w stopniu 2 i 3, jest ratunkowe przeszczepienie wątroby. Przeżycie bez LT w stopniu 3 ACLF nie sięga 8%, a po transplantacji wzrasta do 84% [7]. Bardzo ważnym zagadnieniem jest decyzja, czy chory jest realnym kandydatem do transplantacji, czy też jest „za chory” do tego zabiegu. Za daremną uważa się procedurę transplantacji, jeżeli [8]:

- niewydolność dotyczy 4 i więcej narządów, lub
- punktacja CLIF-C ACLF przekracza 64 punkty w dniach 3.–7. hospitalizacji, lub
- wyjściowy poziom bilirubiny przekracza 22 mg%, stwierdza się encefalopatię wątrobową w stopniu 3 lub 4 oraz INR >2.5 przy wyjściowej kreatyninie >1.0 mg% i/lub mleczanach >1.5 mmol/l oraz jeżeli wyjściowe zaburzenia trwają lub pogłębiają się w dniach 4. i 7. hospitalizacji.

Należy jednak stwierdzić, że granice oddzielające pacjentów kwalifikowanych do LT w przebiegu ACLF od pacjentów uważanych „za zbyt chorych”, aby przeprowadzić zabieg, są w dużej mierze niedookreślone. Autorzy francuscy na podstawie wieloośrodkowego badania nad skutecznością LT w stopniu 3 ACLF wskazali na następujące bezwzględne przeciwwskazania do tej procedury [7]:

- aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego,
- niekontrolowana sepsa,
- niestabilność hemodynamiczna z zapotrzebowaniem na noradrenalinę >3 mg/h,
- ciężka niedomoga oddechowa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$).

Nierozstrzygniętym zagadnieniem jest aktywny alkoholizm, będący częstym czynnikiem spustowym ACLF, jako przeciwwskazanie do transplantacji wątroby. Ponieważ LT jest bez wątpienia procedurą ratującą życie, w niektórych ośrodkach, w wybranych przypadkach, chorzy są kwalifikowani do przeszczepienia pomimo udokumentowanego spożywania alkoholu w okresie poprzedzającym wystąpienie ACLF [9]. Decydujące są następujące kryteria:

- pierwsza dekompensacja funkcji wątroby,
- niepowodzenie dotychczasowego leczenia zachowawczego,
- wykluczenie zaburzeń osobowości,
- dobre zaplecze rodzinne i materialne,
- możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego, które będzie pomocne w utrzymaniu abstynencji.

Zauważa się zróżnicowane podejście do oferowania LT w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych.

PODSUMOWANIE

Ostrą, nałożoną na przewlekłą, niewydolność wątroby od zdekompensowanej marskości wątroby odróżnia:

- niewydolność narządów,
- wysoka śmiertelność,
- młodszy wiek chorych,
- częstsza alkoholowa etiologia marskości,
- częstsze występowanie czynników wyzwalających, takich jak alkohol i infekcje,
- bardziej nasiloną uogólnioną reakcją zapalną.

Zatem ACLF należy traktować jako specyficzną formę dekompensacji marskości, która wymaga energicznej identyfikacji i leczenia potencjalnych przyczyn wyzwalających dekompensację, stosowania środków przeciwdziałających progresji i podtrzymujących funkcje organów i narządów. Transplantacja wątroby jest leczeniem z wyboru.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68: 563–76.
2. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426–37.
3. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038–47.
4. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014; 60: 250–6.
5. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015; 62: 232–42.
6. Jalan R, Pavesi M, Saliba F et al. The CLIF consortium acute decompensation score (CLIF-C ADs for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62: 831–40.
7. Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017; 67: 708–15.

8. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int* 2017; 11: 461–71.
9. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States – a single-center experience. *Am J Transplant* 2016; 16: 841–9.

PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY. MARSKOŚĆ WĄTROBY

Żywienie pacjentów z chorobą nowotworową wątroby

Nutrition patients with hepatocellular carcinoma

Monika Pazgan-Simon

I Oddział, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. Gromkowskiego we WrocławiuADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Monika Pazgan-Simon, e-mail: monika.pazgan.simon@gmail.com

STRESZCZENIE

Leczenie żywieniowe stosowane u pacjentów z chorobą wątroby ulegało w ostatnich dziesięcioleciach stopniowym zmianom dzięki wzrastającej wiedzy w tej dziedzinie. Obecnie ma istotny wpływ na przebieg choroby. U chorych na raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) ocena stanu odżywienia jest elementem oceny ciężkości choroby. Wspomaganie żywieniowe poprawia jakość życia pacjentów, pomaga przejść przez zwykle agresywne leczenie raka (niezależnie od jego rodzaju) oraz wpływa na rokowanie. Stan odżywienia pacjenta ocenia się w badaniu fizykalnym (za pomocą prostych skal: Nutritional Risk Score 2000 [NRS 2000] i Subjective Global Assessment [SGA]), w badaniach laboratoryjnych oraz badaniu kąta fazowego (którego wynik ma znaczenie prognostyczne). Ogólne zasady postępowania dietetycznego u chorych na HCC opierają się na tych samych zasadach, co żywienie pacjentów z marskością wątroby. Jednak u pacjentów z HCC większe zapotrzebowanie kaloryczne zależy od stopnia zaawansowania choroby wątroby. Uwzględnienie terapii żywieniowej w kompleksowym podejściu onkologicznym pomaga również zaradzić wielu skutkom ubocznym leczenia choroby nowotworowej.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, stopień odżywienia, dieta

ABSTRACT

Diet therapy in hepatic patients has undergone gradual changes over the last decades owing to increasing knowledge in this field and now has a significant impact on the course of the disease. In patients with liver cancer, the assessment of nutritional status is a part of the assessment of disease severity. Nutritional support improves patients' quality of life, helps them go through the usually aggressive cancer treatment, regardless of type, and impacts the prognosis. We assess the patient's nutritional status in a physical examination using simple Nutritional Risk Score 2000 (NRS 2000) and Subjective Global Assessment (SGA) rating scales, in laboratory tests and by examining the phase angle, which is of prognostic utility. The general principles of diet therapy in HCC patients follow the same principles as the nutrition of cirrhotic patients. However, in patients with HCC higher caloric requirement depends on the severity of the liver disease. Adopting a nutritional approach also helps to address a number of side effects of cancer treatment.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, nutritional status, diet

WPROWADZENIE

Pacjent, u którego rozpoznaje się chorobę, zawsze pyta o zalecenia dietetyczne. Zmiana sposobu odżywiania wspiera procesy lecznicze i stanowi wkład własny pacjenta w proces leczenia. Dieta wątrobową przez ostatnie dziesięciolecia uległa stopniowym zmianom, wraz ze zwiększeniem wiedzy w tym zakresie, i obecnie ma istotny wpływ na przebieg choroby. U pacjen-

tów z chorobą nowotworową wątroby ocena stanu odżywienia należy do procesu oceny stanu zaawansowania choroby. Wsparcie żywieniowe poprawia jakość życia pacjentów, ułatwia przejście przez zwykle agresywną terapię przeciwnowotworową, niezależnie od jej charakteru, i ma wpływ na rokowanie.

OCENA STOPNIA ODŻYWIENIA

Istnieje wiele metod oceny stanu odżywienia. Uwzględniają one: badanie fizykalne, wyniki określonych badań laboratoryjnych, pomiary antropometryczne, bioimpedancje, a także standardowe skale oceny niedożywienia i sarkopenii.

W badaniu fizykalnym należy zwracać uwagę na wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), budowę ciała (atletyczna, pykniczna, itd.), występowanie zaników tkanki mięśniowej, dystrybucję tkanki tłuszczowej czy obecność obrzęków lub wodobrzusza. Spośród badań dodatkowych można wymienić (od najprostszych) liczbę leukocytów, stężenie hemoglobiny, (po dokładniejsze) stężenie cholesterolu, albumin, itd.

Do oceny stanu odżywienia używa się prostych skal: Nutritional Risk Score 2000 (NRS 2000) i Subjective Global Assessment (SGA). Skala NRS – powszechnie używana w szpitalach – pozwala ocenić stan odżywienia w okresie ostatnich 1–3 miesięcy oraz stopień nasilenia choroby nowotworowej, która zwiększa zapotrzebowanie kaloryczne. Osobom po 70. roku życia dolicza się jeden punkt do pełnej oceny stanu odżywienia. W przypadku uzyskania oceny powyżej 3 punktów zaleca się leczenie żywieniowe. Formularz NRS najczęściej wypełnia personel medyczny, natomiast skalę SGA uzupełniają pacjent i lekarz. Pacjent odpowiada na pytania o wiek, płeć, masę ciała. Zadawane są również pytania o zmianę masy ciała (w ostatnim półroczu, ale i 2 tygodniach), zmiany w przyjmowaniu pokarmów (czas i rodzaj), objawy ze strony układu pokarmowego, ogólną wydolność fizyczną, zapotrzebowanie na składniki odżywcze w związku z obecną chorobą. Personel ocenia wodobrzusze, obrzęki kostek, obrzęk nad kością krzyżową, zanik mięśni (czworogłowego i ramiennego), utratę tkanki podskórnej nad mięśniem trójgłowym i w klatce piersiowej oraz – po zakończeniu całego testu – określa subiektywną ocenę stanu niedożywienia.

Przydatnym testem, mającym też znaczenie rokownicze, jest pomiar kąta fazowego w badaniu impedancji bioelektrycznej. Parametr ten świadczy o zdrowiu poszczególnych komórek, masy komórkowej, błony komórkowej oraz odżywieniu. Wysoka wartość kąta fazowego oznacza odpowiednią ilość komórek w organizmie oraz właściwe funkcjonowanie błon komórkowych. Przeciwnie – niski kąt fazowy świadczy o mniejszej masie komórkowej, apoptozie komórek i niedożywieniu. Parametr ten jest wyższy u osób młodych i obniża się zarówno z wiekiem, jak i pogarsza-

jącym się stanem zdrowia. Wartość kąta fazowego ma również znacznie rokownicze: kąt fazowy poniżej 4,9 jest związany z dużym ryzykiem encefalopatii i szybkiego zgonu u pacjentów z marskością wątroby, a wynoszący mniej niż 4,8 został wyznaczony dla pacjentów z HCC. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) uznaje pomiary kąta fazowego do oceny odżywienia za wiarygodny marker prognostyczny [2,3,5,6].

Do oceny sarkopenii wykorzystuje się też proste testy siły mięśniowej mierzonej podczas zaciskania dłoni na manometrze czy ocenę czasu 5-krotnego siadu i powstania. Badaniem opisywanym w piśmiennictwie jest ocena tkanki mięśniowej na poziomie L₃ w badaniu tomografii komputerowej – niestety wyjątkowo rzadko wykonywana w praktyce codziennej [4-7].

OCENA STANU ODŻYWIENIA WOBEC PLANOWANEJ TERAPII ONKOLOGICZNEJ

Pacjent z chorobą nowotworową wymaga oceny stanu odżywienia przed planowaną terapią. Osoba kwalifikowana np. do przeszczepienia wątroby nie może być wyniszczona białkowo (tzw. sarkopenicznie). Podobnie przed zabiegiem chirurgicznym wątroby stan odżywienia powinien być dobry. Natomiast pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową wątroby, ocenieni za pomocą Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) jako należący do kategorii C, często charakteryzują się sarkopenią i w tym przypadku bardzo ważne jest leczenie żywieniowe.

OGÓLNE ZASADY ŻYWIENIA PACJENTA Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Szczególnie ważne jest przestrzeganie liczby i pór przyjmowania posiłków. Pacjent powinien jeść 3 główne posiłki: śniadanie, obiad i kolację oraz 2–3 drobne przekąski, w tym przekąskę późną, około 1–2 godzin przed snem.

W skład posiłków powinno wchodzić białko w ilości 1–2 g/kg mc. na dobę. Może to być białko zwierzęce (mięso drobiowe, mleko, sery, jaja, ryby) lub roślinne (cieciorka, groch, orzechy). Produkty roślinne powinny stanowić około połowy objętości spożywanych posiłków; należy je podawać w postaci surowej i gotowanej, z ograniczeniem warzyw wzdymających (kapusty, kalafiora) i innych wskazanych przez pacjenta.

Pozostałą część posiłków powinny stanowić produkty zbożowe: kasze, makarony, ryż, pieczywo.

Jako sposób obróbki zaleca się nie tylko gotowanie czy przyrządzanie na parze (jak sądzi większość pacjentów), ale również duszenie lub pieczenie w piekarniku. Dania powinny być przyprawione z użyciem ziół i soli w niewielkiej ilości. Nie należy diametralnie zmieniać sposobu odżywiania, ponieważ może się okazać, że pacjent przestanie jeść, gdyż dania nie będą mu smakować. Najważniejsze jest, aby pacjent regularnie i chętnie spożywał nieduże objętościowo posiłki.

ZAPOTRZEBOWANIE ODŻYWCZE CHORYCH NA HCC

U chorych na raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) zapotrzebowanie energetyczne i na składniki odżywcze jest zróżnicowane, zależne od stopnia zaawansowania niedożywienia w skali BCLC. Jednak sposób żywienia odpowiada ogólnym zasadom żywienia pacjentów z marskością wątroby [1,8].

U chorych na HCC w stopniu zaawansowania (według skali BCLC) 0 codzienne zapotrzebowanie energetyczne wynosi 20–30 kcal/kg mc., na białko 1,2 g/kg mc., a węglowodany mają wypełniać 45–60% całego zapotrzebowania, w tym z udziałem >30 g błonnika. Tłuszcze powinny pokrywać 25–30% dziennego zapotrzebowania energetycznego, i należy je dostarczać głównie w postaci tłuszczów wielonienasyconych. Podaż preparatów aminokwasów rozgałęzionych, podawanych doustnie (*branched-chain aminoacid* – BCAA) powinna wynieść 0,2–0,25 g/kg mc.

U pacjentów z HCC, których według skali BCLC zaklasyfikowano do grup A–C, zapotrzebowanie energetyczne wynosi 30–40 kcal/kg mc., przy czym większe jest ich zapotrzebowanie na białko (2,3–1,5 g/kg mc.). Podobnie większe jest codzienne zapotrzebowanie na tłuszcze: 25–30% (ryby, orzechy, siemię lniane). Węglowodany powinny stanowić 45–60% całego zapotrzebowania, a podaż BCAA należy ustalić w wysokości 0,25 g/kg mc. Jeżeli pacjent ma trudności w jedzeniu wynikające z wodobrzusza, występowania nudności, wymiotów, osłabienia i przyjmuje doustnie mniej niż połowę zapotrzebowania energetycznego na dobę, powinno się rozważyć wprowadzenie sondy dożołądkowej i karmienie uzupełniające przez zgłębnik z użyciem przygotowanej miksowanej żywności lub gotowego preparatu żywieniowego.

U osób w terminalnym stadium pierwotnego raka wątroby zapotrzebowanie energetyczne jest najwięk-

sze (35–45 kcal/kg mc.), podobnie jak zapotrzebowanie na składniki odżywcze. W tym przypadku bardzo często pacjent nie jest w stanie przyjąć odpowiedniej ilości pokarmu. W leczeniu żywieniowym stosuje się wówczas gotowe standardowe preparaty do żywienia dojelitowego ewentualnie pozajelitowego [1,7,8].

Aby dobrze zbilansować dietę warto korzystać z dodatkowych preparatów żywieniowych. Do najczęściej stosowanych należy białko, które pacjenci przyjmują w postaci proszku (w objętości odpowiadającej 10–30 g/d).

Na rynku aptecznym i pozaaptecznym dostępne są liczne preparaty (białka serwatkowe dla sportowców, Fuel 4F, Protifar), które są dobrze przyswajalne. Dobrym uzupełnieniem diety w białko i błonnik są również nutridrinki. Jednak z uwagi na charakter tego produktu pacjenci często zrażają się do niego. W razie trudności najlepiej zalecać picie nutridrinków co 2 dni (3 razy w tygodniu).

Preparaty aminokwasów rozgałęzionych są obecnie powszechnie dostępne i chorzy powinni suplementować je zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Pacjenci z marskością wątroby powinni też przyjmować preparaty cynku, magnezu i innych elektrolitów, których niedobór szczególnie często dotyczy chorych na HCC [4,9,10].

SZCZEGÓLNE PROBLEMY ZDROWOTNE WYMAGAJĄCE KOREKTY SPOSOBU ŻYWIENIA PODCZAS TERAPII

Przebieg terapii u każdego chorego na HCC jest nieco odmienny. Chorzy po zabiegu embolizacji tętnicy wątrobowej częściej prezentują dekompensację funkcji wątroby pod postacią wodobrzusza i/lub encefalopatii. U osób poddawanych terapii systemowej zwykle występuje biegunka, rzadziej zaparcia, objawom tym towarzyszy encefalopatia (zwłaszcza w przypadku terapii z zastosowaniem immunologicznych punktów kontrolnych). U chorych na HCC zwykle też obserwuje się niedokrwistość o różnych stopniach nasilenia oraz niedobory innych morfotycznych składników krwi obwodowej.

Encefalopatia

W leczeniu żywieniowym chorych z encefalopatią ważne jest zwłaszcza pamiętanie o przyjęciu późnego posiłku (około godziny przed snem). W przypad-

ku nasilenia objawów warto krótkotrwale (zwykle nie dłużej niż 3 dni) ograniczyć ilość spożywanego białka do 1–1,5 g /kg mc. Istotne jest również dbanie o regularne wypróżnianie, czemu sprzyja stosowanie laktulozy, preparatów magnezu. Te preparaty nie muszą być stosowane regularnie przez pacjentów z rozpoznaniem nowotworu wątroby, ale przy wystąpieniu objawów encefalopatii są zalecane, podobnie jak Xifaxan w dawce terapeutycznej (3×400 mg), czy Hepa-Merz (9–18 g/d) [11].

Wodobrzusze

Poza wdrożeniem leków moczopędnych należy pamiętać o podawaniu choremu odpowiedniej ilości białka. Pomocna może być suplementacja białka proteinowego, np. poprzez zwiększenie ilości stosowanych nutridrinków.

Biegunka

Problem ten dotyczy osób leczonych systemowo oraz osób ze schyłkową chorobą nowotworową. W takiej sytuacji należy zmniejszyć ilość spożywanego błonnika, odstawić siemię lniane i inne produkty o bardzo wysokiej jego zawartości. Ważne jest też nawadnianie i uzupełnianie elektrolitów. Podczas biegunki warto sięgać po bogate w potas soki: pomidorowy czy bananowy. Pacjenci wspomagają się także różnymi lekami przeciwbiegunkowymi (loperamid, węgiel, itp.), jednak szybko orientują się, że w chorobie nowotworowej leki te mają słabe działanie i stosują je tylko w sytuacjach wyjątkowych.

Zaparcie

Leczeniu choroby nowotworowej rzadko towarzyszy zaparcie. W takiej sytuacji należy zwiększać ilość błonnika, najprościej przez dodanie do posiłków siemienia lnianego czy otrębów. Warto wspomagać pacjentów stosując laktulozę, preparaty magnezu. Chorzy z zaparciami powinni pamiętać o codziennej aktywności fizycznej – nawet zwykły spacer poprawia perystaltykę jelit i sprzyja wypróżnieniu.

Niedokrwistość

U chorych z chorobą nowotworową często występuje anemia i zwykle narasta wraz z zaawansowaniem nowotworu. Wskazaniem do przetoczenia preparatu krwinek czerwonych jest spadek stężenia hemoglobiny poniżej 7–8 g/dl.

U pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym przy każdym spadku hemoglobiny poniżej normy należy wdrożyć suplementację żelaza, najczęściej podając około 100 mg tego pierwiastka dziennie. Natomiast u chorych ze wskazaniami do innych terapii dopiero przy wartościach hemoglobiny poniżej 10 g/dl należy wprowadzić preparaty żelaza. W leczeniu stosuje się suplementację doustną żelaza z kwasem askorbinowym – siarczan żelaza przed posiłkiem lub podczas posiłku, a także proteinobursztynian żelaza w postaci rozpuszczonej – czy też witaminą B₁₂ i kwas foliowy.

Prowadząc żywienie pacjentów z anemią warto pamiętać o spożyciu polifenoli (kurkuma do przyprawiania, orzechy bogate w kwasy ω -3, zielona herbata) o znanych właściwościach przeciwzapalnych, probiotyków zawierających *Lactobacillus plantarum* 299 (Sanprobi IBS, Lactostad) – szczepu zwiększającego stężenie i wchłanianie żelaza – czy kwasu liponowego obecnego w pomidorach, brokułach, szpinaku.

RUCH JAKO JEDEN Z ELEMENTÓW PIRAMIDY ŻYWIENIOWEJ

W piramidzie żywienia u pacjentów z chorobą onkologiczną, podobnie jak w innych grupach chorych, jednym z elementów jest ruch. Wraz z postępem choroby nowotworowej aktywność chorych ulega zmniejszeniu. Należy jednak tłumaczyć rodzinom chorych, że każda, nawet drobna, aktywność fizyczna wykonywana regularnie poprawia jakość życia. W przypadku lepszego stanu zdrowia aktywność powinna być regularna, średnio intensywna, i trwać co najmniej pół godziny dziennie. W przypadku schyłkowej choroby nowotworowej nawet kilka minut spaceru po domu czy w ogródku wystarczy, aby pacjent odnosił z ruchu korzyść.

Podsumowując, leczenie żywieniowe wspiera proces leczenia onkologicznego i zapewnia pacjentom lepszą kontrolę nad występującymi działaniami niepożądanymi choroby lub terapii. Uławia chorym przechodzenie przez kolejne etapy choroby i pogodzenie się z diagnozą.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Ruis- Margain A, Roman- Calleja BM, Moreno-Guillen P, Gonzalez-Requeiro JA, Kusulas-Delint D, Capos-Marguia A, Flores-Garcia NC, Macias-Ridriguez RU. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma" World Journal Gastrointest Oncology 2021 Oct 15;13(10): 1440-452.doi:10.4251/wjgo.v13.i10.1440.PMID:34721776;PMCID:PMC8529929
2. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Mancia CS, da Silva BR, Bezerra AE, Pinto LCM, Araujo RC, Teixeira AC, Chiarello PG, I wsp , "Phase angle as a severity indicator for liver disease" Nutrition 2020 Feb;70:110607. doi 10.1016/k.nut2019.110607.Epub2019 Oct11.PMID :31743810.
3. Silva DMD, Henz AC, Fernandes SA, Marroni CA" Nutritional diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma- what is the best method?" Nutr Hosp 2019Aug 26;36(4):884-889. English.doi:10.20960/nh.02542.PMID:31192693.
4. Merli M , Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172-193. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024.
5. Rojer AGM, Kruijenga HM, Trappenburg MC, et al. The prevalence of malnutrition according to the new ESPEN definition in four diverse populations. Clin Nutr. 2016;35(3):758-762. doi:10.1016/J.CLNU.2015.06.005.
6. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49-64. doi:10.1016/J.CLNU.2016.09.004,
7. Badian M, Dzierżanowski T. Malnutrition in palliative care. Med Paliatywna/Palliative Med. 2018;10(1):12-18. doi:10.5114/PM.2018.77201.
8. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a Prognostic Index of Nutritional Status in Concurrent Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. J Clin Gastroenterol. 2013;47(10):861-870. doi:10.1097/MCG.0b013e318293a825.
9. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2020;39(12):3533-3562. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.001.
10. Rejman-Gruszka B, Simon K. Niedożywienie białkowo-kaloryczne w zaawansowanych stadiach przewlekłych chorób wątroby. Med Rodz. 2009;12(1):11-14.
11. Pazgan-Simon M, Zuwała-Jagiello J, Serafińska S, Simon K. Nutrition principles and recommendations in different types of hepatic encephalopathy .Clin Exp Hepatol.2016 Feb;1 (4): 121-126.doi.10.5114/ceh.2016.57759.

TOKSYCZNE USZKODZENIA WĄTROBY. ALKOHOLOWA CHOROBA WĄTROBY

Praktyczne aspekty polekowych uszkodzeń wątroby

Practical aspects of drug-induced liver injury

Dorota Kozielowicz

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Dorota Kozielowicz, e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Polekowe uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) są narastającym problemem klinicznym. Najczęstszą przyczyną DILI w Europie pozostają antybiotyki. Spektrum kliniczne choroby jest bardzo szerokie, od bezobjawowego do ostrej niewydolności wątroby. W oparciu o wskaźnik R (iloraz ALT do ALP w surowicy) DILI jest klasyfikowane jako uszkodzenie wątrobowokomórkowe ($R \geq 5$), cholestazyjne ($R \leq 2$) lub mieszane ($R 2-5$). Polekowe uszkodzenia wątroby jest diagnozą z wykluczenia i wymaga przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby w czasie stosowania metotreksatu, szczególnie u pacjentów z łuszczycą, oraz immunoterapii lekami blokującymi punkty kontrolne. Podstawowe w leczeniu jest odstawienie leku podejrzanego o wywołanie uszkodzenia wątroby. Lista swoistych antidotów niwelujących działanie hepatotoksyn jest niestety bardzo krótka. W leczeniu objawowym w wybranych przypadkach znalazły zastosowanie glikokortykosteroidy oraz kwas ursodeoksycholowy.

SŁOWA KLUCZOWE: polekowe uszkodzenia wątroby, idiosynkratyczne DILI, hepatotoksyczność leków, polipragmazja, działania niepożądane

ABSTRACT

Drug-induced liver injury (DILI) is a growing clinical problem. Antibiotics remain the most common cause of DILI in Europe. Their clinical spectrum is very broad, from asymptomatic to acute liver failure. Actually, DILI is categorized as hepatocellular ($R \geq 5$), cholestatic ($R \leq 2$) or mixed ($R 2-5$) injury based on serum ALT and ALP ratio. DILI is a diagnosis of exclusion and requires a wide differential diagnosis. Monitoring of liver function is recommended with methotrexate, especially in patients with psoriasis, and with immune checkpoint inhibitors. The most important step in management is discontinuation of the drug suspected of causing liver damage. The list of specific antidotes that eliminate the effects of hepatotoxins is unfortunately very short. In symptomatic treatment, glucocorticosteroids and ursodeoxycholic acid were used in selected cases.

KEY WORDS: drug-induced liver injury, idiosyncratic DILI, liver toxicity, polypharmacy, adverse reactions

WPROWADZENIE

Do spektrum działań niepożądanych leków, nierzadko groźnych dla zdrowia lub życia pacjentów, należą polekowe uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI). Badania wskazują, że nawet 44% leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej zostaje wycofanych z obrotu z powodu obaw o bezpieczeństwo ich stosowania [1]. Wśród działań niepożądanych polekowych uszkodzenia wątroby należą do najczęstszych [2]. Skala problemu w Polsce nie jest zna-

na. Na tle innych państw europejskich widoczna jest w naszym kraju niska zgłaszalność działań niepożądanych leków – zarówno przez pracowników ochrony zdrowia, pacjentów, jak i podmioty odpowiedzialne – do ogólnostanowionej bazy danych WHO (VigiBase) za pośrednictwem systemu EMA – EudraVigilance [1]. Aktualnie znamy ponad 1100 substancji o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W Europie i Ameryce Północnej najczęstszą przyczyną DILI pozostają leki konwencjonalne. Na szczycie tej listy znajduje się amoksycylina z kwasem klawulanowym. Kolejne miej-

TABELA 1. Klasyfikacja polekowych uszkodzeń wątroby [6,7]

Mechanizm uszkodzenia wątroby	Reakcja z idiosynkrazji	Reakcja bezpośrednia	Reakcja pośrednia
Częstość występowania	Rzadko	Często	Pośrednio
Zależność od dawki	Nie	Tak	Nie
Przewidywalność	Nie	Tak	Częściowo
Okres utajenia	Zmienny (od dni do lat)	Krótki (dni)	Opóźniony (miesiące)
Fenotyp uszkodzenia wątroby	Cholestaza, ostre zapalenie wątroby, uszkodzenie mieszane, przewlekłe zapalenie wątroby	Cholestaza, ostre zapalenie wątroby, ostre stłuszczenie wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny, marskość wątroby	Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, stłuszczenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby
Przykłady	Amoksycylina-kwas klawulanowy, izoniazyd, cefalosporyny, nitrofurantoina, azatiopryna, fenytoina	Acetaminofen, metotreksat, amiodaron, aspiryna	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab), przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab), inhibitory kinaz tyrozynowych (imatinib, lapatinib, regorafenib)

sca zajmują leki przeciwgruźlicze (izoniazyd, pyrazynamid, ryfampicyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (diklofenak, ibuprofen), preparaty immunosupresyjne (azatiopryna, infliksymab) i inne antybiotyki (nitrofurantoina, minocyklina, azytromycyna, lewofloksacyna) [3-5].

KLASYFIKACJA POLEKOWYCH USZKODZEŃ WĄTROBY

Większość DILI wiąże się z idiosynkrazją. Ich wystąpienie, u niewielkiej liczby ekspozowanych osób: 1/1 tys.–1/1 mln, jest nieprzewidywalne, niezależne od dawki leku i czasu ekspozycji, a objawy mogą pojawić się po długim okresie utajenia. Wykrycie idiosynkrazycznych uszkodzeń wątroby w fazie badań klinicznych jest niezwykle trudne i następuje zazwyczaj dopiero po wprowadzeniu leku do obrotu. Część uszkodzeń wątroby jest wynikiem idiosynkrazji z nadwrażliwości, czyli wiąże się z nabytą nadwrażliwością układu immunologicznego (hepatotoksyna działa jak haptenu), a część – idiosynkrazji metabolicznej związanej z nagromadzeniem metabolitów, które przy określonym stężeniu mogą wywołać efekt toksyczny. W pierwszym przypadku obserwowane są objawy ogólnoustrojowej reakcji alergicznej, takie jak: wysypka skórna, gorączka, eozynofilia, w drugim zwykle ich nie ma [6,7]. Część polekowych uszkodzeń wątroby wynika z reakcji bezpośrednich, które są przewidywalne, zależą od dawki leku i występują u dużej liczby ekspozowanych osób. Objawy pojawiają się szybko, w ciągu kil-

ku godzin/dni po narażeniu, a ich nasilenie zależy od przyjętej dawki leku. Właściwy dobór dawki może zapobiec ich rozwojowi [6,7]. Trzeci, niedawno opisany, mechanizm uszkodzenia wątroby przez leki określono jako pośredni. Powstaje, gdy biologiczne działanie leku wpływa na układ odpornościowy gospodarza, prowadząc do wtórnej postaci uszkodzenia wątroby. Podobnie jak w idiosynkrazji, reakcje pośrednie są na ogół niezależne od dawki podawanego leku i występują z opóźnieniem od kilku tygodni do kilku miesięcy oraz mają różne objawy kliniczne [6-8]. W tabeli 1 przedstawiono porównanie mechanizmów prowadzących do powstania polekowych uszkodzeń wątroby.

DIAGNOSTYKA POLEKOWYCH USZKODZEŃ WĄTROBY

Testy wątrobowe w celu oceny uszkodzenia wątroby

Polekowe uszkodzenie wątroby diagnozuje się z wykluczenia, w oparciu o szczegółowy wywiad lekarski, w tym pytanie o narażenie na leki (data rozpoczęcia i zakończenia stosowania podejrzanego leku, zmiana dawkowania – jeżeli wystąpiła i kiedy, wcześniejsze zastosowanie leku, czy lek był podany ponownie), badanie fizykalne, schemat i przebieg badań biochemicznych wątroby przed i po odstawieniu leku oraz wykluczenie innych przyczyn chorób wątroby.

Większość DILI ujawnia się w ciągu sześciu miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku, chociaż zakres jest bardzo szeroki – od dni do miesięcy, a nawet lat.

Długi okres utajenia jest charakterystyczny m.in. dla nitrofurantoiny, metotreksatu. W codziennej praktyce klinicznej do oceny uszkodzenia wątroby wykorzystywane są podstawowe parametry biochemiczne uwzględniające aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej. Poziom albumin w surowicy i wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) są markerami ciężkości przebiegu DILI. Istotne klinicznie DILI jest rozpoznawane, gdy spełnione jest jedno z następujących kryteriów:

- AST lub ALT w surowicy $>5 \times$ górnej granicy normy (GGN) lub ALP $>2 \times$ GGN w dwóch różnych oznaczeniach wykonanych w odstępie co najmniej 24 godzin,
- stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $>2,5$ mg/dl wraz z podwyższoną aktywnością AST, ALT lub ALP w surowicy, lub
- INR $>1,5$ z podwyższoną aktywnością AST, ALT lub ALP w surowicy [3,7].

Biochemiczny wzorzec polekowego uszkodzenia wątroby oparty jest na dwóch parametrach: zwiększonej aktywności aminotransferaz i ALP. Uszkodzenie jest klasyfikowane jako głównie wątrobowokomórkowe, gdy aktywność ALT, AST w surowicy krwi przekracza co najmniej $5 \times$ GGN lub wskaźnik R wynosi powyżej 5; a cholestatyczne, gdy aktywność ALP przekracza co najmniej dwukrotnie GGN lub wskaźnik R jest mniejszy niż 2. Część uszkodzeń przybiera charakter mieszany i wówczas wskaźnik R mieści się między 2 a 5. Wskaźnik R to iloraz aktywności ALT i ALP [9,10].

Typ uszkodzenia wątroby najlepiej ocenić na podstawie pierwszych badań wykonanych po wystąpieniu zdarzenia. Biochemiczny wzorzec może być pomocny w podjęciu decyzji o sposobie postępowania z pacjentem, w tym konieczności hospitalizacji. Zwykle tylko w DILI o łagodnym przebiegu możliwe jest podjęcie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. W pozostałych przypadkach pacjent powinien być skierowany do szpitala, zwłaszcza jeżeli w kontrolnych badaniach parametry biochemiczne narastają i pojawiają się objawy kliniczne (żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia, koagulopatia, uszkodzenia innych narządów). Z reguły po zakończeniu przyjmowania leku podejrzanego o wywołanie uszkodzenia wątroby aktywność enzymów wątrobowych szybko się obniża. Poprawa biochemiczna następuje szybciej w wątrobowokomórkowym niż cholestatycznym typie uszkodzenia wątroby. Długi biologiczny okres półtrwania leku może wpły-

wać na wolniejsze ustępowanie zmian. Niektóre leki mają swój charakterystyczny wzorzec uszkodzenia wątroby, np. izoniazyd, nitrofurantoina, disulfiram (wątrobowokomórkowy), anaboliki (cholestatyczny), a niektóre więcej niż jeden.

Inne badania laboratoryjne, w tym testy serologiczne, molekularne oraz obrazowe wykorzystywane są w diagnostyce różnicowej. Proponowany algorytm diagnostyczny polekowych uszkodzeń wątroby przedstawiono na rycinie 1.

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny jamy brzusznej

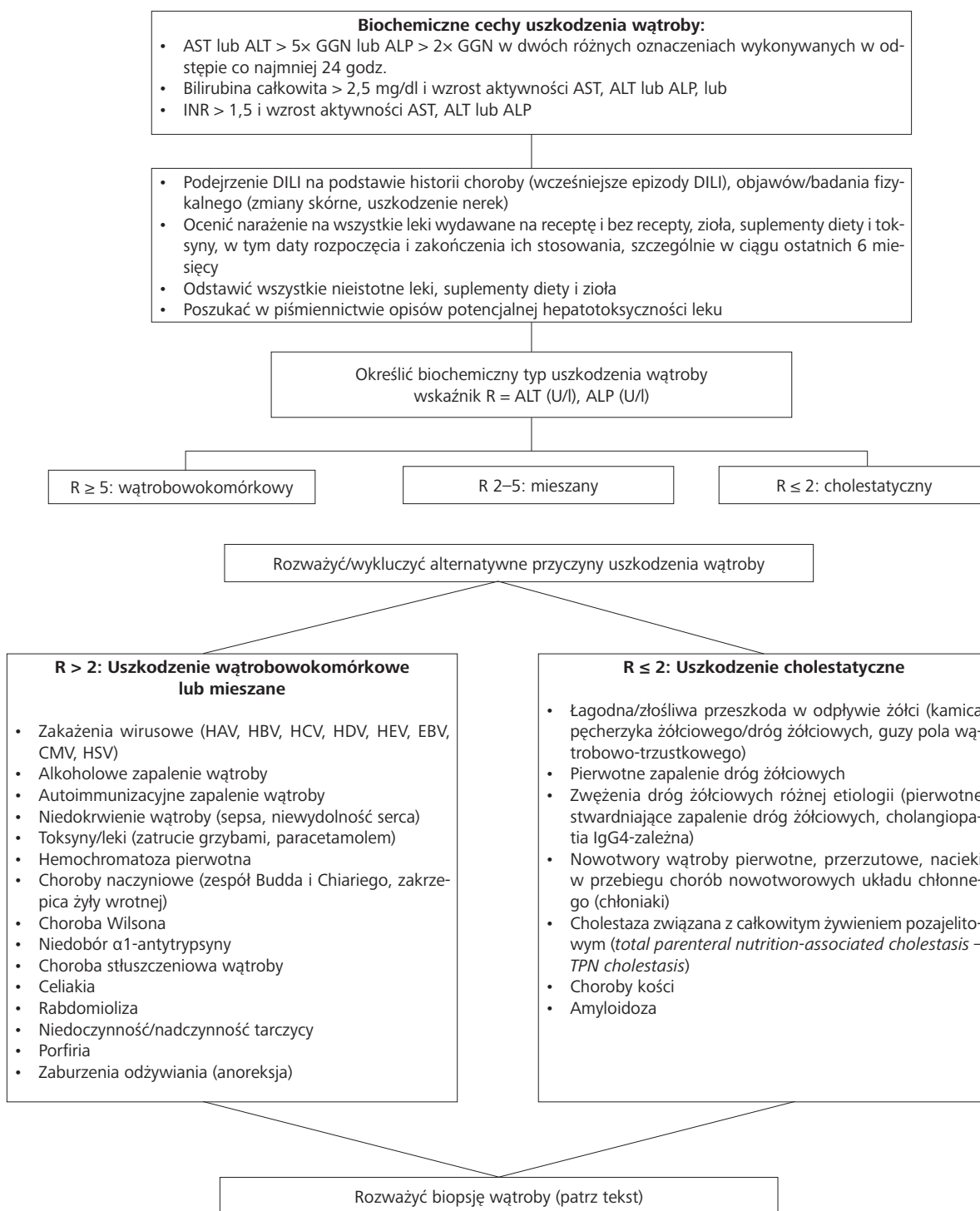
Wyniki badań obrazowych wątroby w DILI są zwykle prawidłowe, nie mniej jednak nie zwalnia to z ich wykonania. Podstawą pozostaje badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (USG), które powinno być wykonane u każdego pacjenta z podejrzeniem DILI, w celu wykluczenia zmian ogniskowych w wątrobie, marskości tego narządu i przeszkód w odpływie żółci. Wybór dodatkowego badania obrazowego jamy brzusznej zależy od kontekstu klinicznego, czyli symptomatologii i typu biochemicznego uszkodzenia wątroby. Należy rozważyć wykonanie tomografii komputerowej (TK) lub cholangiografii rezonansu magnetycznego (cholangiografia MR), mimo prawidłowego wyniku badania USG, u pacjentów z cholestatycznym typem uszkodzenia, aby wykryć nieprawidłowości w drogach żółciowych/trzustce spowodowane innymi chorobami (kamica, nowotwór, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [*primary sclerosing cholangitis* – PSC]) lub potwierdzić zmiany w drogach żółciowych wywołane przez leki.

Wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych spowodowane przez leki – podobne do PSC – opisano:

- po zastosowaniu: 5-fluordeoksyurydyny we wlewach do tętnicy wątrobowej w leczeniu przerzutów nowotworu do wątroby, metamizolu, docetakselu, oraz
- u osób nadużywających ketaminę [11-14].

Elastografia dynamiczna (TE)

Elastografia nie jest badaniem przeprowadzanym powszechnie w przypadku podejrzenia polekowego



RYCINA 1. Proponowany algorytm diagnostyczny polekowych uszkodzeń wątroby

uszkodzenia wątroby. Natomiast jest dobrym i prostym narzędziem służącym do monitorowania uszkodzenia wątroby u pacjentów z łuszczycą, którzy są leczeni metotreksatem (MTX). Lek ten w mechanizmie

reakcji bezpośredniej powoduje zwłóknienie i marskość wątroby. Ryzyko ich rozwoju zwiększa niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD*), której rozpowszechnie-

nie wśród chorych na łuszczycę jest wyższe niż w populacji ogólnej. Badania przeprowadzone we Włoszech, Holandii, Stanach Zjednoczonych i Indiach wykazały, że NAFLD dotyczy od 45,2 do 47% chorych na łuszczycę [15-18]. W dalszej części artykułu przedstawiono propozycję ich monitorowania z wykorzystaniem TE.

Podobne badania prowadzono u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) leczonych MTX. W przeciwieństwie do chorych na łuszczycę nie wykazano u nich korelacji między skumulowaną dawką lub czasem trwania terapii MTX, a włóknieniem wątroby ocenianym w TE. Metotreksat może przyspieszyć proces włóknienia u pacjentów predysponowanych, zwłaszcza z zespołem metabolicznym [19].

Badacze japońscy wskazywali na przydatność elastografii w ocenie uszkodzenia wątroby po leczeniu oksaliplatyną w schemacie FOLFOX (5-fluorouracyl, kwas folinowy, oksaliplatyna) stosowanym w zaawansowanym raku jelita grubego. Obserwowali w ciągu 48 godzin po chemioterapii wyraźną zmianę sztywności wątroby, która w większości przypadków normalizowała się w ciągu następnych 2 tygodni. U jednego spośród 5 pacjentów poddanych ocenie sztywność nie powróciła do normy i wykazano u niego biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby [20]. Oksaliplatyna rzadko powoduje przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy, ale często wiąże się z uszkodzeniem zatok i naczyń wątroby. Może to prowadzić do zespołu niedrożności/niewydolności zatokowej wątroby (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS) i guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) z nadciśnieniem wrotnym, które nie powoduje marskości wątroby [21].

DIAGNOSTYKA HISTOLOGICZNA (BIOPSJA WĄTROBY)

Podobnie jak elastografia dynamiczna nie jest to badanie rutynowo wykonywane w każdym przypadku podejrzenia DILI. Niektóre leki wywołują charakterystyczne dla siebie zmiany histologiczne, np. zapalenie wątroby podobne do autoimmunizacyjnego, zespół zanikających przewodów żółciowych (*vanishing bile duct syndrome* – VBDS) czy SOS, i wówczas wynik badania histopatologicznego ułatwia rozpoznanie. Z drugiej strony ocena histologiczna biopsji wątroby może być nierozstrzygująca, zwłaszcza gdy jeden lek powoduje kilka różnych zmian. Analiza przeprowadzona w ramach DILIN (Drug-Induced Liver Inju-

ry Network), czyli ogólnokrajowego rejestru polekowych uszkodzeń wątroby prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, obejmująca ponad 2 tys. pacjentów, wykazała, że biopsja wątroby była wykonywana istotnie statystycznie częściej, gdy czas między przyjęciem leku potencjalnie hepatotoksycznego a wystąpieniem objawów uszkodzenia wątroby był dłuższy i wynosił średnio 2 miesiące lub obserwowano poważniejsze uszkodzenie wątroby. Ostatecznie nie było różnicy w określeniu przyczynowości między tą grupą pacjentów a tymi, u których biopsji nie wykonano. Z tego samego rejestru wybrano 50 osób, u których wykonano biopsję wątroby w ciągu 60 dni od wystąpienia objawów i oceniono przyczynowość wg 5-stopniowej skali (DILI prawdopodobne: 1, 2, 3, DILI mało prawdopodobne: 4, 5) przed biopsją i po niej. Na podstawie analizy biopsji wątroby przyczynowość zmieniła się w 34 przypadkach (68%), w tym w 24 (48%) zwiększając prawdopodobieństwo DILI, a w kolejnych 10 (20%) zwiększając pewność wykluczenia tego rozpoznania. Jednak tylko w 8 przypadkach (16%) biopsja zmieniła punktację przyczynowości w klinicznie istotny sposób, czyli poprzez przejście z prawdopodobnego do mało prawdopodobnego DILI [22].

Wydaje się, że wykonanie biopsji wątroby należy rozważyć w następujących sytuacjach:

- u wybranych pacjentów z podejrzeniem DILI, gdy obraz histologiczny może potwierdzić tę diagnozę lub przynieść alternatywne rozpoznanie,
- aby odróżnić polekowe autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (DI-AIH) od idiopatycznego AIH (*autoimmune hepatitis*),
- gdy objawy kliniczne nie ustępują, a wyniki badań biochemicznych nie poprawiają się po odstawieniu potencjalnego czynnika sprawczego [7,23].

Trudności diagnostyczne stwarza odróżnienie idiopatycznego AIH od DI-AIH. Zmiany histologiczne obserwowane w AIH i uważane dotychczas dla niego za typowe i patognomoniczne, takie jak:

- obumieranie hepatocytów na granicy mięszu i tkanki łącznej strefy wrotnej (*interface hepatitis*),
- obecność nieuszkodzonego limfocytu w cytoplazmie hepatocytu (*emperipoleza*),
- rozety komórek wątrobowych (niewielka grupa hepatocytów rozmieszczona wokół małego, czasem widocznego centralnie światła), które są także stwierdzane odpowiednio w 89%, 34% i 40% przypadkach DI-AIH [24,25].

W DI-AIH częściej wykazywano obecność nacieków z neutrofilami w przestrzeniach wrotnych oraz

cholestazę. Pomocne w odróżnieniu AIH od DI-AIH może być również potwierdzenie włóknienia [26].

Spektrum zmian histologicznych obserwowanych w idiosynkratycznych DILI jest bardzo szerokie. W tabeli 2 przedstawiono histologiczne fenotypy DILI. Wynik biopsji wątroby może ułatwić ocenę ciężkości przebiegu choroby i rokowanie. Stwierdzenie martwicy, zwłóknienia wątroby oraz zaniku przewodów żółciowych wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu do obecności nacieków z eozynofili lub ziarniniaków [23].

BADANIA GENETYCZNE

Wykazano, że polimorfizm genu *PTPN22* (wariant rs2476601), zlokalizowanego na chromosomie 1, kodującego podstawienie tryptofanu arginina w cytoplazmatycznej fosfatazie tyrozynowej, jest genetycznym czynnikiem ryzyka wystąpienia idiosynkratycznych polekowych uszkodzeń wątroby w wielu grupach rasowych i etnicznych (iloraz szans [*odds ratio* – OR]: 1,44; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 1,28–1,62). Najsilniejszy związek wykazano w DILI wywołanym amoksycyliną z kwasem klawulanowym u osób pochodzenia europejskiego (OR: 1,62; 95% CI: 1,32–1,98, częstość alleli: 13,3%). Wśród Europejczyków z allelami HLA A*02:01 i DRB1*15:01 rs2476601 podwoił ryzyko wystąpienia DILI wywołanego amoksycyliną i kwasem klawulanowym [27]. Zidentyfikowano również inne allele HLA, które okazały się specyficzne dla niektórych leków, m.in. HLA-B*57:01 jest powiązany z DILI w odpowiedzi na flukloksacylinę, HLA-B*35:02 – z minocykliną, a HLA-A*33:01 – z terbinafiną. Allele te mają niską dodatnią wartość predykcyjną ze względu na niską częstość występowania DILI w populacji ogólnej, ale wysoką ujemną wartość predykcyjną. Badanie HLA może być pomocne w diagnostyce DILI i ocenie związku przyczynowego między uszkodzeniem wątroby a stosowanym lekiem [28–31].

SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY PRZYZYNOWOŚCI

Opracowano kilka skal punktowych, które mają być pomocne w ocenie związku przyczynowego między stosowanym lekiem a obserwowanym uszkodzeniem wątroby. Uwzględniają one w analizie dane z wywiadu oraz wyniki badań laboratoryjnych. Rezultat gene-

rowany jest w punktach, którym odpowiadają różne zakresy prawdopodobieństwa, od wysokiego potwierdzającego związek przyczynowy, do małego, który go wyklucza.

Najstarszym dostępnym narzędziem jest skala RUCAM (The Roussel-Uclaf Causality Assessment Method), znana również pod nazwą Council for International Organizations of Medical Sciences Scale, wprowadzona w 1993 roku, a następnie zmodyfikowana w 2016 roku. Wynikom mieszczącym się w zakresie od –9 do +14 punktów przypisanych jest pięć kategorii prawdopodobieństwa [32–34].

Kliniczna Skala Diagnostyczna Maria-Victorino (Maria-Victorino Clinical Diagnostic Scale – CDS) wprowadzona nieco później, używająca podobnych zmiennych co skala RUCAM, ale wykluczająca jednoczesne stosowanie innych leków i dodająca punkty za manifestacje pozawątrobowe, nie jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej, ponieważ okazała się gorsza od RUCAM [35–36].

W skali The Digestive Disease Week–Japan 2004 (DDW-J), będącej modyfikacją skali RUCAM, wprowadzono test stymulacji limfocytów przez lek (*drug-lymphocyte stimulation test* – DLST) oraz oznaczenie liczby eozynofili. Wyniki wahają się od –5 do +17 punktów. Mimo wykazania przewagi DDW-J nad RUCAM u japońskich pacjentów skala ta poza Japonią nie jest wykorzystywana z powodu braku powszechnego dostępu do DLST [37,38].

Najnowsza skala RECAM (Revised Electronic Causality Assessment Method), dostępna online, została stworzona na bazie skali RUCAM i dodatkowo wykorzystuje dane pochodzące z amerykańskiego i hiszpańskiego rejestru DILI, dane literaturowe, bazy LiverTox[®], które zostały poddane modelowaniu komputerowemu. Skala ta jest co najmniej tak samo efektywna jak RUCAM w diagnozowaniu DILI, ale lepsza niż pierwowzór w skrajnych przypadkach diagnostycznych. Nie została ona jeszcze przetestowana poza Stanami Zjednoczonymi i Hiszpanią oraz u pacjentów z uszkodzeniami wątroby wywołanymi przez zioła i suplementy diety [39].

MONITOROWANIE HEPATOTOKSYCZNOŚCI LEKÓW

Biochemiczne monitorowanie hepatotoksyczności leków nie jest powszechnie stosowane i powinno być ograniczone do pacjentów stosujących leki, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wywołać uszko-

TABELA 2. Fenotypy histologiczne DILI [7]

Fenotyp kliniczny	Fenotyp histologiczny		
	Typ zmian	Zmiany histologiczne	Przykłady leków
Wątrobowo-mórkowy	Ostre zapalenie wątroby	Martwica płamista, apoptoza, zapalenie zrazikowe z lub bez zapalenia wrotnego, <i>interface hepatitis</i>	Fenytoina, dapson, izoniazyd, sulfonamidy
	Zrazikowe zapalenie wątroby	Martwica płamista lub ogniskowa, obecność ciałek kwasochłonnych w obrębie zrazika, zwyrodnienie hepatocytów, martwica rozplywna, nacieki limfocytarne	ICI (iplimumab, niwolumab)
	Strefowa lub niestrefowa martwica	Martwica skrzepowa w strefie 3 zrazika lub obejmująca cały zrazik	Acetaminofen, halotan, CCl ₄ , kokaina, siarczan żelaza
	Ziarniniakowe zapalenie wątroby	Nieserowaczące ziarniniaki ze znacznym zapaleniem, ziarniniaki z pierścieniem fibrynowym	Sulfonamidy, fenytoina, karbamazepina, chinidyna, hydralazyna, interferon-α, ICI (iplimumab), etanercept, pochodne sulfonilomocznika
	Przewlekłe zapalenie wątroby	Zmiany podobne do przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby lub AIH z <i>interface hepatitis</i> , zwłóknienie, marskość	Atorwastatyna, metotreksat, chlorek winylu
	DI-AIH	Bardziej widoczne nacieki z neutrofili niż komórek plazmatycznych w przestrzeniach wrotnych wraz z cholestazą, zmiany obserwowane w AIH (patrz tekst)	Nitrofurantoina, diklofenak, α-metyldopa, hydralazyna, minocyklina, statyny, inhibitory TNF
Cholestatyczny	Ostra cholestaza/łagodna cholestaza	Nagromadzenie żółci w hepatocytach i/lub kanałkach żółciowych z brakiem lub niewielkim zapaleniem lub uszkodzeniem hepatocytów	Anaboliki, OCPs
	Przewlekła cholestaza	Akumulacja żółci, prawdopodobna utrata przewodów żółciowych/duktopenia, zastój żółci	Amoksycylina-kwas klawulanowy, flukloksacylina, enalapril, terbinafina
	Ostre cholestatyczne zapalenie wątroby/mieszane uszkodzenie	Nagromadzenie żółci w hepatocytach i/lub kanałkach żółciowych z wyraźniejszym stanem zapalnym i uszkodzeniem hepatocytów	Antybiotyki (erytromycyna, amoksycylina-kwas klawulanowy), ACE-inhibitory, neuroleptyki fenotiazynowe (chlormpromazyna, promazyna, tiorydazyna, perydyna, tioproperazyna)
	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Uszkodzenie dróg żółciowych ze śródbłonkowym naciekiem limfocytarnym, zwłóknienie okołoprzewodowe	ICI (niwolumab)
Stłuszczenie wątroby (stłuszczenie/stłuszczeniowe zapalenie wątroby indukowane lekami)	Drobnokropelkowe	Hepatocyty z licznymi drobnymi kropelkami tłuszczu, pienistą cytoplazmą i jądrami położonymi w centrum	Kwas acetylosalicylowy (zespół Reya), kwas walproinowy, GSK, aspiryna, NLPZ, tetracykliny, NRTI, kokaina
	Wielkokropelkowe	Hepatocyty ze średnimi lub dużymi kropelkami tłuszczu i jądrami przesuniętymi na obrzeże	GKS, metotreksat, NLPZ, metoprolol, 5-fluorouracyl, cisplatyna, tamoksifen, irynotekan, chlorowane węglowodory (CCl ₄ , chloroform)
	Mieszane	Obecne zarówno małe i duże kropelki tłuszczu w hepatocytach	Amiodaron, kwas walproinowy, metotreksat
	Stłuszczeniowe zapalenie wątroby	Obecność baloniastych hepatocytów, ciałek Mallory'ego, hialiny, zapalenie, zwłóknienie na tle stłuszczenia	Amiodaron, metotreksat, cisplatyna, 5-fluorouracyl, tamoksifen, irynotekan

Naczyniowy	SOS	Przekrwienie zatok, martwica hepatocytów, krwinki czerwone uwięzione w przestrzeniach Dissego, zwłóknienie okołozatokowe	Busulfan, cyklofosfamid, cisplatyna, rośliny zawierające alkaloidy pirolizydynowe
	NRH lub OPV	Małe (1 mm) hiperplastyczne guzki graniczące z zanikającymi blaszkami wątrobowymi (NRH), rozszerzone lub sklerotyczne światło rozgałęzień żyły wrotnej (OPV)	Arszenik, siarczan miedzi, azatiopryna, metotreksat, oksaliplatyna, 6-merkaptopuryna, didanozyna, stawudyna
	<i>Peliosis hepatis</i>	Przestrzenie sinusoidalne wypełnione krwią	Anaboliki, OCPs
Przewlekłe DILI	Zwłóknienie/marskość	Postęp zwłóknienia podobny do przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby	Metotreksat, kwas walproinowy, OCPs, izoniazyd, trimetoprim-sulfametoksazol, diklofenak, nitrofurantoina, fenofibrat, amoksycylina-kwas klawulanowy
Różne	Cytoplazma o cechach <i>ground-glass</i> , wtęty komórkowe podobne do ciał Lafora	Jednorodne jasnoróżowe inkluzje cytoplazmatyczne z przemieszczeniem jądra	Barbiturany, fenytoina, antybiotyki, leki immunosupresyjne, polipragmazja
	Fosfolipidoza	Ziarnista lub pienista cytoplazma	Antybiotyki, amiodaron, leki przeciwpyszczotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwdławicowe, przeciwmalaryczne, antyarytmiczne, obniżające poziom cholesterolu
	Depozyty pigmentów	Makrofagi zawierające ceroid, lipofuscyne	6-merkaptopuryna, fenotiazyna, aminopiryna, fenacetyna
Nowotwory	Gruzołak wątrobowo-komórkowy	Możliwe wszystkie podtypy	OCPs, anaboliki, męskie hormony steroidowe, danazol

ICI – leki blokujące punkty kontrolne; DI-AIH – polekowe autoimmunizacyjne zapalenie wątroby; OCPs – doustne leki antykoncepcyjne; GSK – glikokortykosteroidy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; NRTI – nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; SOS – zespół niedrożności/niewydolności zatokowej wątroby; NRH – guzkowy przerost regeneracyjny wątroby; OPV – zarostowa wenopatia wrotna; DILI – polekowe uszkodzenie wątroby

dzenie wątroby. W analizie wyników badań laboratoryjnych należy uwzględnić to, że wyjściowa aktywność enzymów wątrobowych może być nieprawidłowa z powodu podstawowej choroby wątroby (np. alkoholowej choroby wątroby, NAFLD), a także różnic w zakresach referencyjnych dla aminotransferaz stosowanych przez laboratoria analityczne. W przypadku takich leków jak izoniazyd, statyny obserwuje się przejściowe i samoograniczające się zwiększenie aktywności aminotransferaz. Ich normalizacja w czasie dalszego stosowania leku jest spowodowana tzw. adaptacją metaboliczną.

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) został wprowadzony do leczenia w 1953 roku. W pierwszej połowie lat 70. włączono go do leczenia łuszczycy, a szesnaście lat później – reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Na-

leży do leków modyfikujących przebieg choroby zarówno w RZS, jak i łuszczycy. Długotrwałe leczenie MTX może powodować stłuszczenie i zwłóknienie wątroby. Spożywanie alkoholu, wcześniejsze choroby wątroby – zarówno wrodzone (hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór α -1-antytrypsyny), jak i nabyte (przewlekłe zakażenie HBV, HCV), cukrzyca, hiperlipidemia i otyłość są czynnikami przyspieszającymi uszkodzenie wątroby wywołane przez lek [40].

Zgodnie z wytycznymi towarzystw reumatologicznych u pacjentów z RZS oceny aktywności aminotransferaz należy dokonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzać co 2–4 tygodnie w czasie pierwszych trzech miesięcy terapii, potem co 8–12 tygodni w kolejnych 3–6 miesiącach, a po upływie 6 miesięcy – co 12 tygodni [41]. U chorych z NAFLD stosowanie MTX powinno być ograniczone do osób z prawidłowymi wynikami testów wątrobowych bez zaawansowanego zwłóknienia ocenianego za pomocą nieinwazyjnych testów [42]. U pacjentów z łuszczycą badania oceniające

funkcję wątroby powinny być przeprowadzane przed podjęciem terapii MTX, a następnie co 3–6 miesięcy w czasie jej trwania. Oceny włóknienia za pomocą nieinwazyjnych testów (FIB-4, FibroTest) należy dokonać przed rozpoczęciem terapii, a następnie co rok, jeżeli wynik wyjściowy jest prawidłowy (brak lub minimalne włóknienie), a u chorych brak czynników ryzyka hepatotoksyczności MTX. Włóknienie większe niż minimalne u pacjentów bez czynników ryzyka wymaga przeprowadzenia TE co 12 miesięcy. Natomiast u pacjentów z czynnikami ryzyka badanie to powinno być wykonywane corocznie łącznie z nieinwazyjnymi testami. Elastografia i/lub biopsja wątroby są zalecane u wszystkich pacjentów po przekroczeniu dawki skumulowanej MTX 3,5–4 g. Ponadto biopsję wątroby należy rozważyć u chorych z nieprawidłowym wynikiem TE i testów wątrobowych [43]. Australijscy badacze rekomendują wykonanie TE przez rozpoczęciem terapii, a następnie co 3 lata, jeżeli sztywność (*stiffness*) wynosi $<7,5$ kPa, a po roku – łącznie z konsultacją hepatologa, gdy sztywność wynosi 7,5–9,5 kPa. *Stiffness* powyżej 9,5 kPa wymaga podjęcia decyzji o biopsji wątroby i ewentualnej zmianie terapii [44].

IMMUNOTERAPIA Z ZASTOSOWANIEM LEKÓW BLOKUJĄCYCH PUNKTY KONTROLNE

Leki blokujące punkty kontrolne (*immune checkpoint inhibitor* – ICI) to przeciwciała monoklonalne stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w leczeniu guzów litych. Dotychczas w onkologii zastosowanie znalazło sześć z nich. Blokują sygnały pochodzące z dwóch punktów kontrolnych układu immunologicznego: receptora CTLA-4 (impilimumab) i wiązania pomiędzy cząsteczkami PD-1 i PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab – inhibitor PD-1; atezolizumab, awelumab, durwalumab – inhibitor PD-L1).

Blokada punktów kontrolnych aktywuje system odpornościowy, co może powodować wystąpienie objawów niepożądanych związanych z zaburzoną odpornością. Przyjęto określać je mianem objawów niepożądanych związanych z układem immunologicznym (*immune-related adverse events* – irAEs). Dotyczą one tylko wybranych narządów, najczęściej przewodu pokarmowego, w tym wątroby, tarczycy, płuc, skóry, niezależnie od rodzaju guza pierwotnego [45].

Występowanie zapaleń wątroby o podłożu immunologicznym (*immune-mediate hepatitis* – IMH)

szacowane jest na 2–10%. Większość z nich przebiega bezobjawowo i pojawia się w ciągu pierwszych 6–12 tygodni leczenia.

Monitorowanie IMH polega na przeprowadzeniu oceny klinicznej i badań laboratoryjnych przed każdym podaniem leku. U pacjentów ze stopniem 1 uszkodzenia wątroby (ALT lub AST $<3 \times$ GGN i/lub bilirubina całkowita $<1,5 \times$ GGN) można kontynuować terapię z częstszym monitorowaniem laboratoryjnym (1–2 razy w tygodniu). U pacjentów ze stopniem 2 uszkodzenia wątroby (ALT lub AST: $3\text{--}5 \times$ GGN i/lub bilirubina całkowita $1,5\text{--}3 \times$ GGN) podanie ICI należy czasowo wstrzymać i jeżeli aktywność enzymów wątrobowych/bilirubiny pozostaje podwyższona przez 3–5 dni po odstawieniu leku, rozważyć podanie prednizonu w dawce 0,5–1,0 mg/kg masy ciała dziennie, doustnie lub innego glikokortykosteroidu (GKS) w ekwiwalentnej dawce. Monitorowanie laboratoryjne należy przeprowadzać co 3 dni. Zmniejszenie dawki GKS jest możliwe, gdy parametry laboratoryjne osiągną wartości ≤ 1 stopnia toksyczności, natomiast powrót do ICI, gdy dawka GKS ≤ 10 mg/dobę. Zmniejszanie dawki GKS powinno następować w ciągu co najmniej miesiąca. Trzeci stopień hepatotoksyczności (ALT lub AST: $5\text{--}20 \times$ GGN i/lub bilirubina $3\text{--}10 \times$ GGN lub objawowa dysfunkcja wątroby) wymaga trwałego odstawienia ICI oraz podania GKS w dawce równoważnej 1–2 mg/kg masy ciała dziennie metyloprednizolonu. W 4 stopniu uszkodzenia wątroby (ALT lub AST $>20 \times$ GGN i/lub bilirubina $>10 \times$ GGN lub objawowa dysfunkcja wątroby) zalecana dzienna dawka metyloprednizolonu wynosi 2 mg/kg masy ciała.

W przypadku oporności na GKS wykazano korzystne efekty mykofenolanu mofetylu. Zawsze konieczne jest wykluczenie innych przyczyn wzrostu enzymów wątrobowych (przerzuty w wątrobie, spożycie alkoholu, stosowanie suplementów diety i innych leków potencjalnie hepatotoksycznych). Zmniejszenie dawki GKS można rozważać po upływie 4–6 tygodni, jeżeli parametry laboratoryjne osiągną wartość ≤ 1 stopnia toksyczności. W okresie redukcji dawki GKS i po jego odstawieniu należy co 2–4 tygodnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko nawrotu IMH. Ryzyko zgonu z powodu IMH nie przekracza 1% i dotyczy wyłącznie pacjentów z żółtaczką [46].

Biopsja wątroby nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których:

- obserwowany jest 3 stopień hepatotoksyczności leku, lub

- mimo empirycznego stosowania GKS nie udaje się uzyskać poprawy i planowane jest podanie dodatkowych leków immunosupresyjnych, lub
 - zwiększyło się stężenie bilirubiny przy prawidłowym obrazie dróg żółciowych w badaniach obrazowych [47].
- Rzadkim powikłaniem ICI jest stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

LECZENIE POLEKOWYCH USZKODZEŃ WĄTROBY

Podstawą jest odstawienie leku podejrzanego o wywołanie uszkodzenia wątroby. Próbę kontynuacji terapii można rozważyć w łagodnym idiosynkratycznym DILI u pacjentów bez wcześniejszych chorób wątroby i pod warunkiem ścisłego monitorowania oraz gdy ALT nie przekracza $5 \times \text{GGN}$ w przypadku uszkodzenia wątrobowokomórkowego, lub $2 \times \text{GGN}$ w uszkodzeniu cholestatycznym, i stężenie bilirubiny pozostaje w normie. U części z tych chorych zachodzi zjawisko adaptacji wątrobowej polegające na normalizacji testów wątrobowych w czasie trwania terapii [6].

Leczenie objawowe obejmuje podanie preparatów m.in. przeciwwymiotnych, przeciwświądowych, nawodnienie pozajelitowe. Lista swoistych antidotów niwelujących działanie hepatotoksyn jest niestety bardzo krótka. Przykładem jest cholestyramina stosowana w leczeniu uporczywej cholestazy wywołanej przez leflunomid (lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w reumatoidalnym i łuszczycowym zapaleniu stawów) lub terbinafinę. Cholestyraminę stosuje się w dawce 4 g co 6–8 godzin, i przez 2 tygodnie [48]. L-karnityna poprawia przeżycie u dzieci z ostrym uszkodzeniem wątroby przebiegającym z hiperamonemią spowodowanym kwasem walproinowym. Dawkę początkową 100 mg/kg masy ciała należy podać dożylnie w ciągu 30 minut, kolejne 15 mg/kg masy ciała co 8 godzin aż do uzyskania poprawy klinicznej [49].

W leczeniu ciężkiej postaci SOS po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (*haematopoietic stem-cell transplantation* – HSCT) wykorzystuje się defibrotyd (mieszanina oligonukleotydów pochodzących z jelita wieprzowego o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, antyadhezyjnym i przeciwzapalnym) w dawce 6,25 mg/kg masy ciała podawanej co 6 godzin (25 mg/kg masy ciała na dobę) najkrócej przez 21 dni, maksymalnie do 60 dni [50]. Natomiast nie wykazano jego wyższości w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym w profilaktyce SOS po HSCT [51].

N-acetylocysteina (NAC) jest najczęściej stosowaną odtrutką u chorych z ostrym zatruciem paracetamolem. Pierwsza dawka 150 mg/kg masy ciała po rozpuszczeniu w 5% glukozie (objętość dla dorosłych: minimalna 200 ml, zalecana 500 ml; dla dzieci <20 kg masy ciała – 3 ml/kg masy ciała; a >20 kg masy ciała – 100 ml) powinna być podana w ciągu 15–60 minut dożylnie. Druga dawka 50 mg/kg masy ciała – bezpośrednio po pierwszej – we wlewie ciągłym trwającym 4 godziny (12,5 mg/kg mc./h). Trzecia dawka 100 mg/kg masy ciała – bezpośrednio po zakończeniu drugiej, w ciągu następnych 16 godzin (6,25 mg/kg mc./h). Zaleca się podanie drugiej i trzeciej dawki w pompie infuzyjnej lub we wlewie kroplowym.

Całkowita dawka NAC wynosi 300 mg/kg masy ciała w ciągu 24 godzin. U pacjentów z uszkodzeniem wątroby leczenie jest wydłużone do czasu uzyskania obniżenia aktywności ALT i INR poniżej 2. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 6,25 mg/kg masy ciała. Podanie dożylne jest preferowane u kobiet w ciąży, w przypadku nietolerancji formy doustnej NAC lub niedrożności jelit. Przy stosowaniu doustnym dawka początkowa wynosi 140 mg/kg masy ciała, następnie 70 mg/kg masy ciała co 4 godziny [7]. NAC stosowana przez 3 dni u dorosłych pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby, wywołaną przez leki inne niż paracetamol, z encefalopatią we wczesnym stadium, wykazuje korzystny efekt, poprawiając ich przeżycie w krótkim, czyli 3-tygodniowym, okresie [52]. U dzieci nie wykazano tak korzystnego efektu NAC w ostrej niewydolności wątroby niewywołanej paracetamolem [53].

Metylprednizolon w dawce 1 mg/kg masy ciała jest podawany pacjentom z ciężką reakcją nadwrażliwości na podłożu immunologicznym, w tym w zespole DRESS, wyżej opisanym ciężkim IMH po ICI [54]. Krótka, czyli 1–3-miesięczna, terapia GSK z szybkim zmniejszaniem dawki może być korzystna u pacjentów z cechami DI-AIH w biopsji [55].

Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jest bezpieczne w DILI i może złagodzić objawy świądu oraz przyspieszyć rekonwalescencję, choć konieczne są badania kliniczne w celu określenia dawki i czasu jego podawania. Aktualnie zalecany jest w dawce 10–15 mg/kg mc./24 h [7,56]. U chorych, u których doszło do rozwoju ostrej niewydolności wątroby, nierzadko jedyną opcją terapeutyczną pozostaje przeszczepienie wątroby.

PODSUMOWANIE

Idiosynkratyczne polekowe uszkodzenia wątroby są rzadkimi, ale poważnymi działaniami niepożądanymi farmaceutyków. Wykazano, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby, zwłaszcza marskością, są bardziej narażeni na ciężki ich przebieg. Przed rozpoczęciem potencjalnie hepatotoksycznej terapii w tej grupie pacjentów należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści. Mimo prowadzonych badań nadal brak biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych DILI oraz wiarygodnych narzędzi do oceny związku przyczynowego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Schetz D. Analiza porównawcza funkcjonowania rozwiązań prawnych, systemowych i organizacyjnych dotyczących zgłaszania i monitorowania niepożądanych działań leków oraz niepożądanych odczynów poszczepiennych. W: Monitorowanie działań niepożądanych leków. Informacja o wynikach kontroli NIK. LPO 430.001.2020 Nr ewid. 164/2020/P/19/097/LPO, str.8.
- Hu PH, Xie WF. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. *J Dig Dis*. 2019; 20(3): 122-126. doi: 10.1111/1751-2980.12697.
- Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1340-1352.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1419-1425, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, Tillmann HL, Kaplowitz N, Barnhart HX, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2017; 66(4): 1275-1285. doi: 10.1002/hep.29283.
- Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022; 97: 26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement – induced liver injury. *Hepatology*. 2023; 77(3): 1036-1065. doi: 10.1002/hep.32689.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 264-273. doi: 10.1056/NEJMra1816149.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46(11): 1323-1330. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(6): 806-815. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
- Phongkitkarun S, Kobayashi S, Varavithya V, Huang X, Curley SA, Charnsangavej C. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT. *Clin Radiol*. 2005; 60(6): 700-709. doi: 10.1016/j.crad.2005.01.006.
- Lo RSC, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J*. 2011; 52(3): e52-5.
- Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir*. 1996; 381(4): 225-227. doi: 10.1007/BF00571690.
- Horsley-Silva JL, Dow EN, Menias CO, Smith ML, Carballido EM, Lindor K, et al. Docetaxel Induced Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(12): 3814-3816. doi: 10.1007/s10620-015-3914-3.
- Gisoni P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 758-764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020.
- Van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hoffman A, Stricker BH, Janssen HLA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(3): 517-524. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044.
- Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Batafarano DF, Brunt EM, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(3): 293-300. doi: 10.1111/apt.13042.
- Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*. 2016; 11(4): 263-269. doi:10.5114/pg.2015.53376.
- Frankowski M, Świerkot J, Gomułkiewicz M, Korman L, Skoczyńska M, Starba A. Usefulness of noninvasive diagnostic procedures for assessment of methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022; 42(4): 631-638. doi: 10.1007/s00296-021-05059-z.
- Oki E, Kakeji Y, Taketomi A, Yamashita Y, Ohgaki K, Hara-da N, et al. Transient elastography for the prediction of oxaliplatin-associated liver injury in colon cancer patients: a preliminary analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2008; 39(1-4): 82-85. doi: 10.1007/s12029-009-9063-1.
- Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548456/>
- Ahmad J, Barnhart HX, Bonacini M, Ghabril M, Hayashi PH, Odin JA, et al. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2022; 76(5): 1070-1078. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.043.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guideline: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70(6): 1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

24. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022; 42(5): 1058–1069. doi: 10.1111/liv.15217.
25. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2011; 54(3): 931–939. doi: 10.1002/hep.24481.
26. Febres-Aldana CA, Alghamdi S, Krishnamurthy K, Poppiti RJ. Liver fibrosis helps to distinguish autoimmune hepatitis from DILI with autoimmune features: a review of twenty cases. *J Clin Transl Hepatol.* 2019; 7(1): 21–26. doi: 10.14218/JCTH.2018.00053.
27. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, Andrade RJ, Bjornsson ES, Chalasani N, et al. A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019; 156(6): 1707–1716.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.034.
28. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Peér I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009; 41(7): 816–819. doi: 10.1038/ng.379.
29. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology.* 2011; 141(1): 338–347. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.001.
30. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology.* 2017; 152(5): 1078–1089. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.016.
31. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, Serrano J, Stolz A, Daly AK, et al. Minocycline hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. *J Hepatol.* 2017; 67(1): 137–144. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.010.
32. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46(11): 1323–1330. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101.
33. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part II: an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46(11): 1331–1336. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.
34. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015; 17(1): 14–30. doi: 10.3390/ijms17010014.
35. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997; 26(3): 664–669. doi: 10.1002/hep.510260319.
36. Lucena M, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001; 33(1): 123–130. doi: 10.1053/jhep.2001.20645.
37. Takikawa H, Takamori Y, Kumagi T, Onji M, Watanabe M, Shibuya A, et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatol Res.* 2003; 27(3): 192–195. doi: 10.1016/s1386-6346(03)00232-8.
38. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of medical sciences/the Roussel Uclaf causality assessment method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(9): 984–988. doi: 10.1002/pds.3603.
39. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, Bjornsson E, Aithal GP, Barnhart H, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of drug induced liver injury. *Hepatology.* 2022; 76(1): 18–31. doi: 10.1002/hep.32327.
40. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res.* 2014; 66(8): 1159–1166. doi: 10.1002/acr.22294.
41. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6): 762–784. doi: 10.1002/art.23721.
42. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73(7): 924–939. doi: 10.1002/acr.24596.
43. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(6): 1445–1486. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044.
44. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2018; 8: 21–29. doi: 10.2147/PTT.S141629.
45. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 158–168. doi: 10.1056/NEJMr1703481.
46. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021; 39(36): 4073–4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440.
47. Li M, Sack JS, Bell P, Rahma OE, Srivastava A, Grover S, et al. Utility of liver biopsy in diagnosis and management of high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1711–1714. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4342.
48. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10(4): 517–536. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756.
49. Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(7-8): 1287–1293. doi: 10.1345/aph.1P135.

50. Charakterystyka produktu leczniczego Defitelio. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information-pl.pdf>.
51. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Defitelio (defibrotyd): Nie stosować do profilaktyki zarostowej choroby żył wątroby (ang. veno-occlusive disease, VOD) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT). 13/06/2022. <https://urpl.gov.pl/pl/defitelio-defibrotyd-nie-stosowac-do-profilaktyki-zarostowej-choroby-zył-wątroby-ang-veno-occlusive-disease>.
52. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009; 137(3): 856–864. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.
53. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2015; 57(4): 1542–1549. doi: 10.1002/hep.26001.
54. Avancini J, Maragno L, Santi CG, Criado PR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40(8): 851–859. doi: 10.1111/ced.12682.
55. Hu PF, Wang PQ, Chen H, Hu XF, Xie QP, Shi J, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis*. 2016; 17(9): 618–627. doi: 10.1111/1751-2980.12383.
56. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffel H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: a prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019; 8(1): 89–92. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_159_18.

TOKSYCZNE USZKODZENIA WĄTROBY. ALKOHOLOWA CHOROBA WĄTROBY

Glikokortykosteroidy w terapii polekowego uszkodzenia wątroby

Glucocorticosteroids in the therapy of drug-induced liver injury

Dorota Dybowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Dorota Dybowska, e-mail: d.dybowska@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Polekowe uszkodzenie wątroby jest rzadkim, ale poważnym działaniem niepożądanym leków, które może prowadzić w niektórych przypadkach nawet do śmierci. Szeroki zakres objawów i czynników, które wywołują to uszkodzenie, oraz brak obiektywnych testów diagnostycznych sprawiają, że jego diagnostyka i leczenie są szczególnie trudne. Aktualnie uważa się, że leczenie glikokortykosteroidami powinno być ograniczone do wywołanego przez leki autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, ciężkiego uszkodzenia tego narządu po lekach immunomodulujących stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych oraz, gdy obecne są cechy nadwrażliwości. Sterydy stosuje się w sytuacji, gdy odstawienie podejrzanego leku nie przyniosło znaczącej poprawy. Wraz z uzyskaniem obniżenia aktywności enzymów wątrobowych powinno się stopniowo odstawiać sterydy i jednocześnie ściśle monitorować ewentualny nawrót uszkodzenia wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: glikokortykosteroidy, polekowe uszkodzenie wątroby, idiosynkrazja, inhibitory punktu kontrolnego

ABSTRACT

Drug-induced liver injury is a rare but serious side effect of drugs that can be fatal in some cases. The wide range of symptoms and triggering factors, as well as the lack of objective diagnostic tests, make the diagnosis and treatment of this lesion particularly difficult.

Currently, it is believed that therapy with glucocorticosteroids should be limited to drug-induced autoimmune hepatitis, severe hepatitis after immunomodulatory drugs used in the treatment of cancer, and when hypersensitivity features are present. Steroids are used when discontinuation of the suspected drug has not brought significant improvement. These immunosuppressants should be gradually discontinued when liver enzymes decrease. It is necessary to monitor any recurrence of liver damage.

KEY WORDS: glucocorticosteroids, drug-induced liver injury, idiosyncrasy, checkpoint inhibitors

WPROWADZENIE

Polekowe uszkodzenie wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) jest wyzwaniem nawet dla doświadczonych hepatologów. Szeroki zakres objawów i czynników, które wywołują to uszkodzenie, oraz brak obiektywnych testów diagnostycznych sprawiają, że jego diagnostyka i leczenie są szczególnie trudne. Polekowe uszkodzenie wątroby jest rzadkim, ale poważnym działaniem niepożądanym leków, które może prowadzić

w niektórych przypadkach nawet do śmierci. Szacuje się, że jest przyczyną 2–5% hospitalizacji z powodu żółtaczki i ok. 10% przyjęć do szpitala z powodu zapaleń wątroby u dorosłych. W krajach rozwiniętych częstość DILI w populacji ogólnej szacuje się na 1–20/100 000 przypadków [1–3]. Stanowią one w tych krajach najczęstszą przyczynę ostrej niewydolności wątroby (*acute liver failure* – ALF) [4]. Pomimo niskiej częstości występowania w populacji ogólnej, zawsze należy brać pod uwagę możliwość rozwoju DILI u pacjentów z nie-

wyjaśnionym ostrym i przewlekłym uszkodzeniem wątroby. Obecnie rozpoznanie to jest stawiane po wykluczeniu innych przyczyn. Spektrum objawów klinicznych jest szerokie: od przebiegów bezobjawowych po ostrą, podostrą i przewlekłą chorobę wątroby, a nawet piorunującą niewydolność tego narządu [5,6].

Powszechnie dzieli się DILI na te, które są wynikiem hepatotoksyczności swoistej, zależnej od dawki oraz hepatotoksyczności związanej ze zjawiskiem idiosynkrazji. To ostatnie jest nieprzewidywalne i prawdopodobnie najczęstsze [7-9]. Stosunkowo niedawno wprowadzono trzeci typ DILI, nazwany typem pośrednim [10]. Różni się on od bezpośredniego (takiego jak hepatotoksyczność wywołana paracetamolem) i idiosynkratycznego, ponieważ ma związek z działaniem leku, czyli jego wpływem na równowagę w układzie odpornościowym i przez to wywołuje różne działania niepożądane. Do preparatów powodujących ten rodzaj polekowego uszkodzenia wątroby należą np. inhibitory punktu kontrolnego (*checkpoint inhibitors* – CPI) i przeciwciała monoklonalne [11].

Pomimo niewystarczających danych dotyczących patogenyzy polekowych uszkodzeń wątroby badania sugerują, że bardzo ważną rolę w rozwoju i progresji idiosynkratycznego DILI odgrywają mechanizmy immunologiczne i ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna [12-15]. Logiczna jest więc hipoteza, że w leczeniu ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby lub ostrej niewydolności wątroby wywołanej przez lek, skuteczna może być immunosupresja z użyciem glikokortykosteroidów (GSK). W praktyce nierzadko są one stosowane empirycznie – szczególnie, gdy odstawienie podejrzanego leku nie przynosi efektu. Niestety nie ma badań z randomizacją, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania. Wyniki niektórych doniesień (głównie retrospektywnych) sugerują korzyści płynące z terapii GSK, inne natomiast wskazują, że taka terapia nie wpływa na poprawę funkcji wątroby, a dodatkowo niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych [16-18]. Dlatego istotne jest usystematyzowanie wskazań do stosowania glikokortykosteroidów w przypadku polekowych uszkodzeń wątroby.

AUTOIMMUNIZACYJNE ZAPALENIE WĄTROBY INDUKOWANE LEKAMI

Jedną z przyczyn uszkodzenia wątroby, które są brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej, jest autoimmu-

nizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH). Wobec braku jednoznacznych metod diagnostycznych stanowi to wyzwanie szczególnie, gdy pod uwagę bierze się leki o wysokim potencjale powodowania polekowego uszkodzenia wątroby przypominającego AIH (DI-AIH). Do leków tych należą np. minocyklina i nitrofurantoina, a także hydralazyna, metyldopa i statyny [19-21].

Uważa się, że 2–9% przypadków autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby jest w rzeczywistości wywołane przez leki, a z kolei AIH wywołane przez leki jest odpowiedzialne za 9% wszystkich przypadków DILI [19,22,23]. Dlatego w diagnostyce różnicowej rutynowo oznacza się autoprzeciwciała. Niestety, polekowemu uszkodzeniu wątroby przypominającemu AIH może towarzyszyć wzrost poziomu immunoglobulin i obecność autoprzeciwciał ANA, ASMA, anty-LKM1 i czasem AMA. Wówczas pomocna może być biopsja wątroby. W badaniu histopatologicznym klasycznego AIH obraz obejmuje infiltrację komórek plazmatycznych, rozety hepatocytów, obecność włóknienia, podczas gdy w DILI występuje infiltracja neutrofilowa i eozynofilowa w okolicy wrotnej, a także może pojawić się cholestaza wątrobowokomórkowa. W jednym z badań wskazywano również, że w DILI nacieki składają się z cytotoksycznych limfocytów T CD8+, a w AIH głównie z dojrzałych komórek B (CD20+). Niestety, w 9% przypadków na podstawie badania histopatologicznego nie udaje się odróżnić DILI od AIH, co dodatkowo komplikuje postawienie prawidłowego rozpoznania [20,24-26].

W niektórych badaniach do różnicowania DILI od AIH wykorzystano skalę RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) i uproszczoną skalę punktową Międzynarodowej Grupy ds. Autoimmunizacyjnego Zapalenia Wątroby. Zaznaczano również, że obniżenie aktywności ALT o 9% dziennie w pierwszym tygodniu stosowania sterydów wskazywało na polekowe uszkodzenie wątroby. Miało to szczególne znaczenie w nierozstrzygających wynikach wg wspomnianych wyżej skal [23,27-29].

Ponieważ nie ma jednoznacznie wiarygodnych metod odróżnienia DI-AIH od autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, zaleca się włączenie sterydów u pacjentów z uszkodzeniem wątroby po lekach, które mają dobrze udokumentowaną zdolność indukowania AIH. Należy pamiętać, że niektórzy pacjenci z DILI i cechami autoimmunizacji powrócą do zdrowia samoistnie po odstawieniu czynnika sprawczego. Glikokortykosteroidy stosuje się wówczas, gdy uszkodzenie

wątroby się utrzymuje. DI-AIH zwykle dobrze reaguje na leczenie kortykosteroidami, a odstawieniu leczenia immunosupresyjnego rzadko towarzyszy nawrót choroby. Inaczej jest w przypadku pacjentów z AIH, u których zakończenie terapii spowoduje zaostrzenie procesu zapalnego. Z powodu trudności diagnostycznych konieczne jest ścisłe monitorowanie chorych w czasie zmniejszania dawek sterydów, jak i po ich odstawieniu [19,21,30].

USZKODZENIE WĄTROBY INDUKOWANE INHIBITORAMI PUNKTU KONTROLNEGO

Wraz z wprowadzeniem immunoterapii nowotworów złośliwych zwrócono uwagę na jej potencjalną hepatotoksyczność. Typowo DILI po inhibitorach punktu kontrolnego (*checkpoint inhibitors* – CPI) pojawia się w okresie, według jednych – od 4 do 12, a według innych – od 6 do 14 tygodni od ich zastosowania lub po 1–3 dawkach leku. Hepatotoksyczność po CPI waha się od asymptomatycznego wzrostu aktywności aminotransferaz z/lub bez hiperbilirubinemii do ostrego zapalenia wątroby. Na początku DILI jest bezobjawowe i zazwyczaj odpowiada wzorcowi mieszanego uszkodzenia wątroby, ale może być zarówno cholestatyczne jak i wątrobowokomórkowe. Niskie miana ANA stwierdza się u około 50% pacjentów, rzadko występują SMA. Nietypowa dla pośredniego polekowego uszkodzenia wątroby jest niewydolność tego narządu [31–34].

Zauważono, że częstość wzrostu aktywności enzymów wątrobowych zależy od stosowanego leku i jego dawki. Przy podaniu ipilimumabu 3 mg/kg w monoterapii dotyczy to <4% pacjentów i wzrasta do 15% przy dawce 10 mg/kg. Częstość zapalenia wątroby u pacjentów leczonych anty-PD-1 sięga 5% i rośnie do 30%, gdy stosowane jest leczenie skojarzone ipilimumab + niwolumab [35,36].

Zaleca się kontrolę badań wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia CPI i przed każdym cyklem. Jak zawsze w takiej sytuacji, powinno się wykluczyć inne przyczyny wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, np. należy pamiętać, że inhibitory punktu kontrolnego mogą powodować reaktywację zakażenia HBV (*hepatitis B virus*), co może przypominać DILI [37,38]. Biopsję wątroby wykonuje się tylko w złożonych przypadkach. Obraz histopatologiczny nie przypomina AIH [39].

W 2017 roku pojawiły się zalecenia grupy roboczej ds. zarządzania toksycznością Towarzystwa Immuno-

terapii Raka (Society for Immunotherapy of Cancer – SITC), a w 2018 roku swoje rekomendacje wydało Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology – ASCO). Obejmowały one system klasyfikacji hepatotoksyczności związanej z CPI i postępowanie w zależności od jej nasilenia [40,41].

Podstawą leczenia umiarkowanej i ciężkiej hepatotoksyczności inhibitorów punktu kontrolnego jest wstrzymanie podania leku i – jeśli nie ma poprawy – rozpoczęcie terapii immunosupresyjnej. Jeśli zwiększeniu aktywności ALT towarzyszy wzrost stężenia bilirubiny, należy natychmiast rozpocząć leczenie steroidami. Lekami pierwszego wyboru są kortykosteroidy. W ciężkich przypadkach, nieodpowiadających na to leczenie lub z działaniami niepożądanymi po GSK, można zamienić je na/ lub dodać mykofenolat mofetilu lub azatioprynę [40–43].

Nie ma badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych w celu wykazania skuteczności steroidów w ogóle, a w szczególności ich wysokich dawek w tej grupie pacjentów. Rekomendacje są głównie empiryczne i opierają się na zaleceniach wynikających z badań klinicznych [40–42].

POLEKOWE IDIOSYNKRATYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY ZWIĄZANE Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ

Polekowe idiosynkratyczne uszkodzenie wątroby klasyfikowane jest jako reakcja immunologiczna, jeśli towarzyszą mu kliniczne i histologiczne objawy nadwrażliwości. Osobniczo unikalna odpowiedź układu immunologicznego wyjaśnia, dlaczego hepatotoksyczność danego leku występuje nie u wszystkich, lecz tylko u niektórych pacjentów. W zespole DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) wątroba jest zajęta w 60–100% przypadków. Idiosynkratyczne DILI związane z nadwrażliwością pojawia się szybko, zwykle w ciągu 1–6 tygodni po włączeniu leku. Klinicznie manifestuje się gorączką, wysypką i eozynofilią, a także świądem skóry i bólem stawów. Objawom tym mogą towarzyszyć cechy uszkodzenia innych narządów. Ponowne podanie podejrzanego leku powoduje szybkie rozwinięcie się uszkodzenia wątroby, z jej ostrą niewydolnością włącznie [44–47].

Leczenie zespołu DRESS polega na odstawieniu preparatu wywołującego reakcję alergiczną. Powszechnie stosuje się leki przeciwhistaminowe, sterydoterapię. W łagodnych przypadkach leczenie dodatkowe



nie jest konieczne. Ustąpienie objawów klinicznych i normalizacja parametrów biochemicznych często występują kilka tygodni po odstawieniu leku [48].

PODSUMOWANIE

Uważa się, że leczenie GSK powinno być ograniczone do wywołanego przez leki autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, ciężkiego uszkodzenia wątroby po lekach immunomodulujących stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych (inhibitory punktu kontrolnego) oraz w DILI związanym z nadwrażliwością.

Rutynowe stosowanie kortykosteroidów w idiosynkratycznym polekowym uszkodzeniu wątroby, które nie jest związane z reakcją alergiczną, wydaje się nie mieć uzasadnienia. Należy pamiętać, że glikokortykosteroidy stosuje się wówczas, gdy odstawienie podejrzanego leku nie przyniosło znaczącej poprawy wskaźników biochemicznych. Efekty leczenia sterydami powinny być ściśle monitorowane, gdyż brak odpowiedzi na terapię może sugerować brak korzyści lub rozpoznanie innej choroby będącej przyczyną wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. W takim przypadku GSK należy odstawić [19,49].

KONFLIKT INTERSÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857. PMID: 12143055.
2. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419359.
3. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, Baik GH, Kim JB, Kweon YO, Kim BI, Kim SH, Kim IH, Kim JH, Nam SW, Paik YH, Suh JI, Sohn JH, Ahn BM, Um SH, Lee HJ, Cho M, Jang MK, Choi SK, Hwang SG, Sung HT, Choi JY, Han KH. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1380-7. doi: 10.1038/ajg.2012.138. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22733303.
4. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137(12):947-54. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007. PMID: 12484709.
5. Giordano C, Rivas J, Zervos X. An Update on Treatment of Drug-Induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol*. 2014 Jun;2(2):74-9. doi: 10.14218/JCTH.2014.00005. Epub 2014 Jun 15. PMID: 26356645; PMCID: PMC4521262.
6. Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):615-20. doi: 10.1002/hep.23317. PMID: 19839004.
7. Rotundo L, Pyrsopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol*. 2020 Apr 27;12(4):125-136. doi: 10.4254/wjh.v12.i4.125. PMID: 32685105; PMCID: PMC7336293.
8. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:513-39. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105150. PMID: 16879083.
9. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2003-9. doi: 10.1002/hep.22272. PMID: 18454504.
10. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264-273. doi: 10.1056/NEJMra1816149. PMID: 31314970.
11. Björnsson HK, Gudbjörnsson B, Björnsson ES. Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. *J Hepatol*. 2022 Jan; 76, (1):86-92. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.024.
12. David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010 Jan 1;6:73-80. PMID: 21874146; PMCID: PMC3160634.
13. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol*. 2008 Jan;21(1):84-92. doi: 10.1021/tx700186p. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18052104.
14. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1154-1164. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28341748; PMCID: PMC5532458.
15. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi: 10.1002/hep4.1503. PMID: 32363315; PMCID: PMC7193133.
16. Zhu B, Song F, Liu H et al. Prednisolone Therapy Accelerated Recovery of Severe Drug-Induced Liver Injury: A Prospective Randomized Controlled Study, 06 December 2021, PRE-PRINT (Version 1) available at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1116072/v1>.
17. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, Brown RS Jr; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):612-21. doi: 10.1002/hep.26678. Epub 2013 Dec 24. PMID: 23929808; PMCID: PMC4881740.
18. Wan YM, Wu JF, Li YH, Wu HM, Wu XN, Xu Y. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e15886. doi: 10.1097/MD.00000000000015886. PMID: 31261497; PMCID: PMC6616446.

19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-1261.
20. Kleiner DE. Drug-induced Liver Injury: The Hepatic Pathologist's Approach. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Jun;46(2):273-296. doi: 10.1016/j.gtc.2017.01.004. PMID: 28506365; PMCID: PMC5434713.
21. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):958-76. doi: 10.1007/s10620-011-1611-4. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21327704.
22. Licata A, Maida M, Cabibi D, Butera G, Macaluso FS, Alesi N, Caruso C, Craxi A, Almasio PL. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec;46(12):1116-20. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.040. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25224696.
23. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2040-8. doi: 10.1002/hep.23588. PMID: 20512992.
24. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Isabel Lucena M, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2011 Sep; 54: 931-939. doi: 10.1002/hep.24481.
25. Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V, Anderson W, Culbreath K, Kleiner DE, Ahrens WA, Jacobs C, Watkins PB, Fontana RJ, Chalasani N, Talwalkar J, Lee WM, Stolz A, Serrano J, Bonkovsky HL. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis, Clinical and Experimental Immunology. 2015 Apr;180(1):40-51. doi: 10.1111/cei.12558.
26. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, Xiao X, Shen L, Qiu D, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. Emperipole-sis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):226-35. doi: 10.1007/s12016-014-8432-0. PMID: 25051956.
27. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 24;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014. PMID: 26712744; PMCID: PMC4730261.
28. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, Björnsson ES, Aithal GP, Barnhart H, Gonzalez-Jimenez A, Yang Q, Gu J, Andrade RJ, Hoofnagle JH. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022 Jul;76(1):18-31. doi: 10.1002/hep.32327. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35014066; PMCID: PMC9233102.
29. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Auto-immune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9. PMID: 10580593.
30. Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, Grondal G, Gudbjörnsson B, Olafsson S. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Response to Corticosteroids and Lack of Relapse After Cessation of Steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1635-1636. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.027. Epub 2017 May 20. PMID: 28535988.
31. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018; 38: 976- 987. doi: 10.1111/liv.13746.
32. De Martin E, Michot J-M, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181-1190.
33. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):315-329. doi: 10.1002/hep.31227. PMID: 32167613.
34. Miller ED, Abu-Sbeih H, Styskel B, Noguera Gonzalez GM, Blechacz B, Naing A, Chalasani N. Clinical Characteristics and Adverse Impact of Hepatotoxicity due to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb;115(2):251-261. doi: 10.14309/ajg.000000000000398. PMID: 31789632. haa.
35. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbone F, Izzeddine H, Marabelle A, Champiat S, Berdelou A, Lanoy E, Texier M, Libenciuc C, Eggermont AM, Soria JC, Mateus C, Robert C. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Aug;13(8):473-86. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58. Epub 2016 May 4. PMID: 27141885.
36. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 26027431; PMCID: PMC5698905.
37. Koksas AS, Toka B, Eminler AT, Hacibekiroglu I, Usulan MI, Parlak E. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3103-3104. doi: 10.1093/annonc/mdx502. PMID: 28945827.
38. Lake AC. Hepatitis B reactivation in a long-term nonprogressor due to nivolumab therapy. *AIDS*. 2017 Sep 24;31(15):2115-2118. doi: 10.1097/QAD.0000000000001599. PMID: 28906278.
39. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod Pathol* 2018;31:965-73. doi: 10.1038/s41379-018-0013-y.
40. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brasil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Gix P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients

- Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442540; PMCID: PMC6481621.
41. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skonadra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z. PMID: 29162153; PMCID: PMC5697162.
 42. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266. PMID: 28881921.
 43. Trinh S, Le A, Gowani S, La-Beck NM. Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: a Minireview of Current Clinical Guidelines. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019 Apr-Jun;6(2):154-160. doi:10.4103/apjon.apjon_3_19. PMID: 30931360; PMCID: PMC6371672.
 44. Lee T, Lee YS, Yoon SY, Kim S, Bae YJ, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, Kim TB. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):407-15. doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.024. Epub 2013 Apr 28. PMID: 23632341.
 45. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):503-14. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25912521.
 46. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014 May;34(2):134-44. doi: 10.1055/s-0034-1375955. Epub 2014 May 31. PMID: 24879979.
 47. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):950-66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24935270.
 48. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?, *British Journal of Dermatology*, Volume 156, Issue 3, 1 March 2007, Pages 609–611, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.
 49. Yu, Yc., Mao, Ym., Chen, Cw. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology Int* 11, 221–241 (2017). doi: 10.1007/s12072-017-9793-2.

TOKSYCZNE USZKODZENIA WĄTROBY. ALKOHOLOWA CHOROBA WĄTROBY

Uszkodzenie wątroby spowodowane stosowaniem suplementów diety, ziół i ogólnodostępnych leków

Liver injury caused by the use of dietary supplements, herbs and commonly available medicines

Barbara Janota^{1,2}, Ewa Janczewska¹¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach² Szkoła Doktorska, Śląski Uniwersytet Medyczny w KatowicachADRES DO KORESPONDENCJI: mgr Barbara Janota, e-mail: d201083@365.sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Uszkodzenie wątroby w wyniku stosowania suplementów diety, ziół i ogólnodostępnych leków to problem, który staje się coraz bardziej istotny ze względu na szeroką dostępność oraz wzrastającą popularność tych produktów. Do uszkodzenia tego mogą się przyczynić suplementy stosowane w celu redukcji masy ciała, wątpliwej jakości zioła oraz powszechnie dostępne leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Obecnie najwłaściwszym rozwiązaniem problemu wydaje się prewencja w postaci edukacji pacjentów oraz środowiska medycznego, a także zwiększenie nadzoru nad rynkiem tego rodzaju produktów.

SŁOWA KLUCZOWE: uszkodzenie wątroby, suplementy diety, zioła, leki dostępne bez recepty

ABSTRACT

Liver injury as a result of the use of dietary supplements, herbs and generally available medicines is a problem that is becoming more and more important due to the wide availability and increasing popularity of these products. The main groups of preparations contributing to the injury of this organ are supplements used to reduce body weight, poor quality herbs and generally available drugs with analgesic and anti-inflammatory effects. Currently, the most appropriate solution to the problem seems to be its prevention in the form of education of patients and the medical community, as well as increased supervision over the product market.

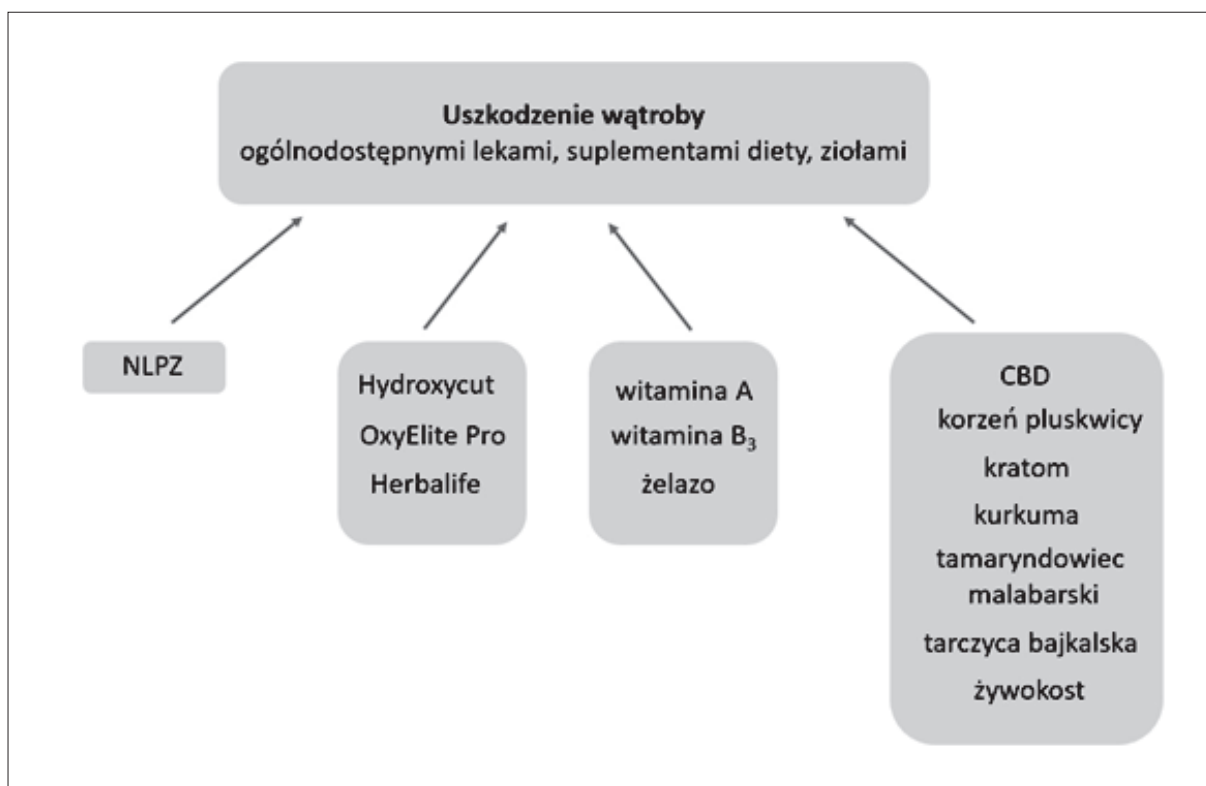
KEY WORDS: liver damage, dietary supplements, herbs, over-the-counter drugs

WPROWADZENIE

Pojęcie polekowego uszkodzenia wątroby obejmuje także uszkodzenie narządu na skutek stosowania suplementów diety i ziół [1,2]. Suplementem diety – zgodnie z ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia – jest środek spożywczy przeznaczony do uzupełnienia standardowej diety [3]. Do tej grupy nie włącza się produktów o udowodnionym działaniu leczniczym uznanym przez prawo far-

maceutyczne [3]. Do uszkodzenia wątroby najczęściej przyczyniają się produkty wieloskładnikowe [4].

Według statystyk problem polekowego uszkodzenia wątroby dotyka 14–19 na 100 000 mieszkańców Europy, choć dane te mogą być znacząco niedoszacowane ze względu na trudności w jednoznacznym rozpoznaniu przyczyny dysfunkcji wątroby [5,6]. Niejednokrotnie pacjenci podczas wywiadu lekarskiego wymieniają jedynie leki przepisywane im na receptę, zatem rozmowa z pacjentem wymaga szczególnej sta-



RYCINA 1. Wybrane ogólnodostępne suplementy diety, zioła i leki, które mogą uszkadzać wątrobę

ranności ze strony lekarza i aktywnego pytania o pozostałe spożywane substancje.

Nie są dostępne w pełni wiarygodne dane dotyczące uszkodzeń wątroby spowodowanych wyłącznie suplementami diety, choć spodziewana jest tendencja wzrostowa tego typu uszkodzeń ze względu na stały wzrost popularności i konsumpcji tych środków [4].

Rozróżnia się 3 zasadnicze mechanizmy powstawania uszkodzenia wątroby: bezpośredni, pośredni i wtórny. Pierwszy zależy od ilości dostarczanej substancji uszkadzającej. Uszkodzenie występuje po przekroczeniu progu toksycznego dawki [7]. W drugim, rzadszym przypadku uszkodzenie pojawia się nagle, zależnie najprawdopodobniej od indywidualnej odpowiedzi immunologicznej [5]. Ryzyko tego uszkodzenia jest zależne od płci, a ponadto wzrasta w przypadku występowania określonych polimorfizmów genów, w sytuacji wcześniejszego rozpoznania choroby wątroby, otyłości czy cukrzycy [7,8]. Trzeci mechanizm polega na uszkodzeniu wtórnym i wynika z modulacji odpowiedzi immunologicznej przez daną substancję [7]. W związku z trudnościami w identyfikacji przyczyn uszkodzenia wątroby, niejednokrotnie związanego ze stosowaniem preparatów wielo-

składnikowych oraz łączeniem suplementów z lekami przepisywanymi na receptę, pomocne może być korzystanie z dostępnych informacji gromadzonych w krajowych i europejskich rejestrach polekowego uszkodzenia wątroby.

W niniejszej publikacji podsumowano informacje dotyczące hepatotoksyczności suplementów diety, ziół i ogólnodostępnych leków w oparciu o wytyczne American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2022 roku oraz na podstawie najnowszego dostępnego piśmiennictwa medycznego.

USZKODZENIE WĄTROBY SPOWODOWANE STOSOWANIEM SUPLEMENTÓW DIETY

Suplementy diety są środkami spożywczymi, których celem powinno być uzupełnienie diety o składniki odżywcze [9]. Do tej grupy zalicza się produkty z zawartością witamin, składników mineralnych lub substancji wykazujących efekt fizjologiczny bądź odżywczy. Dozwolona prawnie jest produkcja i sprzedaż preparatów jedno- i wieloskładnikowych, o wielu postaciach dawkowania: kapsułki, tabletki, drażetki, am-

pułki, płyny czy proszki [3]. Szacuje się, że suplementy diety przyjmuje 72% Polaków. Według dostępnych danych 50% osób powyżej 20. roku życia stosowało suplementy diety w ciągu ostatniego miesiąca [10].

Regulacje prawne

W krajach Unii Europejskiej dopuszczenie suplementu do obrotu handlowego wymaga udokumentowania historii jego bezpiecznego stosowania i weryfikacji chemicznej poszczególnych składników [7]. W Polsce istnieje konieczność powiadamiania Głównego Inspektora Sanitarnego podczas wprowadzania produktu na rynek [11]. Aby zapewnić bezpieczeństwo suplementów diety, ich producent jest zobowiązany do zamieszczenia na opakowaniu szeregu informacji, takich jak: jasne określenie „suplement diety”, wskazanie charakteru substancji zawartych w produkcie, przedstawienie porcji zalecanej do dziennego spożycia oraz ostrzeżenie przed przekraczaniem zalecanej porcji. Ponadto konieczne jest stwierdzenie, że suplementy diety nie mogą być stosowane jako zamiennik zróżnicowanej diety [12].

Przyczyny uszkodzenia wątroby spowodowane suplementacją

Ryzyko uszkodzenia wątroby na skutek stosowania suplementacji wynika z wieloskładnikowości produktów (których poszczególne składowe mogą wchodzić we wzajemne interakcje), utajenia obecności niektórych składników bądź obecności zanieczyszczeń, takich jak pestycydy i metale ciężkie [7]. Większość niekorzystnych skutków zdrowotnych stosowania suplementów diety może więc wynikać z niewystarczającego nadzoru nad rynkiem tego typu produktów [9]. Jak wskazuje raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) z 2016 roku, bezpieczeństwo suplementów diety w kraju nie zostało zapewnione [9,13]. Celowe nieujawnianie składników preparatów często jest związane z obecnością w nich substancji farmaceutycznych, dzięki którym suplement wywiera deklarowane działanie. Przykładowo, w przypadku suplementów mających poprawiać sprawność seksualną jest to sydenafil [7]. AASLD wymienia bezpośrednio produkty, których stosowanie prowadziło do uszkodzenia wątroby. Są to reklamowane jako „spalacze tłuszczu” Hydroxycut, Oxy-Elite Pro, czy też liczne produkty Herbalife [7].

Niebezpieczne suplementy diety

Szczególną uwagę należy zwrócić na suplementy diety, przeznaczone do stosowania w celu poprawy sylwetki, zwiększenia przemiany materii, zmniejszenia tkanki tłuszczowej oraz zwiększenia masy mięśniowej. Niebezpieczne okazują się produkty zawierające w składzie ekstrakt z zielonej herbaty, jak wymieniony wyżej wieloskładnikowy preparat o nazwie handlowej Oxy-Elite Pro, czy też preparaty, w których obecne są sterydy anaboliczno-androgenne.

Ekstrakt z zielonej herbaty jest pozyskiwany z liści rośliny *Camellia sinensis*. Roślinie przypisuje się działanie antyoksydacyjne, hamujące lipogenezę oraz nasilające metabolizm, co zostało potwierdzone w badaniach *in vitro*, choć nie wykazano jednoznacznie działania zmniejszającego masę ciała u ludzi [4,14]. Pomimo to, producenci suplementów diety spopularyzowali ekstrakt zielonej herbaty. Opisano objawy ostrego zapalenia wątroby występujące po 1–3 miesiący od rozpoczęcia spożywania tego produktu [4]. Nie określono jednak, jaki składnik chemiczny bezpośrednio przyczynia się do uszkodzenia narządu, więc uszkodzenie to sklasyfikowano jako idiosynkratyczne [4]. Mimo to, Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności podaje w wątpliwość bezpieczeństwo jednej z katechin obecnej w ekstrakcie z zielonej herbaty: (–)-3-galusanu epigallokatechiny. Na tej podstawie Komisja Europejska ustanowiła prawnie konieczność informowania m.in. o obecności tego składnika w produkcie, jego maksymalnym łącznym dziennym spożyciu (800 mg) oraz konieczności konsultacji lekarskiej przed zastosowaniem [15].

Oxy-Elite Pro wprowadzono na rynek jako produkt umożliwiający redukcję masy ciała oraz rozbudowę tkanki mięśniowej. Stosowanie preparatu powodowało u części konsumentów żółtaczkę z wyraźnym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy [16]. Najprawdopodobniej przyczyną powikłań po stosowaniu tego suplementu było użycie syntetycznej, nieoczyszczonej egeliny [4]. Pomimo wydania ostrzeżenia Głównego Inspektoratu Sanitarnego, a następnie wycofania suplementu z obrotu, jest on nadal dostępny w sprzedaży internetowej. Nadal więc potencjalnie zagraża on zdrowiu pacjentów.

Sterydy anaboliczno-androgenne, będące zatwierdzonymi lekami, bywają niewłaściwie wykorzystywane do wywołania przyrostu tkanki mięśniowej oraz poprawy kondycji fizycznej przez sportowców, kulturystów, ale także przez osoby trenujące rekreacyjnie, najczęściej będące w młodym i średnim wieku [4]. Szeroko opi-



sywane są skutki niewłaściwego i niezgodnego z przeznaczeniem przyjmowania preparatów: uszkodzenie komórek wątroby, cholestaza, stłuszczenie wątroby, przewlekłe uszkodzenie naczyń i nowotwory, a także powikłanie w postaci niewydolności nerek [4,17,18].

Lekarze powinni zwrócić uwagę także na substancje, które wchodzą w skład licznych suplementów diety o szerokich spektrach działania, a których nieumiejętne bądź nieświadome przyjmowanie może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Należą do nich: niacyna (wykorzystywana jako wsparcie terapii chorób układu krążenia i układu nerwowego), witamina A (stosowana w chorobach skóry) lub choćby żelazo (ktorego wysoka podaż w przypadku małych dzieci jest niebezpieczna) [19].

USZKODZENIE WĄTROBY SPOWODOWANE STOSOWANIEM ZIOŁ

W przypadku stosowania ziół uszkodzenie wątroby wynika głównie z możliwości zanieczyszczenia surowców zielarskich mykotoksynami, pozostałościami herbicydów i pestycydów, które kontaminują produkt, głównie na etapie jego produkcji i przechowywania [20]. Ponadto w wielu przypadkach nie są znane dawki substancji ziołowych, które mogą się przyczyniać do uszkodzenia wątroby [20]. AASLD wskazuje wybrane zioła, które mogą działać destrukcyjnie na narząd, wywołując uszkodzenie typu wątrobowokomórkowego (w) lub mieszanego (w/m): popularne liście zielonej herbaty (w), wykorzystywany w stanach insulinooporności i stanach zapalnych przewodu pokarmowego tamaryndowiec malabarski (w), stosowany w celu poprawy odporności rdest wielokwiatowy (w/m), wszechstronnie wykorzystywana tarczycza bajkalska (w), wykazujący działanie psychoaktywne kratom (m), stosowana przeciwzapalnie kurkuma (w).

Niebezpieczne mogą być także: niewłaściwie stosowany żywokost przyjmowany drogą doustną, wykorzystywany w łagodzeniu objawów menopauzy czarny korzeń pluskwicy czy stosowany przeciwstresowo kanabidiol (CBD) [19].

USZKODZENIE WĄTROBY SPOWODOWANE STOSOWANIEM OGÓLNODOSTĘPNYCH LEKÓW

Zjawisko polipragmazji występuje w Polsce powszechnie. Szacuje się, że dotyczy ona 56% osób w wieku star-

szym [9,21]. Szczególnie zagrożenie wynika z częstego stosowania leków sprzedawanych bez recepty, obserwowanego wśród wysokiego odsetka społeczeństwa. Wzrasta ono ze względu na reklamy prezentowane w mediach [22]. W związku z tym, od 1 stycznia 2023 roku w Polsce obowiązuje zakaz reklamowania wyrobów medycznych poprzez przedstawianie wizerunku lekarza lub innej osoby ze środowiska medycznego. Ma to na celu zminimalizowanie ryzyka związanego ze stosowaniem leków bez nadzoru specjalisty [23].

Uszkodzenie wątroby pod wpływem leków najczęściej rozpoznaje się po upływie około 6 miesięcy od rozpoczęcia ich stosowania [7]. Największe zagrożenie występuje w związku z zażywaniem ogólnodostępnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych przedawkowanie paracetamolu powoduje ponad 500 zgonów rocznie, w krajach rozwiniętych jest ono przyczyną >50% przypadków polekowego uszkodzenia wątroby [24]. W Polsce w ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową zatruc paracetamolem. Duża liczba dostępnych bez recepty leków zawierających tę substancję czynną sprzyja temu zjawisku. W Polsce paracetamol występuje w składzie popularnych preparatów o następujących nazwach handlowych: Gripex, Apap, Fervex, Theraflu, Solpadeine, Metafen, Coldrex max grip, Tabcin, Gripblocker, Flucontrol, Saridol, Efferalgan, Cefalgin, Panadol, Wxcedrincoldrex, Febrisan. Ze względu na polecenie w mediach wyżej wymienionych środków jako łagodzących i niwelujących objawy przeziębienia oraz uśmierzających ból, wysoce prawdopodobne jest nie w pełni świadome przekraczanie przez pacjentów bezpiecznych dawek.

PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE

Diagnostyka uszkodzenia wątroby na skutek stosowania suplementów diety lub ziół jest problematyczna ze względu na trudności w jednoznacznej identyfikacji substancji niebezpiecznej, hepatotoksycznej. Charakterystyczne dla tego typu uszkodzenia narządu jest ostre zapalenie wątroby z wyraźnym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i jednocześnie brakiem lub niewielkim wzrostem aktywności fosfatazy alkalicznej. Z reguły nie obserwuje się procesów autoimmunologicznych, a śmiertelność nie jest dokładnie znana [4]. Uszkodzenie to występuje najczęściej do 4 miesięcy od pierwszej ekspozycji oraz mija do 2 miesięcy od eliminacji składnika toksycz-

nego i rozpoczęcia leczenia [4]. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest więc zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego żywienia, spożywania alkoholu, stosowanych suplementów, preparatów leczniczych oraz przebytych w ostatnich miesiącach chorób lub występowania nowych objawów. Pozwala to określić prawdopodobieństwo narażenia na substancje o potencjale uszkadzającym wątrobę i zaplanować ewentualną diagnostykę różnicową.

PODSUMOWANIE

Ryzyko uszkodzenia wątroby na skutek stosowania suplementów diety, ziół i leków dostępnych bez recepty jest realne i może potencjalnie wzrastać wraz ze zwiększaniem się liczby tego typu preparatów dostępnych w sprzedaży. Przeprowadzenie wnikliwego wywiadu z pacjentem jest podstawą trafnego ustalenia przyczyny uszkodzenia wątroby, a następnie podjęcia właściwego leczenia. W związku ze wzrostem popularności suplementów diety, ziół oraz leków sprzedawanych bez recepty w Polsce, istotną rolę wydają się odgrywać działania prewencyjne.

Minimalizowanie ryzyka uszkodzenia wątroby może polegać na:

- zwiększeniu nadzoru nad rynkiem omawianych produktów,
- wnikliwym analizowaniu przez lekarza i farmaceutę całości stosowanej farmakoterapii, w tym wzajemnych interakcji pomiędzy substancjami,
- zwiększaniu świadomości konsumentów odnośnie do składu leków dostępnych bez recepty,
- edukacji pacjentów w zakresie ryzyka wynikającego z samodzielnej, nienadzorowanej przez lekarza suplementacji,
- informowaniu o bezpiecznych metodach poprawy sylwetki i redukcji masy ciała,
- zachęcaniu do stosowania suplementów i ziół wyłącznie po konsultacji ze specjalistą.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi: 10.1002/hep4.1503. PMID: 32363315; PMCID: PMC7193133.
2. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.
3. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225.
4. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):363-373. doi: 10.1002/hep.28813. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27677775; PMCID: PMC5502701.
5. Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2019 Jan;39(1):31-41. doi: 10.1111/liv.13931. Epub 2018 Aug 19. PMID: 30003672.
6. Nunes DRDCMA, Breton MC, Monteiro CSJ, Dos Santos JL. Drug Induced Liver Injury: Perspective of the Adverse Drug Reaction Reports to the Portuguese Pharmacovigilance System from 2010 to 2019. *Healthcare (Basel)*. 2021 Nov 25;9(12):1630. doi: 10.3390/healthcare9121630. PMID: 34946356; PMCID: PMC8702164.
7. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):1036-1065. doi: 10.1002/hep.32689. Epub 2023 Feb 17. PMID: 35899384; PMCID: PMC9936988.
8. Floreani A, Bizzaro D, Shalaby S, Taliani G, Burra P; Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Sex disparity and drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis*. 2023 Jan;55(1):21-28. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.025. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35843842.
9. Raport NIK LLO.430.005.2021 Nr ewid. 160/2021/P/21/078/LLO Wprowadzanie Do Obrotu Suplementów Diety. Dostęp z dnia: 01.03.2023.
10. Mishra S, Stierman B, Gahche JJ, Potischman N. Stosowanie suplementów diety wśród dorosłych: Stany Zjednoczone, 2017–2018. Podsumowanie danych NCHS. 2021; 399: 1–8.
11. powiadomienia.gis.gov.pl. Dostęp z dnia: 02.05.2023.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu i oznakowania suplementów diety (Dz. U. z 2018 r., poz. 1951).
13. Dopuszczanie do obrotu suplementów diety, LLO.430.002.2016 Nr ewid. 195/2016/P/16/078/LLO. Dostęp z dnia 02.03.2023.
14. Hsu CH, Tsai TH, Kao YH, Hwang KC, Tseng TY, Chou P. Wpływ ekstraktu z zielonej herbaty na otyłe kobiety: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne. *Clin Nutr*. 2008; 27 :363-370.
15. Rozporządzenie Komisji (UE) 2022/2340 z dnia 30 listopada 2022 r. zmieniające załącznik III do rozporządzenia (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do ekstraktów zielonej herbaty zawierających 3-galusan (-) epigallocatechiny.
16. Johnston DI, Chang A, Viray M, Chatham-Stephens K, He H, Taylor E, et al. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ - Hawaii, 2013. *Drug Test Anal*. 2015 Nov 2.

17. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes M, García-Muñoz B, Ortega-Alonso A i wsp. Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):116-25. doi: 10.1111/apt.13023. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25394890.
18. Patil V, Jothimani D, Harika K, Hakeem AR, Sachan D, Vij M, Rela M. Versatility of Anabolic Androgenic Steroid-Induced Hepatotoxicity. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jan-Feb;12(1):216-221. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.003. Epub 2021 Mar 11. PMID: 35068803; PMCID: PMC8766528.
19. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Dostęp z dnia 02.03.2023.
20. Teschke R, Danan G. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 6;11(3):458. doi: 10.3390/diagnostics11030458. PMID: 33800917; PMCID: PMC7999240.
21. Problem polipragmazji u osób w podeszłym wieku na przykładzie 62-letniej kobiety. Patryk Bartnik, Mariola Drozd. *Farm Pol*, 2019, 75 (9): 486–489.
22. Weiner, M., Tokarska-Rodak, M., Bida, A. (2019). Stosowanie leków przeciwbólowych w różnych grupach wiekowych z uwzględnieniem relacji międzypokoleniowych. *Rozprawy Społeczne*, 13(1), 72-79. <https://doi.org/10.29316/rs.2019.09>.
23. Ustawa z dnia 7 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 974).
24. Zatrucia paracetamolem leczone w pomorskim centrum toksykologii w latach 2010–2015. Bartłomiej Garczewski, Marek Wiśniewski, Wojciech Waldman, Jacek Sein Anand. *Medycyna Pracy* 2019;70(6):733–738 DOI: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00885>.

TOKSYCZNE USZKODZENIA WĄTROBY. ALKOHOLOWA CHOROBA WĄTROBY

Wybrane zagadnienia z patogenezy alkoholowej choroby wątroby

Patogenesis of alcoholic liver disease – selected issues

Marta Stachowska¹, Michał Kukła^{2,3}¹ Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologii, Szpital Powiatowy w Zawierciu² Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński³ Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w KrakowieADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Michał Kukła, e-mail: michal.kukla@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwowano tendencję spadkową ilości alkoholu spożywanego w krajach europejskich. W Europie wciąż spożycie alkoholu jest najwyższe w porównaniu z innymi kontynentami. Niepokojące zjawisko wiąże się z coraz większym spożyciem alkoholu w grupie ludzi młodych. Alkoholowa choroba wątroby to następujące po sobie etapy patologicznej przebudowy w wątrobie: od prostego stłuszczenia, poprzez stłuszczeniowe zapalenie wątroby, różne stadia zaawansowania włóknienia, aż do marskości wątroby i HCC. Poszczególne etapy nie wykluczają się wzajemnie, ponieważ mogą współistnieć.

Alkoholowe zapalenie wątroby (*alcoholic hepatitis* – AH) to ostra, zapalna choroba wątroby związana z wysoką śmiertelnością – zarówno w krótkim, jak i długim okresie. Alkoholowe zapalenie wątroby często pojawia się u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i charakteryzuje się szybkim początkiem żółtaczki i rozwojem licznych powikłań. Leczenie ciężkiej postaci alkoholowego zapalenia wątroby opiera się na podawaniu glikokortykosteroidów, których skuteczność potwierdzono. Niezbędna jest przy tym bezwzględna abstynencja. Charakterystyczne objawy AH to żółtaczka, cechy niewydolności wątroby (w tym encefalopatia), koagulopatie i wodobrzusze. U alkoholików utlenienie etanolu zaburza metabolizm lipidów w wątrobie i pobudza proces magazynowania lipidów w hepatocytach. Proces stłuszczenia zaczyna się od hepatocytów otaczających żyłę centralną w zrazikach wątroby. Nasiloną lipogeneza w wątrobie u alkoholików jest powodem zwiększonej ekspresji czynników transkrypcyjnych, którymi są białka wiążące element regulatorowy sterolu-1c (*sterol regulatory element binding protein-1c* – SREBP-1c) i czynnik wzrostu wczesnej odpowiedzi-1 (*early growth response-1* – Egr-1). Pomimo szeroko zakrojonych badań nad patofizjologią alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) wciąż nie ma dostępnych terapii celowanych. Abstynencja jest uważana za podstawową i najskuteczniejszą formę leczenia chorych na ALD. Leczenie za pomocą glikokortykosteroidów jest uznaną formą terapii w przypadku umiarkowanego i ciężkiego AH.

SŁOWA KLUCZOWE: alkoholowa choroba wątroby, zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, włóknienie wątroby

ABSTRACT

In recent years, there has been a downward trend in the amount of alcohol consumed in European countries. Europe still has the highest alcohol consumption compared to other continents. A worrying phenomenon is associated with the increasing consumption of alcohol among young people. Alcoholic liver disease consists of the stages of pathological remodeling in the liver: from simple steatosis, through steatohepatitis, various stages of fibrosis, to cirrhosis and HCC. The individual stages are not mutually exclusive, as they can coexist.

Alcoholic hepatitis (AH) is an acute, inflammatory liver disease associated with high mortality – both in the short and long term. Alcoholic hepatitis often occurs in patients with chronic liver disease and is characterized by the rapid onset of jaundice and the development of numerous complications. Treatment of severe alcoholic hepatitis is based on the administration of corticosteroids, the effectiveness of which has been confirmed. Absolute abstinence is essential. Characteristic symptoms of AH include jaundice, signs of hepatic failure (including encephalopathy), coagulopathies, and ascites.

The oxidation of ethanol disturbs lipid metabolism in the liver and stimulates the process of lipid storage in hepatocytes in alcoholics. The steatosis process begins with the hepatocytes surrounding the central vein in the liver lobules. Increased lipogenesis in the liver in alcoholics is the reason for the increased expression of transcription factors, which are sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) and early growth response-1 (Egr-1). Despite extensive research into the pathophysiology of ALD, there are still no targeted therapies available. Abstinence is considered the primary and most effective form of treatment for ALD patients. Treatment with glucocorticoids is an established form of therapy for moderate to severe AH.

KEY WORDS: alcoholic liver disease, hepatitis, liver steatosis, liver fibrosis

WPROWADZENIE

Liczba przypadków chorób wątroby o etiologii alkoholowej (*alcoholic liver disease* – ALD) wciąż wzrasta. Uszkodzenie wątroby w przebiegu ALD to jedna z głównych przyczyn zgonów związanych z nadużywaniem alkoholu. Spektrum ALD obejmuje: stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, włóknienie postępujące do marskości oraz raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC).

Marskość wątroby jest przyczyną 1,6 miliona zgonów na całym świecie rocznie, a ponad 50% przypadków marskości wątroby ma etiologię alkoholową. Komórki wątroby, hepatocyty zawierają dużą liczbę mitochondriów, które można nazwać elektrownią wszystkich komórek. Odgrywają one kluczową rolę w funkcjonowaniu wątroby. Alkohol i jego metabolity mogą zmieniać strukturę i funkcjonowanie mitochondriów prowadząc do uszkodzenia wątroby [1-4].

Alkoholowa choroba wątroby staje się głównym wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Osiągnięcie trwałej abstynencji alkoholowej może nie tylko zapobiegać zachorowaniu na chorobę wątroby związaną z alkoholem, ale także spowolnić jej postęp. Może również prowadzić do klinicznej znaczącej poprawy nawet w zaawansowanych stadiach choroby.

Przeżywalność chorych na ALD po przeszczepieniu wątroby stale się poprawia, obecnie jej wskaźnik osiąga 80–85% po roku od przeszczepienia. Standardowym wymogiem podczas kwalifikacji do przeszczepienia (który już wcześniej był szeroko stosowany) jest sześciomiesięczna abstynencja. Obecnie w wielu programach przeszczepiania wątroby kryterium okresu abstynencji pod względem swojej wagi zostało zrównane z ryzykiem zgonu związanym z ciężkością uszkodzenia wątroby. Dane gromadzone od 2011 roku sugerują, że u osób z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby, które nie reagują na leczenie farmakologiczne, wczesne przeszczepienie wątroby (tj. przeszczepienie bez określonego okresu abstynencji) jest skuteczną strategią terapeutyczną. Potrzebne są jednak dalsze ba-

dania, aby wskazać kryteria wyboru tych chorych na ALD, którzy byli abstynentami krócej niż 6 miesięcy, a mimo to są odpowiednimi kandydatami do przeszczepienia wątroby, oraz poprawić leczenie zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu u chorych, którzy przeszli przeszczepienie wątroby [5,6].

Najważniejszym (i głównym) miejscem przemian etanolu jest wątroba. Wynikiem tych przemian etanolu może być uszkodzenie komórek wątrobowych poprzez mechanizmy związane z metabolizmem etanolu i niedożywieniem. Nadużywanie etanolu prowadzi u części alkoholików do uszkodzenia wątroby, czyli rozwoju ALD. Nasilenie zmian charakterystycznych dla ALD zależy od czasu trwania uzależnienia i ilości spożywanego etanolu. Najbardziej charakterystycznymi zmianami w wątrobie stanowiącymi składowe ALD są: stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, włóknienie i marskość wątroby oraz HCC.

Wysoką śmiertelność – sięgającą nawet 50% – obserwuje się w przypadku ostrego alkoholowego zapalenia wątroby i marskości wątroby. Natomiast w przebiegu zaawansowanej ALD średnia długość przeżycia chorych wynosi od jednego roku do dwóch lat. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) do chwili obecnej nie zatwierdziła terapii farmakologicznych ani żywieniowych możliwych do zastosowania w leczeniu chorych na ALD. Abstynencja jest jedynym skutecznym sposobem leczenia i podstawową częścią terapii.

W ostatnich latach obserwowano tendencję spadkową ilości alkoholu spożywanego w krajach europejskich. Jednakże w Europie wciąż spożycie alkoholu jest najwyższe w porównaniu z innymi kontynentami. Niepokojące zjawisko wiąże się z coraz większym spożyciem alkoholu w grupie ludzi młodych.

W Unii Europejskiej największą konsumpcję alkoholu (ocenianą w litrach 100% alkoholu na jednego mieszkańca) odnotowano w Luksemburgu, Czechach, Rumunii i na Węgrzech. Średnia objętość spożywanego alkoholu rocznie mieściła się w przedziale 14–15 litrów na osobę. W Polsce średnia ilość wypijanego

czystego alkoholu rocznie to 11,5 litra, przy czym dla mężczyzn była wyższa niż w przypadku kobiet.

W piśmiennictwie naukowym nie ma wzmianek o tym, aby istniała określona „bezpieczna” dawka etanolu. Standardowa porcja (jednostka), która odpowiada 10 g 100% etanolu zawarta jest w 250 ml piwa (5%), 100 ml wina (12%), 30 ml wódki (40%).

ETAPY ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY (ALD)

Alkoholowa choroba wątroby to następujące po sobie, wspomniane już wcześniej etapy patologicznej przebudowy w wątrobie: od prostego stłuszczenia, poprzez stłuszczeniowe zapalenie wątroby, różne stadia zaawansowania włóknienia, aż do marskości wątroby i HCC. Poszczególne etapy, nie wykluczają się wzajemnie, ponieważ mogą współistnieć. Większość pacjentów ma proste stłuszczenie wątroby, które przebiega bezobjawowo i jest stanem odwracalnym po zaprzestaniu spożywania etanolu. Statystyki pokazują, że u 20–30% pacjentów dochodzi do rozwoju alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*alcoholic steatohepatitis* – ASH). Charakteryzuje się ono obecnością hepatocytów balonowatych, śródzrazikowym naciekiem z komórek jednojądrzastych z domieszką limfocytów T i komórek NK oraz rozwojem ciałek Mallory’ego. Ciała Mallory’ego są białkami nierozpuszczalnymi, częściowo zdegradowanymi, które tworzą inkluzje wewnątrzkomórkowe. Obecność hepatocytów balonowatych wynika z uszkodzenia mitochondriów i zaburzenia metabolizmu komórki.

Alkoholowe zapalenie wątroby (*alcoholic hepatitis* – AH) to ostra, zapalna choroba wątroby związana z wysoką śmiertelnością – zarówno w krótkim, jak i długim okresie. Alkoholowe zapalenie wątroby często pojawia się u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i charakteryzuje się szybkim początkiem żółtaczki i rozwojem licznych powikłań [7]. Leczenie ciężkiej postaci alkoholowego zapalenia wątroby opiera się na podawaniu glikokortykosteroidów, których skuteczność potwierdzono. Niezbędna jest przy tym bezwzględna abstynencja. Charakterystyczne objawy AH to żółtaczka, cechy niewydolności wątroby (w tym encefalopatia), koagulopatie i wodobrzusze.

Kontynuacja nadużywania alkoholu powoduje postęp choroby, doprowadza do rozwoju włóknienia, którego końcowym stadium jest marskość wątroby.

Mimo braku jasno określonej zależności pomiędzy ilością wypitego alkoholu a ryzykiem rozwoju ALD

i marskości wątroby, w badaniach wykazano związek pomiędzy ilością spożywanego etanolu, a umiarkalnością związaną z ALD. Spośród osób przewlekle pijących, u 25% rozwinie się objawowa postać ALD, u 20–30% wystąpi AH. Marskość wątroby stwierdza się u 10% alkoholików. W większości krajów marskość wątroby w przebiegu ALD należy wciąż do głównych wskazań do przeszczepienia wątroby.

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU ALD

Jako czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia ALD wymienia się:

- ilość spożywanego alkoholu – dawka wynosząca >24 g/d zwiększa 1,5–3-krotnie ryzyko rozwoju marskości,
- wzorzec konsumpcyjny i typ napoju alkoholowego – picie etanolu na czczo skutkuje wyższym stężeniem etanolu we krwi; piwo i mocne alkohole szybciej uszkadzają wątrobę,
- wiek i pochodzenie etniczne – u Azjatów mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa (ALDH2) jest nieaktywna, a enzym ALDH2 jest odpowiedzialny za utlenianie aldehydu octowego wytworzonego podczas metabolizmu etanolu; z tego powodu Azjaci doświadczają w wyniku upojenia alkoholowego reakcji typu *alcohol-flush reaction*, zwanej również *Asian flush*, która jest wynikiem nadmiernej kumulacji aldehydu octowego,
- czynniki genetyczne – badanie genomu pozwoliło zidentyfikować swoiste markery genetyczne w genach związanych z syntezą enzymów uczestniczących w metabolizmie alkoholu, w genach kodujących cytokiny i enzymy antyoksydacyjne (np. kodowana przez gen *SOD2* dysmutaza ponadtlenkowa 2); wykazano, że przyspieszony postęp ALD koreluje z obecnością polimorfizmów genów związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia i progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, takich jak *PNPLA3*, *TM6SF2* oraz *MBOA*; z kolei występowanie polimorfizmów genów odpowiedzialnych za metabolizm etanolu (*ADH2*1* i *ADH3*2*) oraz aldehydu octowego o niskiej aktywności powoduje przeniesienie ciężaru metabolizmu na szlak mikrosomalny (*CYP2E1*), skutkując stresem oksydacyjnym i nadmierną produkcją wolnych rodników; w podatności na rozwój procesu zapalnego rolę odgrywają polimorfizmy genów dla promotora czynnika wzrostu guza α (*tumor necrosis factor α* – TN-

- F-α), receptora dla interleukiny 1 (IL1RN*1, ILB1) oraz receptorów odpowiedzi immunologicznej (CD14, receptorów Toll-podobnych) i białka hamującego odpowiedź odpornościową (antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T – CTLA-4),
- czynniki odżywcze oraz niedożywienie – dieta bogata w tłuszcze nienasycone oddziałuje korzystnie, poprzez ich ochronne działanie, natomiast tłuszcze nienasycone (w tym kwas linolowy) sprzyjają uszkodzeniu wątroby; ograniczenie dobrej jakości spożywanych pokarmów, zaburzenie w składzie mikrobioty, zaburzenia zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki sprzyjają uszkodzeniu wątroby [8],
 - płeć – kobiety są bardziej podatne na uszkodzenie wątroby niż mężczyźni,
 - leki oraz używki (narkotyki) – duża ilość ksenobiotyków jest metabolizowana przez cytochrom P450, który u alkoholików staje się głównym szlakiem utleniania alkoholu; wynikiem tego jest zwiększenie stężenia leków lub ich metabolitów oraz nasilenie ich hepatotoksyczności; część leków zwiększa hepatotoksyczność etanolu w sposób addytywny; do tej grupy leków zaliczamy m.in. metyldopę, tamoksyfen, amiodaron,
 - otyłość i cukrzyca – w badaniach populacyjnych wykazano negatywny wpływ otyłości na progresję ALD i rozwój włóknienia wątroby; otyłość jest związana ze stłuszczeniem wątroby – stłuszczone wątroba (niezależnie od etiologii) charakteryzuje się zwiększoną wrażliwością na stres oksydacyjny i działanie cytokin prozapalnych; u osób z nadwagą nadużywających alkohol ryzyko rozwoju marskości wątroby jest zwiększone w porównaniu z alkoholikami o prawidłowej masie ciała; zwiększenie wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) >30 kg/m² dwukrotnie zwiększa ryzyko toksycznego działania alkoholu; w obserwacji trwającej 10 lat obecność zespołu metabolicznego w przypadku osób spożywających umiarkowane ilości alkoholu zwiększała ryzyko rozwoju zaawansowanej choroby wątroby z 0,3% do 1,4%, a u osób spożywających duże ilości – z 0,8% do 2,4%; u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, szczególnie z marskością, znacznie częściej stwierdza się obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej; zaburzenia metabolizmu glukozy występują u 80% chorych z marskością, a aż 30% rozwija jawną cukrzycę; cukrzyca jest też niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby wątroby, rozwoju włóknienia i zgonu u osób z marskością wątroby,
 - zakażenia wirusami hepatotropowymi – często obserwowane u osób nadużywających alkohol, z uwagi na ryzykowne zachowania pod wpływem alkoholu, znaczny stopień immunosupresji wywołany alkoholem, częste hospitalizacje, które są wynikiem urazów i chorób przewlekłych; szczególnie wirusy zapalenia wątroby typu C i B nasilają rozwój włóknienia i ryzyko wystąpienia marskości oraz raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC),
 - niedobór α₁-antytrypsyny (α₁-antyproteazy) zwiększa ryzyko rozwoju zaawansowanego uszkodzenia wątroby i HCC u osób nadużywających alkohol,
 - palenie tytoniu działa synergicznie z innymi czynnikami ryzyka; palenie >40 papierosów na dobę zwiększa ryzyko stłuszczenia wątroby aż o 80%, natomiast ryzyko rozwoju HCC zwiększa się 10-krotnie.

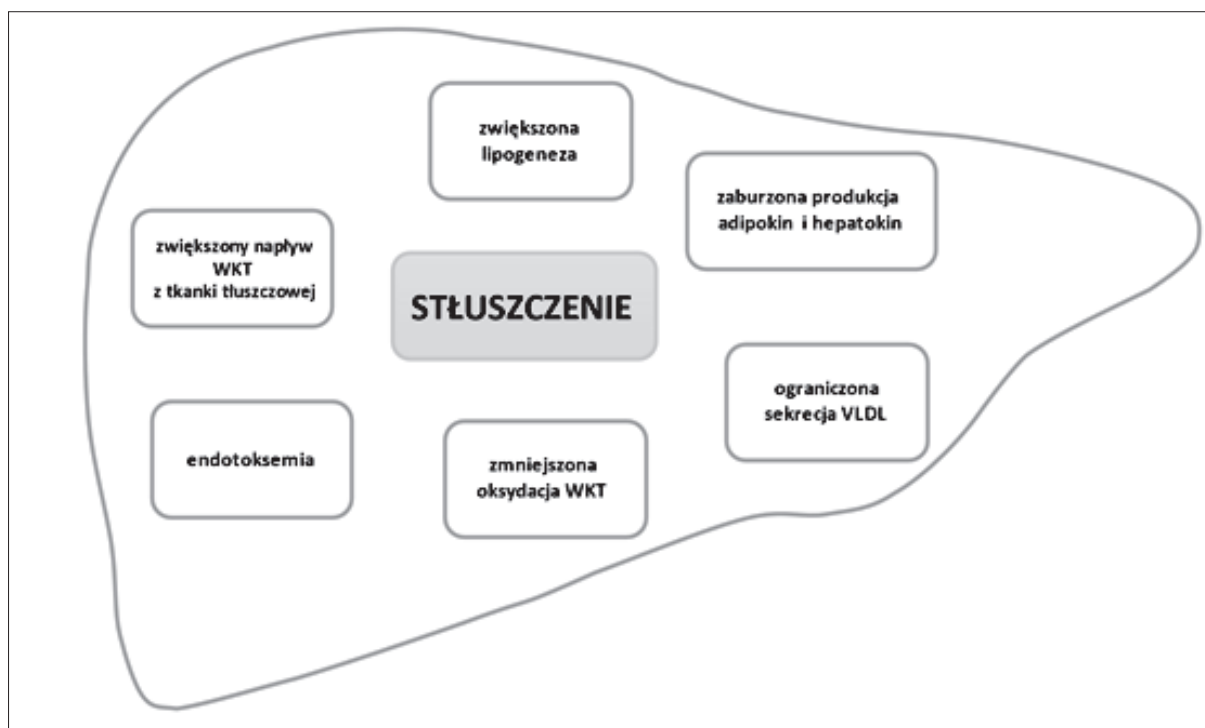
POSTACI KLINICZNE ALKOHOLOWEJ WĄTROBY

Stłuszczenie wątroby

W wątrobie dochodzi do odkładania się estrów triglicerydów w hepatocytach, ale nie prowadzi to do niszczenia hepatocytów. U alkoholików utlenienie etanolu zaburza metabolizm lipidów w wątrobie i pobudza proces magazynowania lipidów w hepatocytach [9]. Proces stłuszczenia zaczyna się od hepatocytów otaczających żyłę centralną w zrazikach wątroby. W stłuszczeniu prostym nie występuje zapalenie ani włóknienie. Czynniki wpływające na stłuszczenie wątroby to między innymi: napływ wolnych kwasów tłuszczowych, endotoksemia, nasilona lipoliza, zaburzenia produkcji hepatokin oraz adipokin, nieprawidłowe wydzielanie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low-density lipoprotein* – VLDL).

Obecność tłuszczu w hepatocytach zwiększa ryzyko peroksydacji lipidów i uszkodzeń oksydacyjnych. Czynniki ryzyka rozwoju stłuszczenia w przebiegu ALD przedstawia rycina 1.

Nasilona lipogeneza w wątrobie u alkoholików jest powodem zwiększonej ekspresji czynników transkrypcyjnych, którymi są białka wiążące element regulatorowy sterolu-1c (*sterol regulatory element binding protein-1c* – SREBP-1c) i czynnik wzrostu wczesnej odpowiedzi -1 (*early growth response-1* – Egr-1) [10]. SREBP-1c jest czynnikiem wzrostu, którego zadaniem jest kontrolowanie metabolizmu cholesterolu w wątrobie, poprzez regulację transkrypcji genów kodu-



RYCINA 1. Czynniki wątrobowe i pozawątrobowe przyczyniające się do rozwoju stłuszczenia w alkoholowej chorobie wątroby
WKT – wolne kwasy tłuszczowe, VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (*very low-density lipoprotein*)

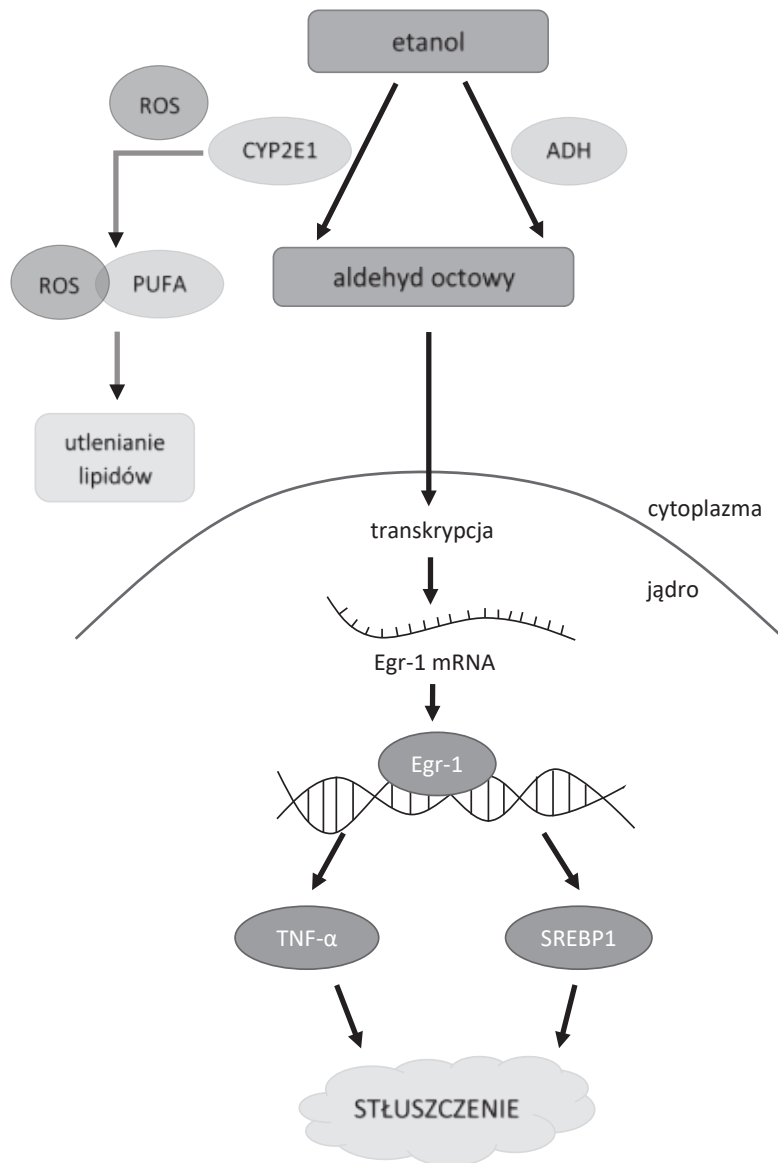
jących enzymy lipogenne, do których należą syntaza kwasów tłuszczowych, karboksylaza acylo-CoA, liaza cytrynianowej ATP, desaturaza stearoil-CoA. U osób niepijących SREBP-1c wykazuje małą aktywność, natomiast u alkoholików utlenianie alkoholu wyzwała translokację SREBP-1c z siateczki endoplazmatycznej do aparatu Golgiego, gdzie dojrzewa do postaci aktywnej. Aldehyd octowy, produkt utleniania alkoholu etylowego, zwiększa ekspresję genu *EGR1* oraz ilości mRNA i białka Egr-1 [11]. Białko to kontroluje ekspresję genów związanych ze stresem komórkowym, które są istotne dla wywołania uszkodzenia wątroby (tj. stłuszczenia) wywołanego alkoholem. Egr-1 pobudza transkrypcję SREBP-1c i TNF- α . Schemat przedstawiono na rycinie 2.

Opisane czynniki inicjują i nasilają lipogenezę w wątrobie. Ryzyko progresji do marskości jest niewielkie. Stłuszczenie wątroby nie manifestuje się żadnymi objawami klinicznymi. W elastografii obserwuje się prawidłową sztywność narządu. Etap stłuszczenia jest procesem odwracalnym. Może dojść do umiarkowanej hepatomegalii, a w badaniu ultrasonograficznym wątroba wykazuje wzmożoną echogeniczność. Aktywność transaminaz nie koreluje z występowaniem i nasileniem stłuszczenia. Kontynuacja picia pro-

wadzi do ASH, włóknienia wątroby, marskości a nawet do powstania HCC. Marskość po 10 latach diagnozuje się u 20% spośród osób z alkoholowym stłuszczeniem wątroby [12,13]. Apoptozie komórek wątroby towarzyszy naciek granulocytów obojętnochłonnych i rozwój splełnionych agregatów nierozpuszczalnych białek zwanych ciałkami Mallory'ego-Denka w hepatocytach. Podstawowe znaczenie w rozwoju zapalenia odgrywają komórki Kupffera, które są aktywowane m.in. przez endotoksyny (głównie LPS), dostające się do wątroby ze światła jelita przez naczynia krążenia wrotnego. W przypadku ASH podwyższony poziom krążących endotoksyn wywołany jest zmianami jakościowymi i ilościowymi składu mikrobioty i zwiększoną przepuszczalnością ściany jelitowej. Prowadzi to do rozwoju procesu zapalnego i nekrozy/apoptozy hepatocytów.

Włóknienie i marskość wątroby

Procesy włóknienia, a następnie marskości są wywołane odkładaniem się nieprawidłowych ilości białek macierzy pozakomórkowej. W promowaniu wywołanych alkoholem zmian zapalnych i postępującego



RYCINA 2. Patogeneza stłuszczenia wątroby; mechanizmy utleniania etanolu, w którym bierze udział czynnik wczesnej reakcji wzrostu (Egr-1) i białko wiążące element regulujący sterole 1c (SREBP-1c)

włóknienia (do marskości włącznie) biorą udział komórki Kupffera i komórki gwiazdziste (*hepatic stellate cells* – HSCs) [14]. Pierwszym etapem jest uszkodzenie i śmierć hepatocytów wywołane alkoholem. W przebiegu tego procesu powstają ciała apoptotyczne. Uszkodzone hepatocyty stymulują komórki Kupffera do wydzielania czynników zapalnych: TNF- α , interferonu (INF- γ), ligandu indukującego TRAIL, ligandu Fas (FasL). Wymienione czynniki zapalne przyciągają komórki układu odpornościowego – komórki NK i NKT. Pod wpływem czynników prozapalnych

komórki Kupffera produkują zwiększone ilości transformującego czynnika wzrostu (*transforming growth factor* – TGF) β 1. Źródłem TGF β 1 są także pobudzone komórki nabłonka naczyń zatokowych (*liver sinusoidal endothelial cells* – LSECs). Aktywowane przez TGF β 1. HSCs, przekształcają się w miofibroblasty, produkują aktynę mięśni gładkich i wydzielają dużą ilość białek macierzy pozakomórkowej, w tym – kolagen typu 1. Dodatkowo etanol hamuje syntezę interleukiny 22 (IL-22), która wykazuje działanie przeciwłóknieniowe.

Włókna kolagenowe odkładają się w pierwszej kolejności w przestrzeniach okołozatokowych, co prowadzi do kapilaryzacji zatok. Włóknienie w przebiegu ALD pojawia się początkowo w obrębie zrazika wątrobowego (włóknienie okołokomórkowe, szczególnie wokół żyły centralnej), obejmując w następnym etapie przestrzenie wrotne. Postęp włóknienia doprowadza do wytworzenia włóknistych połączeń wrotno-centralnych i wrotno-wrotnych, a w końcowym etapie do marskości wątroby [15]. Objawy marskości wątroby nie różnią się od obserwowanych w przypadku marskości o innej etiologii. Rokowanie u pacjentów z marskością alkoholową jest gorsze niż w przypadku marskości na innym tle. Przeżycie 5-letnie w przypadku abstynencji wynosi 60%, a w razie jej braku – nie przekracza 30% i zależy dodatkowo od innych czynników ryzyka [14].

Alkoholowe zapalenie wątroby (AH)

Alkoholowe zapalenie wątroby jest kolejną postacią ALD. Wyróżnia się jego postać ostrą, podostrą i przewlekłą. Lekkie postaci często przebiegają bezobjawowo i mogą być rozpoznawane przypadkowo. Cięższa postać choroby charakteryzuje się nagłym wystąpieniem żółtaczki, często z objawami przedmiotowymi dekomensacji wątroby (wodobrzusza i/lub encefalopatii) u chorego nadużywającego alkohol (spożycie dobowe etanolu u mężczyzn >3 , a u kobiet >2 jednostki) przez ponad 5 lat. Jednocześnie ostatni incydent nadmiernego spożycia alkoholu zwykle miał miejsce nie dawniej niż przed 4 tygodniami.

Najważniejszym objawem ostrego AH jest nasilająca się żółtaczka, często z gorączką (bez objawów zakażenia), a ponadto osłabienie, utrata masy ciała, zanik mięśni, niedożywienie, nudności i ból jamy brzusznej. W zaawansowanym włóknieniu wątroby obserwuje się objawy nadciśnienia wrotnego i dekomensacji marskości. W badaniach laboratoryjnych widoczna jest podwyższona liczba leukocytów, z przewagą neutrofilów, hiperbilirubinemia. Ponadto występuje zwiększona aktywność aminotransferaz z przewagą AST (zwykle <400 IU/l, $AST/ALT >1,5$). Obserwuje się również wydłużenie czasu protrombinowego, hipalbuminemię, małopłytkowość i zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego. Wątroba jest powiększona i może być bolesna podczas badania palpacyjnego. Nasilenie zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (który się rozpoznaje m.in. na podstawie przyspieszonego

oddechu i tętna) wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek, a następnie niewydolności wielonarządowej [16]. Dość często AH występuje u chorych, którzy zmniejszyli intensywność picia alkoholu lub czasowo od niego odstąpili. Ustąpienie żółtaczki trwa długo, nawet do kilku miesięcy. Pacjenci z ciężką postacią AH najczęściej umierają z powodu: niewydolności wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, nadciśnienia wrotnego i jego powikłań, zakażeń bakteryjnych, także w wyniku podjęcia leczenia chirurgicznego na skutek błędnego rozpoznania, np. zapalenia pęcherzyka żółciowego [17].

PODSUMOWANIE

Nadużywanie alkoholu jest globalnym problemem zdrowotnym, ma ogromne konsekwencje społeczne, ekonomiczne i kliniczne. Chroniczne spożywanie alkoholu powoduje uszkodzenia strukturalne i zaburzenia funkcjonowania narządów, przy czym wątroba doznaje największych uszkodzeń [18]. Wątroba jako pierwsza styka się z alkoholem wchłanianym z przewodu pokarmowego, „płynącym” poprzez krążenie wrotne. Stanowi ona główne miejsce metabolizmu etanolu. Pomimo szeroko zakrojonych badań nad patofizjologią ALD wciąż nie ma dostępnych terapii celowanych. Abstynencja jest uważana za podstawową i najskuteczniejszą formę leczenia chorych na ALD. Leczenie za pomocą glikokortykosteroidów jest uznawane za formę terapii w przypadku umiarkowanego i ciężkiego AH. Ze względu na brak skutecznej metody leczenia zapalenia wątroby w przebiegu ALD i leczenia nałogu nadużywania alkoholu, istnieje pilna potrzeba opracowania nowych i skutecznych metod terapeutycznych [19,20].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Osna NA, Donohue TMJ, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017;38(2):147–61.
2. Barbier-Torres L, Murray B, Yang JW, Wang J, Matsuda M, Robinson A, et al. Depletion of mitochondrial methionine adenosyltransferase $\alpha 1$ triggers mitochondrial dysfunction in

- alcohol-associated liver disease. *Nat Commun.* 2022;13(1):1–17.
3. Thoudam T, Chanda D, Lee JY, Jung MK, Sinam IS, Kim BG, et al. Enhanced Ca²⁺-channeling complex formation at the ER-mitochondria interface underlies the pathogenesis of alcohol-associated liver disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):1703.
 4. Xu L, Zhang X, Xin Y, Ma J, Yang C, Zhang X, et al. Depdc5 deficiency exacerbates alcohol-induced hepatic steatosis via suppression of PPAR α pathway. *Cell Death Dis.* 2021;12(7).
 5. Simonetto DA, Shah VH, Kamath PS. Outpatient management of alcohol-related liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):485–93. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30415-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30415-7).
 6. Mathurin P, Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):507–14. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30451-0).
 7. Neuman MG, Seitz HK, French SW, Malnick S, Tsukamoto H, Cohen LB, et al. Mechanisms, Clinical and Experimental Research. *Biomedicines.* 2020;8(3):63.
 8. Li F, McClain CJ, Feng W. Microbiome dysbiosis and alcoholic liver disease. *Liver Res* [Internet]. 2019;3(3):218–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542568419300388>.
 9. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(1):1–10.
 10. Adamek B, Kukla M. Czynniki genetyczne i środowiskowe w patogenezie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. *Hepatologia.* 2017;17:1–7.
 11. Donohue TM, Kharbanda KK, Osna NA. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev.* 2017;38(2):147–61.
 12. Saikia P, Roychowdhury S, Bellos D, Pollard KA, McMullen MR, McCullough RL, et al. Hyaluronic acid 35 normalizes TLR4 signaling in Kupffer cells from ethanol-fed rats via regulation of microRNA291b and its target Tollip. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-15760-4>
 13. Neuman MG, Seitz HK, Teschke R, Malnick S, Johnson-Davis KL, Cohen LB, et al. Molecular, Viral and Clinical Features of Alcohol- and Non-Alcohol-Induced Liver Injury. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2022;44(3):1294–315. Available from: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/35723310/Molecular_Viral_and_Clinical_Features_of_Alcohol_and_Non-Alcohol-Induced_Liver_Injury.
 14. Osna NA, Eguchi A, Feldstein AE, Tsukamoto H, Dagur RS, Ganesan M, et al. Cell-to-Cell Communications in Alcohol-Associated Liver Disease. *Front Physiol.* 2022;13.
 15. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022;12(6):1492–513. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.05.004>.
 16. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306–33.
 17. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, et al. The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet.* 2022;399(10319):61–116.
 18. Rehm J, Shield KD. Global burden of alcohol use disorders and alcohol liver disease. *Biomedicines.* 2019;7(4):1–10.
 19. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):494–506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30326-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30326-7).
 20. Parker R, Im G, Jones F, Hernández OP, Nahas J, Kumar A, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol.* 2017;52(11):1192–200.

VARIA

Hemochromatoza w świetle aktualnych zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych (International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine i European Association for the Study of the Liver)

Hemochromatosis in the light of current recommendations of international scientific societies (The International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine and the European Association for the Study of the Liver)

Piotr Zieliński^{1,2}, Katarzyna Sikorska^{1,2}

¹ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdynia

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Sikorska, e-mail: katarzyna.sikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Hemochromatoza to genetycznie niejednorodna choroba, w wyniku której dochodzi do nadmiernego gromadzenia żelaza w narządach, w następstwie czego rozwijać się mogą poważne powikłania: marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, cukrzyca, niewydolność serca, zapalenie stawów. Wczesna interwencja diagnostyczno-terapeutyczna chroni przed rozwojem nieodwracalnych powikłań. Autorzy podsumowują najnowsze zalecenia (z 2022 r.) międzynarodowych towarzystw naukowych: International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine (BIOIRON) i European Association for the Study of the Liver (EASL), w których skupiono się na uporządkowaniu klasyfikacji, zasad rozpoznawania i leczenia choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: hemochromatoza, żelazo, nadmierne gromadzenie żelaza, gen *HFE*, wytyczne dla praktyki klinicznej

SUMMARY

Hemochromatosis is a genetically heterogeneous disease that results in excessive accumulation of iron in the organs, which may lead to serious complications: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes, heart failure, arthritis. Early diagnostic and therapeutic intervention protects against the development of irreversible complications. The authors summarize the latest recommendations of international scientific societies: The International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine (BIOIRON) and the European Association for the Study of the Liver (EASL), which were published in 2022 and focused on organizing the classification, principles of diagnosis and treatment of the disease.

KEY WORDS: hemochromatosis, iron, iron overload, *HFE* gene, clinical practice guidelines

WPROWADZENIE

Hemochromatoza jest chorobą genetycznie niejednorodną, w wyniku której dochodzi do nieprawidłowej nadmiernej absorpcji żelaza, co w części przypadków prowadzi do przeładowania organizmu żelazem z możliwymi poważnymi powikłaniami w postaci zapalenia stawów, cukrzycy, niewydolności serca, marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [1].

Od czasu pierwszych klinicznych opisów patologicznego gromadzenia żelaza przez Trousseau w 1868 roku, poprzez wprowadzenie terminu „hemochromatoza” przez Recklinghausena w 1889 roku, musiało upłynąć kilka dekad intensywnych badań, zanim w 1996 roku udało się zlokalizować gen, którego mutacja odpowiada za większość przypadków hemochromatozy – „*high Fe*” – *HFE* [2]. Gen *HFE* jest umiejscowiony na krótkim ramieniu chromosomu 6 w pozycji 6p21.3 blisko *locus* genu *HLA*.

Początkowo 95% przypadków hemochromatozy wiązano z wariantem homozygotycznym (dotyczącym obydwu alleli) mutacji punktowej C282Y – w białku końcowym zamiana cysteiny na tyrozynę w poz. 282 spowodowana mutacją i zmianą nukleotydów w poz. 845 G→A. Obecnie uważa się, że ten wariant mutacji genetycznej odpowiada za 80% przypadków u przedstawicieli rasy kaukaskiej, a częstość jego występowania jest wyraźnie zróżnicowana zależnie od regionu geograficznego [1]. W kolejnych latach opisano mutacje genetyczne dotyczące szeregu nowo identyfikowanych białek (m.in. receptor transferyny 2 – TfR2, hemojuwelina – HJV, ferroportyna – SLC40A1), bądź peptydu hepcydyny zaangażowanych w kontrolę gospodarki żelazowej. Ostatecznie badania nad rolą hepcydyny pozwoliły na utrwalenie przekonania, że podstawą patogenezy hemochromatozy, rozumianej jako choroba genetycznie uwarunkowana, jest obniżenie ekspresji tego peptydu [1,2].

Penetracja genów odpowiedzialnych za gospodarkę żelazową jest niepełna, i tak, np. w badaniach populacyjnych, zaledwie 50% osób z układem homozygotycznym C282Y rozwinie cechy uszkodzenia narządów w przebiegu przeładowania żelazem [2]. Rodzi to istotne ograniczenia odnośnie do stosowalności kryteriów diagnostycznych hemochromatozy opartych przede wszystkim na badaniach genetycznych. Obecnie obowiązujące zalecenia dwóch największych towarzystw naukowych związanych z chorobami wątroby – European Association for the Study of the Li-

ver (EASL) z 2022 roku oraz American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2011 roku – charakteryzują hemochromatozę przede wszystkim na podstawie cech kliniczno-patologicznych. Wykazanie nadmiernego gromadzenia żelaza w tkance wątrobowej u osób z towarzyszącymi typowymi objawami klinicznymi i wykładnikami biochemicznymi, stanowi podstawę diagnostyki, której uzupełnieniem są badania genetyczne.

International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine (BIOIRON) powstało w celu rozwijania wiedzy o roli żelaza i znaczeniu procesów z nim związanych w naukach biologicznych i medycznych. BIOIRON działa także na rzecz integracji grup badawczych aktywnych w opisanym obszarze na całym świecie. W 2022 roku w czasopiśmie *Blood* opublikowane zostało stanowisko opracowane przez Nomenclature Committee of BIOIRON Society, przygotowane jeszcze w 2019 roku, a mające na celu uporządkowanie terminologii dotyczącej klasyfikacji hemochromatozy. Może ono istotnie uzupełnić zalecenia EASL. Rekomendacje EASL i BIOIRON z 2022 roku są podstawą niniejszego opracowania.

DIAGNOSTYKA

W zaleceniach BIOIRON wyróżnia się objawy wiodące (wybitnie wskazujące) do rozpoznania hemochromatozy oraz objawy związane z rozpoznaniem tej choroby, jednak nie zawsze obecne [2].

Do objawów wiodących związanych z przeładowaniem żelazem zaliczamy:

- wysycenie transferyny (TfSat) >45%,
- stężenie ferrytyny >200 µg/l (kobiety) lub >300 µg/l (mężczyźni),
- stwierdzenie w badaniach obrazowych (badanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI] lub badanie histologiczne materiału z biopsji wątroby) cech przeładowania żelazem,
- złogi hemosyderyny w hepatocytach (jeżeli wykonano biopsję wątroby),
- nieobecność „przeważających” (*predominant*) nabytych czynników ryzyka niedoboru hepcydyny – np. alkoholizmu, zaawansowanej choroby wątroby oraz jatrogennych stanów chorobowych prowadzących do przeładowania żelazem (liczne przetoczenia krwi),
- brak objawów laboratoryjnych, które mogą sugerować pierwotną chorobę erytrocytów (np. niedokrwistość ± retikulocytoza).

Do objawów związanych z przeładowaniem żelazem (jednak nie zawsze obecnych) zaliczono:

- zmianę zabarwienia skóry, osłabienie,
- podwyższone aktywności aminotransferaz, hepatomegalię, marskość wątroby, raka wątrobowokomórkowego,
- ból stawów, artropatię, chondrokalcyozę, obniżoną gęstość kości,
- cukrzycę, niedoczynność przysadki, niedoczynność przytarczyc, hipogonadyzm hipogonadotropowy,
- kardiomiopatię, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca.

W zaleceniach BIOIRON podkreślono w adnotacji do powyższych objawów, że każda wartość wątrobowego gromadzenia żelaza (*liver iron concentration* – LIC) powyżej górnej granicy normy powinna stanowić powód do rozważenia flebotomii u pacjenta z rozpoznaną hemochromatozą [2].

Obecnie zaleca się szacowanie LIC w oparciu o nieinwazyjną ocenę w badaniu MRI wątroby, dla którego opracowano algorytmy służące do wyliczenia wartości LIC. Zazwyczaj górna granica normy dla LIC ustalona jest między 36 $\mu\text{mol/g}$, a 40 $\mu\text{mol/g}$. Tym samym, sugeruje się poniższy podział wartości LIC:

- 36–40 $\mu\text{mol/g}$ – górny zakres normy,
- od 36–40 $\mu\text{mol/g}$ do 100–120 $\mu\text{mol/g}$ – wyraźnie podwyższony LIC,
- od 100–120 $\mu\text{mol/g}$ do >240–300 $\mu\text{mol/g}$ – nasilone przeładowanie wątroby żelazem.

Warto pamiętać, że przedstawione powyżej wartości i zakresy wynikają ze stosowania różnych protokołów badania za pomocą MRI. Nie uzgodniono jednak dotąd, który protokół badania jest najlepszy.

Należy podkreślić, że żaden pojedynczy parametr nie może stanowić kryterium wystarczającego do rozpoznania hemochromatozy oraz – tym bardziej – zlecenia krwiopustów.

Wiele stanów patologicznych może powodować zwiększenie stężenia ferrytyny [3]. Częstymi przyczynami są m.in. infekcje, otyłość, insulinooporność i cukrzyca, alkoholizm, nowotwory. Stąd zaleca się dużą ostrożność przy analizie hiperferrytynemii jako parametru sugerującego rozpoznanie hemochromatozy. Jak zauważają eksperci, nieprawidłowa interpretacja hiperferrytynemii, bez wykluczenia innych przyczyn niż gromadzenie żelaza, prowadzi do nadużywania testów genetycznych oraz często błędnej diagnozy. Zdecydowanie izolowana hiperferrytynemia, której nie towarzyszą inne odchylenia w badaniu klinicznym

czy laboratoryjne, nie może stanowić jedyne wskazania do wykonywania krwiopustów.

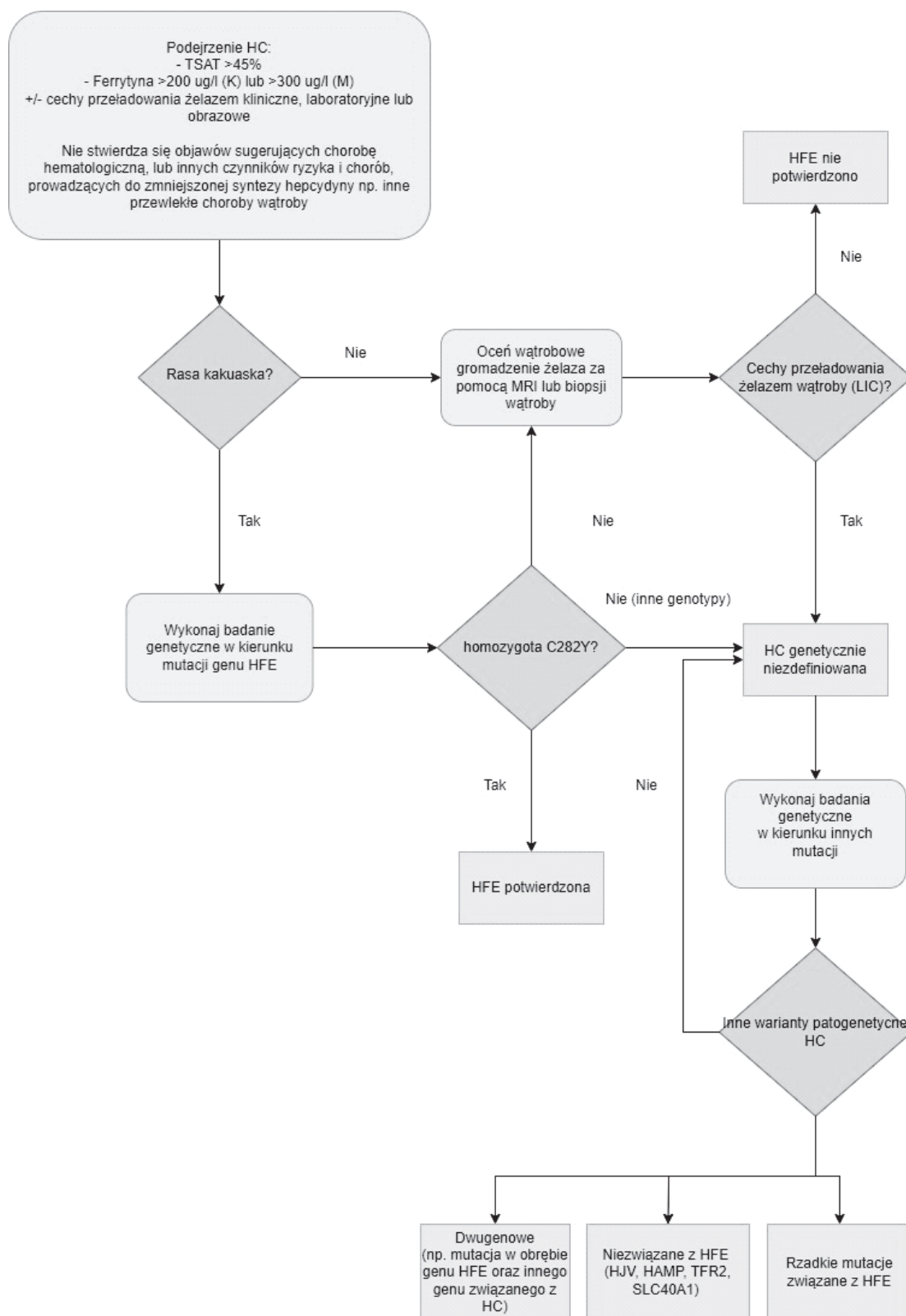
Podwyższona wartość saturacji transferyny pozostaje objawem wyróżniającym dla klasycznej postaci *HFE*-hemochromatozy. Niemniej, u <10% pacjentów z rozpoznaniem hemochromatozy wartość saturacji transferyny jest prawidłowa przy towarzyszącej hiperferrytynemii [1,2]. Należy w takiej sytuacji zawsze dążyć do wykluczenia innych stanów, które mogą do niej prowadzić, np. zespołu metabolicznego, nadmiernego spożywania alkoholu, choroby nowotworowej.

Gromadzenie złogów żelaza w miększu wątroby chorych na hemochromatozę charakteryzuje się wzrostem gradientu od strefy okołowrotnej do centrum zrazika. Wynika to z anatomii i fizjologii wątroby. Hepatocyty okołowrotne są pierwszymi komórkami wątroby wystawionymi na kontakt z podwyższonym stężeniem żelaza, które jest transportowane z komórek jelita poprzez żyłę wrotną. Odmienny wzór patologicznego gromadzenia żelaza występuje w chorobach z wtórnym gromadzeniem żelaza (np. w jatrogennej patologii wtórnej do licznych przetoczeń preparatów krwi), gdzie największe stężenie żelaza stwierdza się w fagocytach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Typowo w hemochromatozie nie stwierdza się istotnego gromadzenia żelaza w śledzionie [1,2].

Z tego powodu EASL dopuszcza – w przypadku braku możliwości wykonania badania MRI z oceną gromadzenia żelaza w wątrobie – wykonanie takiej oceny w śledzionie. Wynik wskazujący na brak lub niewielkie gromadzenie żelaza w śledzionie sugeruje rozpoznanie hemochromatozy przy obecnych objawach klinicznych lub laboratoryjnych typowych dla tej choroby [1]. Do braku lub niewielkiego tylko gromadzenia żelaza w śledzionie dochodzi jednak również w aceruloplazminemii. W przypadku choroby ferroportynowej lub gromadzenia żelaza wtórnie do np. zaburzeń hematologicznych, śledziona jest narządem, w którym w pierwszej kolejności – i większym stopniu aniżeli w wątrobie – dochodzi do gromadzenia się żelaza [1,2].

Obecnie niezmiernie rzadko obserwujemy pełnoobjawowy obraz hemochromatozy. Jest to związane z większą świadomością zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów oraz, przede wszystkim, większą dostępnością i szerzej stosowaną diagnostyką laboratoryjną, w tym genetyczną. Najczęściej podejrzenie hemochromatozy zostaje wysunięte na wczesnym etapie choroby i wynika z obecności mało specyficznych objawów



RYCINA 1. Algorytm diagnostyki hemochromatozy wg BIOIRON (zmodyfikowane na podstawie: Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood, 2022)

o niewielkim nasileniu oraz nieprawidłowości laboratoryjnych, takich jak: hiperferrytynemia, podwyższone wysycenie transferyny, bez innych stanów chorobowych, które mogłyby tłumaczyć powyższe nieprawidłowości. Należy podkreślić, że wzrost wysycenia transferyny może występować, szczególnie na początkowym etapie rozwoju hemochromatozy, przy prawidłowym stężeniu żelaza we krwi. Kolejnym krokiem w razie podejrzenia hemochromatozy jest wykonanie badania genetycznego. Na szeroką skalę w Polsce dokonuje się zazwyczaj oceny 3 możliwych punktowych mutacji genu *HFE*: C282Y, H63D, S65C.

Stwierdzenie podwyższonego wysycenia transferyny oraz mutacji dotyczącej obydwu alleli genu *HFE* – homozygoty C282Y – upoważnia, ze względu na istotne ryzyko rozwoju pełnoobjawowej hemochromatozy w kolejnych latach życia – do rozpoznania hemochromatozy niezależnie od obecności i stopnia przeładowania wątroby żelazem [1,2]. Natomiast podkreślić należy, że stwierdzenie u pacjenta homozygotycznej mutacji C282Y, ale bez objawów klinicznych, jak również bez odchyień w badaniach laboratoryjnych i obrazowych, nie daje podstaw do rozpoznania hemochromatozy. Zaleca się w takim wypadku regularną obserwację oraz okresowe badania dodatkowe. Eksperci BIOIRON podkreślają, że w postępowaniu diagnostycznym nie można traktować homozygot C282Y jak chorych z chorobami o typie monogenowym [2]. Fenotyp hemochromatozy, czas i nasilenie wystąpienia objawów klinicznych zależą od złożonej interakcji warstwy genetycznej choroby (nie tylko związanej z mutacjami w genie *HFE*) z czynnikami osobniczymi (np. płeć, rasa) i środowiskowymi (dieta, styl życia, choroby współistniejące).

Podkreślono również, że z powodu obserwowanego braku bądź niewielkiej penetracji klinicznej, mutacja w układzie heterozygotycznym C282Y/H63D sama w sobie nie stanowi podstaw do rozpoznania hemochromatozy. Zarówno EASL, jak i BIOIRON nie zaleca rozpoznawania hemochromatozy u nosicieli mieszanej heterozygotycznej mutacji C282Y/H63D lub homozygotycznej H63D/H63D jeśli nie wykazano w klinicznej obserwacji wykładników nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie [1,2]. Badania sugerują, że występowanie mutacji w układzie heterozygotycznym C282Y/H63D, jest niewystarczające do rozwoju nasilonego gromadzenia żelaza i wystąpienia objawów hemochromatozy. Taki układ genetyczny może natomiast stanowić istotną predyspozycję, która przy wystąpieniu dodatkowych nabytych czynników, pro-

wadzi do łagodnego lub umiarkowanego gromadzenia żelaza. U pacjentów będących nosicielami innych niż homozygotyczna C282Y/C282Y, mutacji genu *HFE*, którzy prezentują cechy przeładowania żelazem, należy poszukiwać dodatkowych przyczyn tej patologii, w tym innych chorób wątroby (np. metabolicznie uwarunkowanej choroby wątroby, alkoholowej choroby wątroby, zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [1,2]. Konieczna jest pełna ocena gospodarki żelazowej, w tym bezwzględnie (poza oznaczeniem stężenia ferrytyny) ze zmierzaniem wysycenia transferyny i ustaleniem, czy ma miejsce spichrzanie żelaza w wątrobie, poprzez badanie MRI wątroby (zgodność ekspertów EASL i BIOIRON) lub badanie histopatologiczne wycinka wątroby (BIOIRON). Eksperci EASL nie zalecają wykonywania biopsji wątroby w celu potwierdzenia gromadzenia żelaza w tym narzędzie, natomiast stwierdzenie tego faktu w badaniu histologicznym wycinka wątroby pobranego z innych wskazań, upoważnia do wysunięcia podejrzenia hemochromatozy. Jednocześnie, według wytycznych EASL, w takim wypadku zaleca się przeprowadzenie badania MRI wątroby z ilościową oceną gromadzenia w niej żelaza.

Rutynowo w skrawku wątroby uzyskanym z biopsji nie wykonuje się pomiaru gromadzenia żelaza w suchej tkance (konieczne jest do tego pobranie dodatkowego wycinka), a standardowo wykonywane barwienie za pomocą błękitu pruskiego pozwala jedynie na ocenę półilościową. Badanie techniką MRI ma więc przewagę w postaci określenia dokładnej wartości parametru LIC. Pozwala również porównywać i kontrolować efekty terapii krwiupustami. W adnotacji do wymienionych powyżej objawów hemochromatozy eksperci BIOIRON wskazują, że stwierdzenie podwyższonej wartości LIC jest wskazaniem do wykonania krwiupustów [2]. Pozostaje niejasną i wymaga dalszych badań kwestia czy pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi cechami przeładowania żelazem, zarówno heterozygotyczni nosiciele C282Y/H63D, jak i homozygotyczni H63D/H63D, leczeni krwiupustami, odnoszą jakiejkolwiek korzyści.

Rekomendacje EASL zalecają wykonanie badań genetycznych w kierunku hemochromatozy u każdego chorego z obecnymi laboratoryjnymi cechami przeładowania organizmu żelazem (hiperferrytynemia, podwyższona saturacja transferyny) niezależnie od obecności objawów klinicznych. Ponadto, zaleca się wykonywanie takich badań u wszystkich krewnych dorosłych 1. stopnia pokrewieństwa [1].

DEFINICJA I PODZIAŁ HEMOCHROMATOZY

„Stara” klasyfikacja wyróżniała 4 typy hemochromatozy jako choroby genetycznie uwarunkowanej (od 1 do 4), z czego typy 2 i 4 dzielą się dalej na dwa podtypy (2A, 2B, 4A, 4B) [2,4]. Podnoszone przez grupę BIOIRON wady powyższej klasyfikacji to:

- mała użyteczność kliniczna wynikająca z ograniczonej dostępności i wysokich kosztów diagnostyki genetycznej, na której przede wszystkim oparta jest klasyfikacja,
- fakt, iż (pomimo szczegółowości klasyfikacji) istnieją pewne grupy chorych, których nie udaje się zakwalifikować do żadnej z grup; dotyczy to głównie pojedynczych chorych z mutacjami w dwóch różnych genach związanych z regulacją gospodarki żelazem w organizmie,
- problem związany z kwalifikacją podtypu 4A hemochromatozy – podłożem patogenetycznym tego wariantu jest utrata funkcji (*lost of function* – LOF) produktu genu *SLC40A1*, prowadząca do zmniejszenia ekspresji ferroportyny na powierzchni komórek skutkującego zablokowaniem eksportu żelaza z komórek, gdyż to właśnie ferroportyna odpowiada za eksport jonów Fe poza komórkę, a gromadzenie następuje głównie w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, makrofagach tkankowych, dla których charakterystyczny jest wysoki obrót żelazem; konsekwencją takiego mechanizmu patogenetycznego jest przeładowanie żelazem organizmu o odmiennym obrazie klinicznym i patologicznym w stosunku do typowego obrazu hemochromatozy; charakterystyczne dla tej postaci zaburzeń jest gromadzenie żelaza w śledzionie (!), normalna lub obniżona wartość wysycenia transferyny, obniżenie stężenia żelaza we krwi; wartości ferrytyny bywają wyższe, ale objawy łagodniejsze, niż w typowym obrazie hemochromatozy w wariantcie 1; wiąże się to prawdopodobnie z mniejszą toksycznością żelaza skumulowanego w makrofagach, w wątrobie znacząco w komórkach Kupffera; dodatkowo chorzy źle tolerują upusty krwi; z tych powodów zasugerowano wyodrębnienie wariantu 4A i utworzenie odrębnej jednostki chorobowej, zwanej „chorobą ferroportynową” (*ferroportin disease* – FD),
- wariant 4B hemochromatozy – mimo że związany patogenetycznie ze zmianami w genie kodującym ferroportynę, odwrotnie niż w wariantcie 4A, dochodzi do nabycia funkcji w genie *SLC40A1* (*gain of function* – GOF), ekspresja białka na błonie ko-

mórkowej i jego zdolność do eksportu żelaza nie są zaburzone, natomiast ferroportyna jest odporna na działanie hepcydyny – fizjologicznego inhibitora ferroportyny, co sprawia, że sam przebieg kliniczny podtypu 4B jest nieodróżnialny od wariantu 1 hemochromatozy,

- problemy dotyczące nazewnictwa wariantów „młodzieńczych” związanych z mutacjami w genach kodujących hepcydynę (*HAMP*) (wariant 2B) i hemojuwelinę (*HJV*) (wariant 2A) – u niektórych chorych z mutacjami w genach *HAMP* lub *HJV*, mimo, że typowo mutacje tych genach odpowiadają za wcześniejsze wystąpienie objawów hemochromatozy, mogą wystąpić pierwsze objawy późno w wieku dorosłym, podobnie jak w klasycznej HFE-hemochromatozie; również odwrotnie – chorzy z mutacjami w innych genach niż *HJV* i *HAMP*, mogą w niektórych sytuacjach, rozwinąć objawy kliniczne już w młodości; eksperci BIOIRON sugerują, że używane pojęcie młodzieńczej hemochromatozy (*juvenile*) (warianty 2A i 2B) bywa mylące i nie do końca zgodne z rzeczywistym obrazem klinicznym u chorych zaliczonych do tych kategorii.

Ekspert BIOIRON zaproponowali następującą definicję hemochromatozy: „kliniczno-patologiczny stan chorobowy o podłożu genetycznym, charakteryzujący się obecnością objawów związanych z przeładowaniem organizmu żelazem, podwyższoną wartością saturacji transferyny we krwi oraz cech nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie (ale nie w śledzionie)” [2].

Dla porównania, przedstawiamy definicję zawartą w najnowszych wytycznych EASL: hemochromatoza to „choroba o podłożu genetycznym charakteryzująca się podwyższoną saturacją transferyny i zwiększonym gromadzeniem żelaza w wątrobie, bez towarzyszącej niedokrwistości i/lub retikulocytozy” [1]. Patogenetycznie charakteryzuje się ona niedoborem lub obniżoną ekspresją hepcydyny. Typowo dochodzi do gromadzenia żelaza w wątrobie, w pierwszej kolejności w okolicy wrotnej i okołowrotnej, z wyłączeniem komórek Kupffera, nie dochodzi do nadmiernego gromadzenia żelaza w śledzionie [1].

Nowa klasyfikacja BIOIRON, podobnie jak zalecenia EASL, została oparta na założeniu, że patofizjologicznie istotą hemochromatozy jest obniżona ekspresja hepcydyny i wynikający z tego specyficzny obraz kliniczny.

Położono nacisk na to, aby unikać stosowania dodatkowych określeń, takich jak „pierwotna”, „dzie-

dziczna”, „genetyczna” – elementem definicji hemochromatozy jest genetyczne dziedziczenie choroby. Używanie powyższych zwrotów sugerowałoby istnienie „hemochromatozy nabytej”/„wtórnej” itp., co zostało uznane za błędne [2].

Jak wspomniano wcześniej, autorzy rekomendacji sugerują wyłączenie z klasyfikacji hemochromatozy przypadków klasyfikowanych jako warianty 4A i wyodrębnienie dla takiej grupy chorych odrębnej jednostki chorobowej określanej jako „choroba ferroportynowa” (*ferroportin disease*) [2]. Wynika to z odmiennej patogenety, niezwiązanej z obniżoną ekspresją hepcydyny (co jest w założeniu istotą hemochromatozy), a związanej z zaburzeniem białka – ferroportyny. Wariant 4A charakteryzuje się odmiennym obrazem kliniczno-patologicznym w stosunku do pozostałych przypadków hemochromatozy. Podkreślono też, że model dziedziczenia mutacji ferroportyny jest autosomalny dominujący, co ma znaczenie przy podejmowaniu decyzji o wykonywaniu testów genetycznych w rodzinach.

Nowy podział uwzględnia cztery typy hemochromatozy:

- 1) związana z *HFE*: homozygoty C282Y, heterozygoty C282Y/inne rzadkie patogenetyczne warianty *HFE*, delecja *HFE*,
- 2) niezwiązane z *HFE*: mutacje związane z genami kodującymi:
 - hemojuwelinę (HJV),
 - hepcydynę (HAMP),
 - receptor transferyny 2 (TFR2),
 - ferroportynę (SLC40A1),
- 3) dwugenowe: np. C282Y/H63D z dodatkową mutacją w innym genie odpowiedzialnym za rozwój hemochromatozy,
- 4) niezdefiniowana molekularnie.

Nowa klasyfikacja ma istotne implikacje kliniczne. Autorzy proponują, aby w przypadku gdy stwierdzono cechy przeładowania żelazem (kliniczne, laboratoryjne, obrazowe, histologiczne) i potwierdzono mutację w układzie homozygotycznym C282Y, rozpoznać bez wątplenia hemochromatozę [2]. We wszystkich pozostałych przypadkach, w tym również, gdy mamy do czynienia z heterozygotą C282Y/H63D lub homozygotą H63D, i po dokładnej diagnostyce oraz stwierdzeniu niebudzących wątpliwości cech przeładowania żelazem, BIOIRON zaleca ustalić „tymczasowe” rozpoznanie „hemochromatozy niezdefiniowanej” – i rozpocząć terapię krwiopustami. Równolegle należy kontynuować diagnostykę genetyczną w celu wy-

krycia wariantów patogenetycznych i (następnie) po uzyskaniu wyników tychże badań, zmienić diagnozę na: „hemochromatoza niezwiązana z *HFE*” lub „hemochromatoza – wariant dwugenowy” albo „molekularnie niezdefiniowana hemochromatoza”. Trzeba podkreślić, że termin „hemochromatozy niezdefiniowanej molekularnie” nie jest tożsamy z wcześniej wymienionym pojęciem „hemochromatozy niezdefiniowanej”, które jest tylko rozpoznaniem tymczasowym – do czasu uzyskania wyników badań genetycznych. Pomimo wspomnianych wcześniej w artykule trudności związanych z prowadzeniem szczegółowej diagnostyki molekularnej (koszty, ograniczony dostęp, niewielka liczba ośrodków referencyjnych), należy dążyć do jak najdokładniejszego poznania podłoża genetycznego w każdym przypadku hemochromatozy, w celu wdrożenia wczesnej diagnostyki i badań przesiewowych wśród rodzeństwa i krewnych pierwszego stopnia [2].

Podkreślić należy, że zalecenia BIOIRON są pod wieloma względami zgodne z algorytmem diagnostycznym hemochromatozy przedstawionym w najnowszych wytycznych EASL z 2022 roku. W wytycznych EASL również wyróżniono rozpoznanie hemochromatozy związanej z *HFE*, które ustala się w przypadku homozygot C282Y ze stwierdzonymi cechami przeładowania żelazem. EASL dopuszcza zaliczenie do tej grupy również (w wyjątkowych sytuacjach) heterozygoty C282Y/H63D ze stwierdzoną dodatkowo inną mutacją w innym genie związanym patogenetycznie z regulacją obrotu wewnątrzustrojowego żelaza – w klasyfikacji BIOIRON jest to hemochromatoza dwugenowa. W pozostałych przypadkach, kiedy stwierdzono cechy nadmiernego gromadzenia żelaza oraz zmiany w genach innych niż *HFE*, rozpoznaje się hemochromatozę niezwiązaną z *HFE*.

KONTROLA I LECZENIE

Wytyczne BIOIRON nie odnoszą się szczegółowo do kwestii terapii czy diagnostyki przesiewowej chorych z hemochromatozą.

Istotny klinicznie jest problem oceny włóknienia u chorych z rozpoznaną hemochromatozą. Nasilone włóknienie znacznie zwiększa ryzyko rozwoju HCC – 200-krotnie w stosunku do populacji ogólnej. Z tego powodu EASL zaleca ocenę włóknienia wątroby za pomocą metod nieinwazyjnych u każdego chorego z rozpoznaną hemochromatozą [1]. Ma to na celu wyłonienie tych chorych, u których doszło do rozwoju marskości

wątroby, co istotnie zmienia postępowanie i wymusza konieczność regularnego skryningu w kierunku HCC. Prewalencja HCC u pacjentów z hemochromatozą wynosi około 10–30%, z czego prawie wyłącznie dotyczy to chorych z marskością wątroby lub zaawansowanym włóknieniem (Metavir $\geq$ F3, Ishak $\geq$ 4), niezależnie od prowadzonej terapii. Jak już wspomniano, EASL nie zaleca wykonywania biopsji wątroby w celu oceny patologicznego gromadzenia żelaza. Zgodnie z zaleceniami europejskimi biopsję powinno się rozważyć w celu oceny włóknienia (i wykazania cech przebudowy marskiej wątroby) u chorych ze stężeniem ferrytyny $>1000 \mu\text{g/l}$ lub w przypadku stężenia $<1000 \mu\text{g/l}$, gdy obserwuje się stałe podwyższenie aktywności aminotransferaz. U pacjentów ze stwierdzonym zaawansowanym włóknieniem (ocenionym w skali Metavir jako F3, a w skali Ishaka 4–5 pkt.) lub z marskością wątroby (skala Metavir: F4, skala Ishaka 6 pkt.) należy co 6 miesięcy wykonać USG jamy brzusznej, niezależnie od prowadzonej terapii krwiopustami. W przypadku mniej nasilonego włóknienia lub wykazania regresji zmian dopuszcza się dalszy skryning w kierunku HCC na podstawie indywidualnej oceny u każdego pacjenta, z częstotliwością wykonywania USG jamy brzusznej rzadziej niż co 6 miesięcy. Akceptowalne jest niewykonywanie biopsji wątroby w przypadku dostępności badania elastograficznego wątroby. Jeżeli wynik badania elastograficznego wątroby nie budzi wątpliwości, uzyskany rezultat powyżej 12–15 kPa wskazuje na zaawansowane włóknienie [1].

Wynik wynoszący poniżej 6,4 kPa wyklucza obecność nasilonego włóknienia. W każdym innym przypadku wobec wątpliwości co do wyniku badania (lub braku możliwości jego wykonania), należy rozważyć przeprowadzenie biopsji wątroby. BIOIRON nie odnosi się szeroko do kwestii kontroli i leczenia. Najistotniejsze w rekomendacjach BIOIRON, z punktu widzenia terapii, jest wprowadzenie tymczasowego rozpoznania hemochromatozy niezdefiniowanej, które pozwala rozpocząć leczenie krwiopustami jeszcze przed uzyskaniem wyników badań genetycznych. Wskazuje to na skupienie się w procesie diagnostycznym na poszukiwaniu cech przeładowania organizmu żelazem, z jednocześnie prowadzoną diagnostyką molekularną. Możliwe jest również nierozpoznanie podłoża molekularnego dla stwierdzonego gromadzenia żelaza, przy jednoczesnym wskazaniu konieczności terapii krwiopustami [2].

Choć niezmiennie hemochromatoza wiąże się z patologią wątroby, eksperci EASL wskazują, że ko-

nieczna jest ocena objawów ze strony wielu narządów u chorych z hemochromatozą, w tym ze strony układu ruchu (ból i zmiany zwyrodnieniowe stawów, osteoporoza), gruczołów dokrewnych (cukrzyca, choroba tarczycy, hipogonadyzm), a także serca. W związku z tym chorzy wymagają wielospecjalistycznego poradnictwa.

Badania prowadzone w najliczniejszej polskiej kohorcie pacjentów z hemochromatozą potwierdzają istotnie częstsze w porównaniu z grupą kontrolną występowanie takich objawów, jak: zmęczenie, znużenie, osłabienie, obniżone libido, ból stawów. Ponadto u chorych z hemochromatozą w badaniach densytometrycznych stwierdzano gorszą jakość kości bełeczkowych, co zwiększa ryzyko wtórnej osteoporozy [5,6]. Z kolei w obserwacji kardiologicznej chorych z noworozpoznaną hemochromatozą, we wspomnianej kohorcie, potwierdzono, że pomimo braku nieprawidłowości w standardowych parametrach echokardiograficznych, charakteryzowali się oni istotnie niższymi wartościami rotacji koniuszkowej i podstawnej lewej komory oraz gorszymi wartościami odkształcenia podłużnego w porównaniu z osobami zdrowymi. Wczesne wykrycie zajęcia serca jest kluczowe dla podjęcia efektywnej terapii, która może tę patologię odwracać i chronić przed rozwojem kardiomiopatii [7,8].

Modyfikacje diety nie powinny zastępować terapii usuwającej żelazo – z wyboru upustów krwi. Należy unikać suplementacji żelaza, witaminy C, żywności wzbogaconej w żelazo. Pacjenci z objawami nadmiernego gromadzenia żelaza i/lub zaburzeniami czynności wątroby powinni unikać alkoholu lub spożywać go w bardzo małych ilościach. Pacjenci z marskością wątroby powinni się powstrzymać od spożywania alkoholu [1].

PODSUMOWANIE

Pomimo ogromnego postępu, jakiego dokonano w poznaniu mechanizmów chorobowych, diagnostyka i rozpoznanie hemochromatozy pozostaje problemem trudnym klinicznie. Istotą hemochromatozy jest obniżona ekspresja hepcydyny. Wielość możliwych mutacji genetycznych w obrębie genów związanych z metabolizmem żelaza, a także nie do końca poznanych ścieżek i błędów etapów obróbki translacyjnej i postranslacyjnej białek zaangażowanych w gospodarkę żelazową, nie pozwala na znaczne uproszczenie diagnostyki i sprowadzenie kryteriów rozpoznania

hemochromatozy tylko i wyłącznie do stwierdzenia konkretnych mutacji. Należy jeszcze raz podkreślić, że **żaden pojedynczy parametr nie może stanowić kryterium wystarczającego do rozpoznania hemochromatozy**. W diagnostyce i dalszej opiece nad chorymi podejrzanymi o hemochromatozę, należy zawsze dokonać całościowej oceny stanu chorego na wielu płaszczyznach; objawów klinicznych, danych z wywiadu, odchyleń w badaniach laboratoryjnych, nieprawidłowości w badaniach obrazowych, z położeniem szczególnego nacisku na uwidocznienie patologicznego gromadzenia żelaza, oraz warstwy genetycznej. Tylko to umożliwi ustalenie prawidłowego rozpoznania i wprowadzenie adekwatnego leczenia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. “EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis” Journal of Hepatology, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>.
2. Girelli i wsp. “Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society”, Blood (2022) 139 (20): 3018–3029. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>.
3. Sandnes i wsp. Hyperferritinemia – A Clinical Overview, J. Clin. Med. 2021, 10(9), 2008; <https://doi.org/10.3390/jcm10092008>.
4. Sikorska i wsp. Hemochromatoza dziedziczna – najczęstsza choroba genetyczna człowieka. Postępy Hig Med Dosw 2006; 60.
5. Banaszekiewicz K, Sikorska K, Panas D, Sworczak K. The Role of the Trabecular Bone Score in the Assessment of Osteoarticular Disorders in Patients with *HFE*-Hemochromatosis: A Single-Center Study from Poland. Genes (Basel). 2021 Aug 25;12(9):1304.
6. Banaszekiewicz K, Sikorska K. Chronic fatigue syndrome in Polish patients with the *HFE* gene mutations and iron overload. Still unsolved mystery. European Iron Club Conference, Oxford, [UK], 13-16 July 2022: abstract booklet.
7. Rozwadowska K, Daniłowicz-Szymanowicz L, Fijałkowski M, Sikorska K, Gałąska R, Kozłowski D, Gruchała M, Raczak G. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for left ventricular assessment in the early stages of hereditary haemochromatosis? Echocardiography. 2018 Nov;35(11):1772-1781.
8. Świątczak M, Sikorska K, Raczak G, Daniłowicz-Szymanowicz L. Nonroutine use of 2-dimensional speckle tracking echocardiography and fatigue assessment to monitor the effects of therapeutic venesections in a patient with newly diagnosed hereditary hemochromatosis. Kardiologia Polska. 2020 Aug 25;78(7-8):786-787.

VARIA

Fetaina A (α 2-glikoproteina Heremansa-Schmida) – hepatokina, adipokina czy organokina?

Fetuin A (α 2-Heremans-Schmid Glycoprotein) – hepatokine, adipokine or organokine?

Brygida Adamek, Marzena Zalewska,
Magdalena Wymysło-Filipecka

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Brygida Adamek, e-mail: badamek@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Fetaina A (Fet-A) czyli α 2-glikoproteina Heremansa-Schmida (*alpha Heremans-Schmid Glycoprotein* – AHSG) jest przedmiotem badań od kilkadziesiąt lat, mimo to wiele aspektów jej aktywności biologicznej pozostaje niejasnych. Bierze aktywny udział w metabolizmie glukozy i lipidów, rozwoju stłuszczenia wątroby, procesach zapalnych i homeostazie wapnia. Jako białko wydzielane przez hepatocyty została zaliczona do grupy hepatokin. Odkrycie jej syntezy w tkance tłuszczowej pozwoliło zaliczyć ją do adipokin. Wpływ Fet-A na złożoną patogenezę zaburzeń metabolicznych i chorób przewlekłych podkreśla termin: organokina.

SŁOWA KLUCZOWE: fetaina A/ α 2-glikoproteina Heremansa-Schmida, hepatokiny, adipokiny, organokiny

ABSTRACT

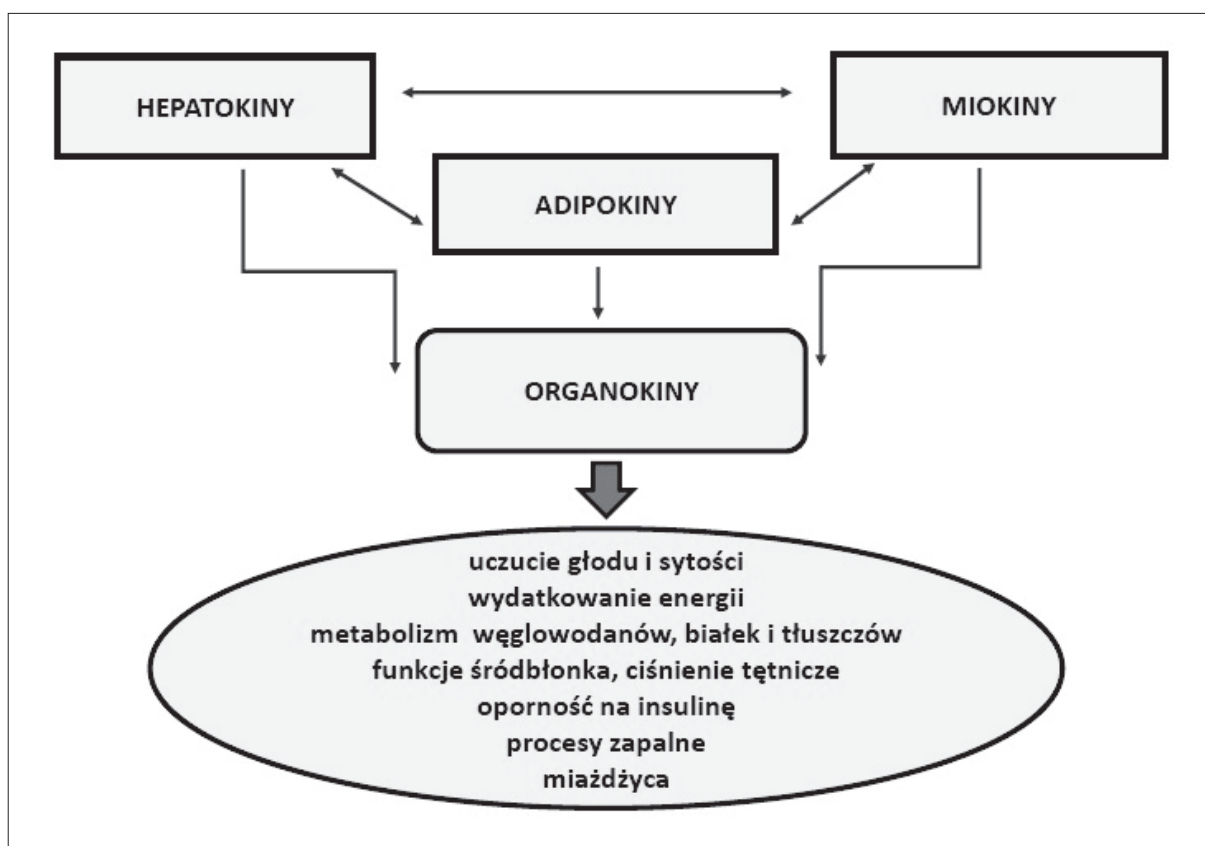
Fetuin A (Fet-A)/ α 2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) has been under investigation for decades. Nonetheless, many aspects of its biological activity remains unclear. Its involvement in glucose and lipids metabolism, fatty liver, inflammatory processes and calcium homeostasis has been established. As protein secreted by hepatocytes, was classified as hepatokine. Along with finding its synthesis in adipose tissue it may be count to adipokines. Effect of Fet-A on multifaceted pathogenesis of metabolic disorders and chronic diseases emphasizes the term: organokine.

KEY WORDS: fetuin A/ α 2-Heremans-Schmid glycoprotein, hepatokines, adipokines, organokines

WPROWADZENIE

W ostatnich latach nadwaga i otyłość stały się problemem o zasięgu globalnym, dotyczącym około 2 miliardów ludzi we wszystkich grupach wiekowych [1]. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości definiuje ją jako chorobę przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania i ze skłonnością do nawrotów, prowadzącą do wielu niekorzystnych konsekwencji, zarówno zdrowotnych, jak i psychologicznych, społecznych, a także ekonomicznych [2]. Najważniejsze narządy odpowiedzialne za gospodarkę związkami energetycznymi to wątroba, mięśnie szkieletowe i tkanka tłuszczowa. Pozostają one w czynnościowym związku ze sobą

wzajemnie oraz innymi układami i narządami. W patogenezie zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości podkreśla się rolę wątroby, która (podobnie jak mięśnie szkieletowe) staje się miejscem ekstopowej kumulacji lipidów [3]. Początkowo wyróżniono niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), która okazała się złożonym procesem o przewlekłym, nieliniowym przebiegu. W rozwoju NAFLD udział biorą czynniki środowiskowe i uwarunkowania genetyczne, na podłożu których toczą się złożone procesy molekularne. Proponowanym modelem wyjaśniającym patogenezę choroby jest obecnie tak zwana „teoria wielu trafień”. Zakłada ona równoczesne działanie kilku czynników:



RYCINA 1. Rodzaje substancji biologicznie aktywnych pozostających we wzajemnej kooperacji w zakresie regulacji procesów metabolicznych i patogenezy ich zaburzeń (opracowano na podstawie: Oh K.M.: The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol. Metab.*, 2016; 31: 1–6 oraz Park S.E., Park C.Y., Sweeney G.: Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2015; 52: 180–190)

lipotoksyczności, stresu retikulum endoplazmatycznego, dysfunkcji mitochondriów, stresu oksydacyjnego oraz endotoksyn i mikroflory jelitowej [4]. Ich łącznym efektem są zmiany zachodzące w samej wątrobie – prowadzące do rozwoju insulinooporności oraz gromadzenia lipidów zarówno w hepatocytach, jak i tkankach pozawątrobowych [5]. Obecne postrzeganie ogółu procesów, które składają się na przewlekłe uszkodzenie wątroby i innych tkanek na podłożu zaburzeń metabolicznych definiuje problem jako stłuszczenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD) [6,7]. Znaczenie tego rozpoznania dla zdrowia jednostki i populacji podkreślają dane epidemiologiczne – MAFLD stała się jednym z wiodących wskazań do przeszczepienia wątroby [8].

Współdziałanie wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych oraz ich wpływ na pozostałe tkanki zaangażowane w przemiany energetyczne są reali-

zowane poprzez rozbudowaną sieć wzajemnych oddziaływań. Obejmuje ona hormony integrujące metabolizm energetyczny: insulinę (hormon anaboliczny, stymulujący gromadzenie składników odżywczych w postaci glikogenu, białek i triglicerydów) oraz glukagon, adrenalinę i noradrenalinę, hormon wzrostu i kortyzol (hormony kataboliczne, stymulują udostępnianie/wykorzystanie zgromadzonej energii) [3]. Oprócz wymienionych, swój udział mają setki innych czynników regulatorowych, a ich sformułowana do tej pory lista niebawem może się okazać niekompletna. W odniesieniu do wymienionych kluczowych narządów, substancje wydzielane przez wątrobę określane są jako hepatokiny, przez tkankę tłuszczową – adipokiny, a mięśnie szkieletowe – miokiny [9,10]. Ostatnio, dla podkreślenia ich wzajemnych powiązań i udziału w procesach ogólnoustrojowych, pojawiła się propozycja objęcia tych biologicznie aktywnych substancji zbiorczym określeniem: organokiny (ryc. 1) [9,11].

FETUINA A

Fetuiua A (Fet-A) jest również opisywana pod wcześniej wprowadzoną nazwą: $\alpha 2$ -glikoproteina Heremansa-Schmida (*$\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein* – AHSBG), co podkreśla zasługi badaczy, którzy na początku lat 60. XX wieku niezależnie od siebie wyizolowali ludzką wersję fetuiny A – substancji odkrytej już w latach czterdziestych w surowicy cieląt. Przyporządkowanie cząsteczki Fet-A/AHSBG do rodziny fetuin wynikało z jej homologii z innymi białkami obecnymi w organizmach ssaków i ważnymi dla ich rozwoju płodowego [12]. Fetuiny stanowią z kolei składową nadrodziny cystatyn, o czym przesądza ich trójdomenowa struktura; N-końcowe domeny 1 i 2 mają budowę podobną do cystatyn, C-końcowa domena 3 jest unikatowa dla ludzi [13]. Po trzydziestu latach od odkrycia Fet-A ustalono jej występowanie w dużych ilościach w surowicy, płynie mózgowo-rdzeniowym i zmineralizowanej tkance kostnej, ale zakres jej aktywności biologicznej pozostawał daleki od doprecyzowania [14]. Po upływie kolejnego ćwierćwiecza poczyniono wiele ustaleń dotyczących udziału Fet-A/AHSBG w procesach metabolicznych, doprecyzowano fakt jej występowania w kilku wariantach (proteoformach), natomiast nadal nie rozumiemy w pełni jej funkcji biologicznej [15].

Fetuiua A, glikoproteina o masie 64 kDa i okresie półtrwania rzędu kilku dni, to produkt genu *AHSBG*, zlokalizowanego w obrębie *locus* 3q27. Ten obszar genomu jest powiązany z ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych i cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes* – T2D) [16]. Kodowana w tym obszarze cząsteczka Fet-A stanowi fizjologiczny inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla insuliny. Uruchomienie ścieżki sygnałowej insuliny prowadzi do zwiększenia wychwytu i wykorzystania glukozy, syntezy białek i glikogenu oraz zahamowania lipolizy i glukoneogenezy [17]. Tym samym Fet-A ingeruje w komórkowe procesy przemian białek i tłuszczów. Bezpośrednie hamowanie fosforylacji receptora dla insuliny skutkuje brakiem internalizacji transportera glukozy 4 (*glucose transporter 4* – GLUT-4) w tkankach wrażliwych na insulinę, co osłabia zależny od insuliny dokomórkowy transport glukozy i przyczynia się do rozwoju oporności na insulinę (*insulin resistance* – IR) [18].

AHSBG cechuje polimorfizm, co wiąże się ze zróżnicowaniem aktywności jego produktu. Ocena występowania 6 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single-nucleotide polymorphisms* – SNPs) wykazała

związek ich konstelacji z nasileniem hamowania lipolizy zależnej od insuliny oraz stymulacji lipogenezy. Trzy różne warianty były powiązane ze stężeniami cholesterolu w surowicy, dla żadnego z nich natomiast nie wykazano związku ze stężeniami glukozy i insuliny, całkowitą masą tłuszczową czy parametrami antropometrycznymi [19]. Autorzy opracowania konkludują, iż dopiero złożenie wpływów wielu różnych polimorfizmów genów zlokalizowanych w obrębie 3q27 może się przełożyć na efekt kliniczny, aczkolwiek stymulacja lipolizy w adipocytach wydaje się szczególnie zależać od wariantu AHSBG.

HEPATOKINA

Termin „hepatokiny” to zbiorcza nazwa określająca grupę białek wydzielanych przez hepatocyty, których aktywność biologiczna wiąże się głównie z modulacją procesów metabolicznych. Ich wpływ realizowany jest zarówno na drodze oddziaływań autokrynowych i parakrynowych, jak i sygnalizacji endokrynnej [20]. Badania z ostatnich kilkudziesięciu lat pozwoliły na identyfikację ponad pięciuset wydzielanych przez hepatocyty cząsteczek, istotnie powiązanych z patogenezą zaburzeń metabolicznych, wpływających na procesy zachodzące w wątrobie i poza wątrobą [21]. Fet-A/AHSBG jest pierwszą z cząsteczek przyporządkowanych do grupy hepatokin. Jej funkcja na poziomie molekularnym wiąże aktywność fetuiny A z opornością na insulinę, rozwojem zespołu metabolicznego i ryzykiem wystąpienia cukrzycy T2D [18,22]. Z tego powodu zalicza się ją do hepatokin o negatywnym wpływie na metabolizm.

Insulinooporność (*insulin resistance* – IR) postrzegana jest jako pierwszy etap zmian na poziomie komórkowym, prowadzących do rozwoju T2D. Proces rozwoju IR nie ma swojej manifestacji klinicznej, stąd trwają poszukiwania markera pozwalającego na jej wczesne rozpoznanie – i tu rozważa się również zastosowanie oznaczania Fet-A [11,22]. Szeroko zakrojone badania nakierowane na potwierdzenie związku AHSBG z cukrzycą nie doprowadziły jednak do jednoznacznego rozstrzygnięcia. Aroner i wsp., analizując wieloetniczną grupę niemal 2000 badanych, wśród których T2D rozpoznano u 455, zaobserwowali silny związek stężeń fetuiny A z ryzykiem rozwoju choroby, szczególnie u kobiet, przy czym nie było ono powiązane z nagromadzeniem związków tłuszczowych w tkance wątrobowej [23]. Metaanaliza Guo i wsp., obejmująca ponad 11 000 badanych z 2176 przypad-

TABELA 1. Udział fetuiny A w patogenezie zmian metabolicznych w przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (opracowano na podstawie: Stefan N., Schick F., Birkenfeld A.L. i wsp.: The role of hepatokines in NAFLD. Cell. Metab., 2023; 35 (2): 236–252. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.006.)

Wpływ na metabolizm	Obszar oddziaływania	Korelacja ze stanami klinicznymi
Oporność na insulinę ↑	Wątroba, mięśnie szkieletowe	NAFLD Cukrzyca typu 2 Choroby układu sercowo-naczyniowego
Subkliniczny proces zapalny ↑	Adipocyty, monocyty/makrofagi	
Wydzielanie insuliny ↓	Komórki β wysp trzustkowych	
Dojrzewanie komórek β ↓		
NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>)		

kami zdiagnozowanej T2D w tej grupie wskazuje na zwiększone o 23% ryzyko rozwoju cukrzycy u osób z podwyższonymi stężeniami fetuiny A w surowicy. Analizy przeprowadzone w podgrupach wyróżnionych pod względem płci, kryteriów przyjmowanych w diagnostyce T2D, metodyki oznaczania stężeń AHSG i badanych populacji przynosiły zbliżone wyniki, natomiast – podobnie jak w poprzednio cytowanej pracy – silny związek wykazano tylko dla kobiet, ale nie dla mężczyzn [24].

Podobnie jak cukrzyca, również NAFLD jest szeroko rozpowszechnionym zaburzeniem metabolicznym, dotyczącym 30–40% dorosłej populacji [25]. Wiele lat intensywnej eksploracji tego problemu pozwoliło na ugruntowanie przekonania o znaczącym udziale Fet-A w rozwoju stłuszczenia hepatocytów, IR oraz stymulacji procesu zapalnego w wątrobie i tkance tłuszczowej. Najważniejsze ustalenia zebrano w tabeli 1 [26]. Intrygujący wydaje się ewentualny udział Fet-A w reakcji na modyfikacje elementów stylu życia. W trwającym trzy miesiące badaniu klinicznym z randomizacją, porównującym efekty uzyskane poprzez interwencję dietetyczną, zwiększenie aktywności fizycznej lub połączenie obydwu działań u pacjentów z NAFLD Elzeleta i wsp. nie odnotowali zmian stężeń m.in. Fet-A pomiędzy grupami objętymi poszczególnymi rodzajami modyfikacji, jednakże korelowały one dodatnio ze stężeniami glukozy na czczo oraz wartościami hemoglobiny glikozylowanej [27]. Z kolei metaanaliza, obejmująca prace dotyczące wpływu nadzorowanej aktywności fizycznej na stężenie Fet-A/AHSG opublikowane w latach 1998–2017, pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, że taka interwencja znacząco je obniża [28].

ADIPOKINA

Obserwacje podwyższonych stężeń AHSG w zapaleniu i stłuszczeniu wątroby były punktem wyjścia do

dalszych badań. Ten trop potwierdziły prace analizujące udział fetuiny A w patogenezie zaburzeń metabolicznych prowadzących do NAFLD i otyłości oraz ich wtórnych powikłań narządowych [29]. W toku badań powstała koncepcja, że fetuina A jest produkowana nie tylko przez hepatocyty, ale również przez tkankę tłuszczową, co zgodnie z przyjętymi założeniami pozwala zaliczyć ją do adipokin [30]. Rametta i wsp. wykazali związek pomiędzy stężeniem fetuiny A w surowicy i stopniem akumulacji związków tłuszczowych w wątrobie u pacjentów z NAFLD w porównaniu z grupą kontrolną, ale bez korelacji z opornością na insulinę. Sugeruje to, iż istotny udział tej cząsteczki w patogenezie stłuszczenia wątroby może mieć miejsce w mechanizmie niepowiązanym z IR. Równocześnie stężenie Fet-A okazało się niezależnym czynnikiem predykcyjnym NAFLD w badanej grupie niemal 400 włoskich pacjentów [31]. Yilmaz i wsp. zaobserwowali związek pomiędzy stężeniami Fet-A i nasileniem włóknienia u pacjentów z NAFLD, natomiast w przywołanej powyżej pracy nie znaleziono żadnej korelacji pomiędzy jej stężeniami a histologicznymi cechami niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby [32]. Aktualne interpretacje udziału aktywnych biologicznie adipokin w regulacji metabolizmu lipidów i glukozy oraz związanej z jego zaburzeniami MAFLD i szeregiem dalszych następstw wymieniają Fet-A w tej grupie związków [33]. Z kolei badania ekspresji AHSG w modelu zwierzęcym oraz w grupie pacjentów z MAFLD przyniosły obserwację, iż produkt genu obecny jest nie tylko w prawidłowych lub stłuszczonych hepatocytach, ale również w makrofagach naciekających tkankę tłuszczową. Wobec faktu, że mRNA dla Fet-A stwierdzono jedynie w hepatocytach, autorzy wyciągnęli wniosek, iż jedynie tam gen ulega ekspresji, natomiast jego produkt jest transportowany wewnątrz makrofagów [34].

Udział Fet-A w regulacji procesów zapalnych pozostaje intrygującym aspektem jej biologicznej ak-

tywności, aczkolwiek w pewien sposób powiązanym z udziałem w procesie zaburzeń gospodarki lipidowej i IR. Wolne kwasy tłuszczowe stanowią czynnik stymulujący proces zapalny poprzez aktywację szlaków sygnałowych związanych z aktywacją receptora toll-podobnego 4 (*Toll-like receptor 4* – TLR4). Fet-A również wiąże się z TLR4 i stąd może potencjalnie stanowić jego endogenny ligand [35,36]. Przewlekły stan zapalny tkanki tłuszczowej o niewielkim nasileniu towarzyszy otyłości i związanym z nią zaburzeniom metabolicznym, w tym T2D [37]. Proces zapalny rozwija się wraz z naciekaniem tkanki tłuszczowej przez makrofagi, a udział fetuiny A polega na kooperacji w sieci organokin prozapalnych [38]. U otyłych pacjentów z T2D zaobserwowano natomiast istotne zwiększenie obecności Fet-A w tkance tłuszczowej bez związku z jej stężeniami w surowicy. Co więcej, aktywność fizyczna miała silny wpływ na zmniejszenie obecności Fet-A w tkance tłuszczowej, co zdaniem autorów potwierdza jej wtórną kumulację w tym obszarze [39].

ORGANOKINA

Wydzielana przez wątrobę Fet-A bierze udział w odpowiedzi na zakażenie i reakcjach zapalnych. Aktywowane obecnością patogenów makrofagi wydzielają substancje hamujące jej ekspresję, natomiast w późniejszej fazie odpowiedzi nagromadzenie cząstek prozapalnych powoduje zwrotnie zwiększenie syntezy i przywrócenie uprzedniego stężenia krążącej glikoproteiny. W tej fazie Fet-A hamuje aktywację szlaków indukowanych przez lipopolisacharydy bakteryjne, czy interferon γ , działając jak negatywny regulator nieswoistej odpowiedzi zapalnej [40]. Zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg w stanach patologicznych pozwala na penetrację Fet-A w obszar ośrodkowego układu nerwowego, gdzie jej przeciwpalna aktywność wywiera ochronne działanie na tkankę nerwową. W tym kontekście Fet-A znajduje swoje miejsce wśród białek ostrej fazy [41]. Zastosowanie zwierzęcego modelu urazu mózgowego pozwoliło na sprawdzenie możliwości wykorzystania Fet-A jako czynnika modulującego przebieg procesów patologicznych. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują potencjał terapeutyczny AHSG [42,43].

Kilkadziesiąt lat badań pozwoliło również na udokumentowanie jej roli w procesach mineralizacji kości i homeostazy wapniowej [36]. Fet-A – ze względu na dużą zawartość reszt aminokwasowych w cząsteczce

– prezentuje wysokie powinowactwo do związków mineralnych, a poza obfitą pulą obecną w krążeniu występuje również w macierzy zewnątrzkomórkowej zmineralizowanej tkanki kostnej i miejscach ektopej kalcyfikacji. W tych obszarach funkcjonuje ona jako czynnik hamujący odkładanie soli wapnia [44,45]. Już w latach 80. XX wieku sugerowano, że taka aktywność może być związana ze zdolnością hamowania proteiny cysteinowej, uczestniczącej w procesie resorpcji kości [13]. W obrębie kości Fet-A stanowi 25% białek niekolagenowych, co pozwala efektywnie modulować procesy osteogenezy i osteolizy. Homologia jednej z domen Fet-A z receptorem II dla transformującego czynnika wzrostowego beta (*transforming growth factor* β – TGF- β) pozwala na łączenie z cząsteczką TGF- β i hamowanie jej aktywności [46]. Badania przeprowadzone przez Mattinzo i wsp. wykazały, że powyższe aktywności pozostają w związku z lokalną syntezą AHSG w tkance kostnej, a w szczególności w osteocytach, który to proces podlega lokalnej modulacji przez czynnik wzrostu fibroblastów 23 (*fibroblast growth factor 23* – FGF23) [47]. FGF23, podobnie jak AHSG, wykazuje również auto- i parakrynnny model oddziaływania. Współdziałanie obu cząsteczek w krążeniu jest związane również z procesem odkładania związków wapnia w ścianach naczyń tętniczych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek, gdzie Fet-A działa jak inhibitor kalcyfikacji [48,49]. Tym samym kolejny aspekt aktywności biologicznej Fet-A wskazuje na jej udział w patogenezie chorób przewlekłych, a obniżone stężenie tej glikoproteiny uznano za istotnie powiązane ze zgonem z przyczyn sercowych w przebiegu niewydolności serca [50].

PODSUMOWANIE

Fetuin A budzi zainteresowanie badaczy wielu dziedzin medycyny, a obserwowane zmiany jej stężeń w różnych stanach patologicznych stają się przedmiotem dalszych analiz. Fet-A/AHSG może być postrzegana jako hepatokina – cząsteczka syntetyzowana i wydzielana przez hepatocyty, adipokina – substancja powstająca w tkance tłuszczowej i zaangażowana w toczące się w niej procesy oraz organokina – związek o oddziaływaniu ogólnoustrojowym. Wydaje się, że po kilkudziesięciu latach od rozpoczęcia badań uwzględniających analizę jej udziału w złożonej patogenezie wielu zaburzeń ogólnoustrojowych, nadal nie mamy

pełnego obrazu tego zagadnienia. Nadmienione uwarunkowania genetyczne mogą do pewnego stopnia tłumaczyć spore zróżnicowanie wyników obserwacji klinicznych i trudności w zdefiniowaniu zakresu aktywności biologicznej Fet-A. Zgodnie z powszechnie przyjętą koncepcją, na podłoże molekularne w każdym przypadku nakłada się oddziaływanie czynników środowiskowych. Udokumentowany udział Fet-A w wielu procesach związanych z metabolizmem i, poniekąd, reakcjami organizmu na takie czynniki wskazuje na zasadność rozważań dotyczących jej zastosowania w diagnostyce, a nawet terapii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (data dostępu: 26.01.2023).
2. Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Med. Prakt. wyd. specj.; maj 2022: 1–87.
3. Lustig RH, Collier D, Kassotis C, et al. Obesity I: overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2022;199:115012. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115012. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35393120; PMCID: PMC9050949.
4. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:20704–20728. doi: 10.3390/ijms141020704.
5. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6): 824. doi: 10.3390/biom12060824.
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8.
7. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, et al. Global Multi-Stakeholder Endorsement of the MAFLD Definition. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022;7:388–390.
8. Gill MG, Majumdar A. Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Addressing a New Era in Liver Transplantation. *World J. Hepatol.* 2020, 12, 1168–1181.
9. Oh KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab.* 2016;31:1–6. doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.1.
10. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:49–55. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.005. Epub 2017 Jun 9.
11. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52:180–90. doi: 10.3109/10408363.2015.1023429. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26042993.
12. Brown WM, Dziegielewska KM, Saunders NR, et al. The nucleotide and deduced amino acid structures of sheep and pig fetuin. Common structural features of the mammalian fetuin family. *Eur J Biochem.* 1992;205(1):321–31. doi: 10.1111/j.1432-1033.1992.tb16783.x.
13. Elzanowski E, Barker WC, Hunt LT, Seibel-Ross E. Cystatin domains in alpha-2-HS-glycoprotein and fetuin. *FEBS Lett.* 1988;227(2):167–70. doi: 10.1016/0014-5793(88)80890-1.
14. Nawratil P, Lenzen S, Kellermann J, et al. Limited Proteolysis of Human a2-HS Glycoprotein/Fetuin. Evidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide. *J Biol Chem.* 1996;49: 31735–41.
15. Lin YH, Franc V, Heck AJR. Similar Albeit Not the Same: In-Depth Analysis of Proteoforms of Human Serum, Bovine Serum, and Recombinant Human Fetuin. *J Proteome Res.* 2018;17(8):2861–2869. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00318. Epub 2018 Jul 13. PMID: 29966421; PMCID: PMC6079914.
16. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet.* 2000;67: 1470–80.
17. White MF, Kahn CR. Insulin action at a molecular level - 100 years of progress. *Mol Metab.* 2021;52:101304. Epub 2021/07/19. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101304.
18. Iroz A, Couty J-P, Postic C. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia.* 2015;58(8):1699–703. doi: 10.1007/s00125-015-3634-4. Epub 2015 Jun 2.
19. Dahlman I, Eriksson P, Kaaman M, et al. α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein gene polymorphisms are associated with adipocyte insulin action. *Diabetologia.* 2004;47: 1974–79 doi.org/10.1007/s00125-004-1556-7.
20. Yang B, Lu L, Zhou D, et al. Regulatory network and interplay of hepatokines, stellakines, myokines and adipokines in nonalcoholic fatty liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1007944. doi: 10.3389/fendo.2022.1007944.
21. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metab.* 2015;22(6):1078–89. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.023. Epub 2015 Oct 22.
22. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(3):352–9. doi: 10.5507/bp.2015.018. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25916279.
23. Aroner SA, Mukamal KJ, St-Jules DE, et al. Fetuin-A and Risk of Diabetes Independent of Liver Fat Content: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2017;185:54–64. doi: 10.1093/aje/kww095. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27856445; PMCID: PMC5209585.
24. Guo VY, Cao B, Cai C, et al. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2018;55(1):87–98. doi: 10.1007/s00592-017-1068-9. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29127490.
25. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.

26. Stefan N, Schick F, Birkenfeld AL, et al. The role of hepatokines in NAFLD. *Cell Metab.* 2023;35(2):236-252. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.006. PMID: 36754018; PMCID: PMC10157895.
27. Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2023;35(1):56-70.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2022.12.001. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36549296; PMCID: PMC9812925.
28. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):23. doi: 10.1186/s12944-019-0962-2. PMID: 30670052; PMCID: PMC6343360.
29. Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(5):734-741. Epub 2014/12/04 DOI:10.1038/ijo.2014.203.
30. Jialal I, Pahwa R. Fetuin-a is also an adipokine. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):73. Epub 2019/03/29 DOI:10.1186/s12944-019-1021-8.
31. Rametta R, Ruscica M, Dongiovanni P, et al. Hepatic steatosis and PNPLA3 I148M variant are associated with serum Fetuin-A independently of insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(7):627-33. doi: 10.1111/eci.12280. PMID: 24828988.
32. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum fetuin A/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relation with liver fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2010;47:549-53.
33. Wang X, Zhang S, Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte.* 2023;12:2202976. doi: 10.1080/21623945.2023.2202976. PMID: 37077042; PMCID: PMC10120571.
34. Etienne Q, Lebrun V, Komuta M, et al. Fetuin-A in Activated Liver Macrophages Is a Key Feature of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Metabolites.* 2022;12:625. doi: 10.3390/metabo12070625. PMID: 35888749; PMCID: PMC9319870.
35. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2012;18:1279-85.
36. Komsa-Penkova RS, Golemanov GM, Radionova ZV, et al. Fetuin-A— $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glycoprotein: From Structure to a Novel Marker of Chronic Diseases Part 1. Fetuin-A as a Calcium Chaperone and Inflammatory Marker. *J. Biomed. Clin. Res.* 2018, 10, 90-97.
37. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 Contributes to Macrophage Infiltration Into Adipose Tissue, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Obesity. *J Clin Invest.* 2006;116:1494-505. doi: 10.1172/JCI26498.
38. Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699. PMID: 35909571; PMCID: PMC9329830.
39. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, et al. Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):291. doi: 10.1186/s12944-018-0919-x. PMID: 30579336; PMCID: PMC6303986.
40. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625-33. doi: 10.2174/156652412800620039. PMID: 22292896; PMCID: PMC3349766.
41. Li W, Zhu S, Li J, et al. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e16945 doi: 10.1371/journal.pone.0016945
42. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625-33. doi: 10.2174/156652412800620039. PMID: 22292896; PMCID: PMC3349766.
43. Zhao P, Wei Y, Sun G, et al. Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necrosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):269. doi: 10.1186/s12974-022-02633-5. PMID: 36333786; PMCID: PMC9636801.
44. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by $\alpha 2$ -HS glycoprotein/Fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 13333-13341 doi: 10.1074/jbc.M210868200. Epub 2003 Jan 29.
45. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein $\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 112 (2003) 357-366 doi: 10.1172/JCI17202.
46. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, et al. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28514-20. doi: 10.1074/jbc.274.40.28514. PMID: 10497215.
47. Mattinzoli D, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. FGF23-regulated production of Fetuin-A (AHSG) in osteocytes. *Bone.* 2016;83:35-47. doi: 10.1016/j.bone.2015.10.008. Epub 2015 Oct 23. Erratum in: *Bone.* 2016;93:236. PMID: 26476373.
48. Coen G, Ballanti P, Silvestrini G, et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients. *Virchows Arch.* 2009;454(3):263-71. doi: 10.1007/s00428-008-0724-4. Epub 2009 Jan 17. PMID: 19151998.
49. Coen G, De Paolis P, Ballanti P, et al. Peripheral artery calcifications evaluated by histology correlate to those detected by CT: relationships with fetuin-A and FGF-23. *J Nephrol.* 2011;24(3):313-21. doi: 10.5301/JN.2010.5818. PMID: 20954136.
50. Tomita Y, Misaka T, Yoshihisa A, et al. Decreases in hepatokine Fetuin-A levels are associated with hepatic hypoperfusion and predict cardiac outcomes in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2022;111:1104-1112. doi: 10.1007/s00392-022-02023-0. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35438339.

VARIA

Wątrobowe perturbacje Ludwiga van Beethovena (1770–1827)

Hepatic perturbations of Ludwig van Beethoven (1770–1827)

Piotr Rzymski¹, Dorota Zarębska-Michaluk²¹ Zakład Medycyny Środowiskowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu² Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w KielcachADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Piotr Rzymski, prof. UMP, e-mail: rzymskipiotr@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Etiologia problemów zdrowotnych wybitnego niemieckiego kompozytora Ludwiga van Beethovena była przedmiotem wielu dociekań naukowych. Sekcja zwłok, przeprowadzona dzień po zgonie, wykazała m.in. atrofię, guzowatość i marskość wątroby. Proponowane hipotezy dotyczące przyczyn dysfunkcji wątroby Beethovena obejmowały m.in. zatrucie ołowiem, nadużywanie alkoholu i infekcję wirusową. Poligeniczna analiza ryzyka marskości wątroby, wykonana w oparciu o zsekwencjonowane DNA wyizolowane z zachowanych próbek włosów kompozytora, umiejscowiła go w 96. percentylu ryzyka. Wykazano również, iż Beethoven był homozygotą 148M-434E genu *PNPLA3* oraz złożoną heterozygotą C282Y/H63D genu *HFE*. Ponadto, analiza metagenomiczna potwierdziła obecność DNA subgenotypu D2 wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) we włosach kompozytora. Najprawdopodobniej uwarunkowania genetyczne, infekcja HBV, a także nadużywanie alkoholu działały synergicznie i były współodpowiedzialne za dysfunkcję wątroby Ludwiga van Beethovena.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu B, dziedziczna hemochromatoza, *PNPLA3*, sekwencjonowanie DNA, analiza genomowa

SUMMARY

The etiology of various health issues of Ludwig van Beethoven, an outstanding German composer, was the subject of various investigations. The autopsy carried out a day after death revealed, among other alterations, hepatic atrophy, nodules and cirrhosis. Several hypotheses have been proposed to explain Beethoven's liver disease, including lead poisoning, alcohol abuse, and viral hepatitis. Polygenic risk for liver cirrhosis, based on analysis of DNA sequenced from composer's hair samples, placed Beethoven within the 96th risk percentile. Moreover, homozygosity for a 148M-434E variant of the *PNPLA3* gene and compound heterozygosity in the *HFE* gene (C282Y/H63D) was demonstrated. In addition, the metagenomic analysis revealed the DNA of the hepatitis B virus in Beethoven's hair, indicating that at least for the last months of his life (and likely longer), he suffered from infection. It is likely that genetic predispositions, hepatitis B virus (HBV) infection, and excessive alcohol consumption interacted synergistically and were directly responsible for Ludwig van Beethoven's deteriorated liver health.

KEYWORDS: cirrhosis, hepatitis B, hereditary hemochromatosis, *PNPLA3*, DNA sequencing, genomic analysis

WPROWADZENIE

W historii muzyki Ludwig van Beethoven (1770–1827), uważany za jednego z najwybitniejszych kompozytorów (ryc. 1), jest centralną postacią okresu

przejściowego pomiędzy klasycyzmem a romantyzmem. Wraz z Josephem Haydnem i Wolfgangiem Amadeuszem Mozartem zaliczany jest do tzw. klasyków wiedeńskich. Jego dorobek obejmuje około 750 kompozycji, w tym symfonie, sonaty i koncerty for-



RYCINA 1. Portret Ludwiga van Beethovena z 1820 r. autorstwa Josepha Karla Stieler (Wikimedia Commons; przedrukowano z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beethoven.jpg>)

tepianowe, uwertury, kantaty, dzieła sakralne, pieśni, ponad 40 utworów kameralnych i operę „Fidelio” [1].

Jednak twórcze życie Beethovena przeplatało się z licznymi problemami zdrowotnymi, z którymi przyszło mu się mierzyć. Wywodził się z rodziny obciążonej problemem alkoholowym (uzależniony był ojciec Johann van Beethoven i, przypuszczalnie, babcia od strony ojca – Maria Josepha Poll). Sam zaczął nadużywać alkoholu prawdopodobnie już w wieku nastoletnim [2], spełniając współczesne kryteria zaburzenia używania alkoholu według klasyfikacji zaburzeń psychicznych opracowane przez American Psychiatric Association – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder v. 5 (DSM-5) [3]. W drugiej dekadzie życia Beethoven cierpiał na nawracające biegunki, w trzeciej – na silne bóle brzucha. Przynajmniej od 1796 roku, czyli od 26. roku życia, zaczynał stopniowo tracić słuch, skarżyć się na narastające szумы uszne i trudności ze słyszeniem wysokich tonów [4,5]. Problemy te nasilały się doprowadzając w wieku 44–45 lat do całkowitej głuchoty i konieczności porozumiewania się poprzez pisemne notatki. Latem 1821 roku wystąpił u niego pierwszy z dwóch udokumentowanych

epizodów żółtaczki [6]. W grudniu 1826 roku kompozytor chorował na zapalenie płuc. W tym samym okresie stwierdzono wystąpienie żółtaczki oraz obręzków kończyn dolnych, co potencjalnie wskazywało na niewydolność wątroby. Stan kliniczny kompozytora systematycznie się pogarszał, czemu towarzyszyła utrata masy ciała, wodobrzusze wymagające zabiegów paracentezy, narastające problemy z koncentracją, rozdrażnienie i stany depresyjne. Beethoven umarł w stanie nieprzytomności 26 marca 1827 roku. Podczas przeprowadzonej dzień później sekcji stwierdzono m.in. wodobrzusze, znaczne powiększenie śledziony i trzustki, martwicę brodawek nerkowych, atrofię i guzowatość wątroby oraz jej marskość [7,8].

Dokładne przyczyny problemów zdrowotnych Beethovena, również tych o charakterze gastroenterologicznym i hepatologicznym, są od lat przedmiotem różnych dociekań naukowych [9]. Niektórzy badacze proponują odrębne podłoże etiologiczne utraty słuchu (np. choroba kości Pageta, toczén układu rumieniowaty, otoskleroza, infekcja *Trepanoma pallidum*) i uszkodzenia wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby, choroba alkoholowa), a inni – powiązane (np.

zatrucie ołowiem, choroba zapalna jelit) [5,10-12]. Koncepcja przewlekłej ekspozycji na ołów zyskała na znaczeniu, gdy w tzw. loku Hillera, czyli puklu włosów, który pośmiertnie miał zostać ścięty przez Ferdinanda Hillera z głowy Beethovena, stwierdzono 100-krotnie podwyższoną zawartość tego pierwiastka [13]. Przewlekłe narażenie na ołów mogło wynikać z dodawania go do spożywanego wina (praktyka ta pozwalała tuszować niedoskonałości smakowe tanich odmian tego trunku, a Beethoven gustował w słabej jakości winach węgierskiego pochodzenia), bądź, jak sugerują niektórzy autorzy, było związane ze stosowaniem w XVIII i XIX w. farmaceutyków zawierających związki ołowiu [13]. Chroniczna ekspozycja na ten metal może prowadzić do uszkodzeń nerek i wątroby, które u Beethovena stwierdzono *post mortem* [14].

SEKWENCJONOWANIE DNA Z PRÓBEK WŁOSÓW LUDWIGA VAN BEETHOVENA

Rozwój technik sekwencjonowania DNA na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat znacząco zwiększył możliwości badania materiału genetycznego pozyskanego ze zdegradowanych, wielowiekowych próbek [15,16]. W rezultacie możliwe stało się sekwencjonowanie genomów wymarłych hominidów na podstawie DNA izolowanego z liczących kilkadziesiąt tysięcy lat fragmentów kości [17]. Z tego samego powodu możliwe stało się wykorzystanie tych technik do przeprowadzenia analizy genomowej Ludwiga van Beethovena w oparciu o DNA ekstrahowane z dostępnych próbek jego włosów [18]. Tego typu badania umożliwiają bowiem identyfikację wariantów genowych, które są uznanymi molekularnymi markerami ryzyka wybranych chorób, również tych o charakterze hepatologicznym [19].

W 2023 roku opublikowano wyniki analizy sekwencjonowania DNA z próbek włosów pochodzących z ośmiu loków, które przypisywano Ludwigowi van Beethovenowi. Wszystkie wykorzystywane w tym celu loki charakteryzują się niezależnym pochodzeniem, a ich nazwy pochodzą od nazwisk pierwszych zamierzonych odbiorców lub długoterminowych właścicieli. Badaniu poddano lok

- 1) Müllera (ścięty w okresie 1815–1820),
- 2) Bermanna (ok. 1821 r.),
- 3) Halma-Thayera (25 kwietnia 1826 r.),
- 4) Moschelesa (24 marca 1827 r.),
- 5) Cramolini-Browna (27 marca 1827 r.),
- 6) Stumpffa (26–28 marca 1827 r.),

7) Hillera (27 marca 1827 r.) i

8) Kesslera (13–23 października 1863 r. lub 22 czerwca 1888 r.).

Analiza genomowa wykazała, że pięć loków (Müllera, Bermanna, Halma-Thayera, Moschelesa i Stumpffa) pochodziła od tego samego mężczyzny, wywodzącego się z populacji zamieszkującej region obecnej Nadrenii Północnej-Westfalii, co pozostaje w zgodzie z niemieckim pochodzeniem Beethovena (urodzonym w Bonn) [20]. W związku z dobrze udokumentowanym pochodzeniem tych loków, uznane zostały za autentyczne. Wykluczono natomiast autentyczność loku Hillera, najbardziej znanej próbki włosów mającej pochodzić od kompozytora, gdyż zgodnie z analizą DNA pochodził on od kobiety o bliskim pokrewieństwie do współczesnych populacji północnoafrykańskich, bliskowschodnich i żydowskich [18]. W związku z tym uzyskane wcześniej wyniki analizy chemicznej, wskazujące na istotnie podwyższone stężenia ołowiu w tej próbce włosów, nie mogą być już wykorzystywane do wspierania hipotezy o przewlekłym zatruciu Beethovena związkami tego metalu [13,21]. Nieautentyczny okazał się również lok Cramolini-Browna. Z kolei lok Kesslera charakteryzował się zbyt dużym stopniem degradacji DNA, by możliwe było przeprowadzenie kariotypowania chromosomów płciowych, odtworzenie genealogii genetycznej czy określenie haplogrupy mitochondrialnego DNA. W związku z tym autentyczności tej próbki nie można było poddać weryfikacji [18].

Uwiarygodnione próbki włosów Beethovena poddano dalszej analizie mającej m.in. na celu ocenę genetycznego obciążenia marskością wątroby. Ponadto, w oparciu o metagenomową analizę MALT [22], podjęto próbę identyfikacji DNA wirusa zapalenia wątroby typu B z uwagi na 1) dowody, iż włos może być rezerwuarem HBV DNA, zarówno w przebiegu infekcji ostrej, jak i przewlekłej [23,24], oraz 2) podejrzenie wirusowego zapalenia wątroby jako czynnika sprawczego marskości wątroby stwierdzonej podczas autopsji zwłok Beethovena [25].

GENETYCZNE RYZYKO MARSKOŚCI WĄTROBY

Poszczególne choroby różnią się pod względem przyczynowości genetycznej oraz liczby genów kształtujących ryzyko ich wystąpienia. W przypadku chorób monogenowych, dokładne rozpoznanie można ustalić na podstawie identyfikacji specyficznych mutacji. W chorobach wieloczynnikowych wiele genów bierze



udział w interakcji z czynnikami niegenetycznymi, a jednocześnie, na ogół, rola wszystkich zaangażowanych genów i ich wariantów nie jest w pełni poznana.

Analiza zsekwencjonowanego genomu Ludwiga van Beethovena wykluczyła monogenowe uwarunkowania leżące u podłoża marskości wątroby związane z chorobą Wilsona, mukowiscydozą i niedoborem $\alpha 1$ -antytrypsyny. Stwierdzono natomiast, że Beethoven jest złożoną heterozygotą względem dwóch wariantów genu *HFE* powiązanych z dziedziczną hemochromatozą [18]. Znaczenie tego odkrycia opisano w osobnym podrozdziale niniejszego artykułu. Ponadto przeprowadzono poligeniczną analizę ryzyka marskości wątroby, zgodnie z którą Beethoven znajdował się w 96. percentylu (iloraz szans [odds ratio – OR] = 3,2), co jednoznacznie wskazuje na istotne genetyczne obciążenie. Najważniejszym niezależnym genetycznym czynnikiem ryzyka marskości wątroby, jaki stwierdzono w genomie Beethovena, był polimorfizm genu *PNPLA3*, który opisano w kolejnym podrozdziale artykułu.

POLIMORFIZM GENU *PNPLA3*

Zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 22 gen patatynopodobnej domeny fosfolipazy 3 (*PNPLA3*) koduje białko adiponutryny o długości 481 aminokwasów, które wykazuje aktywność lipazy wobec triglicerydów i estrów retinyli, przede wszystkim w adipocytach i hepatocytach. Ekspresja *PNPLA3* ulega zwiększeniu po spożyciu posiłku, natomiast na czczo pozostaje niska, co sugeruje, że adiponutryna jest zaangażowana w przemianach i magazynowaniu tłuszczów dostarczanych wraz z dietą [26–28]. Wiadomo, iż polimorfizm pojedynczego nukleotydu *PNPLA3* odgrywa istotną rolę w kształtowaniu ryzyka zapalenia, włóknienia i marskości wątroby, a także w rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [29,30]. Jednym z najlepiej udokumentowanych jest polimorfizm rs738409 (C > G; wariant I148M), będący najsilniejszym genetycznym predyktorem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [31,32]. Jego występowanie zwiększa ryzyko marskości wątroby względem genotypu CC zarówno w układzie heterozygotycznym (GC; OR = 1,7), jak i homozygotycznym (GG; OR = 3,4) [33].

Analiza genomowa Ludwiga van Beethovena wykazała obecność polimorfizmu rs738409 na obu kopiach *PNPLA3* [18]. Ponadto w żadnej z nich nie stwierdzo-

no polimorfizmu rs2294918 (G > A; wariant E434K), którego obecność zmniejsza szkodliwy wpływ wariantu I148M na predyspozycje do stłuszczenia i uszkodzenia wątroby [34]. Analiza danych molekularnych i klinicznych zgromadzonych przez UK Biobank wykazała, iż u 31% mężczyzn nadużywających alkoholu i posiadających taki sam jak Beethoven, homozygotyczny układ *PNPLA3* (148M-434E), rozwija się choroba wątroby, a u 21% występuje jej marskość [18]

POLIMORFIZM GENU *HFE*

Dziedziczna hemochromatoza (*hereditary hemochromatosis* – HH) to autosomalnie recesywna choroba metaboliczna polegająca na nadmiernym wchłanianiu żelaza z układu pokarmowego, co w konsekwencji prowadzi do narastającego przeładowania organizmu tym pierwiastkiem. Gromadzi się on w różnych organach, doprowadzając do ich uszkodzenia. Występowanie HH jest powiązane z podwyższonym ryzykiem marskości wątroby [35–37]. Gen hemochromatozy *HFE*, którego warianty powiązano z występowaniem HH, znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 6 [38].

Wyniki analizy genomowej Beethovena wskazują, iż był on złożoną heterozygotą względem dwóch wariantów powiązanych przyczynowo z hemochromatozą – posiadał polimorfizm rs1799945 (wariant H63D) oraz rs1800562 (wariant C282Y) genu *HFE* [18]. Niemniej z uwagi na niską penetrację diplotypu *HFE* nie można odgórnie zakładać, iż cierpiał na istotną klinicznie postać HH [39–41]. Z drugiej strony, wiadomo, że nadmierna konsumpcja alkoholu jest jednym z czynników wyzwalających rozwój choroby u złożonych heterozygot [39]. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej HH sugeruje również potwierdzona podczas sekcji Beethovena niebiesko-zielona pigmentacja tkanki wątrobowej, arteropatia naczyń wątrobowych oraz ciemna pigmentacja śledziony [42]. Ponadto udokumentowane, nawracające bóle brzucha, o niejasnej etiologii, na które skarżył się Beethoven począwszy od lat nastoletnich, również wydają się zgodne z obrazem klinicznym HH, gdyż obserwuje się je u znacznego odsetka osób (30–40%) cierpiących na tę chorobę [42,43].

Analiza danych zgromadzonych w bazie UK Biobank wskazuje, iż choroba wątroby u nadużywających alkoholu mężczyzn z układem polimorficznym *HFE*, jaki posiadał Beethoven, rozwija się u 24%, a marskość wątroby – u 14% [18]. Nie można wykluczyć potęgu-

jącego wpływu współwystępowania diplotypu *HFE*, homozygotyczności I148M w *PNPLA3* i nadmiernego spożywania alkoholu. Dokładana analiza wpływu nie była możliwa z uwagi na zbyt małą liczbę danych w bazie UK Biobank ($n = 4$), które pasowałyby do takiego układu obciążeń [23,24].

ZAPALENIE WĄTROBY TYPU B

Wirusowe zapalenie wątroby wielokrotnie uznawano za potencjalnie możliwą przyczynę uszkodzenia i marskości wątroby Ludwiga van Beethovena [44-46]. Dotychczas nie było natomiast możliwości zwerifikowania tej hipotezy. Od pewnego czasu wiadomo jednak, że włosy mogą stanowić rezerwuuar DNA HBV – zarówno w przebiegu ostrej, jak i przewlekłej fazy infekcji [18]. W związku z tym możliwe stało się pośmiertne diagnozowanie infekcji HBV w oparciu o próbki włosów zmarłych ludzi. DNA HBV z powodzeniem identyfikowano we włosach pochodzących z czasów średniowiecza czy neolitu [47].

Analiza sekwencjonowania metagenomicznego przeprowadzona techniką MALT wykazała obecność HBV DNA w jednej z czterech badanych próbek włosów Beethovena – loku Stumpffa [45-47]. Analiza filogenetyczna umiejscowiła zrekonstruowaną sekwencję w subgenotypie D2 wirusa [48], który przynajmniej od czasów średniowiecza jest rozpowszechniony na terenie Europy [48-50]. DNA HBV było niewykrywalne w lokach, których pochodzenie datowane jest na lata 1815–1820 (lok Müllera), rok 1821 (lok Bermanna) oraz 1826 (lok Halma-Thayera). Wiedząc, że na lok Stumpffa składają się dystalne końce włosów o średniej długości 49 mm, jednocześnie zakładając oszacowaną długość włosów Beethovena w momencie śmierci na co najmniej 102 mm i przyjmując średnie tempo wzrostu włosów mężczyzn europejskiego pochodzenia na $0,368 \pm 0,058$ mm dziennie [51], najbardziej prawdopodobny okres pochodzenia, jaki reprezentują włosy HBV-dodatnie przypada pomiędzy czerwcem a listopadem 1826 roku. Wyklucza to zatem możliwość transmisji HBV w trakcie zabiegów paracentezy jamy brzusznej wykonywanych 20 grudnia 1826 roku oraz 8 stycznia i 2 lutego 1827 roku, zwłaszcza jeżeli weźmie się pod uwagę okres inkubacji HBV wynoszący 60–150 dni [52].

Brak wykrycia DNA HBV we włosach pozyskanych we wcześniejszych okresach życia Beethovena nie wyklucza natomiast możliwości występowania

infekcji. Możliwe są bowiem dynamiczne fluktuacje wirerii w przebiegu przewlekłego zakażenia HBV [53]. Uwagę zwraca fakt, iż pierwszy udokumentowany epizod żółtaczki wystąpił u Beethovena latem 1821 roku (w wieku 50 lat), około 5 i pół roku przed śmiercią. Nie można wykluczyć, iż był on związany z fazą klirensu immunologicznego HBV lub fazą reaktywacji (jeżeli do zakażenia doszło znacznie wcześniej), po której infekcja przeszła w fazę integracji wirusa z genomem, by w ostatnim okresie życia Beethovena powrócić do fazy aktywnej replikacji HBV z powodu obecności episomalnego cccDNA HBV [54]. Ponadto z listu, który kompozytor napisał 29 czerwca 1801 roku (w wieku 30 lat) do dr Franza Wegelera, wynika, że już wtedy – w okresie, w którym zmagał się także z niedosłuchem – skarżył się na częste biegunki i napadowe bóle brzucha [55]. Według niektórych źródeł objawy te towarzyszyły Beethovenowi przynajmniej od 22. roku życia. Niektórzy autorzy proponowali, iż objawy gastroenterologiczne, jak i narastające problemy ze słuchem, a wreszcie rozwijająca się dysfunkcja wątroby były rezultatem choroby zapalnej jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD) [10,56,57]. Jednak poligeniczna ocena ryzyka IBD umiejscawia Beethovena w 9. percentylu ryzyka, wskazując na istnienie genetycznych czynników ochronnych ($OR = 0,39$) [56-59]. Z kolei bóle brzucha, rzadziej biegunka, mogą występować w przebiegu zakażenia HBV [58]. Co ciekawe, w literaturze istnieją doniesienia o narastającym niedosłuchu, a także utracie słuchu w powiązaniu z infekcją HBV [59-62], aczkolwiek analiza przeprowadzona w Korei Południowej w grupie 8702 kobiet i 6583 mężczyzn wykazała mniejszą częstość problemów ze słuchem wśród osób charakteryzujących się obecnością antygenu powierzchniowego HBV w porównaniu z osobami bez jego ekspresji [63]. Niemniej jednak przeprowadzona w 2023 roku analiza dostępnych dowodów, wykazała, iż przewlekła infekcja HBV mogła być prawdopodobną przyczyną utraty słuchu Beethovena [64].

PODSUMOWANIE

Analiza sekwencjonowania DNA uzyskanego z włosów Ludwiga van Beethovena wyraźnie wskazuje na istotne obciążenia genetyczne dysfunkcją i marskością wątroby. Udowodniona infekcja HBV, udokumentowana nadmierna konsumpcja alkoholu i przypuszczalne stosowanie leków zawierających ołów mogły

odgrywać rolę czynników zwiększających to obciążenie. Wykorzystanie nowoczesnych metod molekularnych i bioinformatycznych do analizy DNA pochodzącego z próbek biologicznych pozyskanych od postaci historycznych ilustruje wysoką przydatność danych genomowych jako nowego źródła informacji biograficznej, jak i diagnostycznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

- Bonn, B.-H.; Archiv-Beethoven-Haus Bonn Archiv – Beethoven-Haus Bonn Available online: <https://www.beethoven.de/en/archive/list/5110862327054336/Werke> (accessed on 4 April 2023).
- Kauffman-Ortega, E.; Valdovinos-Díaz, M.A. In Memoriam Ludwig van Beethoven. Clinical History and Possible Diagnoses of the Genius of Musical Composition in Silence. *Rev. Gastroenterol. Méx. (Engl. Ed.)* 2020, 85, 375–378.
- Erfurth, A. Ludwig van Beethoven-a Psychiatric Perspective. *Wien. Med. Wochenschr.* 2021, 171, 381–390.
- Wolf, P. Creativity and Chronic Disease. Ludwig van Beethoven (1770–1827). *West. J. Med.* 2001, 175, 298.
- Thomas, J.P.; Dazert, S.; Prescher, A.; Voelter, C. Aetiology of Ludwig van Beethoven's Hearing Impairment: Hypotheses over the Past 100 Years - A Systematic Review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021, 278, 2703–2712.
- Chapter 34. The Year 1821. Attacks of Rheumatism and Jaundice —The Pianoforte Sonatas Op. no and Op. in. In Thayer's Life of Beethoven, Part II; Princeton University Press, 1967; pp. 773–782 ISBN 9781400843404.
- Schwarz, A. Beethoven's Renal Disease Based on His Autopsy: A Case of Papillary Necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1993, 21, 643–652.
- Oiseth, S.J. Beethoven's Autopsy Revisited: A Pathologist Sounds a Final Note. *J. Med. Biogr.* 2017, 25, 139–147.
- Meredith, W. Diagnostic Challenges, Best Sources, and Future Paths for Diagnoses of Beethoven's Physical and Mental Illnesses. *Wien. Med. Wochenschr.* 2021, 171, 351–355.
- Allen, P.W. Beethoven's Triad: Diarrhoea, Deafness and Cirrhosis. A Plausible Solution to the 195-Year-Old Controversy. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022, 58, 151904.
- Stevens, M.H.; Jacobsen, T.; Crofts, A.K. Lead and the Deafness of Ludwig van Beethoven. *Laryngoscope* 2013, 123, 2854–2858.
- Mai, F.M.M. Beethoven's Terminal Illness and Death. *J.R. Coll. Physicians Edinb.* 2006, 36, 258–263.
- Reiter, C.; Prohaska, T. Beethoven's Death-the Result of Medical Malpractice? *Wien. Med. Wochenschr.* 2021, 171, 356–362.
- Nakhaee, S.; Amirabadzadeh, A.; Brent, J.; Mehrpour, O. Impact of Chronic Lead Exposure on Liver and Kidney Function and Haematologic Parameters. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019, 124, 621–628.
- de Filippo, C.; Meyer, M.; Prüfer, K. Quantifying and Reducing Spurious Alignments for the Analysis of Ultra-Short Ancient DNA Sequences. *BMC Biol.* 2018, 16, 121.
- Gansauge, M.-T.; Gerber, T.; Glocke, I.; Korlevic, P.; Lippik, L.; Nagel, S.; Riehl, L.M.; Schmidt, A.; Meyer, M. Single-Stranded DNA Library Preparation from Highly Degraded DNA Using T4 DNA Ligase. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45, e79.
- Dabney, J.; Knapp, M.; Glocke, I.; Gansauge, M.-T.; Weihmann, A.; Nickel, B.; Valdiosera, C.; García, N.; Pääbo, S.; Arsuaga, J.-L.; et al. Complete Mitochondrial Genome Sequence of a Middle Pleistocene Cave Bear Reconstructed from Ultrashort DNA Fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013, 110, 15758–15763.
- Begg, T.J.A.; Schmidt, A.; Kocher, A.; Larmuseau, M.H.D.; Runfeldt, G.; Maier, P.A.; Wilson, J.D.; Barquera, R.; Maj, C.; Szolek, A.; et al. Genomic Analyses of Hair from Ludwig van Beethoven. *Curr. Biol.* 2023, 0, doi:10.1016/j.cub.2023.02.041.
- Schwantes-An, T.-H.; Darlay, R.; Mathurin, P.; Masson, S.; Liangpunsakul, S.; Mueller, S.; Aithal, G.P.; Eyer, F.; Gleeson, D.; Thompson, A.; et al. Genome-Wide Association Study and Meta-Analysis on Alcohol-Associated Liver Cirrhosis Identifies Genetic Risk Factors. *Hepatology* 2021, 73, 1920–1931.
- Schmidt-Görg, J. Beethoven: Die Geschichte Seiner Familie; Beethovenhaus, 1964;
- Reiter, C. The Causes of Beethoven's Death and His Locks of Hair: A Forensic-Toxicological Investigation. *The Beethoven Journal* 2007, 22, 2–5.
- Spyrou, M.A.; Bos, K.I.; Herbig, A.; Krause, J. Ancient Pathogen Genomics as an Emerging Tool for Infectious Disease Research. *Nat. Rev. Genet.* 2019, 20, 323–340.
- Komatsu, H.; Inui, A.; ODMAA, E.; Ito, Y.; Hoshino, H.; Umetsu, S.; Tsunoda, T.; Fujisawa, T. Signature of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Nails and Hair. *BMC Infect. Dis.* 2022, 22, 431.
- Harada, T.; Komatsu, H.; Inui, A.; Tsunoda, T.; Hashimoto, T.; Fujisawa, T. Hepatitis B Virus DNA in the Fingernails and Hair of Children with Acute Hepatitis B. *J. Infect. Chemother.* 2022, 28, 82–86.
- Larkin, E. Beethoven's Illness-a Likely Diagnosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1971, 64, 493–496.
- Baulande, S.; Lasnier, F.; Lucas, M.; Pairault, J. Adiponutrin, a Transmembrane Protein Corresponding to a Novel Dietary- and Obesity-Linked MRNA Specifically Expressed in the Adipose Lineage. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 33336–33344.
- Pingitore, P.; Romeo, S. The Role of PNPLA3 in Health and Disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2019, 1864, 900–906.
- Huang, Y.; He, S.; Li, J.Z.; Seo, Y.-K.; Osborne, T.F.; Cohen, J.C.; Hobbs, H.H. A Feed-Forward Loop Amplifies Nutritional Regulation of PNPLA3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 107, 7892–7897.
- Wawrzynowicz-Syczewska, M.; Waszczyk, A.; Bander, D.; Miętkiewski, J.; Urbańska, A.; Scheibe, K. PNPLA3 Gene Polymorphism and Severity of Liver Steatosis and Fibrosis. *Arch. Med. Sci. - Civiliz. Dis.* 2021, 6, 31–35.
- Gong, D.; Li, S.; Yu, Z.; Wang, K.; Qiao, X.; Wu, C. Contribution of PNPLA3 Gene Polymorphisms to Hepatocellular Carcinoma Susceptibility in the Chinese Han Population. *BMC Med. Genomics* 2022, 15, 248.
- Kawaguchi, T.; Sumida, Y.; Umemura, A.; Matsuo, K.; Takahashi, M.; Takamura, T.; Yasui, K.; Saibara, T.; Hashimoto, E.; Kawanaka, M.; et al. Genetic Polymorphisms of the Human PNPLA3 Gene Are Strongly Associated with Seve-

- rity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese. *PLoS One* 2012, 7, e38322.
32. Idilman, R.; Karatayli, S.C.; Kabacam, G.; Savas, B.; Elhan, A.H.; Bozdayi, A.M. The Role of PNPLA3 (Rs738409) C>g Variant on Histological Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. Forum 2020, 1, 82–87.
33. Shen, J.-H.; Li, Y.-L.; Li, D.; Wang, N.-N.; Jing, L.; Huang, Y.-H. The Rs738409 (I148M) Variant of the PNPLA3 Gene and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *J. Lipid Res.* 2015, 56, 167–175.
34. Donati, B.; Motta, B.M.; Pingitore, P.; Meroni, M.; Pietrelli, A.; Alisi, A.; Petta, S.; Xing, C.; Dongiovanni, P.; del Menico, B.; et al. The Rs2294918 E434K Variant Modulates Patatin-like Phospholipase Domain-Containing 3 Expression and Liver Damage. *Hepatology* 2016, 63, 787–798.
35. Adams, P.C.; Speechley, M.; Kertesz, A.E. Long-Term Survival Analysis in Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991, 101, 368–372.
36. Niederau, C.; Fischer, R.; Pürschel, A.; Stremmel, W.; Häusinger, D.; Strohmeyer, G. Long-Term Survival in Patients with Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996, 110, 1107–1119.
37. Sánchez-Luna, S.A.; Brown, K.E. Clinical Burden of Liver Disease from Hemochromatosis at an Academic Medical Center. *Hepatology*. Commun. 2017, 1, 453–459.
38. Parkkila, S.; Waheed, A.; Britton, R.S.; Feder, J.N.; Tsuchihashi, Z.; Schatzman, R.C.; Bacon, B.R.; Sly, W.S. Immunohistochemistry of HLA-H, the Protein Defective in Patients with Hereditary Hemochromatosis, Reveals Unique Pattern of Expression in Gastrointestinal Tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997, 94, 2534–2539.
39. Walsh, A.; Dixon, J.L.; Ramm, G.A.; Hewett, D.G.; Lincoln, D.J.; Anderson, G.J.; Subramaniam, V.N.; Dodemaide, J.; Cavanaugh, J.A.; Bassett, M.L.; et al. The Clinical Relevance of Compound Heterozygosity for the C282Y and H63D Substitutions in Hemochromatosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 4, 1403–1410.
40. Ellervik, C.; Birgens, H.; Tybjaerg-Hansen, A.; Nordestgaard, B.G. Hemochromatosis Genotypes and Risk of 31 Disease Endpoints: Meta-Analyses Including 66,000 Cases and 226,000 Controls. *Hepatology* 2007, 46, 1071–1080.
41. Gurrin, L.C.; Bertalli, N.A.; Dalton, G.W.; Osborne, N.J.; Constantine, C.C.; McLaren, C.E.; English, D.R.; Gertig, D.M.; Delatycki, M.B.; Nicoll, A.J.; et al. HFE C282Y/H63D Compound Heterozygotes Are at Low Risk of Hemochromatosis-Related Morbidity. *Hepatology* 2009, 50, 94–101.
42. Davies, P.J. Was Beethoven's Cirrhosis Due to Hemochromatosis? *Ren. Fail.* 1995, 17, 77–86.
43. Barton, J.C.; Barton, J.C.; Patel, N.; McLaren, G.D. Abdominal Pain and Cirrhosis at Diagnosis of Hemochromatosis: Analysis of 219 Referred Probands with HFE p.C282Y Homozygosity and a Literature Review. *PLoS One* 2021, 16, e0261690.
44. Ober, W.B. Beethoven: A Medical View. *Practitioner* 1970, 205, 819–824.
45. Keynes, M. The Personality, Deafness, and Bad Health of Ludwig van Beethoven. *J. Med. Biogr.* 2002, 10, 46–57.
46. Cooper, M. Beethoven; Oxford University Press: London, England, 1985; ISBN 9780193153219.
47. Krause-Kyora, B.; Susat, J.; Key, F.M.; Kühnert, D.; Bosse, E.; Immel, A.; Rinne, C.; Kornell, S.-C.; Yepes, D.; Franzenburg, S.; et al. Neolithic and Medieval Virus Genomes Reveal Complex Evolution of Hepatitis B. *Elife* 2018, 7, e36666.
48. Kocher, A.; Papac, L.; Barquera, R.; Key, F.M.; Spyrou, M.A.; Hübner, R.; Rohrlach, A.B.; Aron, F.; Stahl, R.; Wissgott, A.; et al. Ten Millennia of Hepatitis B Virus Evolution. *Science* 2021, 374, 182–188.
49. Zehender, G.; Ebranati, E.; Gabanelli, E.; Shkjezi, R.; Lai, A.; Sorrentino, C.; Lo Presti, A.; Basho, M.; Bruno, R.; Tanzi, E.; et al. Spatial and Temporal Dynamics of Hepatitis B Virus D Genotype in Europe and the Mediterranean Basin. *PLoS One* 2012, 7, e37198.
50. Yousif, M.; Kramvis, A. Genotype D of Hepatitis B Virus and Its Subgenotypes: An Update. *Hepatology*. Res. 2013, 43, 355–364.
51. Loussouarn, G.; El Rawadi, C.; Genain, G. Diversity of Hair Growth Profiles. *Int. J. Dermatol.* 2005, 44 Suppl 1, 6–9.
52. Guvenir, M.; Arikian, A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol. J. Microbiol.* 2020, 69, 391–399.
53. Raven, S.F.H.; de Heus, B.; Wong, A.; Zaaier, H.L.; van Steenberg, J.E. Fluctuation of Viremia in Hepatitis B Virus-Infected Healthcare Workers Performing Exposure-Prone Procedures in the Netherlands. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016, 37, 655–660.
54. Castaneda, D.; Gonzalez, A.J.; Alomari, M.; Tandon, K.; Zervos, X.B. From Hepatitis A to E: A Critical Review of Viral Hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2021, 27, 1691–1715.
55. Anderson, E. The Letters of Beethoven; Macmillan: London, England, 1961;
56. Kubba, A.K.; Young, M. Ludwig van Beethoven: A Medical Biography. *Lancet* 1996, 347, 167–170.
57. Karmody, C.S.; Bachor, E.S. The Deafness of Ludwig van Beethoven: An Immunopathy. *Otol. Neurotol.* 2005, 26, 809–814.
58. Smalls, D.J.; Kiger, R.E.; Norris, L.B.; Bennett, C.L.; Love, B.L. Hepatitis B Virus Reactivation: Risk Factors and Current Management Strategies. *Pharmacotherapy* 2019, 39, 1190–1203.
59. Mondal, K.; Saha, P. Study of Prevalence and Pattern of Hearing Loss in Patients of Hepatitis b. *Int. J. Med. Biomed. Stud.* 2019, 3, 190–195.
60. Nasab, M.S.; Fathololoomi M.R.; Alizamir A. Association between Hepatitis B and Hearing Status. *Oman Med. J.* 2012, 27, 418–420.
61. Gholami Parizad, E.; Gerami Matin, H.; Gholami Parizad, E.; Khosravi, A. The Prevalence of Hearing Loss in Patients with Hepatitis B Infection Compared with Healthy Volunteers. *Iran. J. Otorhinolaryngol.* 2017, 29, 127–132.
62. Chen, H.-C.; Chung, C.-H.; Wang, C.-H.; Lin, J.-C.; Chang, W.-K.; Lin, F.-H.; Tsao, C.-H.; Wu, Y.-F.; Chien, W.-C. Increased Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss in Patients with Hepatitis Virus Infection. *PLoS One* 2017, 12, e0175266.
63. Azizul Islam, S.; Chung, J.W.; Lee, Y.-S.; Cho, H.; Moon, S.-S. Negative Association of Hepatitis B Virus with Hearing Impairment. *Am. J. Audiol.* 2018, 27, 324–332.
64. Rzymiski, P.; Zarębska-Michaluk, D.; Flisiak, R. Could Chronic HBV Infection Explain Beethoven's Hearing Loss? Implications for Patients Currently Living with Hepatitis B. *J. Infect.* 2023, doi: 10.1016/j.jinf.2023.06.006.

