

OPIS PRZYPADKU

Aleksandra Wontor-Buksińska¹, Marek Waluga²

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Pracownia Endoskopowa, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Częstochowie

²Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby – podstawowe informacje wraz z opisem **typowych przypadków**

Non-alcoholic fatty liver disease – basic information and exemplary cases

Streszczenie

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest jednym z najczęstszych schorzeń tego narządu. Rozwojem NAFLD są szczególnie zagrożone osoby z cukrzycą typu 2, nadwagą lub otyłością, zespołem metabolicznym oraz w wieku powyżej 50 lat. Choroba ta, zwłaszcza w jej bardziej zaawansowanej postaci, czyli NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), stanowi jedną z najczęstszych przyczyn podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych. Patogeneza jest związana z insulinoopornością oraz nieprawidłowym metabolizmem lipidów. Rozpoznanie wstępne opiera się na badaniach obrazujących, zwłaszcza najłatwiej dostępnym USG, badaniach laboratoryjnych, a ostateczna diagnoza – na badaniu histopatologicznym biopsjaty wątroby. Biopsja jest jednak konieczna tylko w części przypadków. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest czynnikiem ryzyka marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Na leczenie składa się postępowanie dietetyczne, stosowanie wysiłku fizycznego, redukcja masy ciała oraz farmakoterapia. Lekami poprawiającymi wskaźniki laboratoryjne, a częściowo także histopatologiczne, są kwas ursodezoksycholowy (UDCA), witamina E w dużych dawkach oraz glitazony. W artykule omówiono dwa przykładowe przypadki kliniczne. Pierwszy to kobieta w średnim wieku

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common diseases of this organ. Persons with type 2 diabetes, overweight and obesity, metabolic syndrome, as well as at age > 50 years are particularly vulnerable to the development of NAFLD. The disease, especially in its more advanced form – NASH (non-alcoholic steatohepatitis), is one of the most common causes of the increase of liver enzymes. Pathogenesis is associated with insulin resistance and abnormal lipid metabolism. Initial diagnosis is based on imaging techniques, especially easily accessible ultrasonography and laboratory studies. The final diagnosis is based on pathomorphological assessment of liver specimens; however, it is necessary only in some cases. NAFLD is the risk factor of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The treatment consists of proper diet, physical exercise, loss of weight, and pharmacotherapy. The medicines improving the laboratory results and particularly also pathomorphological scores are ursodeoxycholic acid (UDCA), vitamin E in big dose and glitazons. Two exemplary cases are presented in this article. The first one is the woman at the middle age with the minor ailments in the abdominal cavity, obesity, insulin-independent diabetes and arterial hypertension. On the base of anamnesis and physical examination,

z niewielkimi dolegliwościami w zakresie jamy brzusznej, otyłością, cukrzycą insulinoniezależną i nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, USG i badań laboratoryjnych rozpoznano proste stłuszczenie wątroby. Włączono UDCA 750 mg/dobę oraz dietę ubogokaloryczną, uzyskując po 6 miesiącach częściową regresję choroby. Drugi przypadek to 45-letni mężczyzna z otyłością i hiperlipidemią, u którego na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, w tym USG, badań laboratoryjnych, podejrzewano, a na podstawie badania histopatologicznego biopsji wątroby ostatecznie rozpoznano NASH. Włączono UDCA w dawce 750 mg/dobę oraz witaminę E 400 mg/dobę, uzyskując po 3 miesiącach poprawę w zakresie badań laboratoryjnych.

Słowa kluczowe

niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, insulinooporność, cukrzyca, otyłość, hiperlipidemia

Wstęp

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) obejmuje niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*nonalcoholic fatty liver* – NAFL, stłuszczenie proste) oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH). W krajach rozwiniętych NAFLD dotyczy aż 15–45% populacji. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z grupy ryzyka: chorych na cukrzycę typu 2, z nadwagą, otyłością lub zespołem metabolicznym oraz osoby w wieku powyżej 50 lat. U takich chorych zaleca się aktywne wykrywanie NAFLD lub NASH [1]. Znaczna część przypadków podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych jest spowodowana przez NAFLD, zwłaszcza w sytuacji jej progresji do NASH. Metodą pierwszego wyboru w obrazowaniu stłuszczenia wątroby, łatwo dostępną i nieinwazyjną, jest USG. Pozwala ona na ustalenie wstępnego rozpoznania NAFLD. W części przypadków konieczne jest poszerzenie diagnostyki o badania laboratoryjne, a niekiedy o badanie histologiczne biopsji wątroby, zwłaszcza gdy konieczne jest różnicowanie z innymi przyczynami uszkodzenia wątroby. Patogeneza choroby związana jest z insulinoopornością, która indukuje nieprawidłowy metabolizm lipidów, oraz z rozwojem stresu oksydacyjnego, powodującego peroksydację lipidów i aktywację cytokin prozapalnych [2].

US and laboratory tests, the diagnosis of simple liver steatosis was made. UDCA at a dose of 750 mg/day and the low-caloric diet was applied. The partial regression of the disease after 6 months was achieved.

The second case is the 45 years old man with obesity and hyperlipidaemia in which on the base of overall clinical state as well as US and laboratory tests, NASH was suspected. The final diagnosis of NASH was based on pathomorphological assessment of liver biopsy specimens. UDCA at a dose of 750 mg per day together with vitamin E at a dose of 400 mg per day were applied with improvement of laboratory results observed after 3 months of treatment.

Key words

non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, diabetes, obesity, hyperlipidaemia

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest czynnikiem ryzyka marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Cukrzyca typu 2 oraz otyłość zwiększają to ryzyko nawet 10-krotnie. Podstawą postępowania w NAFLD jest redukcja masy ciała i zwiększona aktywność fizyczna oraz unikanie błędów dietetycznych. Farmakoterapię ukierunkowaną na wątrobę należy włączyć u chorych z NASH lub z NAFL niestosujących się do zaleceń dotyczących zmiany trybu życia. Kandydatami do leczenia farmakologicznego są również osoby z dużym ryzykiem progresji choroby od prostego stłuszczenia do marskości (cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, wiek powyżej 50 lat, nadciśnienie tętnicze, ALT > 2 × górna granica normy). Lekami zmniejszającymi aktywność transaminaz i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), a także poprawiającymi wskaźniki histopatologicznego uszkodzenia i stłuszczenia hepatocytów są kwas ursodezoksycholowy (UDCA), witamina E oraz glitazony [3].

Przypadek 1 – NAFLD

Pacjentka, lat 49, skierowana do Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii (KGH) w styczniu 2017 r. w celu diagnostyki okresowo występującego uczucia gnienienia pod prawym łukiem żebrowym, bez wyraźnego związku z posiłkami. Ponadto u kobiety występowały niezbyt nasilona zgaga, nie częściej

niż 1–2 razy w miesiącu, oraz ból głowy o miernym nasieniu, raz w miesiącu, trwający do 2 godzin, ustępujący samoistnie (bez stosowania leków przeciwbólowych). Stolec był prawidłowy. Pacjentka nie zgłaszała krwawienia z przewodu pokarmowego w żadnej postaci. Waga od 10 lat utrzymywała się na poziomie ok. 95 kg (niewielkie wahania, 1–2 kg w ciągu tego czasu) przy wzroście 167 cm.

Pacjentka miała nadciśnienie tętnicze – wahające się, najwyższe 195/120 mm Hg. Od 2 lat stosowała inhibitory konwertazy, a doraźnie – w razie skoku ciśnienia – leki blokujące kanał wapniowy. Z powodu cukrzycy insulinoniezależnej stosowała metforminę (1000 mg/dobę). Okresowo odczuwała bóle stawów kolanowych, być może o charakterze przeciążeniowym, ale nasilające się przy zmianach pogody. Wyniki badań w kierunku schorzeń reumatologicznych były negatywne.

Pacjentka negowała nadużywanie alkoholu (spożywała go jedynie sporadycznie, w ilości do 20 g w przeliczeniu na czysty alkohol) oraz zażywanie leków innych niż wymienione powyżej. Nie przebyła żadnych zabiegów chirurgicznych.

W badaniu fizykalnym przy przyjęciu do KGH stwierdzono następujące nieprawidłowości: otyłość (masa ciała 95 kg, wzrost 167 cm; BMI = 34,1 kg/m²), bolesność uciskowa w prawym nadbrzuszu o małym nasileniu, ciśnienie tętnicze (RR) 160/100 mm Hg (w trakcie terapii).

W czasie pobytu w KGH wykonano badania dodatkowe i stwierdzono następujące odchylenia: aktywność AST – 56 j.m./dl (norma < 38 j.m./dl), ALT – 78 j.m./dl (norma < 38 j.m./dl), ALP – 98 j.m./dl (norma < 110 j.m./dl), GGTP – 267 j.m./dl (norma < 67 j.m./dl), stężenie cholesterolu całkowitego – 267 mg% (norma < 200 mg%), trójglicerydów – 258 mg% (norma < 150 mg%). Pozostałe wyniki laboratoryjne były w normie. W badaniu USG stwierdzono miernego stopnia powiększenie wątroby (do 16,5 cm) oraz ultrasonograficzne cechy stłuszczenia wątroby. Innych zmian w zakresie wątroby oraz pozostałych narządów jamy brzusznej nie stwierdzono. Na tej podstawie rozpoznano proste stłuszczenie wątroby. Włączono UDCA w dawce 250 mg rano i 500 mg wieczorem przez 6 miesięcy oraz zalecono stosowanie diety ubogokalorycznej (1800 kcal), ubogotłuszczowej. Po 6 miesiącach pacjentka odbyła wizytę kontrolną, w czasie której stwierdzono spadek masy ciała do 90 kg (o 5 kg). Wykonano badania kontrolne i uzyskano następujące wyniki: aktywność AST – 46 j.m./dl, ALT – 60 j.m./dl, ALP – 70 j.m./dl, GGTP

– 168 j.m./dl, stężenie cholesterolu całkowitego – 225 mg%, trójglicerydów – 187 mg%.

W badaniu USG stwierdzono miernego stopnia powiększenie wątroby (do 16 cm – zmniejszenie o 0,5 cm w stosunku do badania sprzed 0,5 roku) i nadal obecność ultrasonograficznych cech stłuszczenia wątroby, jednak mniejszego stopnia niż w czasie badania przed 6 miesiącami (badanie zostało wykonane przez tego samego ultrasonografistę, na tym samym aparacie w celu maksymalnego zmniejszenia subiektywizmu oceny). Zalecono kontynuację diety ubogokalorycznej, ubogotłuszczowej oraz stosowanie UDCA w dotychczasowej dawce, tj. 250 mg rano i 500 mg wieczorem.

Komentarz

Wyniki badań wykonanych podczas pobytu w KGH jednoznacznie wskazują na obecność prostego stłuszczenia wątroby (NAFLD). Występowaniu tego schorzenia sprzyja otyłość, hiperlipidemia (w szczególności hipertrójglicydemia), cukrzyca (w tym przypadku insulinoniezależna, leczona lekami doustnymi). Jest to choroba częsta, dotyczy kilkunastu procent populacji. Nie ma typowych objawów, a zgłaszane przez opisywaną chorą niewielkie pobolewania pod prawym łukiem żebrowym należy traktować jako objaw nieswoisty. Tego typu objawy występują niekiedy podczas powiększania się wątroby z powodu napinania torebki (dotyczy to raczej względnie szybkiego powiększania się narządu, jak przy ostrej infekcji wirusowej), ale dolegliwości w tej samej lokalizacji mogą pochodzić z zagięcia wątrobowego przy współistnieniu zaburzeń czynnościowych jelita grubego albo rzadko mogą być spowodowane dyskinezą pęcherzyka żółciowego. Stłuszczenie wątroby często jest rozpoznawane przypadkowo podczas badania USG jamy brzusznej, gdy pacjent zgłasza się do lekarza z innych powodów. Na możliwość stłuszczenia wątroby wskazuje występowanie u chorego otyłości, hiperlipidemii lub cukrzycy. Trzeba pamiętać, że stłuszczenie wątroby zdarza się także u osób szczupłych (ok. 7%). Wymienione schorzenia wraz z nadciśnieniem tętniczym składają się na zespół metaboliczny. Proste stłuszczenie wątroby może przejść w bardziej zaawansowane stadia, z włóknieniem różnego stopnia, a następnie w marskość prowadzącą w części przypadków do raka wątrobowokomórkowego. Jest więc schorzeniem potencjalnie groźnym.

Leczenie obejmuje przede wszystkim stosowanie diety ubogotłuszczowej oraz ubogokalorycznej

w celu powolnej redukcji masy ciała. Farmakoterapia ma znaczenie dodatkowe – stosuje się UDCA, a u niektórych pacjentów, jeśli nie ma przeciwwskazań – witaminę E w dawce 800 mg na dobę. Witamina E jest przeciwwskazana u osób obciążonych kardiologicznie, są również doniesienia o jej potencjalnym działaniu nowotworowym w zakresie gruczołu krokowego. Kwas ursodezoksycholowy powoduje poprawę w badaniach biochemicznych, może także korzystnie wpływać na wskaźniki histologiczne uszkodzenia i stłuszczenia hepatocytów oraz aktywności zapalnej. Jest rekomendowany, obok witaminy E i glitazonów, przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej w leczeniu NAFLD.

Przypadek 2 – NASH

Pacjent, lat 45, zgłosił się do poradni hepatologicznej z powodu podwyższonej aktywności transaminaz oraz GGTP utrzymującej się od ok. 12 miesięcy. Aktywność ta wahała się w następujących granicach: AST – 58–86 j.m./dl (norma < 41 j.m./dl), ALT – 63–90 j.m./dl (norma < 41 j.m./dl), GGTP – 79–156 j.m./dl (norma < 67 j.m./dl).

Pacjent nie skarżył się na żadne dolegliwości, apetyt miał dobry, a okresowo nawet nadmierny. Jego masa ciała wynosiła 91 kg przy wzroście 175 cm (BMI = 29,71 kg/m²). Tendencję do nadwagi miał od dzieciństwa, w ostatnich 3 latach obserwował systematyczny wzrost masy ciała od 81 kg do 91 kg. Nie miał żadnych istotnych dolegliwości bólowych, jedynie niekiedy występowały tępe pobołowania w prawym nadbrzuszu o charakterze gniotącym, częściowo związane z posiłkami. Wypróżnienia były prawidłowe. Mężczyzna nie zgłaszał krwawienia z przewodu pokarmowego w żadnej postaci. Nie stosował dotąd żadnych leków.

W badaniach laboratoryjnych oprócz zwiększenia aktywności transaminaz stwierdzono podwyższoną glikemię na czczo (do 128 mg%), stężenie cholesterolu wynosiło 276 mg% (norma < 200 mg%), a trójglicerydów 238 mg% (norma < 150 mg%). Pozostałe podstawowe parametry laboratoryjne, w tym stężenie bilirubiny, aktywność fosfatazy alkalicznej, morfologia krwi, stężenie kreatyniny, były w granicach normy. W celu wykluczenia chorób autoimmunologicznych oraz metabolicznych wątroby wykonano oznaczenie takich parametrów, jak stężenie ceruloplazminy i miedzi w surowicy, wydalanie dobowe miedzi w moczu, stężenie ferry-

tyny, żelaza i wartość TIBC. Wykluczono obecność przeciwciał przeciwjądrowych, przeciw mięśniom gładkim, przeciwmitochondrialnych. Wszystkie te parametry były w granicach normy.

W USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby do 17 cm. Echogeniczność wątroby była jednorodna, podwyższona. Drogi żółciowe nieposzerzone. Pozostałe narządy jamy brzusznej były prawidłowe.

Całokształt obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych sugerował możliwość NASH. W celu potwierdzenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania choroby wykonano biopsję wątroby. Ocena histopatologiczna wykazała przede wszystkim stłuszczenie w ponad 30% hepatocytów, włóknienie II/III stopnia, zwyrodnienie balonowate w części hepatocytów. Obraz histopatologiczny wskazywał więc na średni stopień uszkodzenia wątroby w przebiegu NASH.

Włączono UDCA w dawce 750 mg/dobę (250 mg rano i 500 mg wieczorem) przez 3 miesiące oraz witaminę E w dawce 400 mg/dobę. Zalecono też stosowanie diety ubogotłuszczowej, ubogokalorycznej, nieprzekraczającej 2000 kcal/dobę.

Wizytę kontrolną w poradni hepatologicznej wyznaczono po 3 miesiącach od włączenia leczenia. W czasie tej wizyty w badaniu fizykalnym stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała (do 88 kg, BMI = 28,73 kg/m²). W kontrolnych badaniach laboratoryjnych (po 3 miesiącach od włączenia UDCA) stwierdzono obniżenie aktywności transaminaz: AST – 41 j.m./dl, ALT – 42 j.m./dl, GGTP – 67 j.m./dl. Stężenie cholesterolu zmniejszyło się do 257 mg%, a trójglicerydów do 221 mg%. Pozostałe wyniki były w normie. Ponownie wykonano USG jamy brzusznej i stwierdzono wielkość wątroby w wymiarze podłużnym 15,5 cm, echo jednorodne, wzmożone, o zaznaczonych cechach stłuszczenia.

Zalecono kontynuację diety ubogokalorycznej (ok. 2000 kcal/dobę), ubogotłuszczowej, dalsze stosowanie UDCA w dotychczasowych dawkach (250 mg rano i 500 mg wieczorem) i okresową kontrolę w poradni hepatologicznej.

Komentarz

Wywiad, badanie fizykalne i wyniki badań laboratoryjnych od początku nasuwały podejrzenie NAFLD. Podwyższona aktywność transaminaz wskazywała, że jest to postać z towarzyszącym zapaleniem, czyli NASH. Podstawą leczenia NASH jest dieta ubogotłuszczowa oraz stopniowa redukcja nadmiernej

masy ciała (w przypadku nadwagi lub otyłości). Zastosowanie UDCA razem z witaminą E wydaje się obecnie jedyną skuteczną farmakoterapią wspomagającą postępowanie dietetyczne. W praktyce klinicznej UDCA obniża parametry zarówno cholesterolu, jak i uszkodzenia miąższowego wątroby. Dodatkowe korzystne znaczenie ma witamina E podawana zwykle w dawce 400–800 mg/dobę.

Piśmiennictwo

1. Hartleb M, Simon K, Lipiński M i wsp. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ* 2017; 4: 225-248.
2. Mach T. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Prz Gastroenterol* 2007; 2: 101-105.
3. Strzeszyński Ł. Postępowanie w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Podsumowanie wytycznych European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes i European Association for the Study of Obesity 2016. *Med Prakt* 2017; 1: 40-50.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek Waluga
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
tel. 32 789 44 01
e-mail: mwaluga@sum.edu.pl