

Patryk Smoliński

Wojewódzka Poradnia Gastroenterologiczna we Wrocławiu

Postępowanie u pacjenta z podejrzeniem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w praktyce lekarza rodzinnego – opis przypadku

Wstęp

W ciągu ostatnich dekad nastąpił istotny postęp w zakresie diagnozowania przyczyn przewlekłych chorób wątroby o nieustalonej etiologii, w tym niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), którą uznano zarówno za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i zgonu z powodu powikłań zaawansowanej choroby wątroby. Częstość występowania NAFLD w populacji ogólnej ocenia się na 25–30%, przy czym u osób z takimi czynnikami ryzyka, jak dyslipidemia, wzrasta do 50%, a wśród osób z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²) do nawet 90%. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby cechuje się szerokim spektrum wariantów patomorfologicznych i zwykle przebiega bezobjawowo. Niekorzystna postać NAFLD przebiegająca z zapaleniem, czyli niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), dotyczące ok. 20–30% osób z NAFLD, ze względu na postępujący przebieg prowadzący do zaawansowanego włóknienia, w tym marskości ze wszystkimi jej konsekwencjami klinicznymi, należy do głównych czynników etiologicznych będących wskazaniem do przeszczepu. Niezależnie, istotnie też wzrasta w tej grupie ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Etiopatoge-

neza NAFLD, a w szczególności NASH, wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji, przy czym nieustalone pozostaje to, czy współistniejące zaburzenia metaboliczne, takie jak insulinooporność i cukrzyca, są finalnym skutkiem czy przyczyną NAFLD. Najbardziej powszechna jest hipoteza indukowania poprzez czynniki zapalne wątroby rozwoju chorób metabolicznych, schorzeń układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów, przy czym to właśnie powikłania sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonu osób z NAFLD. Z drugiej strony wykazano, że takie czynniki, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość czy dyslipidemia, najprawdopodobniej niezależnie zwiększają ryzyko włóknienia wątroby. U osób bez tych czynników rzadziej rozpoznawano NASH i zaawansowane włóknienie.

Wysunięcie podejrzenia NASH lub szerzej NAFLD w praktyce odbywa się zwykle przygodnie po wykonaniu badań biochemicznych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) lub obrazowych (hiperechogeniczność struktury w badaniu ultrasonograficznym) i wykluczeniu wtórnych przyczyn stłuszczenia (tab. 1). Ważna też jest analiza potencjalnych czynników ryzyka i schorzeń współistniejących (tab. 2), chociaż ich brak nie wyklucza NASH. Dostępne rekomendacje postępowania z chorymi z NAFLD, w tym również opracowane przez polskich

Tabela 1. Stany i choroby predysponujące do stłuszczenia wątroby

nadużywanie alkoholu (<i>alcoholic fatty liver disease</i> – AFLD)
utrata wagi (głodzenie, żywienie pozajelitowe, zespolenia omijające)
uszkodzenia polekowe
przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C), szczególnie genotyp 3
niedoczynność tarczycy
niedoczynność przysadki
hipogonadyzm
stan po resekcji trzustki i dwunastnicy
cholestatyczne choroby wątroby (pierwotne zapalenie dróg żółciowych, zespoły nakładania)
zakażenie HIV

ekspertów, w jasny sposób definiują sytuacje kliniczne pozwalające wyodrębnić grupy ryzyka i zalecane postępowanie, tj. diagnostykę, nadzór i możliwe leczenie. Wytyczne wskazują na konieczność poszukiwania NAFLD u chorych z otyłością, czynnikami ryzyka metabolicznego (zwiększenie obwodu talii, zaburzenia gospodarki cukrowej i tłuszczowej, choroby serca i naczyń) oraz zwiększoną aktywnością aminotransferaz. Z uwagi na brak korzyści klinicznych w wykrywaniu niepostępujących postaci NAFLD nie zaleca się jednak przeprowadzania badań przesiewowych w tym kierunku w populacji ogólnej. Ryzyko przedwczesnego zgonu z przyczyn wątrobowych wzrasta bowiem dopiero przy zaawansowanym włóknieniu wątroby (od drugiego stopnia włóknienia, tzw. F2), a to – jak się ocenia – dotyczy przede wszystkim osób ze wspomnianymi czynnikami ryzyka. Z drugiej strony osoby, u których stwierdzono stłuszczenie w badaniach obrazowych, powinno się przebadać w kierunku zaburzeń metabolicznych. Z tego powodu takich pacjentów należy skierować na badania nieinwazyjne pozwalające oszacować ryzyko rozwoju NASH w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia, przy czym powszechnie dostępne USG jamy brzusznej pozwala wyodrębnić grupę osób z NAFLD i jako takie jest zalecane przez ekspertów.

Odpowiednie kalkulatory oceny włóknienia (FIB-4, NFS, APRI, FLI), ilościowo pozwalające oszacować ryzyko zaawansowanego włóknienia, są dostępne za pośrednictwem odpowiednich aplikacji lub na stronach Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i e-Akademia NAFLD. Przykładowo, do wyliczenia FIB-4 wystarczą łatwo dostępne dane, takie jak wiek,

Tabela 2. Czynniki skojarzone ze stłuszczeniem wątroby

nadciśnienie tętnicze
wiek > 50 lat
insulinooporność (indeks > 5)
płeć żeńska
zwiększona aktywność aminotransferaz
BMI > 30
wysoki wskaźnik talia–biodra
zaburzenia lipidowe, zwłaszcza hipertrójglicydemia
nieprawidłowa glikemia na czczo
hiperurykemia

liczba płytek krwi, aktywność ALT i AST. W ten sposób wyliczone wskaźniki, których wartość nie wyklucza zaawansowanej choroby wątroby (FIB-4 między 1,45 a 2,67), są wskazaniem do poszerzenia badań o ocenę elastograficzną, np. Fibroscan®. Wykazanie zaś zaawansowanego włóknienia w elastografii wątroby od F3 lub wg wskaźnika FIB-4 > 2,67 jest wskazaniem do potwierdzenia rozpoznania choroby poprzez wykonanie badania histopatologicznego wątroby (tab. 3). Złotym standardem rozpoznawania NASH jest bowiem wynik biopsji wątroby, w którym stwierdza się m.in. zwyrodnienie balonowate hepatocytów oraz stłuszczenie z zapaleniem zrazikowym lub wrotnym. Bez tych wykładników rozpoznanie NASH jest mało prawdopodobne.

Opis przypadku

Mężczyzna, 56 lat, ze współistniejącą cukrzycą typu 2 insulinoniezależną i nadciśnieniem tętniczym, zgłosił się do lekarza rodzinnego w związku z okresowo pojawiającymi się dolegliwościami bólowymi prawego podżebrza. W toku przeprowadzonej diagnostyki wykazano zwiększoną aktywność aminotransferaz z przewagą ALT, nieprzekraczającą potrójnej wartości referencyjnej, a w USG jamy brzusznej – cechy stłuszczenia wątroby (nie wykazano patologii w zakresie dróg żółciowych). Od 3 lat pacjent przyjmował w niezmiennych dawkach metforminę, glimepiryd, walsartan oraz rosuwastatynę. Dziesięć lat wcześniej zaprzestał palenia tytoniu, zaprzeczał też zażywaniu innych środków odurzających, a spożycie kawy i innych płynów, w skład których wchodzi kofeina, określił na 3 filiżanki dziennie. Wprawdzie nie zaprzeczał spożywaniu napojów alkoholowych, ale ocenił ich dobową ilość na nie więcej niż 10 g alkoholu, co pozwoliło na wykluczenie tła toksycznego.

Tabela 3. Ustalenie postępowania u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby zależnie od ryzyka zaawansowanego włóknienia wątroby (na podstawie wyniku FIB-4)

Ryzyko zaawansowanego włóknienia (minimum F3)	Małe	Niepewne	Duże
wskaźnik FIB-4	< 1,45	1,45–2,67	> 2,67
wskazane dalsze badanie	nie	elastografia wątroby	biopsja wątroby
postępowanie	zalecenia żywieniowe, redukcja wagi ciała, kontrola co 1–2 lata	zależne od elastografii: < 9,6 kPa – jak w ryzyku małym ≥ 9,6 kPa – jak w ryzyku dużym	terapeutyczne

W badaniu przedmiotowym z nieprawidłowości stwierdzono cechy otyłości brzusznej (BMI 33 kg/m²), brzuch wzdęty, wysklepiony powyżej poziomu klatki piersiowej, cechy hepatomegalii.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono m.in. aktywność ALT 88 j.m./dl (N: < 32 j.m./dl), AST 45 j.m./dl (N: < 31 j.m./dl), GGTP 166 j.m./dl (N: < 66 j.m./dl), FA 88 j.m./dl (N: < 105 j.m./dl), bilirubina całkowita 0,98 mg/dl (N: 0,2–1,2 mg/dl), podwyższenie hemoglobiny glikowanej do 7,2 g%, a w morfologii krwi zwracała uwagę małopłytkowość rzędu 135 tys. (N: > 150 tys.). Po rozpoznaniu w ultrasonografii stłuszczenia lekarz rodzinny sięgnął po kalkulator, wyliczając wskaźnik FIB-4 (1,56) odpowiadający niepewnemu ryzyku zaawansowanej choroby wątroby. Badania pacjenta poszerzono zatem o wykonanie elastografii wątroby metodą Fibroscan®, wykazując włóknienie 12,1 kPa – odpowiednik F3 wg skali Metavir, oraz stłuszczenie 347 dB/M – odpowiednik S3 wg skali Brunt. Wobec podejrzenia NASH pacjenta zakwalifikowano do biopsji wątroby w warunkach szpitalnych. W toku diagnostyki szpitalnej wykluczono też inne patologie, takie jak przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, hemochromatozę i przewlekłe autoimmunologiczne choroby wątroby. W badaniu histopatologicznym wykazano zaburzoną architekturę narządu z obfitym stłuszczeniem wielokropelkowym i zwyrodnieniem balonowatym. We wnioskach końcowych rozpoznano NASH o dużym nasileniu i umiarkowanym zaawansowaniu, z masywnym, całkowitym stłuszczeniem mięszu.

Wobec braku dostępnych leków o jednoznacznym potencjale odwracającym włóknienie u chorych z NASH w pierwszej kolejności zaproponowano wprowadzenie diety ubogokalorycznej (początkowo redukującej dobową liczbę kalorii do 2500 kcal, a następnie do docelowej wartości 1800 kcal), śródziemnomorskiej oraz stopniowany trening aerobowy pod kontrolą trenera personalnego (minimum 3 razy w tygodniu). Po 6 miesiącach nie wykazano jednak zadowalających spadków aktywności

aminotransferaz i parametrów metabolicznych. Zaproponowano włączenie kwasu ursodeoksycholowego w dawce 1000 mg/dobę oraz wzmożono nadzór nad pacjentem, w czasie którego dodatkowo motywowano go do aktywności fizycznej i przestrzegania diety. Sześć miesięcy po wdrożonej terapii uzyskano pożądaną normalizację aktywności aminotransferaz, obniżenie BMI i niezależnie poprawę samopoczucia oraz ustąpienie zgłaszanych wyjściowo dolegliwości. Jednocześnie zalecono kontynuację takiej terapii, dalszy nadzór hepatologiczny i kontrolę parametrów metabolicznych oraz FIB-4 co 12 miesięcy.

Komentarz

Opisywany pacjent został skierowany na poszerzoną diagnostykę, w toku której ustalono właściwe rozpoznanie NAFLD m.in. na podstawie wyników badań wykonanych za pomocą dostępnych powszechnie narzędzi diagnostycznych. Fakt współistnienia zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca, dyslipidemia, otyłość, u pacjentów zawsze powinny skłaniać lekarzy do poszukiwania stłuszczenia wątroby. Wykonanie USG jamy brzusznej oraz podstawowego panelu badań wątrobowych, ze szczególnym uwzględnieniem zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (zwykle nieprzekraczającej 3-krotności wartości referencyjnych), po wykluczeniu wirusowych zapaleń wątroby oraz tła toksycznego, w pierwszej kolejności sugeruje obecność NASH. Ma to istotne znaczenie rokownicze, gdyż nierozpoznana powikłana NAFLD z wariantem NASH może prowadzić do zgonu zarówno z przyczyn wątrobowych, jak i sercowo-naczyniowych. Opisany pacjent obrazowo przedstawia jedną z bardziej zaawansowanych postaci NAFLD. W praktyce klinicznej najczęściej można spotkać się ze stłuszczeniem prostym (brak znamion zapalenia typowych dla NASH i włóknienie F0), rzadziej z różnymi wariantami NASH (od F1 do F4). Opisany pacjent był diagnozowany w kierunku NASH na podstawie przesłanek przemawiających za ryzykiem jego wy-

stępowania, którymi okazały się otyłość, cukrzyca typu 2 i zaburzenia lipidowe. Przeprowadzenie diagnostyki nieinwazyjnej w kierunku zaawansowanego włóknienia pozwoliło ustalić wskazania do wykonania biopsji wątroby w celu potwierdzenia choroby. W badaniu histologicznym wątroby potwierdzono NASH o dużym stopniu zaawansowania (F3). W związku z tym zaproponowano przede wszystkim postępowanie zmierzające do regresji włóknienia, tj. redukcję masy ciała i odpowiednią dietę. Wykazano, że takie postępowanie może w istotny sposób przyczynić się do poprawy, ale pod warunkiem trwałej redukcji wagi, nie mniejszej niż 10% wartości wyjściowych. W praktyce klinicznej jest to trudne do uzyskania i tak też było w omawianym przypadku. Nie uzyskano spadku masy ciała i zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych. Na kolejnym etapie wykorzystano kwas ursodeoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA), którego potencjał w realizacji niektórych celów terapeutycznych w omawianym przypadku wykazano w dostępnych badaniach klinicznych i metaanalizach. W praktyce klinicznej istnieją bowiem przesłanki kliniczne do zastosowania tego leku w NAFLD. Przede wszystkim stwierdzano poprawę wyników badań laboratoryjnych oceniających funkcję wątroby (aktywność aminotransferaz) oraz redukcję stłuszczenia w wątrobie już przy standardowych dawkach 15 mg/kg m.c./dobę. W badaniu Ratziu i wsp. oceniano też wpływ wysokich dawek UDCA, tj. 28–35 mg/kg m.c./dobę, stosowanych przez 12 miesięcy. Nie wykonywano w nim co prawda kontrolnego badania histopatologicznego wątroby, jednak w ocenie serologicznych parametrów włóknienia (Fibrotest) wykazano istotną redukcję ich stężenia. Kwas ursodeoksycholowy charakteryzuje się przede wszystkim działaniem przeciwzapalnym (antyoksydacyjnym) i antyapoptotycznym, co w znacznej mierze ma odpowiadać za hamowanie progresji NASH. Dodatkowo wykazano jego udział w obniżaniu insulinooporności, co ma istotne znaczenie u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Zalecana dawka UDCA w leczeniu NAFLD wynosi 10–15 mg/kg m.c./dobę, a skuteczność leczenia powinna być oceniana po 6 miesiącach terapii na podstawie oceny badań biochemicznych i obrazowych (np. z wykorzystaniem Fibroscan®, w którym ilościowo można ocenić stłuszczenie wątroby). Wdrożenie takiej terapii wraz z odpowiednim postępowaniem dietetycznym i regularnym wysiłkiem fizycznym, które warunkują obniżenie wskaźnika BMI i zmniejszenie insulinooporności, wydaje się najlepszą dostępną opcją

terapeutyczną, szczególnie w terapii przewlekłej. Kwas ursodeoksycholowy cechuje się bowiem wysokim profilem bezpieczeństwa, a NASH z definicji jest przewlekłym schorzeniem, którego przebieg wiąże się z pojawieniem się potencjalnie odległych powikłań i wydaje się, że leczenie powinno być prowadzone przez dłuższy czas. Na podstawie dostępnych metaanaliz badań klinicznych wykazano, że UDCA jest jedną z niewielu dostępnych opcji terapeutycznych NAFLD, która pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie wyników badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby.

Kompleksowe podejście do każdego indywidualnego przypadku z NAFLD, obejmujące m.in. edukację dietetyczną, redukcję masy ciała, wyrównanie zaburzeń metabolicznych i korzystny udział innych leków (np. inhibitory konwertazy w leczeniu nadciśnienia tętniczego), pozwala na uzyskanie jeszcze większej poprawy. Dla NAFLD próbuje się opracowywać nowe opcje terapeutyczne, badania kliniczne ciągle trwają, a wstępne wyniki są obiecujące. Wyraźnie podkreśla się brak skuteczności tzw. leków hepatoprotekcyjnych (ostropest, tymonacyk, fosfolipidy, karczoch, asparaginian ornityny) u osób z zaawansowaną chorobą wątroby. Nie wykazano bowiem ich wpływu na wykładniki histologiczne NASH oraz włóknienie wątrobowe. Nie odnosi się to jednak do grupy pacjentów z nieokreślonym histologicznie włóknieniem (niepoddanych biopsji wątroby np. z powodu braku zgody), u których wspomniane substancje mogą być traktowane tylko jako pomocnicze i wspomagające. W odniesieniu do UDCA istnieją badania z randomizacją w tym zakresie i niezależnie dokumentujące również poprawę metabolizmu glukozy wyrażającą się w poprawie wskaźnika HOMA i hemoglobiny glikowanej – szczególnie przy terapii wyższymi dawkami bez ryzyka toksyczności. Fakt ten może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z NAFLD i współistniejącą cukrzycą typu 2. W dostępnych rekomendacjach NAFLD wciąż dyskusyjne pozostają kwestie związane z postępowaniem z pacjentami, u których nie wykazano zaawansowanej choroby wątroby, a jednak – mimo optymalnego postępowania dietetycznego i przestrzegania zaleceń aktywności fizycznej (lub jej braku, np. z powodu choroby stawów) – nadal utrzymuje się nieprawidłowa aktywność aminotransferaz i istnieje ryzyko progresji. Chociaż nie wykazano, aby istniała korelacja między aktywnością aminotransferaz a obrazem histopatologicznym wątroby, to nie wykluczono, że ich przewlekłe utrzymywanie się u niektórych pacjentów

nie będzie prowadziło do progresji choroby wątroby. Wobec braku optymalnych terapii warto zatem zwrócić uwagę na pacjentów o mniejszym nasileniu włóknienia (F1-F2), u których trudno uzyskać zmianę stylu odżywiania czy wzrost aktywności fizycznej. W tej grupie pacjentów warto wprowadzić profilaktykę progresji włóknienia przy udziale dostępnych środków farmakologicznych. Ma to też znaczenie wobec tego, że aktualne badania kliniczne nad lekami hamującymi włóknienie są ograniczone do pacjentów z zaawansowanym włóknieniem, a zatem długo jeszcze nie będzie możliwe ustalenie postępowania u pacjentów z mniej zaawansowaną postacią choroby. Tych aspektów muszą być świadomi specjaliści, którzy nie zajmują się na co dzień chorobami wątroby (kardiologowie, diabetologowie, endokrynologowie), aby wyprzedzić rozwój powikłań NAFLD. Mimo licznych badań wciąż dysponujemy ograniczoną grupą leków, które mogą być stosowane w NAFLD, gdyż większość – ze względu na działania niepożądane – nie sprawdza się w terapii przewlekłej (np. witamina E). Nie bez znaczenia pozostają również ograniczenia rejestracyjne i refundacyjne (glitazony, statyny, fibraty, metformina).

W podsumowaniu należy podkreślić, że NAFLD w określonych sytuacjach może się okazać schorzeniem o postępującym charakterze, prowadzącym z jednej strony do rozwoju zaawansowanej choroby wątroby ze wszystkimi tego konsekwencjami,

z drugiej – predysponującym do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wprowadzenie wczesnego postępowania nefarmakologicznego, a w określonych przypadkach również terapeutycznego jest zatem bardzo ważne, mimo że nadal nie dysponujemy optymalnymi środkami o udowodnionej skuteczności zalecanymi przez ekspertów.

Piśmiennictwo

1. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P i wsp. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Gastroenterol Prakt* 2019; 3: 11-29.
2. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
3. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019.
4. Cichoż-Lach H. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Lekarz POZ* 2019; 5: 125-128.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i wsp. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.

Adres do korespondencji:

Patryk Smoliński
 Poradnia Gastroenterologiczna
 ul. Dobrzyńska 21/23
 Wrocław 50-403
 e-mail: ps88@mp.pl