

## Postępy w hepatologii dziecięcej

Advances in pediatric hepatology

Jerzy Socha, Irena Jankowska, Joanna Pawłowska, Danuta Celińska-Cedro, Jolanta Rujner, Józef Ryżko,  
Piotr Socha, Elżbieta Świątkowska, Mikołaj Teisseyre, Marek Woynarowski, Małgorzata Woźniak

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

### Streszczenie

Autorzy przedstawiają postępy w diagnostyce i leczeniu wybranych jednostek chorobowych z zakresu hepatologii dziecięcej. Postęp, jaki dokonał się w zakresie genetyki, immunologii, diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej, chirurgii oraz histopatologii, przyczynił się do rozpoznania dotychczas nieznanymi chorobami wątroby oraz wprowadzenia nowych metod leczenia, m.in. zabiegu przeszczepiania wątroby w przypadku niewydolności tego narządu.

**Słowa kluczowe:** postępy w hepatologii, diagnostyka, leczenie, badania genetyczne

### Abstract

The authors present the recent progress in the treatment and diagnosis of several hepatic diseases. The advances made in genetics, immunology, radiology as well as surgery and histology had a great influence for the diagnosis and treatment of several unknown liver diseases. It also has a great importance for the development in the transplantology due to the end-stage liver diseases.

**Key words:** advances in liver diseases, diagnostics, treatment, genetics

## Wprowadzenie

Rozwój badań genetycznych przyczynił się w dużej mierze do poznania i zrozumienia patogenezы uszkodzenia wątroby w wielu jednostkach chorobowych (1). Identyfikacja defektu genowego jest również bardzo przydatna w diagnostyce nietypowych postaci schorzeń, stanowiąc podstawę prawidłowego, wczesnego leczenia. Ogromne nadzieje na przyszłość wiąże się z terapią genową.

## Cel pracy

W niniejszym artykule autorzy przedstawiają postępy w diagnostyce i leczeniu wybranych jednostek chorobowych z zakresu hepatologii dziecięcej. Spośród chorób uwarunkowanych genetycznie zwracają uwagę na te, w których dokonał się w ostatnich latach istotny postęp w diagnostyce i leczeniu.

## I. Postępy w diagnostyce i leczeniu wybranych chorób uwarunkowanych genetycznie

### Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (*progressive familial intrahepatic cholestasis* – PFIC)

charakteryzuje się żółtaczką o zmiennym przebiegu, świądem skóry, niskorosłością i hepatomegalią, a w okresie znacznej progresji również splenomegalią (2). Charakterystyczny dla wyodrębnionych typów genetycznych: PFIC-1 i PFIC-2, jest prawidłowy poziom cholesterolu i prawidłowa aktywność GGTP we krwi, mimo nasilonej cholestazy. Stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi jest w obu postaciach wysokie.

Naturalny przebieg PFIC prowadzi do zgonu przed osiągnięciem drugiej dekady życia. Patogeneza PFIC pozostaje niejasna. Schorzenie jest przekazywane jako cecha autosomalna recesywna. Gen odpowiedzialny za wystąpienie PFIC-1 (*FIC 1*) określono na chromosomie 18. *q21-q22*, a za wystąpienie PFIC-2 (*FIC 2*) – na chromosomie *2q24* (3).

Dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne PFIC było nieefektywne. Najlepsze wyniki uzyskiwano u dzieci, u których stosowano kwas ursodezoksycholowy (UDCA). Obserwowano u części z nich ustąpienie lub zmniejszenie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych (4). U części chorych leczenie to nie zapobiegało jednak progresji do zmian marskich w wątrobie.

W ostatnim dziesięcioleciu ukazały się doniesienia o korzyściach wynikających z zastosowania u dzieci

z PFIC częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci. Wstępna ocena wyników tego sposobu leczenia jest zachęcająca. Zabieg ten jest prosty i polega na wytworzeniu krótkiej (10-15-centymetrowej), izolowanej wstawki jelitowej (z jelita czczego), której część dystalna jest wyprowadzana na skórę jako zewnętrzna przetoka żółciowa, a odcinek proksymalny łączy się z pęcherzykiem żółciowym. W efekcie uzyskuje się częściowe odprowadzenie żółci na zewnątrz, z przerwaniem krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Wyptyw żółci do zespolenia jest regulowany przez zwieracz Oddiego. Zabieg może być skuteczny jedynie u chorych, u których nie doszło do marskości wątroby. Dotychczas nie wyjaśniono, dlaczego zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci prowadzi do korzystnych efektów leczniczych. Zarówno dane z piśmiennictwa, jak i własne doświadczenia potwierdzają skuteczność tej metody: obserwowano poprawę stanu chorych, ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych funkcji wątroby (ustąpienie cholestazy) i korzystny wpływ leczenia na obraz histopatologiczny narządu u chorych z PFIC (5). Przeszczep wątroby jest wykonywany w razie zakończonego niepowodzenia częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci lub w przypadkach, w których rozwinęła się marskość wątroby.

Ze względu na opisywane przez Holland i wsp. (6) korzyści, wynikające z wykonywania u dzieci z PFIC częściowego wyłączenia jelita końcowego z zespoleniem omijającym krętniczo-kątniczym (*ileal bypass*), od grudnia 1998 r. rozpoczęto wykonywanie tych zabiegów w IP-CZD. Wstępna ocena wyników tego sposobu leczenia jest zachęcająca, jednak czas obserwacji jest jeszcze za krótki, a grupa chorych zbyt mała (pięciu pacjentów do listopada 1999 r.), aby jednoznacznie wypowiedzieć się na temat efektywności tej metody leczenia.

Wynikiem badań z ostatnich lat jest wyodrębnienie PFIC-3. Jest to postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa z wysokimi aktywnościami GGTP. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, a defekt genu zidentyfikowano na chromosomie 7q21. U pacjentów z PFIC-3 stwierdzono zaburzenia w kanalikowym transporcie żółci. MDR3 jest transporterem powodującym translokację fosfolipidów do światła przewodów żółciowych. Zaburzenie w tym transporcie doprowadza do zmian w stężeniu poszczególnych frakcji kwasów żółciowych i stężenia cholesterolu, a w konsekwencji do zaczerwiania drobnych przewodów żółciowych (7). Objawy kliniczne są podobne do objawów w PFIC-1 i PFIC-2. Charakterystyczną cechą tej postaci jest wczesne występowanie nadciśnienia wrotnego. Rokowanie jest poważne. Jedynym ratunkiem w PFIC typu 3 jest wykonanie przeszczepu wątroby.

### Zespół Alagille'a

Zespół Alagille'a (*arteriohepatic dysplasia, syndromic paucity of interlobular bile ducts*) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą. Cechuje ją obniżona penetracja i różna ekspresja objawów. Postępem ostatnich lat jest wskazanie miejsca defektu genu określonego jako *Jagged 1* na chromosomie 20. (8). Jest to zespół wad wrodzonych, w którym cholestazie wewnątrz-

wątrobowej towarzyszą wady układu sercowo-naczyniowego, charakterystyczny fenotyp, wady kręgosłupa (najczęściej kręgi motyle) oraz gałki ocznej (*embriotoxon posterior*, wzmożona pigmentacja siatkówki). Rzadziej towarzyszą im: opóźnienie rozwoju somatycznego, wady nerek (hipoplazja lub zwężenie tętnic nerkowych, mezingiolipidoza) i wysoki piskliwy głos (9).

Objawy cholestazy (żółtaczkę, świąd skóry, wzrost aktywności GGTP, stężenia fosfatazy alkalicznej, kwasów żółciowych, cholesterolu) stwierdza się w pierwszych trzech miesiącach życia tylko u ok. 45 do 75% chorych. U części chorych początkowo jedynym wykładnikiem procesu toczącego się w drogach żółciowych jest wzrost aktywności GGTP. Ma to związek z różnym stopniem uszkodzenia dróg żółciowych: od skąpości dróg żółciowych (<0,9 na jedną przestrzeń wrotną) w niemowlęctwie, do ich zanikania w wieku późniejszym. Prawdopodobieństwo przeżycia do 19. r.ż. bez przeszczepu wątroby wynosi ok. 50% (10).

### Niedobór $\alpha_1$ -antytrypsyny

Niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny stanowi najczęstszą metaboliczną przyczynę uszkodzenia wątroby. Defekt genu określono na chromosomie 14. (11). W ostatnich latach zdecydowanie zwiększyła się częstość rozpoznawania niedoboru  $\alpha_1$ -antytrypsyny. Diagnoza opiera się na stwierdzeniu obniżenia frakcji  $\alpha_1$ -globulin poniżej 1,5 g/l oraz płaskiego wykresu tej frakcji w proteinogramie, obniżenia stężenia  $\alpha_1$ -antytrypsyny w surowicy, a przede wszystkim na ocenie fenotypu oraz obecności ziarnistości PAS(+) diastazoopornych w bioptatach wątrobowych. Obecnie znanych jest ok. 75 odmian  $\alpha_1$ -antytrypsyny, najważniejszej antyproteazy osocza, skierowanej głównie przeciwko neutrofilowej elastazie. Możliwe jest oznaczenie nosicielstwa większości z nich. Uszkodzenie wątroby może ujawniać się w wieku niemowlęcym w postaci cholestazy wewnątrzwątrobowej. Czynnikiem pogarszającym rokowanie jest stwierdzenie w bioptacie wątroby skąpości dróg żółciowych z włóknieniem przestrzeni wrotnych i tworzeniem mostków włóknistych, co prowadzi do wczesnej marskości narządu. Zachęcające wyniki lecznicze osiągnięto stosując karmienie piersią lub dietę sojową (właściwości antyproteazowe). Rokowanie u dzieci z marskością wątroby we wrodzonym niedoborze  $\alpha_1$ -antytrypsyny poprawiło się po wprowadzeniu do leczenia przeszczepu wątroby (12).

### Choroba Wilsona

Pomimo zlokalizowania defektu genu na chromosomie 13. oraz postępu w diagnostyce choroby Wilsona w Polsce nadal jest to choroba zbyt późno rozpoznawana. Choroba Wilsona jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, dziedziczonym autosomalnie recesywnie, polegającym na wrodzonym zaburzeniu metabolizmu miedzi (13). Objawy są różnorodne. Wyróżniamy postać wątrobową, neurologiczną i psychiatryczną. Im młodszy pacjent, tym większe prawdopodobieństwo dominacji objawów ze strony wątroby. Stwierdza się wówczas bezobjawową hepatomegalię oraz cechy podostrego, ostrego lub nadostrego zapalenia wątroby. Skutkiem choroby Wilsona może być marskość wątroby i nadciśnienie wrot-

ne. Zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne mogą rozwijać się powoli lub wystąpić nagle w postaci drżenia zmiarowego, zmian w zachowaniu, trudności w nauce. Pierścień Kaysera-Fleischera (odkładanie miedzi w rogówce) może nie występować u dzieci, u których choroba ogranicza się do zmian w wątrobie, lecz jest zawsze obecny u pacjentów z objawami neurologicznymi. Pierwszym objawem choroby może być hemoliza, prawdopodobnie związana z uwalnianiem dużych ilości miedzi z uszkodzonych komórek wątrobowych. Zwykle ta postać choroby Wilsona objawia się jako nadostra niewydolność wątroby.

Podstawowymi badaniami biochemicznymi, które pozwalają na ustalenie rozpoznania, są: oznaczenie stężenia ceruloplazminy (stwierdza się niskie stężenie) i miedzi w surowicy krwi oraz stwierdzenie zwiększonego wydalania miedzi w dobowej zbiórce moczu po penicylaminie (Cuprenil). W razie wątpliwości pomocnym badaniem jest test z radioizotopem miedzi. Najlepszą metodą diagnostyczną jest ocena ilościowa miedzi w biopsji wątroby (14).

W leczeniu choroby Wilsona stosuje się środki chelatujące miedź (D-penicylaminę – Cuprenil) lub sole cynku (Zincteral). Leczenie to jest skuteczne i może zapobiec rozwojowi marskości, jeżeli jest wprowadzone wcześnie. W postaci ostrej niewydolności wątroby jedynym ratunkiem jest wykonanie przeszczepu wątroby.

## II. Postępy w diagnostyce i leczeniu wirusowych zapaleń wątroby

W ostatnich latach rutynowe stosowanie technik biologii molekularnej przyczyniło się do identyfikacji nowych wirusów hepatotropowych. Obecnie „alfabet” wirusów hepatotropowych zawiera następujące typy wirusów: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HFV, HGV i TTV. Te spośród nich, które były wykryte przed 1990 r.: HAV, HBV (z lub bez nadkażenia HDV) oraz HCV, pozostają nadal główną przyczyną wirusowego zapalenia wątroby (15). Rola patogenetyczna wirusów HGV i TTV, pomimo szerokiego ich rozpowszechnienia, pozostaje niejasna. HEV jest w niektórych rejonach świata wirusem odpowiedzialnym za ostrą niewydolność wątroby. Dotychczasowe nieliczne informacje o HFV sugerują jego udział w zapaleniu wątroby u małp z gatunku *Rhesus*.

W ostatnim dziesięcioleciu zmieniła się również sytuacja epidemiologiczna i podejście do leczenia przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby typu B i C (16). Wprowadzenie w latach 1994-1996 masowych obowiązkowych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu typu B noworodków oraz prowadzone już wcześniej szczepienia w grupach wysokiego ryzyka zakażenia HBV spowodowały, że liczba zachorowań na wzv typu B gwałtownie się obniżyła z ponad 40 do poniżej 10/100 000 (dane z Państwowego Zakładu Higieny).

Wprowadzenie do leczenia zakażenia HBV interferonu alfa pozwoliło u połowy leczonych uzyskać remisję choroby (17). W najbliższym czasie należy spodziewać się wprowadzenia do terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci lamiwudyny (18). Jest to analog nukleozydowy z powodzeniem stosowany u dorosłych. Trwają również badania nad skutecznością innych form leczenia,

np. swoistą immunoterapią za pomocą szczepionek anty-HBs (19). Wyniki tych badań są kontrowersyjne.

Zakażenie wirusem C stanowi poważniejszy problem epidemiologiczny z powodu częstszego przewlekania się choroby, niebezpieczeństwa karcynogenezy i braku perspektyw na wytworzenie w najbliższym czasie skutecznej szczepionki. Dotychczasowe próby leczenia zakażeń HCV interferonem, mimo stosowania różnych schematów leczenia i dawek, nie przyniosły oczekiwanych efektów w postaci zahamowania replikacji HCV, choć u części pacjentów interferon może obniżyć ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby (20). Obecnie za postępowanie z wyboru w przypadku zakażenia HCV uważa się leczenie interferonem i rybawiryną, które powoduje zahamowanie replikacji HCV u ok. 40% pacjentów (21). Dotychczas nie oceniono skuteczności tego leczenia u dzieci, ale pierwsze, jeszcze niepublikowane wyniki badań własnych są obiecujące.

W diagnostyce różnicowej ostrych wirusowych zapaleń wątroby należy wziąć pod uwagę zakażenia wirusami niehepatotropowymi, np. *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, Paragrypy, *Coxsackie*. W obrazie klinicznym obserwuje się znaczną cholestazę, wzrost AlAT, a w badaniu histopatologicznym wycinka biopsji wątroby często komórki olbrzymie (22). Rokowanie jest poważne. W leczeniu należy uwzględnić acyklowir.

Zakażenie wirusem CMV budzi duże zainteresowanie ze względu na podejrzenie współudziału w patogenezie niedrożności dróg żółciowych okresu noworodkowego, *hepatitis neonatale*, oraz ze względu na to, że jest częstym powikłaniem po przeszczepach wątroby w czasie leczenia immunosupresyjnego. W diagnostyce CMV dokonał się znaczny postęp. Obecnie, oprócz badań serologicznych przeciwciał w klasie IgM i IgG, istnieje możliwość oznaczania DNA wirusa metodą PCR w płynach ustrojowych (krwi, moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz wykrycia wczesnego antygenu (IEA – *immediate early antigen*) w leukocytach krwi metodą immunocytochemiczną APAP. Oznaczenie IEA jest szczególnie przydatne u dzieci z zaburzeniami odporności i po przeszczepie narządów (pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne). W leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii stosowany jest gancyklowir. Dane z piśmiennictwa oraz doświadczenia własne wskazują na potrzebę stosowania w okresie wczesnoniemowlęcym wyższych dawek tego leku niż powszechnie zalecane 5 mg/kg m.c./dawkę oraz częstszego niż dwa razy na dobę oraz niekiedy dłuższego niż dwa do trzech tygodni jego stosowania (23).

## III. Postępy w diagnostyce i leczeniu niedrożności dróg żółciowych

Wykonywana dotychczas diagnostyka cholestaz, złożona z dużej liczby badań i testów, znacznie wydłużyła czas potrzebny do ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Osiągnięciem ostatnich lat jest opracowanie schematu diagnostycznego, na podstawie którego skrócono całą procedurę do 48 lub 72 godzin. Tak szybką diagnostykę zaleca się obecnie u dziecka z cholestazą. Po stwierdzeniu u dziecka z żółtaczką przewagi bilirubiny związanej i wysokiego stężenia kwasów żółciowych na-

leży wykluczyć mukowiscydozę, niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny oraz postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową i wykonać USG jamy brzusznej, aby wykluczyć torbiel dróg żółciowych. W przypadkach trudnych diagnostycznie konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego biopsji z przezskórnej biopsji wątroby. Czułość tego badania oceniana jest na ok. 95%, a specyficzność na ponad 80%. Wykonanie biopsji wątroby ma sens, jeżeli wynik otrzymamy w dniu pobrania materiału histopatologicznego lub najpóźniej po dobie. W uzasadnionych przypadkach podczas rozpoznawania przyczyny cholestazy powinna być brana pod uwagę seryjna ocena histologiczna biopsji wątroby, nawet w dwutygodniowych odstępach (24). W niektórych schorzeniach wątroby badanie biopsji może jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie. Przykładem może być znalezienie ziarnistości PAS(+) diastazoopornych, charakterystycznych dla niedoboru  $\alpha_1$ -antytrypsyny.

W sytuacjach wątpliwych, aby uniknąć wydłużania się diagnostyki, wykonuje się zwiadowczą laparotomię z cholangiografią śródoperacyjną. Jest to szczególnie ważne w przypadku dzieci z podejrzeniem atrezji dróg żółciowych. Należy pamiętać, że leczeniem z wyboru niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest wcześnie (przed 60. dniem życia dziecka) wykonana hepatoportoenterostomia (zespolenie wątrobowo-wrotno-jelitowe – operacja Kasai). Przywraca ona pasaż żółci u 80% dzieci. Skuteczność hepatoportoenterostomii jest niewielka, gdy zabieg operacyjny jest wykonywany po 60. dniu życia. Jest to kolejny argument przemawiający za tym, aby diagnostyka cholestazy niemowlęcej była przeprowadzana jak najszybciej w ośrodku mającym doświadczenie i możliwość wykonania hepatoportoenterostomii.

#### IV. Postępy w leczeniu postępującej niewydolności wątroby

Dzieci z przewlekłą cholestazą wymagają uzupełnienia niedoborów żywieniowych przez zwiększenie podaży kalorii do 130 lub 160% normy dla wieku, zwiększenia podaży białka do 3 lub 4 g/kg/dobę, węglowodanów do 15 lub 20 g/kg/dobę (pokrywających ok. 50% zapotrzebowania kalorycznego), tłuszczów do 8 g/kg/dobę (w tym ok. 50% MCT, 2 do 3% energii z niezbędnych kwasów tłuszczowych). Podaż oleju MCT zmniejsza wydalanie tłuszczu z kałem i prowadzi do lepszych przyrostów masy ciała.

Jak wykazano w ostatnich latach, praktyczne znaczenie może mieć stwierdzenie u dzieci z cholestazą niedoborów PUFA (wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu arachidonowego i dokozaheksaenowego). PUFA są wykorzystywane jako substrat do tworzenia eikozanoidów, spełniających ważne funkcje jako mediatory odpowiedzi immunologicznej, przepływu naczyniowego krwi i agregacji płytek. Na podstawie wyników własnych badań sugerujemy dodatkową podaż PUFA (np. oleju słonecznikowego lub rzepakowego bezerukowego) lub podawanie specjalnych mieszanek wzbogaconych w PUFA dla wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie (25).

U dzieci z cholestazą doustna suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach wielokrotnie (do 20 razy)

przewyższa zalecane spożycie dla dzieci zdrowych i wynosi: w przypadku witaminy A od 10 000 do 15 000 j.m./dobę, witaminy E od 50 do 400 j.m./dobę lub TPGS-E 25 j.m./kg m.c./dobę, witaminy 25-OH-D<sub>3</sub> od 1 do 5  $\mu$ g/kg/dobę oraz witaminy K maksymalnie od 2,5 do 10 mg/dobę.

W przypadku gdy doustna suplementacja witamin jest nieskuteczna, należy je stosować w iniekcjach domięśniowych. Bardzo zachęcające są wyniki szeroko stosowanego w USA doustnego preparatu witaminy E – TPGS (*d-alfa tocopheryl polyethylene glykol – 1000 succinate*). Ze względu na swoje właściwości strukturalne TPGS jest wchłaniany bez udziału kwasów żółciowych. Przeprowadzone w IP-CZD badania potwierdziły skuteczność suplementacji TPGS u dzieci z cholestazą (26). Po miesiącu stosowania preparatu uzyskano wzrost stężenia witaminy E w surowicy krwi, a po roku korzystną zmianę parametrów elektrofizjologicznych przewodnictwa nerwowego.

U dzieci z przewlekłymi schorzeniami wątroby może dojść do niedoborów składników mineralnych i pierwiastków śladowych, głównie żelaza, wapnia, cynku, fosforu i magnezu. Stosowanie doustnej suplementacji preparatami cynku jest szczególnie zalecane u pacjentów z cholestazą.

Przy niewystarczającym pokryciu zapotrzebowania na energię i inne składniki odżywcze w normalnej diecie należy wprowadzić nocne lub całodobowe żywienie enteralne przez sondę. Jeżeli powyższe metody zawiodą, można stosować żywienie parenteralne, zwłaszcza u dzieci, u których planuje się przeszczep wątroby.

#### V. Postępy w diagnostyce i leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (aih) jest schorzeniem o nadal niejasnej etiologii, przebiegającym w pierwszym etapie podstępnie i niejednokrotnie bez widocznych objawów klinicznych, prowadząc do rozwoju marskości wątroby (27). Wśród przewlekłych zapaleń wątroby jest to jedna z najtrudniejszych diagnostycznie i terapeutycznie jednostek chorobowych. W ostatnich latach dokonał się również tutaj ogromny postęp diagnostyczny. Wykrywane są coraz nowsze rodzaje przeciwciał przeciwtkanekowych (ANA, ASMA, LKM-1, LC-1, SLA, AMA, LSP, LMAg, ASGPR i wiele innych). Rozwój genetyki przyczynił się do zlokalizowania genów odgrywających rolę w patogenezie tej choroby na krótkim ramieniu chromosomu 6. Wykazano również częstsze występowanie określonych haplotypów HLA w aih. Postęp dokonał się w ocenie histopatologicznej tkanki wątrobowej przez wprowadzenie indeksowego systemu punktowego (wg Knodlla z późniejszymi modyfikacjami). W 1992 r. Międzynarodowa Grupa Ekspertów Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby opracowała kryteria rozpoznawania aih.

Obecnie w większości światowych ośrodków referencyjnych w leczeniu aih stosuje się jednocześnie prednizon i azatioprynę, co pozwala na szybsze obniżanie dawek steroidów i uniknięcie wystąpienia objawów ubocznych. W przypadkach opornych na leczenie podstawowe należy rozważyć zastosowanie innych leków immunosu-

presyjnych (mikofenolanu mofetilu, cyklosporyny oraz takrolimusu). W przypadkach dokonanej i niewyrównanej marskości należy rozważyć przeszczep wątroby. Obserwuje się sporadycznie nawrót choroby po przeszczepie wątroby.

## VI. Postępy w leczeniu dzieci z nadciśnieniem wrotnym

Krwotok z żyłaków przełyku stanowi największe zagrożenie dla dzieci z nadciśnieniem wrotnym. Stosuje się cztery metody prewencji krwotoków: farmakologiczne, endoskopowe, chirurgiczne oraz TIPS – przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-czeczne (*transjugular intrahepatic porto-caval stent shunt*).

W prewencji krwotoków z żyłaków przełyku stosuje się leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne (propranolol, nadolol), które obniżają ciśnienie wrotne przez zmniejszenie pojemności minutowej i skurcz naczyń trzewnych.

Endoskopowa sklerotyzacja żyłaków przełyku stanowi uznaną metodę leczenia i profilaktyki krwotoków z żyłaków przełyku. Powtarzane wstrzyknięcia środka obliterującego do światła żyłaków lub okołożylakowo wywołują zakrzep w obrębie żyłaków, a w ich otoczeniu odczynowy stan zapalny, uniedrobniający stopniowo żyłaki (28).

Nowszą metodą endoskopowego leczenia żyłaków przełyku jest ich podwiązanie (EVL – *endoscopic variceal ligation*). Podczas zabiegu żyłak zasysany jest do zamocowanej na końcówce endoskopu nasadki i nasuwana jest na żyłak zaciskająca gumowa opaska. Po pięciu do ośmiu dni podwiązane żyłaki ulegają demarkacji. Wstępna analiza porównawcza obu metod endoskopowych wskazuje na większą skuteczność podwiązania żyłaków niż skleroterapii, a także na niższe koszty leczenia związane z mniejszą liczbą zabiegów koniecznych do eradykacji żyłaków (29).

Rozwijająca się w ostatnich latach bardzo szybko radiologia interwencyjna pozwala na nieoperacyjne odbarczenie układu wrotnego przez wprowadzenie protezy łączącej żyłę wątrobową z rozgałęzieniem żyły wrotnej – TIPS. Metoda TIPS powinna być zarezerwowana głównie dla pacjentów, u których nie można wykonać zespolenia chirurgicznego i (lub) przygotowywanych do przeszczepu wątroby.

## VII. Postępy w leczeniu dzieci z ostrą niewydolnością wątroby

Do postępow w diagnostyce i leczeniu ostrej niewydolności wątroby (onw) należy zaliczyć:

- zdefiniowanie trzech postaci choroby: ostrej, nadostrej i podostrej niewydolności wątroby,
- określenie zasad postępowania zachowawczego,
- stworzenie ośrodków intensywnej opieki hepatologicznej z możliwością inwazyjnego monitorowania chorego, w tym pomiaru ośrodkowego ciśnienia wewnątrznaczaskowego, opracowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów z onw do przeszczepu wątroby (LTx),
- przeszczep wątroby, także od żywego spokrewnionego dawcy, oraz przeszczep wątroby dodatkowej,

- zastosowanie sztucznej wątroby,
- przeszczepianie hepatocytów.

Postępem w leczeniu pacjentów z onw było utworzenie ośrodków intensywnej opieki hepatologicznej (OIOH) przy oddziałach wykonujących transplantację wątroby, dających możliwość inwazyjnego monitorowania chorego, w tym pomiaru ośrodkowego ciśnienia wewnątrznaczaskowego. Istnieje pilna potrzeba utworzenia takich ośrodków w Polsce (30).

Coraz częściej w leczeniu onw wykonuje się przeszczep wątroby. Nowoczesne intensywne leczenie zachowawcze onw sprawia, że część pacjentów może przeżyć bez transplantacji, jednak znaczną liczbę chorych można uratować jedynie wykonując przeszczep wątroby, zanim dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia centralnego układu nerwowego.

Postępem w zakresie leczenia onw w ostatnich latach było określenie kryteriów kwalifikacji do przeszczepu wątroby, a mianowicie kryteriów King's College Hospital (grupa londyńska – O'Grady i wsp.) oraz Villejuif (grupa paryska – Bernuau i wsp.), tzw. kryteriów Clichy.

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji do przeszczepu wątroby u chorych z onw wg King's College Hospital: A – w przypadku gdy przyczyną było zatrucie acetaminofenem, oraz B – o innej etiologii.

Kwalifikacja do przeszczepu wątroby u chorych z onw – kryteria londyńskie (King's Collage Hospital):

- 1) onw – etiologia inna niż zatrucie acetaminofenem:
  - czas protrombinowy >100 s (wystarczający jedyny parametr)

lub trzy parametry z następujących:

- wiek <10 r.ż.,
- etiologia: wzw nie typu A, nie typu B, zatrucie lekami (z wyjątkiem acetaminofenu),
- czas trwania żółtaczki przed wystąpieniem encefalopatii >7 dni,
- czas protrombinowy >50 s,
- bilirubina w surowicy >17,6 mg/dl;

2) onw spowodowane zatruciem acetaminofenem: pH<7,3, niezależnie od stopnia encefalopatii, po upływie 24 godzin od zatrucia lub wystąpienie jednocześnie: czasu protrombinowego >100 s, kreatyniny >2 mg/dl, III lub IV stopnia encefalopatii.

Pierwszego przeszczepienia wątroby dokonał Thomas Starzl 1 marca 1963 r. u dziecka z niedrożnością zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W Polsce pierwszą udaną transplantację wątroby u dziecka wykonano w Centrum Zdrowia Dziecka w 27. rocznicę pierwszego przeszczepu – 1 marca 1990 r. – pod kierownictwem doc. Kalicińskiego. W Polsce zapotrzebowanie na ten zabieg to ok. 400 transplantacji wątroby rocznie, w tym ok. 20% u dzieci.

Ten sam zespół w październiku 1999 r. wykonał po raz pierwszy w Polsce pierwszy przeszczep od żywego spokrewnionego dawcy. Stwarza to ogromne nadzieje na przyszłość.

Ostatnio ukazują się pierwsze doniesienia na temat przeszczepu dodatkowej wątroby (*auxiliary liver transplantation*), a także przeszczepu hepatocytów w leczeniu onw. Chenard-Neu i wsp. zebrali dane z 12 ośrodków europejskich, które dotyczą przeszczepu dodatko-

wej wątroby u 30 pacjentów z onw. U 16 spośród 19 pacjentów, którzy przeżyli minimum 12 miesięcy po przeszczepie (53% wszystkich leczonych), stwierdzono prawidłowo funkcjonującą własną wątrobę. Nie wymagają oni stosowania leczenia immunosupresyjnego.

Koniec XX w. skłania do refleksji. Szybkość, z jaką dokonuje się postęp nauk podstawowych, genetyki, immunologii, farmakologii i diagnostyki, pozwala mieć nadzieję na rozwiązanie wielu trudności, które wciąż napotyka hepatologia dziecięca.

## Piśmiennictwo

- Trauner M., Meier P.J., Boyer J.L.: *Molecular pathogenesis of cholestasis*. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1217-1227.
- Jankowska I., Pawłowska J., Rujner J. i wsp.: *Długofalowa obserwacja dzieci z chorobą Bylera – postępującą cholestazą wewnątrzwątrobową*. Hepatol. Pol., 1996, 3, 145-152.
- Bull L.N., Juijn J.A., Van Eijk M.J.T. i wsp.: *Fine-resolution mapping of the PFIC/BRIC gene by haplotype evaluation*. Hum. Genet., 1999, 104, 241-248.
- Jankowska I., Pawłowska J., Kaliciński P. i wsp.: *Progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC: outcome of 50 cases*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1999, 28, 585.
- Hor I., Kaliciński P., Markiewicz M. i wsp.: *Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion*. Pediatr. Transplant., 1999, 3, 219-224.
- Hollands C.M., Rivera-Pedrogo F.J., Gonzalez-Vallina R. i wsp.: *Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus*. J. Pediatr. Surg., 1998, 33, 220-224.
- Deleuze J.F., Jacquemin E., Dubuisson C. i wsp.: *Defect of multi-drug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis*. Hepatology, 1996, 23, 904-908.
- Oda T., Elkahloun A.G., Meltzer P.S. i wsp.: *Identification and cloning of the human homolog (JAG 1) of the rat Jagged 1 gene from the Alagille syndrome critical region at 20p12*. Genomics, 1997, 43, 376-379.
- Rujner J., Pawłowska J., Socha J. i wsp.: *Zespół Alagille'a: obraz kliniczno-biochemiczny u 27 dzieci*. Hepatol. Pol., 1994, 1, 35-42.
- Quiros-Tejeira R.E., Ament M.E., Heyman M.B. i wsp.: *Variable morbidity in Alagille syndrome: A review of 43 cases*. JPGN, 1999, 29, 431-437.
- Gourley M., Gourley G., Gilbert E. i wsp.: *Alpha-1-antitrypsin deficiency and the PIMS phenotype: case report and literature review*. JPGN, 1989, 8, 116-121.
- Roberts E.A.: *The jaundice baby*. [w:] *Diseases of the liver and biliary system in children*. red. D.A. Kelly. Blackwell Science, Oxford, 1999, 11-46.
- Nałęcz A., Członkowska A., Ryżko J. i wsp.: *Wątrobowa postać choroby Wilsona*. Pediatr. Pol., 1997, 72, 911-914.
- Tanner S.: *Copper metabolism*. [w:] *Diseases of the liver and biliary system in children*. red. D.A. Kelly. Blackwell Science, Oxford, 1999, 167-189.
- Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M.: *The treatment of chronic viral hepatitis*. N. Engl. J. Med., 1997, 336, 347-356.
- Wojnarowski M.: *Hepatitis B and C in Eastern Europe. The current situation*. Acta Gastroenterol. Belg., 1998, 61, 22-206.
- Jara P., Bortolotti F.: *Interferon alfa treatment of chronic hepatitis in childhood. A consensus advice based on experience of European children*. JPGN, 1999, 29, 163-170.
- Dienstag J.L., Perillo R.P., Schiff E.R. i wsp.: *A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection*. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1657-1661.
- Wojnarowski M., Socha J.: *Poglądy na leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w Europie Zachodniej i w Polsce*. Hepatol. Pol., 1999, 5, 237-243.
- Okanoue T., Itoh Y., Minami M. i wsp.: *Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: a retrospective study in 1148 carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: a retrospective study in 1148 patients*. J. Hepatol., 1999, 30, 653-659.
- McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. i wsp.: *Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C*. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1485-1499.
- Ryżko J., Nałęcz A., Cielecka-Kuszyk J. i wsp.: *Zapalenia wątroby wywołane drobnoustrojami niehepatotropowymi u dzieci*. Hepatol. Pol., 1999, 5, 189-192.
- Świątkowska E., Jankowska I., Socha P. i wsp.: *Zakażenie wirusem cytomegalii u niemowląt z cholestazą – diagnostyka i wyniki leczenia gancyklowirem*. Pediatr. Pol., 1999, 74, 27-36.
- Bates M.D., Bucuvalas J.C., Alonso M.H. i wsp.: *Biliary atresia: pathogenesis and treatment*. Semin. Liver Dis., 1998, 18, 281-293.
- Socha P., Koletzko B., Świątkowska E. i wsp.: *Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis*. Acta Paediatr., 1998, 87, 278-283.
- Socha P., Koletzko B., Pawłowska J. i wsp.: *Treatment of cholestatic children with water soluble vitamin E/alpha-tocopherol polyethylene glycol succinate/effects on serum vitamin E, lipid peroxides and polyunsaturated fatty acids*. JPGN, 1997, 24, 189-193.
- Woźniak M., Pawłowska J., Homberg J.-C. i wsp.: *Ocena skuteczności leczenia dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby w zależności od jego typu – obserwacja retrospektywna*. Hepatol. Pol., 1996, 3, 15-20.
- Teisseyre M., Celińska-Cedro D., Socha J.: *Endoskopowa obliteracja żyłaków przełyku. Ocena czynników prognostycznych*. Hepatol. Pol., 1995, 2, 183-188.
- Fox V.L., Carr-Locke D.L., Connors P.J. i wsp.: *Endoscopic ligation of esophageal varices in children*. JPGN, 1995, 20, 202-208.
- Jankowska I.: *Przyczyny ostrej niewydolności wątroby, wskazania do przeszczepu wątroby*. [w:] *Dziecko z niewydolnością wątroby*. red. J. Pawłowska, J. Socha, P. Kaliciński. Invest, Warszawa, 1998, 22-35.

### Adres do korespondencji:

Prof. Jerzy Socha  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności IP-CZD  
al. Dzieci Polskich 20  
04-736 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 15 grudnia 1999 r.  
Zaakceptowano do druku: 5 stycznia 2000 r.