



# Przypadek 39-2010: 19-letnia kobieta z nudnościami, żółtaczką i świądem

Lawrence S. Friedman, MD<sup>1</sup>

Michael S. Gee, MD, PhD<sup>2</sup>

Joseph Misdrayi, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, Massachusetts General Hospital; Department of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Tufts University School of Medicine – wszystkie placówki w Bostonie; Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts, USA

<sup>2</sup> Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston; Department of Radiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

<sup>3</sup> Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston; Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Case 39-2010: A 19-Year-Old Woman with Nausea, Jaundice, and Pruritus

N Engl J Med 2010;363:2548-57

Tłum. lek. Paweł Lesiak

## Opis przypadku

*Dr Kerry L. Massman* (lekarz prowadzący): 19-letnia kobieta została przewieziona do tutejszego szpitala z powodu nudności, żółtaczki i świądu.

Pacjentka czuła się dobrze, jednak około 2,5 tygodnia temu wystąpiły u niej wymioty, osłabienie i objawy zakażenia górnych dróg oddechowych. Dolegliwości ustąpiły po 3 dniach. Przed około tygodniem zaczęła odczuwać świąd i oddawać ciemny moc. Zauważyła też, że jej skóra stała się ciemniejsza, co przypisała ekspozycji na światło słoneczne. Trzy dni później z powodu bólu głowy przyjęła trzy dawki preparatu złożonego zawierającego oksykodon i paracetamol, który otrzymała od znajomej, a także pseudoefedrynę oraz tabletki preparatu zawierającego paracetamol, kwas acetylosalicylowy i kofeinę.

Trzy dni przed przyjęciem do szpitala matka pacjentki przewiozła ją na oddział ratunkowy innego szpitala, ponieważ przebarwienie skóry i gałek ocznych nasiliło się. Chora skarżyła się na ogólne osłabienie, brak apetytu i spadek masy ciała o około 3 kg w ciągu ostatniego miesiąca. Nie miała biegunki ani bólów brzucha.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od normy w zakresie parametrów życiowych, poza zażółceniem gałek ocznych i powłok skórnych nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości. Wyniki morfologii wraz ze wzorem odsetkowym leukocytów oraz parametry funkcji nerek były prawidłowe, podobnie jak stężenie elektrolitów, glukozy, wapnia, albumin oraz aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy. Stężenie białka całkowitego wynosiło 8,2 g/dl (norma: 6,0-8,0). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 1. Pacjentce zalecono unikanie spożywania alkoholu oraz leków dostępnych bez recepty, następnie została ona wypisana do domu z zaleceniem odbycia wizyty kontrolnej w poradni 2 dni później.

Następnego dnia u pacjentki wystąpił epizod bólu brzucha. W dniu wspomnianej wizyty kontrolnej pacjentka skarżyła się na nasilony świąd i nudności. Wynik badania w kierunku ostre-

go zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV – *Epstein-Barr virus*) był ujemny. Wyniki morfologii wraz ze wzorem odsetkowym leukocytów, a także aktywność amylazy, lipazy, stężenie białka całkowitego i mocznika w surowicy pozostawały w normie. Wyniki pozostałych badań zamieszczono w tabeli 1. Mocz był mętny, o barwie pomarańczowej, pH 6,0 i ciężarze właściwym 1,020, z obecnością bilirubiny (+++), krwi (++) i białka (+). Ponadto w badaniu ogólnym moczu wykryto ciała azotowe, liczne komórki nabłonkowe, leukocyty w liczbie 5-10 wpw. oraz erythrocyty w liczbie 2-5 wpw. i nieliczne bakterie. Urobilinogen w moczu był w normie. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło kamień pęcherzyka żółciowego, pogrubiałą ścianę pęcherzyka żółciowego oraz prawidłową morfologię wątroby i przewodu żółciowego wspólnego. Pobrano próbkę moczu na posiew. Pacjentkę skierowano do tutejszego szpitala, gdzie pojawiła się krótko po północy i została przyjęta.

Trzy miesiące wcześniej pacjentka urodziła drogą naturalną zdrowe dziecko. Ciąża przebiegała bez powikłań, a czas jej trwania był prawidłowy. Kobieta karmiła piersią przez 2 miesiące. Wykonane przed porodem badania serologiczne wykluczyły obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – *hepatitis B virus*) i C (HCV – *hepatitis C virus*) oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV – *human immunodeficiency virus*); pacjentka nie została również poinformowana o żadnych nieprawidłowych wynikach prób czynnościowych wątroby w trakcie ciąży. Miewała migrenowe bóle głowy, z powodu których doraźnie przyjmowała pseudoefedrynę oraz preparat złożony zawierający paracetamol, kwas acetylosalicylowy i kofeinę. Z powodu nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego metodą Papanicolaou rozmazu z szyjki macicy zaplanowano u niej kolposkopię. Przed 18 miesiącami pacjentka miała wykonany piercing w renomowanym salonie. Nigdy dotąd nie otrzymywała preparatów krwopochodnych. W ostatnim czasie nie podróżowała poza granice regionu, w którym mieszkała (Nowa Anglia). Nie przyjmowała żadnych leków poza wyżej wspomnianymi ani żadnych

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych\*

Parametr	Zakres normy, dorośli**	3 dni przed hospitalizacją, w innym szpitalu	1 dzień przed hospitalizacją, w innym szpitalu	W dniu przyjęcia do szpitala
APTT	21,0-33,0		29 (norma: 24,0-31,6)	27,0
Czas protrombinowy	10,8-13,4		12,6 (norma 8,9-10,6)	14,5
Bilirubina (mg/dl)				
Całkowita	0,0-1,0	11,6	15,6	16,8
Bezpośrednia	0,0-0,4			12,0
AspAT (j./l)	9-32	869	829	1035
AIAT (j./l)	7-30	908	931	1176
Salicylany (mg/dl)			7 (norma 10-25)	
Przeciwciała anty-HBs				wynik niejednoznaczny
Antygen HBs	nieobecny			nieobecny
Przeciwciała przeciwwądrowe	ujemna reakcja przy rozcieńczeniu 1:40 i 1:160			reakcja dodatnia przy rozcieńczeniu 1:40, ujemna przy 1:80 i 1:160, plamisty typ świecenia
Przeciwciała przeciwmitchondrialne	ujemna reakcja przy rozcieńczeniu 1:20			ujemna reakcja przy rozcieńczeniu 1:20
Przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim	ujemna reakcja przy rozcieńczeniu 1:20			dodatnia reakcja przy rozcieńczeniu 1:80
Przeciwciała przeciw mikrosomom wątroby i nerki (j)	<20,1			<20,1

\*Aby przeliczyć wartości stężeń bilirubiny na  $\mu\text{mol/l}$ , należy pomnożyć wynik w mg/dl przez 17,1. Aby przeliczyć wartości stężeń salicylanów na mmol/l, należy pomnożyć wynik w mg/dl przez 0,07240.

\*\*Zakres normy zależy od wielu czynników, takich jak populacja, z której wywodzi się pacjent, czy stosowana w danym laboratorium metoda. Normy stosowane w Massachusetts General Hospital odnoszą się do osób dorosłych z wyłączeniem kobiet w ciąży i osób cierpiących na schorzenia mogące wpłynąć na wynik danego badania. Dlatego nie można odnosić ich do wszystkich pacjentów.

<AIAT (alanin aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; APTT (activated partial thromboplastin time) – czas kaolinowo-kefalinowy; AspAT (aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa

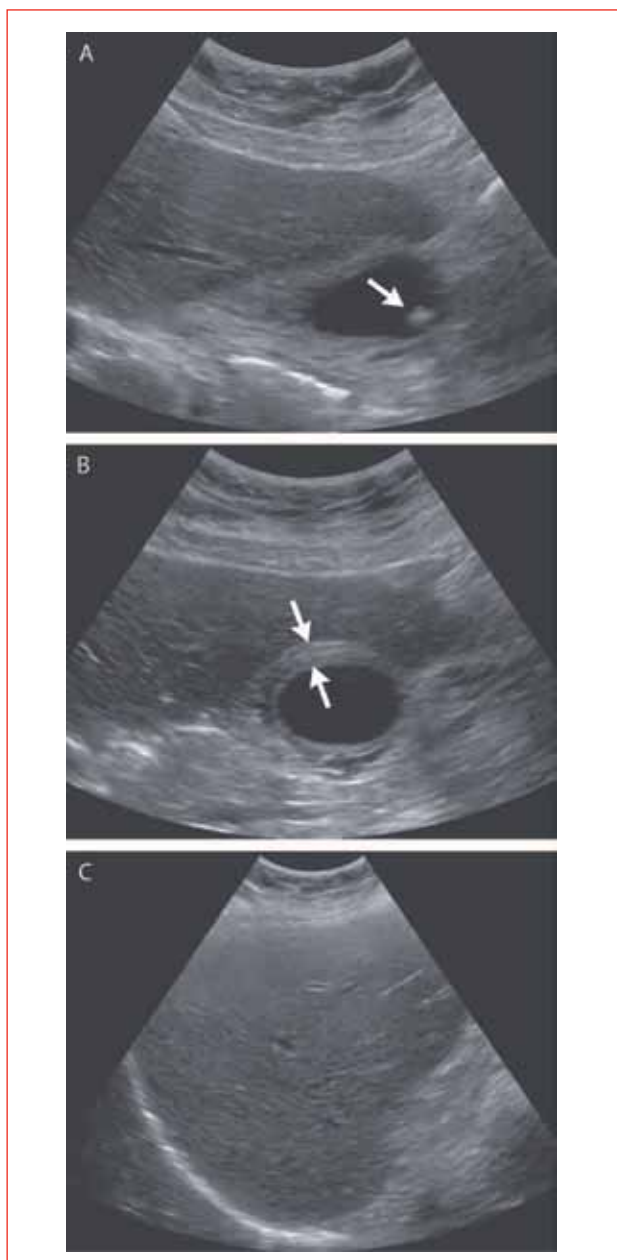
preparatów ziołowych. Pacjentka zaprzecza alergiom na leki. Mieszka wraz z dzieckiem i partnerem na wsi. Pracę przerwała we wczesnym okresie ciąży. Pali papierosy, alkohol pije rzadko, nie przyjmowała nigdy dożylnie narkotyków; nie jadła też dziko rosnących grzybów. W pracy nie była narażona na żadne szkodliwe czynniki. Nie kontaktowała się w ostatnim czasie z osobami chorymi. Nie doznała żadnych urazów. Ma mieszane pochodzenie europejskie. Babka ze strony ojca zmarła z powodu marskości Laënneca, a pradziadek, również ze strony ojca, z powodu raka płuc. Krewni ze strony matki cierpieli na cukrzycę typu II oraz astmę. Wywiad rodzinny w kierunku chorób wątroby ujemny.

W badaniu przedmiotowym pacjentka w prawidłowym, logicznym kontakcie, zorientowana w miejscu i czasie. Ciśnienie tętnicze krwi: 143/83 mmHg, pozostałe parametry życiowe w normie. Widoczne zażółcenie gałek ocznych oraz skóry, nie

stwierdzono obecności pajęczków naczyniowych, rumienia dłoni czy teleangiektazji. Brzuch miękki, niebolesny bez wyczuwalnego wzdęcia ani powiększenia narządów wewnętrznych.

W badaniu neurologicznym mowa prawidłowa, nie stwierdzono zaburzeń koncentracji i uwagi, nie obserwowano drzeń grubofalowych rąk (*asterixis*). Poza tym w badaniu przedmiotowym nie odnotowano żadnych innych nieprawidłowości. Wyniki morfologii krwi wraz ze wzorem odsetkowym leukocytów były prawidłowe, podobnie jak stężenia elektrolitów, glukozy, wapnia, fosforu, magnezu, białka całkowitego, albumin, globulin, ceruloplazminy oraz aktywność fosfatazy alkalicznej, amylazy, lipazy.

Badania serologiczne w kierunku zakażeń EBV (badanie na obecność DNA wirusa metodą PCR), wirusem cytomegalii (CMV – cytomegalovirus) (badanie na obecność antygenów CMV),



**□ Rycina 1. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej**

Na zdjęciu A widoczna kamica pęcherzyka żółciowego (strzałka), natomiast na zdjęciu B pokazano pogrubienie ściany pęcherzyka (strzałki) do 0,7 cm (norma: <0,4 cm). Zdjęcie C przedstawia obraz prawidłowego mięszu wątroby, bez cech niedrożności dróg żółciowych.

a także badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusom HIV, HCV oraz wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV – *hepatitis A virus*) w klasie IgM dały wyniki ujemne. Wyniki pozostałych badań przedstawiono w tabeli 1. Badania moczu – test ciążowy oraz przesiewowe badania toksykologiczne – dały również wyniki ujemne. Mocz w badaniu ogólnym klarowny o barwie pomarańczowej, pH 6,5 i ciężarze właściwym 1,010 z obecnością bilirubiny (+++), krwi (++), leukocytów (20-50 wpw.), erytrocytów (0-2 wpw.), nielicznych bakterii, bardzo nielicz-

nych wałeczków nabłonkowych i śluzu. W badaniu elektrokardiograficznym nie wykryto nieprawidłowości. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono kamice żółciową, pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego oraz prawidłową szerokość przewodu żółciowego wspólnego, brak płynu zlokalizowanego okołopęcherzykowo i ujemny objaw Murphy'ego. Obraz mięszu wątroby i naczyń wątrobowych był prawidłowy.

Przeprowadzono procedurę mającą pomóc w ustaleniu właściwego rozpoznania.

### Rozpoznanie różnicowe

*Dr Lawrence S. Friedman:* Choć nie brałem bezpośrednio udziału w leczeniu tej pacjentki, znane mi jest rozpoznanie, ponieważ przypadek ten prezentowany był na konferencji szkoleniowej krótko po wypisaniu chorej ze szpitala. Czy możemy przyjrzeć się wynikom badań obrazowych?

*Dr Michael S. Gee:* Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (ryc. 1) ujawnia liczne złogi w pęcherzyku żółciowym oraz pogrubienie jego ściany bez cech poszerzenia przewodu żółciowego wspólnego i obecności płynu wokół pęcherzyka żółciowego oraz ultrasonograficznego objawu Murphy'ego. Obraz mięszu wątrobowego i naczyń wątrobowych (tętnic wątrobowych, żyły wrotnej i żył wątrobowych) był prawidłowy. Nie stwierdzono obecności wolnego płynu w jamie brzusznej.

*Dr Friedman:* Mamy tu do czynienia z ostrym zapaleniem wątroby z jego charakterystycznymi cechami klinicznymi i biochemicznymi, więc diagnostyka różnicowa jest stosunkowo prosta. Przyczyną ostrego zapalenia wątroby może być zakażenie jednym lub większą liczbą wirusów hepatotropowych bądź uogólnione zakażenie wirusowe, które może dotyczyć również w sposób nieswoisty wątroby. Inne przyczyny, które należy wykluczyć, to leki oraz czynniki toksyczne.

### Wirusowe zapalenie wątroby

W tym przypadku za wiódące rozpoznanie w diagnostyce różnicowej należy uznać wirusowe zapalenie wątroby. Biorąc pod uwagę ujemne wyniki badań serologicznych, możemy w zasadzie wykluczyć zakażenie wirusem typu A (ujemne anty-HAV IgM) oraz typu B (ujemny antygen HBs). Zdarza się, że u pacjenta z piorunującym zapaleniem wątroby typu B nie stwierdza się obecności antygeny powierzchniowego (HBsAg), za to już we wczesnym okresie choroby pojawiają się przeciwciała przeciwko temu antygenowi (anty-HBs). U naszej pacjentki bardziej prawdopodobne jest, że niejednoznaczny wynik badania na obecność przeciwciał anty-HBs może wynikać raczej ze zmniejszającego się miana przeciwciał w efekcie przebytego w przeszłości szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Najbardziej miarodajny marker serologiczny ostrego zapalenia wątroby typu B – obecność przeciwciał anty-HBc w klasie IgM<sup>1</sup> – nie został uwzględniony. Brak przeciwciał anty-HCV w tym przypadku nie wyklucza zakażenia wirusem typu C, ponieważ mogą się one pojawić w surowicy wiele tygodni po wystąpieniu objawów

**Tabela 2. Uproszczony system oceny punktowej pomocny przy rozpoznawaniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby\* (za Czaja<sup>30</sup>)**

Cecha	Liczba punktów
<b>Przeciwciała</b>	
Przeciwciała przeciwjądrowe lub przeciwko mięśniom gładkim	
Miano $\geq 1:40$	+1
Miano $\geq 1:80$	+2
Przeciwciała przeciw mikrosomom wątroby i nerki typu I; miano $\geq 1:40$	+2
Przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu – wynik pozytywny	+2
<b>Stężenie IgG w surowicy</b>	
Powyżej górnej granicy normy	+1
1,1-krotność górnej granicy normy	+2
<b>Cechy histopatologiczne stwierdzone w badaniu bioptatu</b>	
Zgodne z obrazem autoimmunologicznego zapalenia wątroby	+1
Typowy obraz autoimmunologicznego zapalenia wątroby	+2
Brak cech typowych dla zapaleń o etiologii wirusowej	+2
<b>Wynik oznaczający pewne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby</b>	$\geq 7$ pkt
<b>Wynik oznaczający prawdopodobne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby</b>	6 pkt

ostrego zapalenia wątroby. W takich wypadkach w sposób pewny można wykluczyć zakażenie HCV za pomocą testu na obecność HCV RNA. Podejrzewam, że materiał został pobrany i wysłany do badania w dniu przyjęcia pacjentki do szpitala.

U pacjentki mogło dojść do uszkodzenia wątroby w przebiegu zakażenia EBV bądź CMV (mononukleozą zakaźną). U osób z prawidłową odpornością aktywność aminotransferaz w surowicy jest zwykle w takim przypadku zwiększona tylko dwu- lub trzykrotnie ponad górną granicę normy, natomiast charakterystyczny jest wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, czego nie stwierdzono w omawianym przypadku.<sup>2-4</sup> Stwierdzenie nieobecności w surowicy EBV DNA oraz antygenów CMV wyklucza praktycznie rozpoznanie u pacjentki zakażenia wirusem EBV bądź CMV. W rzadkich przypadkach wirus opryszczki może powodować agresywne, zagrażające życiu zapalenie wątroby u kobiet w ciąży (zwykle w trzecim trymestrze)<sup>5</sup> przy braku charakterystycznych zmian skórnych i śluzówkowych. Występowanie tego schorzenia prawie wyłącznie u kobiet w ciąży, jak również łagodny charakter choroby u naszej pacjentki czynią to rozpoznanie bardzo mało prawdopodobnym.

### Zapalenie wątroby polekowe i toksyczne

Pacjentka przyjmowała w przeszłości paracetamol, który jest najczęstszą przyczyną polekowych, zależnych od dawki uszkodzeń wątroby. Działanie toksyczne związane może być z przedawkowaniem (zwykle w celach samobójczych) oraz z przyjmowaniem leczniczych dawek leku (10-20 g przez 3 dni [w Polsce za maksymalną dawkę dobową w leczeniu krótkotrwałym przyjmuje się 4 g – przyp. red.] przez pacjentów, którzy na-

łogowo spożywają nawet umiarkowane dawki alkoholu.<sup>6,7</sup> U takich osób występują zazwyczaj nudności, wymioty, senność, jałdłowstret i zmęczenie przy znacznym zwiększeniu aktywności aminotransferaz, często od 2000 do nawet 10 000 j./l.<sup>7</sup> Objawy ostrego uszkodzenia wątroby mogą wystąpić dopiero po pewnym czasie. W omawianym przypadku nie można mówić o nadużyciu leku ani też o przyjęciu paracetamolu w okresie poprzedzającym wystąpienie objawów, choć zawsze istnieje możliwość, że wywiad uzyskany od pacjentki nie odpowiada rzeczywistości. Pomimo prawdopodobnego występowania w rodzinie przypadków alkoholowego uszkodzenia wątroby objawy kliniczne nie wskazują na występowanie u pacjentki ostrego alkoholowego zapalenia wątroby, w którym to aktywność AspAT utrzymuje się zwykle na poziomie  $< 300$  j./l, a aktywność AlAT jest zazwyczaj prawidłowa lub tylko nieznacznie wykracza poza granicę normy, przypuszczalnie z powodu niedoboru pirydoksyny.<sup>8,9</sup>

Pacjentka nie podaje w wywiadzie przyjmowania leków mogących powodować ostre zapalenie wątroby na skutek reakcji alergicznej (np. nitrofurantoiny, minocykliny [obydwa leki mogą powodować autoimmunologiczne zapalenie wątroby], fenytoiny, sulfasalazyny, etretynatu) czy też w sytuacji, kiedy występuje podatność na uszkodzenie przez leki (m.in. izoniazyd oraz inne leki przeciwgruźlicze, leki przeciwgrzybiczne, takie jak ketokonazol i terbinafina, tiazolidynodiony, inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne) spowodowana wrodzonymi lub nabytymi zmianami w metabolizmie leków, sekrecji kanalikowej, czynności mitochondriów lub aktywacji receptorów szlaków śmierci komórek.<sup>10</sup>

Tabela 3. Klasyfikacja autoimmunologicznego zapalenia wątroby (za Czaja<sup>28</sup>)

Cecha	Typ 1	Typ 2
Charakterystyczne przeciwciała	ASM	ALK-1
Dodatkowe przeciwciała	Atypowe pANCA, przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteiny, przeciwko chromatynie, SLA	Anty-LC-1, SLA
Przypuszczalny autoantygen	nieznany	CYP2D6
Wiek	od niemowląt do starszych osób	dzieci (2.-14. r.ż.)*
Kobiety (%)	78	89
Pacjenci z towarzyszącymi chorobami z autoagresji (%)	38	34
Typowe towarzyszące schorzenia z autoagresji	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, bielactwo typu 1, moczówka prosta, APECED
Przeciwciała swoiste narządowo (%)	4	30
Podwyższone stężenie Ig	+++	+
Odpowiedź na glikokortykosteroidy	+++	++

\*W Niemczech i Francji u 20% dorosłych chorych na autoimmunologiczne zapalenie wątroby rozpoznaje się typ 2, w Stanach Zjednoczonych jest on rzadki wśród dorosłych. ALK-1 (*antibodies to liver-kidney microsomal type 1*) – przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby i nerki typu 1; Anty-LC1 (*antibodies to liver cytosol type 1*) – przeciwciała przeciw cytozolowi komórek wątroby typu 1; APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) – autoimmunologiczna endokrynopatia, kandydoza, dystrofia ektodermalna; ASM (*anti-smooth-muscle*) – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim; CYP2D6 (*cytochrome P-450 2D6*) – cytochrom P-450 2D6; pANCA (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*) – okołojądrowe przeciwciała przeciwneofilowe przeciwciała cytoplazmatyczne; SLA (*soluble liver antigen*) – przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu

Ostre uszkodzenie wątroby może być również skutkiem spożycia trujących grzybów, w tym *Amanita phylloides* lub *A. verna*, narkotyków, w tym kokainy, 3,4-metylenodioksymetamfetaminy („ecstasy”), fencyklidyny („anielski pył”) i różnych preparatów ziołowych, takich jak przęśl (*Ephedra sinica*), Jin Bu Huan (*Lycopodium serratum*), ożanka właściwa (*Teucrium chamaedrys*), chaparral (*Larrea divaricata*), mięta polej (*Mentha pulegium*), tarczycza bocznokwiatowa (*Scutellaria lateriflora*), pieprz metystynowy (*Piper methysticum*), a także suplementów diety Herbalife i wspomagających odchudzanie Hydroxycut.<sup>11,12</sup> Związek pomiędzy zażywaniem pluskwicy groniastej (*Cimicifuga racemosa*) a uszkodzeniem wątroby został podważony z powodu możliwych błędów metodologicznych w przeprowadzonych badaniach.<sup>13</sup> Pacjenci mogą nie przyznawać się do stosowania nielegalnych substancji bądź pytani o leki nie zaliczać do tej grupy substancji ziołowych. U omawianej pacjentki wywiad w kierunku spożywania trujących grzybów, preparatów ziołowych oraz substancji psychoaktywnych został zebrany prawidłowo i był ujemny.

### Choroba Wilsona

U pacjentów z uszkodzeniem wątroby poniżej 40. r.ż. w diagnostyce różnicowej zawsze należy brać pod uwagę chorobę Wilsona. Chorzy trafiają do szpitala z objawami przypominającymi ostre zapalenie wątroby i praktycznie niemożliwe jest

odróżnienie tego schorzenia od autoimmunologicznego zapalenia wątroby.<sup>14</sup> Prawidłowe stężenie ceruloplazminy w surowicy nie pozwala na wykluczenie choroby Wilsona, a charakterystyczne pierścienie Kaysera-Fleischera nie są obecne u niemal 50% osób z objawami uszkodzenia wątroby, które jest częstsze u młodszych niż u starszych pacjentów.<sup>15</sup> Podobnie jak w przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby stężenie IgG w osoczu jest zwiększone i zwykle wykrywa się przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) oraz przeciwciała przeciwko komórkom mięśni gładkich. Piorunująca postać choroby Wilsona charakteryzuje się stosunkowo niewielkim zwiększeniem aktywności aminotransferaz (<1500 j./l) i prawidłową lub zbyt niską dla wieku pacjenta aktywnością fosfatazy alkalicznej (spowodowane to jest zamianą kofaktora tego enzymu, jakim jest cynk, na miedź); obydwie wspomniane cechy występują w omawianym przypadku. Stosunek AspAT do AlAT >2,2, jak również stosunek aktywności fosfatazy alkalicznej do stężenia bilirubiny całkowitej <4 są charakterystyczne dla piorunującej postaci choroby Wilsona.<sup>16</sup> U pacjentki nie zaobserwowano tego typu nieprawidłowości. Uważa się, że stężenie miedzi w wątrobie >250 µg/g (masa sucha wątroby) jednoznacznie potwierdza rozpoznanie choroby Wilsona,<sup>17</sup> podczas gdy stężenie <40 µg/g przemawia przeciwko takiemu rozpoznaniu. W omawianym przypadku należy nadal rozważać rozpoznanie choroby Wilsona.



## Inne przyczyny

Chora skarżyła się na bóle brzucha, a w badaniu USG jamy brzusznej wykryto złoży w pęcherzyku żółciowym. Ostra niedrożność dróg żółciowych spowodowana kamica może objawiać się również wzrostem aktywności aminotransferaz do wartości  $>1000$  j./l.<sup>18</sup> Objaw ten zwykle współistnieje z kolką żółciową i ustępuje samoistnie w ciągu kilku dni, po czym następuje stopniowy wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny, jeśli niedrożność przewodu żółciowego wspólnego utrzymuje się. Bóle brzucha w przypadku naszej pacjentki wystąpiły już po wzroście aktywności aminotransferaz, natomiast wzrost stężenia bilirubiny wystąpił jednocześnie ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz; taka sytuacja jest bardziej charakterystyczna dla ostrego zapalenia wątroby niż dla cholestazy czy ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego obserwowane w USG wynikało raczej ze ścisłego przylegania pęcherzyka do zapalnie zmienionej wątroby.

U młodych kobiet, szczególnie tych, które przyjmują doustne środki antykoncepcyjne bądź były niedawno w ciąży (jak nasza pacjentka), zawsze należy rozważyć rozpoznanie ostrej zakrzepicy żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego). Najczęstsze objawy kliniczne tego zespołu to ból w prawym nadbrzuszu oraz niewystępujące wcześniej wodobrzusze. Aktywność aminotransferaz może wzrosnąć powyżej  $1000$  j./l, szczególnie jeśli jednocześnie występuje zakrzepica żyły wrotnej; powolny spadek aktywności tych enzymów stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy.<sup>19</sup> Zarówno objawy kliniczne, jak i obraz USG w omawianym przypadku nie sugerują obecności ostrej zakrzepicy żył wątrobowych.

Niedokrwienie wątroby wiąże się zwykle z nagłym wzrostem aktywności aminotransferaz w surowicy, często powyżej  $5000$  j./l, z jednoczesnym wzrostem aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH – *lactate dehydrogenase*) w surowicy, przy czym charakterystyczny jest stosunek aktywności AlAT do LDH wynoszący  $<1,5$ .<sup>20</sup> Pacjenci, u których występuje ostre niedokrwienie wątroby, są zwykle starsi i dochodzi u nich do nagłego spadku objętości wyrzutowej serca, np. w przebiegu zawału mięśnia sercowego lub zaburzeń rytmu serca; często niedokrwienie poprzedzone jest biernym przekrwieniem wątroby. W analizowanym przypadku nic nie przemawia za niedokrwieniem wątroby. Zaburzenia biochemiczne podobne do obserwowanych w ostrym zapaleniu wątroby może również powodować naciek nowotworowy, jak w przypadku niektórych chłoniaków czy masywnych przerzutów do wątroby, jednak w tym przypadku jest on bardzo mało prawdopodobny.<sup>21</sup> Choroba trzewna niemal zawsze przebiega z niewielkim zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, co może wynikać z udziału wątroby w procesach immunologicznych, może ona również współistnieć z poważniejszymi i bardziej zaawansowanymi schorzeniami wątroby, takimi jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy pierwotna marskość żółciowa.<sup>22</sup> Do manifestacji klinicznej choroby trzewnej może dojść w okresie poporodowym,<sup>23</sup> jednak

ostre zapalenie wątroby z obecnością żółtaczką jako wiodącego objawu, jak ma to miejsce w omawianym przypadku, jest mało prawdopodobną manifestacją tego schorzenia.

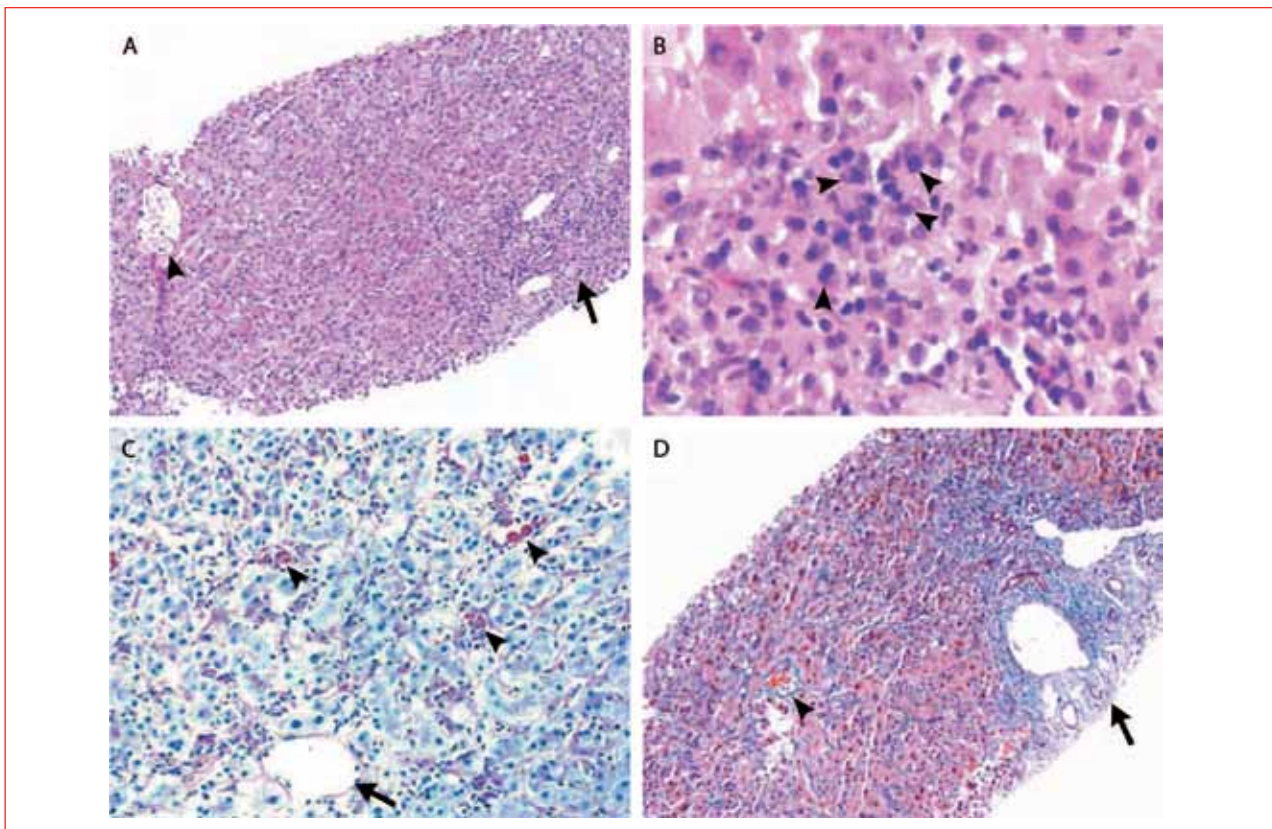
Do chorób wątroby swoistych dla ciąży zaliczamy cholestazę wewnątrzwątrobową ciężarnych, stan przedrzucawkowy, zespół HELLP (*hemolysis* – hemoliza, *elevated liver-enzyme levels* – zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, *low platelet count* – małopłytkowość) oraz ostre stłuszczenie wątroby u ciężarnych. Schorzenia wątroby u ciężarnych zwykle ustępują samoistnie po porodzie. W analizowanym przypadku zaburzenia wystąpiły 2,5 miesiąca po porodzie, co nie pasuje do obrazu schorzeń wątroby typowych dla kobiet w ciąży.<sup>24</sup>

## Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Objawy kliniczne występujące u pacjentki, jak również wyniki badań biochemicznych i serologicznych przemawiają za rozpoznaniem ostrego przebiegu autoimmunologicznego zapalenia wątroby – schorzenia o nieznanej etiologii, charakteryzującego się zapaleniem wątroby, hipergammaglobulinemią i obecnością autoprzeciwciał.<sup>25,26</sup> Choć początek choroby jest zwykle podstępny i może objawiać się jedynie zmęczeniem i obecnością hiperbilirubinemii,<sup>27</sup> zdarzają się również postaci o piorunującym przebiegu, imitujące ostre wirusowe zapalenie wątroby, jak w omawianym przypadku.<sup>28</sup> Nie istnieje swoisty test diagnostyczny pozwalający rozpoznać autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Rozpoznanie ustala się po wykluczeniu innych przewlekłych chorób wątroby, dających podobne objawy. Należą do nich: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, choroba Wilsona, pierwotna marskość żółciowa, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Międzynarodowy panel ekspertów dokonał ujednoczenia kryteriów diagnostycznych<sup>28,29</sup> i zaproponował, by przy ustalaniu rozpoznania stosować system punktowy, oparty na czterech składowych: stężeniu IgG w surowicy, obecności i stężeniu autoprzeciwciał, braku markerów wirusowych oraz wyniku badania histologicznego biopsji wątroby (tab. 2).<sup>30,31</sup> Autoimmunologiczne zapalenie wątroby dzieli się na typ I i typ II, w zależności od profilu przeciwciał (tab. 3).<sup>30</sup> W USA 11-23% przypadków przewlekłych schorzeń wątroby stanowi autoimmunologiczne zapalenie wątroby.<sup>28,32</sup>

Nie można stwierdzić z całą pewnością, czy u naszej pacjentki na wystąpienie objawów choroby miała wpływ ciąża. Uważa się, że ciąża łagodzi przebieg autoimmunologicznego zapalenia wątroby, prawdopodobnie dzieje się tak z powodu wzrostu stężenia estrogenów prowadzącego do zmiany profilu cytokin i przewagi limfocytów Th2 nad Th1.<sup>33</sup> Zaostrzenia choroby występują u 12-21% pacjentek podczas ciąży, może to być jednak związane z ograniczeniem w tym okresie leczenia przeciwzapalnego.<sup>34,35</sup> Z powodu spadku stężenia estrogenów po porodzie zaostrzenia występują aż u 12-86% pacjentek.<sup>33,35,36</sup>

W omawianym przypadku właściwym postępowaniem diagnostycznym jest wykonanie biopsji wątroby. Wykrycie charak-



#### □ Rycina 2. Biopiat wątroby

W barwieniu hematoksyliną-eozyną (A) w biopiacie uwidoczniiono cechy zrazikowego zapalenia wątroby z obecnością komórek jednojądrzastych, martwicą hepatocytów i zaburzeniami architektoniki blaszek wątrobowych obejmującymi cały zrazik, od przestrzeni wrotnej (strzałka) do żyły centralnej (grot). W dużym powiększeniu (B; barwienie hematoksyliną-eozyną) widoczny jest naciek zapalny w przestrzeniach wrotnych, składający się głównie z komórek jednojądrzastych i plazmatycznych (groty). Barwienie z użyciem PAS (*periodic acid-Schiff*) i diastazy (C) uwidoczniło liczne skupiska obładowanych ceroidem makrofagów (groty) w otoczeniu żył centralnych (strzałka). Zmiany te oznaczają obecność martwicy hepatocytów. Barwienie trichromem (D) ukazuje poszerzoną przestrzeń wrotną (strzałka) bez włóknienia przęsłowego i marskości; pokazana jest również żyła centralna (grot).

terystycznych cech histologicznych włącznie z martwicą kęsową pozwoli na postawienie wstępnego rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia wątroby, które następnie powinno być potwierdzone wykryciem w surowicy pacjentki swoistych przeciwciał. Należy też oznaczyć stężenie miedzi w tkankach w celu wykluczenia choroby Wilsona. Pozytywna odpowiedź na leczenie immunosupresyjne stanowi zwykle dodatkowe potwierdzenie rozpoznania i korzyść terapeutyczną.

*Dr Nancy Lee Harris* (patolog): Doktorze deLemos, czy mógłby nam Pan przybliżyć sposób rozumowania zespołu klinicystów w trakcie przeprowadzania procedur diagnostycznych?

*Dr Andrew S. deLemos* (gastroenterolog): Konsultowałem tę pacjentkę jako specjalista na szpitalnym oddziale ratunkowym. Z powodów, które przedstawił wcześniej dr Friedman, uznaliśmy za najbardziej prawdopodobne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby i uważaliśmy, że najlepszą procedurą diagnostyczną na tym etapie byłaby biopsja wątroby pod kontrolą USG, która została wykonana jeszcze tego samego dnia przez radiologa.

#### Rozpoznanie kliniczne

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

#### Rozpoznanie doktora Friedmana

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

#### Dyskusja na temat wyników badania histopatologicznego

*Dr Joseph Misdraji*: W badanym biopiacie wątroby (ryc. 2A) widoczny jest obraz zrazikowego zapalenia wątroby z cechami procesu zapalnego, martwicą hepatocytów i zaburzeniami architektoniki blaszek wątrobowych obejmującymi cały zrazik, od kanalików żółciowych do żyły centralnej. W zakresie zrazików widoczne cechy cholestazy. W przestrzeniach wrotnych znajdują się skupiska komórek plazmatycznych (ryc. 2B). Barwienie z użyciem PAS (*periodic acid-Schiff*) i diastazy ujawniło (ryc. 2C) obecność licznych makrofagów obładowanych ceroidem w środkowej części zrazików, co jest objawem uszkodzenia zrazików i martwicy hepatocytów. W barwieniu trichromem (ryc. 2D)

uwidoczono poszerzone przestrzenie wrotne bez cech przewlekłego bliznowacenia. Wyniki badania histologicznego wskazują na obecność ciężkiego zrazikowego zapalenia wątroby z cechami typowymi dla ostrej postaci autoimmunologicznego zapalenia wątroby, nie można jednak wykluczyć innych przyczyn ostrego zapalenia wątroby, a w szczególności ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu A.

Badania histologiczne biopłatów wątroby u chorych z ostrą manifestacją autoimmunologicznego zapalenia wątroby wykazały nakładanie się obrazu zrazikowego zapalenia wątroby na zapalenie wrotne i okołowrotne oraz częste występowanie włóknienia przeszłowego, a nawet marskości, co sugeruje, że obserwowana obecnie ostro manifestacja jest przejawem zaostrzenia subklinicznego procesu przewlekłego.<sup>37-38</sup> Autoimmunologiczne zapalenie wątroby może mieć jednak obraz histologiczny identyczny jak w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby, jak miało to miejsce w omawianym przypadku, bez żadnych cech przewlekłego stanu zapalnego.<sup>39</sup> U naszej pacjentki liczne komórki plazmatyczne sugerują ostre autoimmunologiczne zapalenie wątroby, należy jednak wykluczyć również inne przyczyny ich obecności, np. wirusowe zapalenie wątroby typu A.<sup>39</sup> U pacjentki zawartość miedzi w tkance wątrobowej była tylko nieznacznie podwyższona i wynosiła 54  $\mu\text{g/g}$  (norma: 10-35  $\mu\text{g/g}$ ). Jest to stężenie, jakie odnotowuje się w obrazie licznych schorzeń wątroby, jednak znacznie niższe niż obserwowane w chorobie Wilsona (250  $\mu\text{g/g}$ ).

*Dr deLemos:* Po wykonaniu biopsji pacjentka przebywała na oddziale. W nocy wystąpił ból brzucha i spadek wartości skurczowego ciśnienia krwi do 70 mmHg połączony z bradykardią; tomografia komputerowa jamy brzusznej ujawniła obecność płynu w jamie brzusznej, co przemawiało za krwawieniem do jamy otrzewnowej. Wartość hematokrytu obniżyła się do 22%, w związku z czym pacjentce przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych. Następnie w trybie pilnym przewieziono ją do pracowni radiologii interwencyjnej, gdzie przeprowadzono zakończony powodzeniem zabieg embolizacji aktywnie krwawiącej odgałęzienia prawej tętnicy wątrobowej.

W pierwszym dniu hospitalizacji, po uzyskaniu wyniku badania histologicznego rozpoczęto steroidoterapię z użyciem prednizonu w dawce 60 mg/24 h. Dodatkowe badania zlecone w dniu przyjęcia (tab. 1) wykluczyły obecność RNA HCV w surowicy pacjentki, potwierdziły natomiast obecność przeciwciał przeciwjadrowych i przeciwciał przeciw komórkom mięśni gładkich, co mogłoby wskazywać na występowanie u pacjentki powszechniejszego, autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu 1. Stężenie IgG w surowicy wynosiło 1393 mg/dl (norma: 614-1295). W trzecim

dnia pobytu pacjentki w szpitalu aktywność AspAT wynosiła u niej 413 j./l, AlAT 222 j./l, fosfatazy alkalicznej 86 j./l, a stężenie bilirubiny całkowitej – 5 mg/dl (85,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Dawka prednizonu została zmniejszona do 40 mg/24 h, a pacjentka została wypisana do domu. W dziesiątym dniu po opuszczeniu szpitala aktywność AlAT wynosiła 81 j./l, a aktywność AspAT była prawidłowa. W tym momencie rozpoczęto podawanie azatiopryny w dawce 50 mg/24 h, a leczenie prednizonem kontynuowano w dawce 10 mg/24 h. Cztery miesiące po hospitalizacji wyniki badań czynnościowych wątroby były prawidłowe. Dawkę azatiopryny zmniejszono stopniowo do poziomu docelowego – 2-2,5 mg/kg, a leczenie prednizonem zakończono po stopniowym zmniejszeniu dawki. Po około roku od rozpoznania choroby pacjentka ponownie zaszła w ciążę, w związku z czym odstawiono u niej azatioprynę. Aktywność aminotransferaz – asparaginowej i alaninowej – zaczęła się zwiększać, więc zdecydowano o powtórny włączeniu azatiopryny, ponieważ zdaniem lekarzy ryzyko nawrotu choroby przewyższało zagrożenie dla dziecka z powodu stosowania tego leku.

*Dr Harris:* Doktorze Friedman, czy może nam Pan powiedzieć, jaki wynik uzyskała pacjentka w punktowej skali oceny autoimmunologicznego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis score*)? [patrz tab. 2 – przyp. red.]

*Dr Friedman:* Według moich wyliczeń – 7 punktów. U pacjentki występowały przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim w mianie 1:80 (2 punkty), podwyższone stężenie IgG (1 punkt), wykluczono u niej wirusowe zapalenie wątroby (2 punkty), a w badaniu histologicznym stwierdzono obraz typowy dla tej choroby (2 punkty). Wynik ten zdecydowanie potwierdza rozpoznanie.

## Rozpoznanie histopatologiczne

Ciężkie zrazikowe zapalenie wątroby z cechami odpowiadającymi ostrej manifestacji autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Powyższy przypadek prezentowany był na konferencji Medicine Case Conference 11 grudnia 2009 r.

### Oświadczenie

Dr Friedman potwierdza przyjęcia wynagrodzenia od Elsevier USA i UpToDate. Nie zgłoszono żadnych innych możliwych konfliktów interesów w związku z tym artykułem.

Wszelkie dokumenty dostępne są wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org

Dziękujemy doktorom Annie Rutherford, Raymondowi Chungowi, Peterowi Nowosworthy'emu i Davidowi Sykesowi (Medicine) za pomoc przy przygotowaniu opisu przypadku, prezentacji na konferencję oraz manuskryptu.

From The New England Journal of Medicine 2010;363:26:2548-57. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

### Piśmiennictwo:

1. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Clin Liver Dis 2004;8:267-81.
2. Feld JJ, Heathcote EJ. Hepatitis caused by other viruses. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1343-50.
3. Shaikat A, Tsai HT, Rutherford R, Anania FA. Epstein-Barr virus induced hepatitis: an important cause of cholestasis. Hepatol Res 2005;33:24-6.
4. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 2003;37:1603-6.
5. Czartoski T, Liu C, Koelle DM, et al. Fulminant, acyclovir-resistant, herpes simplex virus type 2 hepatitis in an immunocompetent woman. J Clin Microbiol 2006;44:1584-6.
6. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? Hepatology 2004;40:23-6.
7. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regu-



- lar intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-73. [Erratum, *Hepatology* 1995;22:1898.]
8. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
  9. Ludwig S, Kaplowitz N. Effect of pyridoxine deficiency on serum and liver transaminases in experimental liver injury in the rat. *Gastroenterology* 1980;79:545-9.
  10. Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Liver disease caused by drugs. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1413-46.
  11. Lewis JH. Liver disease caused by anesthetics, toxins, and herbal preparations. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2010:1447-59.
  12. Teschke R, Schulze J. Risk of kava hepatotoxicity and the FDA consumer advisory. *JAMA* 2010;304:2174-5.
  13. Teschke R, Bahre R, Genthner A, Fuchs J, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. Suspected black cohosh hepatotoxicity – challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas* 2009;63:302-14.
  14. Milkiewicz P, Saksena S, Hubscher SG, et al. Wilson's disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:570-4.
  15. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
  16. Korman JD, Vollenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167-74.
  17. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811-8.
  18. Patwardhan RV, Smith OJ, Farnelant MH. Serum transaminase levels and cholescintigraphic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med* 1987;147:1249-53.
  19. Rautou PE, Moucari R, Cazals-Hatem D, et al. Levels and initial course of serum alanine aminotransferase can predict outcome of patients with Budd-Chiari syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1230-5.
  20. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, et al. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999;45:129-33.
  21. Friedman LS, Ross AS. The liver in systemic disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:329-48.
  22. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46:1650-8.
  23. Malnick SD, Atali M, Lurie Y, et al. Celiac sprue presenting during the puerperium: a report of three cases and a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:164-6.
  24. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-76.
  25. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl* 2002;8:505-13.
  26. Manns MP, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:239-40.
  27. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, et al. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:705-11.
  28. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1461-76.
  29. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
  30. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis – part B: diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:129-43.
  31. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
  32. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
  33. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009;29:315-30.
  34. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.
  35. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:1081-91.
  36. Werner M, Björnsson E, Prytz H, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986-91.
  37. Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, et al. Recent-onset autoimmune hepatitis: biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699-708. [Erratum, *Am J Surg Pathol* 1995;19:1341.]
  38. Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994;21:866-71.
  39. Crapper RM, Bhatlhal PS, Mackay IR, et al. 'Acute' autoimmune hepatitis. *Digestion* 1986;34:216-25.



**Komentarz:**  
prof. dr hab. med.  
**Piotr Milkiewicz**  
Samodzielna Pracownia  
Hepatologii, Pomorski  
Uniwersytet Medyczny,  
Szczecin  
Oddział Hepatologii  
i Transplantacji Wątroby,  
Samodzielny Publiczny  
Wojewódzki Szpital Zespolony,  
Szczecin

**A**utorzy opisują ciekawy przypadek młodej pacjentki z ostrą prezentacją autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH – *autoimmune hepatitis*). Zachęcam do wnikliwego przeanalizowania zarówno historii chorej, jak i przeprowadzonej przez lekarzy diagnostyki różnicowej, ponieważ w bardzo praktyczny sposób przedstawiają one zarówno przebieg kliniczny, jak i postępowanie diagnostyczne w tym schorzeniu.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby występuje zdecydowanie częściej u kobiet niż mężczyzn (3:1), przy czym

obserwuje się dwa wyraźne szczyty zachorowań: w 2. oraz 4.-5. dekadzie życia. Bardzo rzadko choroba manifestuje się piorunującą niewydolnością wątroby, wymagającą w krótkim czasie przeszczepienia narządu, natomiast prezentacja ostra (tak jak w opisanym przypadku) dotyczyć może około 40% chorych.<sup>1</sup> Uważa się, że blisko 40% pacjentów z ostrą prezentacją autoimmunologicznego zapalenia wątroby, u których nie rozpoznano choroby i nie wdrożono leczenia, umrze w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych.<sup>1</sup> U 34-45% pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo.<sup>1,2</sup> Jak podkreślają autorzy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby dzieli się najczęściej na dwa typy. Typ 2, występujący częściej u osób młodszych, w którym wykrywa się przeciwciała przeciw mikrosomom wątroby i nerek (LKM – *liver kidney microsome*), charakteryzuje się szybszą progresją i chorzy mogą częściej wymagać transplantacji wątroby.<sup>3</sup>

Nie ukrywam, że moje zdziwienie budzi fakt, iż młoda pacjentka z nasiloną żółtaczką, prawidłową aktywnością fosfatazy alkalicznej i aktywnością aminotransferaz około 1000 j./l. zostaje – bez sprawdzenia czasu protrombinowego, badania USG jamy brzusznej czy ustalenia pewnego rozpoznania – wy-

pisana z oddziału ratunkowego do domu z zaleceniem zgłoszenia się za 2 dni do poradni oraz unikania alkoholu i leków dostępnych bez recepty. Biorąc pod uwagę m.in. fakt, iż pacjentka przyjmowała preparaty zawierające paracetamol i częste w takich sytuacjach trudności z ustaleniem dawki przyjętego leku, w mojej opinii wymagała ona zdecydowanie bardziej wnikliwej diagnostyki już przy pierwszej wizycie w szpitalu. Nie wykluczono bowiem wczesnej fazy rozwoju piorunującej niewydolności wątroby, zresztą nie tylko polekowej, ponieważ należało wziąć pod uwagę również chorobę Wilsona (ze względu na prawidłową aktywność fosfatazy alkalicznej) czy seronegatywną ostrą niewydolność wątroby. Dwa dni opóźnienia w rozpoznaniu piorunującej niewydolności wątroby mogą mieć katastrofalne konsekwencje.

Autorzy bardzo szczegółowo i wyczerpująco przedstawiają diagnostykę różnicową. Na pewno należy podkreślić istotną rolę wnikliwie zebranego wywiadu, szczególnie dotyczącego przyjmowanych leków czy preparatów dostępnych bez recepty. Należy zawsze pamiętać o mieszkankach ziołowych, m.in. pochodzących z medycyny chińskiej. Lista tych, które mogą mieć działanie hepatotoksyczne, niestety stale rośnie.<sup>4</sup> W diagnostyce różnicowej ostrego zapalenia wątroby u pacjentów z prawidłową aktywnością fosfatazy alkalicznej zawsze należy uwzględnić chorobę Wilsona. Diagnostyka różnicowa może być w takich sytuacjach trudna. Ważną rolę odgrywają tu badania biochemiczne, ponieważ obraz histologiczny wątroby w tej chorobie i w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby może być identyczny (z satysfakcją zauważam, że autorzy cytują mój artykuł na ten temat).<sup>5</sup>

W trakcie diagnostyki wykonano u pacjentki biopsję wątroby, która – mimo iż odbyła się pod kontrolą USG – była powikłana krwotokiem do jamy otrzewnowej. Warto pamiętać, że przezskórna gruboigłowa biopsja wątroby, mimo iż uważana jest za procedurę bezpieczną, u nawet 0,5% pacjentów może zakończyć się istotnym klinicznie krwawieniem, wymagającym przetoczenia krwi lub nawet przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z otwarciem jamy brzusznej.<sup>6</sup> Patrząc w tym kontekście z perspektywy praktycznych możliwości większości polskich szpitali, błyskawiczne i skuteczne zaopatrzenie krwawienia przez radiologa interwencyjnego może budzić podziw i zazdrość.

Interesujący z punktu widzenia historii naturalnej autoimmunologicznego zapalenia wątroby jest fakt, że objawy kliniczne wystąpiły dwa i pół miesiąca po porodzie. Jak zaznaczają autorzy, ciąża u wielu chorych może mieć korzystny wpływ na przebieg tej choroby, a do nawrotu lub zaostrzenia schorzenia często dochodzi krótko po porodzie. Nie jest zatem wykluczone, iż w przedstawionym przypadku pacjentka cierpiała na autoimmunologiczne zapalenie wątroby już wcześniej, co dodatkowo mogą potwierdzać cechy istotnego zwłóknienia widoczne w preparacie histologicznym w barwieniu trichromem.

W indukcji remisji choroby autorzy zastosowali prednizon w dawce 60 mg/24 h i jak widzimy, terapia ta przyniosła bardzo szybką poprawę. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) w opublikowanych w 2010 r. wytycznych dotyczących leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby zaleca dwa sposoby indukcji remisji.<sup>1</sup> Pierwszy, z zastosowaniem monoterapii prednizonem, rozpoczynanej od dawki 60 mg/24 h, stopniowo zmniejszanej, oraz drugi, z użyciem prednizonu (30 mg/24 h) i azatiopryny (50 mg/24 h). Ten drugi schemat zalecany jest między innymi u chorych z osteoporozą, źle kontrolowaną cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem tętniczym oraz u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W praktyce największe trudności następcza lekarzom umiejętna redukcja dawki kortykosteroidów lub zaprzestanie steroidoterapii, a najczęstszym błędem jest zbyt szybkie odstawienie steroidów, które może spowodować nawrót schorzenia i konieczność ponownego wprowadzenia dużych dawek prednizonu. Z tego względu przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania AASLD zaleca kontakt z hepatologiem.<sup>1</sup> W opisanym przypadku hepatologią kliniczną zajmują się – co jest typowe dla realiów medycyny Ameryki Północnej czy np. Wielkiej Brytanii – gastroenterolodzy, którzy przeszli dodatkowe szkolenie z zakresu hepatologii.

W kontekście terapii warto wspomnieć o ostatnich doniesieniach dotyczących zastosowania budesonidu w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Badania Mannsa i wsp. wykazały, iż lek ten w dawce 6-9 mg/24 h w skojarzeniu z azatiopryną może być skuteczniejszy w indukowaniu remisji niż tradycyjna terapia z prednizonem i azatiopryną (47% v. 18%).<sup>7</sup> Dodatkowo, jak należałoby się tego spodziewać, schemat z budesonidem miał zdecydowanie mniej działań niepożądanych. Niewątpliwym ograniczeniem stosowania tego leku jest jego wysoka cena. W Polsce jest on refundowany przez NFZ u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, ale niestety nie u chorych na autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

#### Piśmiennictwo:

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
2. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.
3. Milkiewicz P, Ahmed M, Hathaway M, et al. Factors associated with progression of the disease before transplantation in patients with autoimmune hepatitis. *Liver* 1999;19:50-54.
4. Milkiewicz P, Heathcote J. Cholestasis induced by Chinese herbal remedy Xia-Ku-Hua-Tan-Pian. *Liver Int* 2011;31:746-747.
5. Milkiewicz P, Saksena S, Hubscher SG, et al. Wilson's disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:570-574.
6. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999;45 Suppl 4:IV1-IV11.
7. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.