

Wrodzone włóknienie wątroby

Congenital hepatic fibrosis

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

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

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

³ Zakład Patologii IP-CZD, Warszawa, Polska

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

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

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

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

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

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

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

Wstęp

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

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

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

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

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

Patofizjologia

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

Tabela 1. Jednostki chorobowe często współistniejące z CHF.

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

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

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

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

Objawy, przebieg kliniczny

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

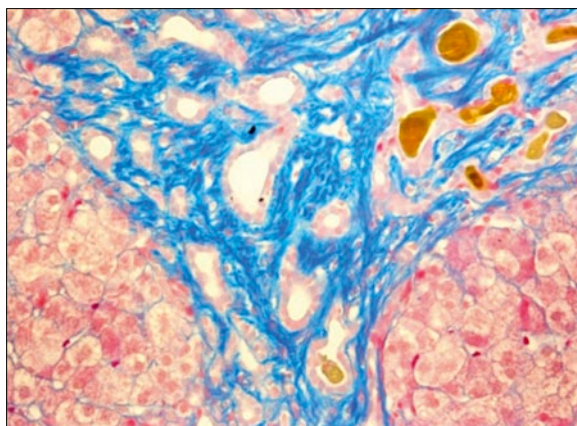
lub tylko nieznacznie podwyższona. Niekiedy stwierdza się jedynie podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej.

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

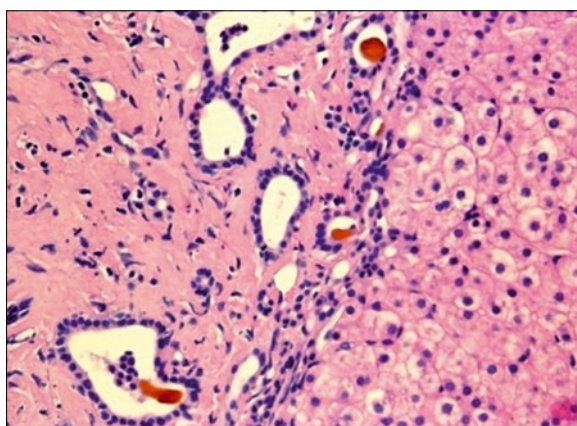
W badaniu przedmiotowym dodatkowo można stwierdzić cechy rozwinętego krążenia obocznego (poszerzone naczynia żylne, np. wokół pępka – *caput medusae*), wybroczyny w przypadku małopłytkowości oraz gorączkę i żółtaczkę w trakcie zapalenia dróg żółciowych.

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





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



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

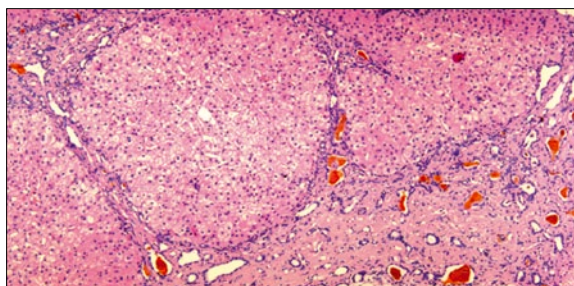
pokarmowego (fusowate wymioty, smoliste stolce). Rzadziej pierwszą manifestacją choroby jest cholestaza w przebiegu zapalenia dróg żółciowych.

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

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

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

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



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

Ze względu na przebieg kliniczny CHF podzielono na cztery postacie:

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

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

Diagnostyka

Badanie histopatologiczne biopsjaty wątroby

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

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

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

Inne badania diagnostyczne

Badania pomocne w ustaleniu i monitorowaniu zaawansowania włóknienia wątroby

Klasyczne badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (usg)

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

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

Sonoelastografia

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

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

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

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

Markery biochemiczne

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

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

Markery pośrednie

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

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

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

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

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

Markery bezpośrednie

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

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

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

Badania pomocne w ocenie nadciśnienia wrotnego

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



Pozostałe badania.

Tomografia komputerowa

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

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

Rezonans magnetyczny (MRI)

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

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

Diagnostyka różnicowa

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

I. Blok wewnątrzwątrobowy w przebiegu:

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

II. Blok przedwątrobowy:

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

III. Blok nadwątrobowy:

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

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie zachowawcze

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

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

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

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

Leczenie zabiegowe

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

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

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

Leczenie chirurgiczne

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

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

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

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

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

Edukacja pacjentów

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

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

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

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

Podsumowanie

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

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

Piśmiennictwo:

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

