



## ROZDZIAŁ 39

# Przewlekłe zapalenie wątroby

Jules L. Dienstag

■ Klasyfikacja przewlekłych zapaleń wątroby .....	464	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C .....	479
Podział ze względu na przyczynę .....	465	■ Autoimmunologiczne zapalenie wątroby .....	487
Podział ze względu na aktywność histologiczną – <i>grading</i> .....	465	Definicja .....	487
Podział ze względu na stopień zaawansowania – <i>staging</i> .....	465	Immunopatogeneza .....	488
■ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby .....	465	Kryteria diagnostyczne .....	490
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B .....	467	Diagnostyka różnicowa .....	490
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D .....	478	■ Piśmiennictwo uzupełniające .....	492

Przewlekłe zapalenie wątroby są grupą chorób o różnych przyczynach i różnie ciężkim przebiegu, w których proces zapalny i martwica utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy. Formy łagodne są nieprogressywne lub progresja jest bardzo powolna, podczas gdy te o cięższym przebiegu mogą być związane z uszkodzeniem strukturalnym tkanki, które w najpoważniejszych postaciach prowadzi do marskości. Obecnie rozpoznaje się wiele przewlekłych zapaleń wątroby, m.in. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (WZW), przewlekłe polekowe zapalenie wątroby oraz przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W wielu przypadkach badanie kliniczne i badania laboratoryjne są niewystarczające, aby zakwalifikować zapalenie do jednej z tych trzech grup; należy przyjmować, że te „idiopatyczne” zapalenia reprezentują autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby. Kliniczne i laboratoryjne cechy przewlekłego zapalenia wątroby są przypadkowo stwierdzane u chorych z wrodzonymi/metabolicznymi schorzeniami, np. chorobą Wilsona, a czasami nawet z alkoholowym uszkodzeniem wątroby (rozdz. 40). Chociaż wszystkie typy przewlekłych zapaleń wątroby mają pewne kliniczne i histologiczne cechy wspólne, to zapalenia wirusowe i autoimmunologiczne są na tyle odmienne, że wymagają osob-

nego omówienia. Ostre zapalenia wątroby omówiono w rozdziale 37.

### KLASYFIKACJA PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ WĄTROBY

Wspólną cechą dla wszystkich rodzajów zapaleń wątroby jest odmienność histopatologiczna, której podstawą jest umiejscowienie i zasięg uszkodzenia. Zmieniają się one od form łagodnych, określanych wcześniej jako *przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby* oraz *przewlekłe zrazikowe zapalenie wątroby*, do form cięższych, nazwanych *przewlekłymi aktywnymi zapaleniami wątroby*. Definicje stworzono w kontekście implikacji prognostycznych, które za sprawą ostatnich obserwacji zostały zmienione. Klasyfikacja przewlekłych zapaleń wątroby, pierwotnie bazująca na zmianach histopatologicznych, obecnie została zastąpiona kombinacją danych klinicznych, serologicznych i histologicznych. Podział przewlekłych zapaleń wątroby bazuje na: 1) *przyczynie*, 2) *aktywności histologicznej – grading* i 3) *stopniu zaawansowania – staging*. W ten sposób ani zmiany kliniczne, ani histologiczne – włącznie z biopsją wątroby – nie są wystarczające, by samodzielnie charakteryzować

TABELA 39-1 Kliniczne i laboratoryjne cechy przewlekłych zapaleń wątroby

Typ zapalenia wątroby	Badania diagnostyczne	Autoprzeciwciała	Leczenie
Przewlekłe zapalenie wątroby B	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Występują rzadko	IFN- $\alpha$ , PEG IFN- $\alpha$ , lamiwudyna, adefowir, entekawir
Przewlekłe zapalenie wątroby C	Anty-HCV, HCV RNA	Anty-LKM <sup>a</sup>	PEG IFN- $\alpha$ plus rybawiryne
Przewlekłe zapalenie wątroby D	Anty-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anty LKM3	IFN- $\alpha$ , PEG IFN- $\alpha$ <sup>b</sup>
Autoimmunologiczne	ANA <sup>c</sup> (homogenne), anty LKM1 <sup>(±)</sup> , hiperglobulinemia	ANA, anty-LKM1, anty-SLA <sup>d</sup>	Prednizon, azatiopryna
Związane z lekami	–	Występują rzadko	Odstawienie leku
Kryptogenne	Wszystkie negatywne	Brak	Prednizon (?), azatiopryna (?)

<sup>a</sup>Przeciwciała przeciwko frakcji mikrosomalnej komórek wątroby i nerki typu 1 (autoimmunologiczne zapalenie wątroby typu II i część przypadków zapalenia wątroby typu C).

<sup>b</sup>Badania kliniczne sugerują skuteczność terapii IFN- $\alpha$  albo PEG IFN- $\alpha$ .

<sup>c</sup>Przeciwciała przeciwwądrowe (autoimmunologiczne zapalenie wątroby typu I).

<sup>d</sup>Przeciwciała przeciwko rozpuszczalnym antygenom wątroby.

**Objaśnienia:** Hbc-antygen rdzeniowy WZW B; HBeAg (*hepatitis B e antigen*) – antygen e zapalenia wątroby typu B; HbsAg (*hepatitis B surface antigen*) – antygen powierzchniowy zapalenia wątroby typu B; HBV (*hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C; HDV (*hepatitis D virus*) – wirus zapalenia wątroby typu D; IFN- $\alpha$  – interferon  $\alpha$ ; IgG – immunoglobulina G; LKM – frakcja mikrosomalna komórek wątroby i nerki; PEG IFN- $\alpha$  – pegylowany interferon  $\alpha$ ; SLA – rozpuszczalny antygen wątrobowy.

i różnicować poszczególne formy przewlekłych zapaleń wątroby.

## PODZIAŁ ZE WZGLĘDU NA PRZYCZYNĘ

Na podstawie zmian klinicznych i serologicznych można postawić diagnozę *przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby* spowodowanego zapaleniem wątroby typu B, zapaleniem wątroby typu B plus D oraz zapaleniem wątroby typu C, *autoimmunologicznego zapalenia wątroby* łącznie z podziałem na typy I, II (i prawdopodobnie III), bazując na odmiennościach serologicznych, *przewlekłego zapalenia wątroby związanego z lekami*; oraz formę o nieznanym przyczynie, tzw. *kryptogenne zapalenie wątroby* (tab. 39-1). Więcej szczegółów opisano poniżej.

## PODZIAŁ ZE WZGLĘDU NA AKTYWNOŚĆ HISTOLOGICZNĄ – GRADING

Aktywność histologiczna związana z aktywnością procesu martwiczozapalnego bazuje na badaniu biopsji wątroby. Ocena ważnych zmian histologicznych polega na ocenie stopnia martwicy okołowrotnej, niszczenia blaszki granicznej hepatocytów okołowrotnych przez komórki zapalne – *martwica kęsowa* (*piecemeal necrosis* lub *interface hepatitis*), stopnia zlewania się martwicy, która tworzy mostki pomiędzy strukturami naczyniowymi – pomiędzy przestrzeniami wrotnymi i, co ważniejsze, pomiędzy przestrzenią wrotną a żyłą środkową – zwane *mar-*

*twicą przęsłową*, stopnia zniszczenia hepatocytów i ogniskowej martwicy oraz stopnia *zapalenia wrotnego*. Opracowano kilka skal oceny obejmujących powyższe zmiany histologiczne; najbardziej popularny jest wskaźnik aktywności histologicznej (*histologic activity index* – HAI) oraz skala METAVIR (tab. 39-2). W oparciu o obecność i stopień aktywności histologicznej przewlekłe zapalenie wątroby może zostać określone jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie.

## PODZIAŁ ZE WZGLĘDU NA STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA – STAGING

Faza przewlekłego zapalenia wątroby, która odzwierciedla stan zaawansowania choroby, opiera się na stopniu włóknienia tego narządu. Gdy zmiany histologiczne są na tyle rozległe, że przegrody łącznotkankowe otaczają guzki w mięszu wątroby, zmieniając normalną architekturę zrazika wątrobowego, określa się je jako *marskość*. Zaawansowanie opiera się na ocenie stopnia włóknienia i kategoryzuje według skal numerycznych od 0 do 6 (HAI) albo od 0 do 4 (METAVIR) (tab. 39-2).

## PRZEWLEKŁE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY

Obydwie postacie WZW przenoszone drogą pokarmową – zapalenie wątroby typu A i E – są samoogra-

**TABELA 39-2** Staging i grading histologiczny w przewlekłym zapaleniu wątroby

Obraz histologiczny	Współczynnik aktywności histologicznej (HAI) <sup>a</sup>		METAVIR <sup>b</sup>		
	Ciężkość	Punktacja	Ciężkość	Punktacja	
<b>Stopień aktywności martwiczo-zapalnej</b>					
Martwica okołowrotna zawierająca martwicę kęśową (MK) i/lub martwicę pomostową (MP)	Brak	0	Brak	0	
	Łagodna	1	Łagodna	1	
	Łagodna/średnia	2	Średnia	2	
	Średnia	3	Ciężka	3	
	Ciężka	4			
			Martwica mostkowa	Tak Nie	
Martwica wewnątrzrzazikowa	Zlewna	– Brak	0	Brak lub łagodna	0
		– Ogniskowa	1	Średnia	1
		– Część strefy 3	2	Ciężka	2
		– Większość strefy 3	3		
		– Strefa 3 + kilka MK	4		
		– Strefa 3 + liczne MK	5		
	Ogniskowa	– Zajmujące całe/liczne gronka	6		
		– Brak	0		
		– ≤ 1 ogniska w 10 p.w.	1		
		– 2–4 ognisk w 10 p.w.	2		
		– 5–10 ognisk w 10 p.w.	3		
		– > 10 ognisk w 10 p.w.	4		
Zapalenie wrotne	Brak	0			
	Łagodne	1			
	Średnie	3			
	Średnie/znaczne	3			
	Znaczne	4			
	Łącznie	0–18		A0-A3 <sup>c</sup>	
<b>Włóknienie</b>					
Brak		0		F0	
Włóknienie wrotne – częściowe		1		F1	
Włóknienie wrotne – obejmujące większość		2		F1	
Włóknienie pomostowe – częściowe		3		F2	
Włóknienie pomostowe nasilone		4		F3	
Niekompletna marskość		5		F4	
Marskość		6		F4	
	Suma	6		4	

<sup>a</sup>J Hepatol 22:696, 1995.<sup>b</sup>Hepatology 24:289, 1996.<sup>c</sup>Stopień nasilenia zmian martwiczo-zapalnych: A0 – brak, A1 – łagodne, A2 – średnie, A3 – ciężkie.