



Słodka przyczyna bólu brzucha

Shari S. Rogal, MD, MPH

Chinweike Ukomadu, MD, PhD

Bruce D. Levy, MD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Clinical Pathological Conference Series, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, oraz Harvard Medical School – obie instytucje w Bostonie, Massachusetts, USA

A Sweet Source of Abdominal Pain

New Engl J Med 2011;364:1762-7

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

W artykule stopniowo przekazujemy doświadczonemu klinicyście informacje o pacjencie (czcionka wytłuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.

25-letnia kobieta zgłosiła się do swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu bólu brzucha. Pacjentka od 6 miesięcy odczuwała dyskomfort w prawym górnym kwadrancie brzucha. Opisywała stały ucisk bez związku z przyjmowanymi pokarmami, któremu okresowo towarzyszyły nudności i wymioty. Nie zgłaszała zmiany zabarwienia moczu ani stolca, obecności krwi w stolcu czy smolistych stolców, dysfagii, jadłowstrętu, powiększenia obwodu brzucha, uczucia szybkiej sytości podczas posiłków ani zmiany masy ciała. Negowała również senność, męczliwość, świąd skóry, żółtaczkę, nocne poty, gorączkę, łatwe siniaczenie się oraz krwawienia.

Właściwe scharakteryzowanie bólu brzucha jest pierwszym krokiem do poznania jego przyczyny. Należy pytać o umiejscowienie bólu, jego charakter, czas trwania, związek z posiłkami, promieniowanie oraz objawy towarzyszące. Pacjentka opisywała ból jako ucisk w prawym górnym kwadrancie brzucha niezwiązany z posiłkami; taka charakterystyka zmniejsza prawdopodobieństwo, że jego przyczyną są choroby pęcherzyka żółciowego lub jelit. Dyspepsja jest częstym powodem bólu brzucha, ale na ogół występuje okresowo i wiąże się z rodzajem diety. Ból odczuwany jako ucisk występuje często w przypadku rozciągnięcia torebki wątroby, co nasuwa przypuszczenie, że przyczyną dyskomfortu odczuwanego przez pacjentkę jest schorzenie wątroby.

Wywiad dotyczący chorób przebytych ujawnił, że pacjentka choruje na cukrzycę typu 1, która została rozpoznana w dzieciństwie i była powikłana kilkoma epizodami kwasicy ketonowej, niedoczynność tarczycy, łuszczycę oraz padaczkę, a także młodzieńczą postać reumatoidalnego zapalenia stawów, którą rozpoznano, gdy pacjentka miała 18 miesięcy, po wystąpieniu u niej zapalenia prawego stawu skokowego i obocznego zapalenia błony naczyniowej. Rozwój fizyczny przebiegał prawidłowo, mimo że zapalenie stawów objęło w koń-

cu oba stawy skokowe i kolanowe. Pacjentka była w przeszłości leczona naproksenem, metotreksatem i glikokortykosteroidami. Obecne leczenie obejmowało karbamazepinę, metotreksat, lewotyroksynę oraz insulinę. Łączna dawka metotreksatu wynosiła 1,3 g. Pacjentka nie stosowała leków dostępnych bez recepty ani preparatów ziołowych. Pracowała jako pielęgniarka, była niezamężna i nie miała dzieci. Paliała siedem papierosów dziennie od 10 lat. Twierdziła, że nie pije alkoholu i nie stosuje nielegalnych substancji psychoaktywnych, nie miała w przeszłości przetaczanej krwi ani zawodowej ekspozycji na krew, nie miała też wykonywanych tatuaży. Nie była aktywna seksualnie, a wywiad w kierunku zakażeń przenoszonych drogą płciową był ujemny. W wywiadzie rodzinnym nie było cukrzycy, zapalenia stawów, chorób autoimmunologicznych ani chorób wątroby.

Nieswoiste objawy występujące u pacjentki mogłyby wynikać z zapalenia błony śluzowej żołądka lub upośledzenia motoryki żołądka, jednak wywiady przemawiają za wątrobową przyczyną dyskomfortu w jamie brzusznej. Biorąc pod uwagę wcześniejsze epizody kwasicy ketonowej, u pacjentki można podejrzewać złą kontrolę cukrzycy, co mogło doprowadzić do stłuszczeniowego zapalenia wątroby, a następnie hepatomegalii. Nudności i wymioty mogłyby być związane z upośledzeniem motoryki żołądka wywołanym przez cukrzycę lub z zapaleniem wątroby. Pacjentka mogła też mieć autoimmunologiczne zapalenie wątroby, które jest bardziej prawdopodobne ze względu na płęć oraz występowanie innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, w tym cukrzycy typu 1, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów oraz niedoczynności tarczycy. Możliwe jest również zapalenie wątroby wywołane przez czynniki toksyczne (*toxin-induced hepatitis*), w tym przypadku przez stosowane przez pacjentkę leki: metotreksat, karbamazepinę, glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne; pacjentka nie podawała spożywania alkoholu. Oprócz pracy w zawodzie pielęgniarki nie ma innych oczywistych czynników ryzyka wirusowego

zapalenia wątroby. Wywiad rodzinny w kierunku chorób wątroby jest negatywny, co zmniejsza możliwość występowania u pacjentki dziedzicznej choroby, takiej jak hemochromatoza, choroba Wilsona lub niedobór α_1 -antytrypsyny.

Podczas badania przedmiotowego stwierdzono, że kobieta jest szczupła, w dobrym stanie ogólnym i nie występuje u niej żółtaczką. Nie miała gorączki, tętno wynosiło 109/min, ciśnienie tętnicze 122/90 mmHg, masa ciała 46 kg, a wzrost 152 cm. Żyłki szyjne nie były nadmiernie wypełnione. W badaniu serca i płuc nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Brzuch był niepowiększony i miękki, a perystaltyka prawidłowa. Palpacyjnie stwierdzono niewielką tkiwość w prawym górnym kwadrancie, bez objawu Blumberga ani obrony mięśniowej. Objaw Murphy'ego był ujemny. Wątroba była wyczuwalna palpacyjnie 3-4 cm poniżej łuku żebrowego, a jej wymiar w linii środkowoobojczykowej wyniósł 14 cm. Brzeg wątroby był gładki. Śledziona nie była wyczuwalna palpacyjnie, nie stwierdzono również wodobrzusza. Badanie skóry wykazało łuszczące się blaszki w obrębie owłosionej skóry głowy, na uszach oraz wyprostnych powierzchniach kończyn górnych i dolnych. Nie było zmian pęcherzykowych, rumienia dłoni, obrzęków kończyn dolnych ani pajęczaków naczyniowych. W badaniu neurologicznym, obejmującym ocenę stanu psychicznego, nie stwierdzono nieprawidłowości.

Badanie przedmiotowe ujawniło powiększenie wątroby bez cech powiększenia śledziony, co zmniejsza prawdopodobieństwo, że u pacjentki występuje ciężkie nadciśnienie wrotne spowodowane marskością wątroby lub procesem naciekowym (które są częstymi przyczynami powiększenia wątroby i śledziony). Powiększenie wątroby spowodowane zastojem krwi również jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę prawidłowy stan układu krążenia.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie sodu 137 mmol/l, potasu 4,1 mmol/l, chlorków 97 mmol/l, wodorowęglanów 31 mmol/l, azotu mocznikowego 29 mg/dl (10,4 mmol/l), kreatyniny 0,6 mg/dl (53,0 μ mol/l) oraz glukozy 217 mg/dl (12 mmol/l). Aktywność aminotransferazy alaninowej wynosiła 443 j./l (norma 7-52 j./l), aminotransferazy asparaginianowej 218 j./l (norma 9-30 j./l), a fosfatazy alkalicznej 145 j./l (norma 38-118 j./l). Stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 0,5 mg/dl (8,6 μ mol/l), białka całkowitego 7,4 mg/dl, albumin 4,4 g/dl, a globulin 3,0 g/dl. Aktywności amylazy i lipazy były prawidłowe. Liczba krwinek białych wynosiła 6630 w mm^3 , a ich wzór odsetkowy był prawidłowy. Hematokryt wynosił 38,5%, średnia objętość krwinki 110 fl, rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (RDW – *red-cell distribution width*) 14,6%, a liczba płytek krwi 383 tys./ mm^3 . Stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego były prawidłowe. INR wynosił 0,9.

Najistotniejszą nieprawidłowością jest zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Stwierdzono również zwiększoną

średnią objętość krwinki, zwiększony stosunek stężenia azotu mocznika do kreatyniny we krwi oraz hiperglikemię. Rozpoznanie różnicowe obejmuje w tej sytuacji częste przyczyny przewlekłego uszkodzenia wątroby: polekowe zapalenie wątroby, wirusowe zapalenie wątroby oraz dziedziczną chorobę z przeładowania żelazem (hemochromatozę). Należy również brać pod uwagę niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby, a w szczególności jej podtyp – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, w którym gromadzeniu się tłuszczów towarzyszą cechy innego rodzaju uszkodzenia wątroby, w tym zapalenia i włóknienia. Biorąc pod uwagę schorzenia o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, możliwe jest również autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Ze względu na występowanie cukrzycy typu 1 należy rozważyć też nabyte zaburzenia gromadzenia glikogenu. Do rzadszych przyczyn zapalenia i powiększenia wątroby należą choroby tarczycy, celiakia, zespół Budda-Chiariego oraz choroby spichrzeniowe wątroby, takie jak amyloidoza, sarkoidoza i choroba Gauchera.

Możliwość polekowego zapalenia wątroby należy ocenić, zbierając dokładny wywiad dotyczący pacjentki i jej rodziny, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych (np. pieprz metystynowy [*kava*], mięta polej, żywokost, ożanka). Pewne obawy budzi przyjmowanie przez pacjentkę leków mogących wywierać działanie hepatotoksyczne. Opisano uszkodzenie wątroby wywołane przez metotreksat, ale ponieważ łączna dawka leku wynosi mniej niż 1,5 g, ta możliwość jest mało prawdopodobna. Karbamazepina może wywoływać zapalenie wątroby, jednak ta przyczyna również jest mało prawdopodobna, ponieważ w takich przypadkach zapalenie wątroby jest często ciężkie.

Choroba Wilsona występuje u młodych osób dorosłych i należy brać ją pod uwagę u każdego pacjenta <40. r.ż. z niewyjaśnionym zapaleniem wątroby. Do charakterystycznych, ale nie zawsze występujących cech tej choroby należą zmniejszone stężenie ceruloplazminy oraz pierścienie Kaysera-Fleischera (brązowawe złogi miedzi dookoła tęczówki). U pacjentki nie występują objawy neuropsychiczne, a wywiad rodzinny nie wskazuje na chorobę Wilsona, ale czynniki te również nie są obecne w wielu przypadkach choroby. Ceruloplazmina jest białkiem ostrej fazy, a więc jej stężenie u pacjentów z chorobą Wilsona może być fałszywie prawidłowe lub nawet fałszywie zwiększone. Jeżeli podejrzewa się tę chorobę, uzasadniona jest przesiewowa ocena wydalania miedzi z moczem. Zwiększona średnia objętość krwinki u tej pacjentki jest prawdopodobnie związana z przyjmowanymi przez nią lekami, w szczególności metotreksatem lub karbamazepiną. Zwiększony stosunek stężenia azotu mocznika do stężenia kreatyniny we krwi wskazuje na niewielkie zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, prawdopodobnie z powodu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy.

Stężenie żelaza w surowicy wynosiło u pacjentki 104 mg/dl (18,6 μ mol/l), całkowita zdolność wiązania żelaza 392 μ g/dl

(70,2 $\mu\text{mol/l}$), stężenie ferrytyny 141 $\mu\text{g/l}$, a stężenie tyreotropiny 5,9 $\mu\text{J.m./l}$. Całkowite stężenie cholesterolu wynosiło 195 mg/dl (5,0 mmol/l), stężenie triglicerydów 458 mg/dl (5,2 mmol/l), cholesterolu HDL 60 mg/dl (1,6 mmol/l), a cholesterolu LDL 98 mg/dl (2,5 mmol/l). Poziom hemoglobiny glikowanej wynosił 12,4%. OB wynosiło 21 mm po godzinie. W badaniach serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby uzyskano dodatni wynik oznaczenia przeciwciał anti-HBs, ujemny wynik oznaczeń antygeny HBs i przeciwciał anti-HBc oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał anti-HCV. Miano przeciwciał przeciwjadrowych wynosiło 1:20, a typ świecenia był homogenny. Wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwmitochondrialnych i przeciwko mięśniom gładkim były negatywne. Stężenie ceruloplazminy w surowicy i wydalanie miedzi z moczem było prawidłowe, podobnie jak wynik badania okulistycznego. Stężenie alfa₁-antytrypsyny również było prawidłowe. Ultrasonografia dopplerowska jamy brzusznej wykazała hepatomegalię bez cech stłuszczenia i nieprawidłowości naczyniowych oraz prawidłową echogeniczność mięszu wątroby. Nerki również miały prawidłową echogeniczność, ale były powiększone: długość każdej z nich wynosiła 13,9 cm.

Wyniki badań serologicznych pozwalają wykluczyć przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, a dodatni wynik oznaczenia przeciwciał anti-HBs wiąże się z wcześniejszym szczepieniem. Przeładowanie żelazem jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę prawidłowe wyniki badań gospodarki żelazowej; również aktywność aminotransferaz jest większa niż w typowych przypadkach hemochromatozy. Pierwotna marskość żółciowa może być przyczyną hepatomegalii, ale prawidłowa aktywność fosfatazy alkalicznej i negatywny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych nie pasują do tego rozpoznania. W tym momencie w celu wykluczenia wielu możliwych rozpoznań wymagana byłaby biopsja wątroby, ale klinicznie rozpoznania te wydają się mało prawdopodobne. Należą do nich: stłuszczeniowe zapalenie wątroby, niedobór α_1 -antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dziedziczne choroby spichrzania glikogenu, choroba Gauchera oraz wtórna amyloidoza. Jeżeli pacjentka była na czczo w momencie pobierania krwi, to zwiększone stężenie triglicerydów jest prawdopodobnie związane z hiperglikemią i stanowi element zespołu metabolicznego. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby również wiąże się z tym zespołem i mogłaby leżeć u podłoża zwiększonej aktywności aminotransferaz. Nie stwierdzono jednak cech stłuszczenia wątroby w ultrasonografii, która jest bardzo czułą metodą w przypadku nagromadzenia znacznych ilości tłuszczu, natomiast mniej czułą, gdy nasilenie stłuszczenia jest mniejsze lub gdy otyłość uniemożliwia odpowiednie obrazowanie. Prawidłowe stężenie α_1 -antytrypsyny oraz niestwierdzenie choroby wątroby lub płuc w wywiadzie rodzinnym przemawiają przeciwko niedoborowi α_1 -antytrypsyny. Prawidłowe stężenie globulin, ujemny wynik oznaczenia prze-

ciwciał przeciwko mięśniom gładkim oraz niskie miano przeciwciał przeciwjadrowych wskazują, że autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest mało prawdopodobne.

Jednoczesne powiększenie wątroby i nerek, które stwierdzono u pacjentki, wskazuje na chorobę naciekową. Do dziedzicznej choroby spichrzania glikogenu nie pasuje wiek pacjentki w momencie wystąpienia objawów klinicznych, brak marskości wątroby oraz występowanie hiperglikemii, a nie hipoglikemii. Choroba Gauchera może być rozpoznana w wieku dorosłym, ale odkładanie się glukocerebrozydu w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym typowo wywołuje nie tylko powiększenie wątroby, ale również splenomegalię, niedokrwistość i małopłytkowość. Amyloidoza mogłaby być wtórna do młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak główną oczekiwaną nieprawidłowością byłby większy wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej niż aminotransferaz. Biorąc pod uwagę źle kontrolowaną cukrzycę w wywiadzie, a także występowanie hepatomegalii, bólu, nudności oraz zwiększonej aktywności aminotransferaz, najbardziej prawdopodobnym procesem naciekowym jest zwyrodnienie glikogenowe wątroby (*glycogenic hepatopathy*), nabyte zaburzenie gromadzenia glikogenu w wątrobie, które może występować u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1. W celu potwierdzenia rozpoznania uzasadnione jest wykonanie biopsji wątroby.

Wykonano biopsję wątroby, a jej wyniki odpowiadały zwyrodnieniu glikogenowemu wątroby (ryc. 1). Zastosowano intensywnej insulinoterapię. W ciągu 6 miesięcy poziom hemoglobiny glikowanej zmniejszył się z ponad 12% do 8%, a objawy brzuszne i nieprawidłowości w biochemicznych badaniach czynności wątroby ustąpiły.

U pacjentów ze zwyrodnieniem glikogenowym wątroby intensywna kontrola glikemii uzyskiwana dzięki podawaniu insuliny powoduje zwykle normalizację biochemicznych parametrów czynności wątroby oraz ustąpienie objawów klinicznych. Gdy podejrzewa się to rozpoznanie, można empirycznie zastosować intensywną insulinoterapię, aby przekonać się, czy nastąpi poprawa objawów oraz czynności wątroby w badaniach biochemicznych. Rozstrzygającym badaniem diagnostycznym pozwalającym odróżnić tę jednostkę chorobową od niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby oraz polekowego zapalenia wątroby pozostaje jednak biopsja wątroby.

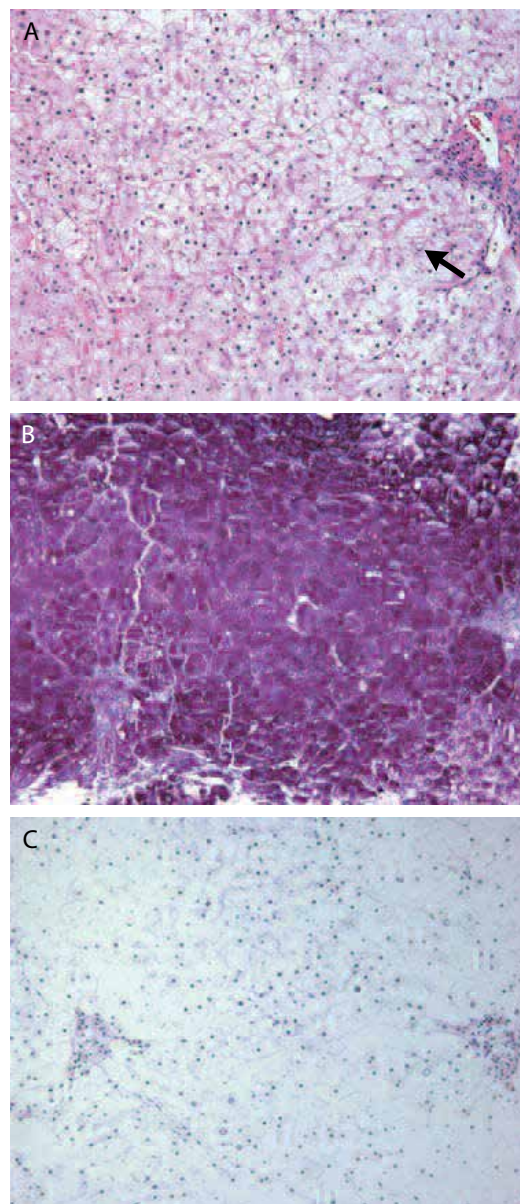
Omówienie

Opisany przypadek pokazuje znaczenie różnicowania przyczyn zapalenia wątroby. Po wstępnej ocenie, która ujawniła zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i hepatomegalię, głównymi jednostkami chorobowymi, które należało wziąć pod uwagę, były: polekowe zapalenie wątroby, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby oraz choroby naciekowe.

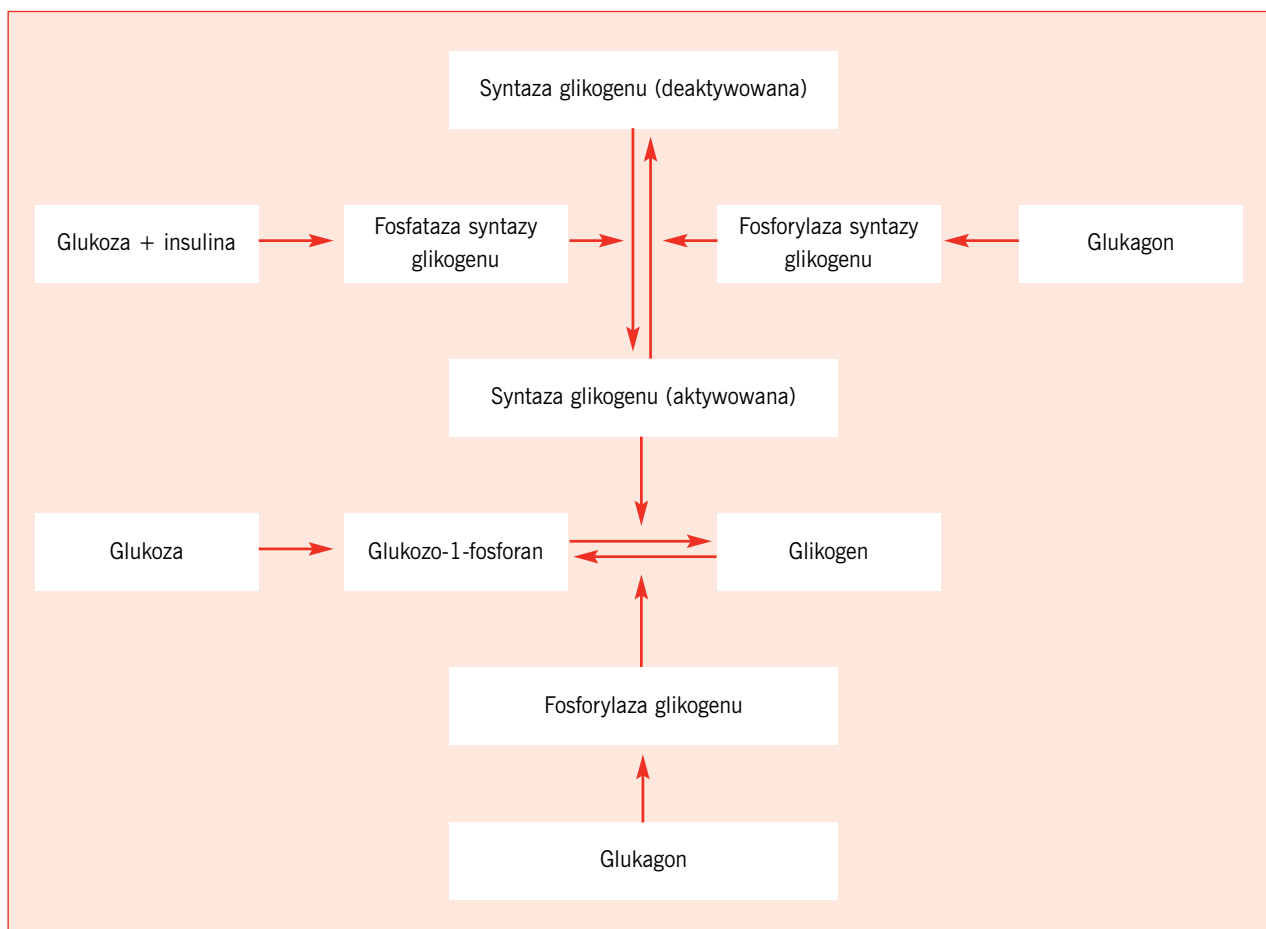
Polekowe zapalenie wątroby występuje często, ale definitywne rozpoznanie może być trudne, ponieważ obraz w biopsji mo-

że być nieswoisty. W tym przypadku należało zwrócić szczególną uwagę na możliwość uszkodzenia wątroby pod wpływem metotreksatu. W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym pacjentów z reumatoidalnym lub łuszczycowym zapaleniem stawów wykazano, że u 43% z nich występowała co najmniej jedna nieprawidłowość w biochemicznych badaniach czynności wątroby. Mediana skumulowanej dawki metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wyniosła 3,6 g, a większe dawki wiązały się z częstszym występowaniem nieprawidłowych biochemicznych wskaźników czynności wątroby.¹ Ocenia się, że ryzyko marskości wątroby związane ze stosowaniem metotreksatu jest małe, ale dostępne dane nie są wystarczające, żeby to potwierdzić. W dużym badaniu oceniano skumulowaną 5-letnią częstość występowania marskości i niewydolności wątroby wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy przyjmowali metotreksat. Oszacowano ją na 1 przypadek na 1000 pacjentów.² Z kolei w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 25 pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów nie wykazano korelacji między skumulowaną dawką metotreksatu a włóknieniem, a u żadnego z pacjentów objętych badaniem w trakcie długoterminowej obserwacji nie stwierdzono nasilonego włóknienia.³ Zalecenia dotyczące wskazań do biopsji u pacjentów przyjmujących metotreksat są niespójne, a w odniesieniu do pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów nie opracowano żadnych wytycznych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi American College of Rheumatology u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy przyjmują metotreksat, należy oznaczać aktywność enzymów wątrobowych co 4-8 tygodni. Jeśli wyniki 6 spośród 12 comiesięcznych oznaczeń są nieprawidłowe (lub 5 z 9 oznaczeń, jeżeli wykonuje się je co 6 tygodni), zaleca się wykonanie biopsji. W wytycznych nie zalecono wykonywania biopsji na podstawie dawki skumulowanej.⁴

Rozróżnienie między zwyrodnieniem glikogenowym wątroby a stłuszczeniem wątroby ma znaczenie zarówno dla leczenia, jak i oceny rokowania. W zwyrodnieniu glikogenowym wątroby kontrolę glikemii można uzyskać, stosując odpowiednio intensywną insulinoterapię. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest trudniejsze do leczenia; zaleca się redukcję masy ciała oraz skorygowanie hipertriglicydemii i hiperglikemii, jak również stosuje się pewne leki (w tym leki uwrażliwiające tkanki na insulinę, statyny, kwas ursodeoksycholowy, pentoksyfilinę i witaminę E).⁵ Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest coraz częściej uznawane za przyczynę marskości wątroby. W badaniu obejmującym 103 pacjentów z rozpoznaniem niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby u 37% badanych stwierdzono histologiczną progresję do marskości, u 34% nie nastąpiły zmiany, a u 29% obserwowano regresję.⁶ Leczone zwyrodnienie glikogenowe wątroby ma łagodniejszy przebieg. W największej serii przypadków niewielkie włóknienie stwierdzono w biopsji u dwóch spośród 14 pacjentów.⁷ Biopsja jest jedynym sposobem definitywnego rozróżnienia obu tych stanów, jednak



□ Rycina 1. Materiał uzyskany podczas biopsji wątroby, ukazujący histologiczne i biochemiczne cechy zwyrodnienia glikogenowego wątroby Barwienie hematoksyliną i eozyną (rycina A) ujawnia przejrzystą cytoplazmę, prawidłowe przestrzenie wrotne (bramno-żółciowe), niewystępowanie włóknienia oraz obecność glikogenu w jądrach komórkowych (strzałka). Taki obraz może występować w chorobach spichrzania glikogenu, chorobach przebiegających ze spichrzaniem glikoprotein lub glikolipidów, zwyrodnieniu glikogenowym wątroby oraz w stłuszczeniu. Reakcja z kwasem nadjodowym i odczynnikiem Schiffa jest silnie dodatnia na obecność glikogenu (rycina B). Po dodaniu diastazy, która rozkłada czysty glikogen, natomiast nie trawi glikoprotein ani glikolipidów, nie obserwuje się już barwienia w reakcji z kwasem nadjodowym i odczynnikiem Schiffa (rycina C), co potwierdza obecność czystego glikogenu w hepatocytach. Obrazy udostępnione dzięki uprzejmości dr Dominique Coco, Brigham and Women's Hospital, Department of Pathology.



□ Rycina 2. Mechanizm odkładania glikogenu w wątrobie

W obecności insuliny i nadmiaru glukozy dochodzi do aktywacji fosfatazy syntazy glikogenu, która powoduje defosforylację syntazy glikogenu. Defosforylowana (aktywowana) syntaza glikogenu jest konieczna do przekształcania glukoza-1-fosforanu w glikogen. Pogrubione strzałki ukazują wpływ insuliny i nadmiaru glukozy na powstawanie glikogenu. Natomiast glukagon pobudza fosforylację syntazy glikogenu, co prowadzi do zwiększenia glikogenolizy. Opracowano na podst.: Torbenson i wsp.⁷

nie jest ona potrzebna, jeżeli empiryczne leczenie prowadzi do poprawy biochemicznej i objawowej.

Jednostka chorobowa obecnie nazywana zwyrodnieniem glikogenowym wątroby (*glycogenic hepatopathy*) została opisana po raz pierwszy w 1930 r. przez Mauriac⁸ jako „glikogenoza wątrobowa” (*hepatic glycogenosis*). Charakteryzuje się odkładaniem glikogenu w wątrobie u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1. Zespół ten został pierwotnie opisany u dzieci i obejmował trzy elementy występujące również w prezentowanym przypadku – powiększenie wątroby, ból brzucha i nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych – a ponadto hipercholesterolemię oraz zahamowanie wzrostu. Od tego czasu zaburzenie to rozpoznawano coraz częściej u pacjentów z cukrzycą typu 1, zarówno u dzieci,⁹ jak i osób dorosłych.^{10,11} W serii przypadków obejmującej 14 pacjentów ze zwyrodnieniem glikogenowym wątroby potwierdzonym w biopsji u wszystkich chorych występowała cukrzyca typu 1, a u trzynastu osób wyniki badań czynności wątroby były nieprawidłowe.⁷ U wszystkich dziewięciu pacjentów, u których wykonano badania obrazowe, stwierdzono po-

większenie wątroby, a poziom hemoglobiny glikowanej był zwiększony u wszystkich sześciu pacjentów, u których wykonano to badanie. U 8 spośród 14 pacjentów występowały: ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, nudności lub wymioty, natomiast stłuszczenie stwierdzono tylko u 2 pacjentów – cechy te odróżniają zwyrodnienie glikogenowe wątroby od niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. W innych doniesieniach przedstawiano podobne wyniki.¹¹⁻¹⁴ Częstość występowania zwyrodnienia glikogenowego wątroby wśród osób z cukrzycą jest nieznana.

Patofizjologia tego zaburzenia polega na tym, że jednoczesna obecność insuliny i nadmiaru glukozy powoduje zwiększone odkładanie się glikogenu w wątrobie. Insulina aktywuje fosfatazę syntazy glikogenu, która defosforyluje i w ten sposób aktywuje syntazę glikogenu, enzymu niezbędnego do przekształcania glukoza-1-fosforanu w glikogen (ryc. 2). Ta aktywacja sprzyja odkładaniu się glikogenu w wątrobie i hamuje glikogenolizę.

U pacjentki powiększone były zarówno wątroba, jak i nerki. Glikogen odkłada się głównie w wątrobie i w mięśniach, jednak

jego część jest magazynowana w nerkach.¹⁵ Istnieje więc możliwość, że w tym przypadku powiększenie nerek jest spowodowane odkładaniem się glikogenu, ale nie możemy być tego pewni; nie są nam znane żadne inne doniesienia o powiększeniu nerek w przebiegu zwyrodnienia glikogenowego wątroby.

Leczenie polega na stosowaniu odpowiednich dawek insuliny w celu uzyskania rygorystycznej kontroli glikemii. Skuteczność takiego postępowania wykazano u dzieci⁸ i osób dorosłych.¹¹ W opublikowanych doniesieniach ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, nudności, wymioty, powiększenie wątroby oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ustępowały już nawet po 4 tygodniach odpowiedniej insulinoterapii.^{9,10,12} W przedstawionym przypadku zwrócono uwagę na

Piśmiennictwo:

1. Amital H, Armon Y, Chodick G, et al. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1107-10.
2. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-35.
3. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, et al. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999;134:47-52.
4. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
5. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
6. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
7. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006;30:508-13.

zwyrodnienie glikogenowe wątroby jako często nierozpoznawaną, ale odwracalną przyczynę naciekowej choroby wątroby u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesu związanego z tym artykułem.

Przesłane przez autorów formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Adres do korespondencji: Dr. Bruce D. Levy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Institutes of Medicine Bldg., Ave. Louis Pasteur (HIM855), Boston, MA 02115, USA. E-mail: blevy@partners.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:18:1762-7. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Marek Hartleb
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii, Śląski
Uniwersytet Medyczny,
Katowice

Opis kliniczny dotyczy 25-letniej pielęgniarki chorującej od dzieciństwa na cukrzycę typu 1. Pacjentka była też obciążona innymi chorobami, jak niedoczynność tarczycy, łuszczyca, padaczka oraz młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów. Z ich powodu przewlekłe zażywała leki potencjalnie hepatotoksyczne: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), metotreksat, karbamazepinę i glikokortykosteroidy. Powodem rozpoczęcia diagnostyki hepatologicznej był ból w pra-

wym nadbrzuszu oraz nieprawidłowości w wynikach badań enzymatycznych: wysoka transaminazemia z wyraźną przewagą AlAT (443 j./l) nad AspAT (218 j./l) oraz umiarkowanie podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej. Badania wskazywały ponadto na dobrą wydolność wątroby w zakresie syntezy białek i brak istotnego nadciśnienia wrotnego. Choroby metaboliczne ujawniające się u ludzi młodych, takie jak choroba Wilsona lub młodzieńcza hemochromatoza, zostały w sposób wiarygodny wykluczone. W panelu badań wątrobowych nie podano aktywności γ -glutamylotransferazy, która pozwoliłaby odnieść się do ewentualnego udziału karbamazepiny lub utajonego alkoholizmu w uszkodzeniu wątroby. Autorzy nie uwzględniają w dyskusji wysokiego stężenia triglicerydów w surowicy (458 mg/dl). Nie jest też jasne, czy wraz z metotreksatem pacjentka otrzymywała kwas foliowy. Dużą objętość krwinki czerwonej autorzy przypisują metotreksatowi, jednak stężenie kwasu foliowego w surowicy było prawidłowe.

Mnogość chorób i zażywanych leków stwarza zawiłą zagadkę diagnostyczną. Odróżnienie choroby ostrej od przewlekłej musi się w tym przypadku opierać na kryterium czasowym (6-miesięczny okres utrzymywania się nieprawidłowości

laboratoryjnych), którego ustalenie na podstawie przedstawionego opisu nie jest możliwe. Spośród ostrych chorób należałoby poza wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C uwzględnić także te wywołane przez wirusy względnie hepatotropowe, głównie cytomegalii i Epsteina-Barr. U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby, spowodowanego zakażeniem wirusowym *de novo* lub jego reaktywacją.

U 20-25% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występują odchylenia od normy w wynikach badań wątrobowych. Najczęstszą nieprawidłowością w obrazie histopatologicznym jest nieswoiste odczynowe zapalenie wątroby ze stłuszczeniem, stwierdzone w 60-70% przypadków. Rzadziej występującym powikłaniem wątrobowym reumatoidalnego zapalenia stawów jest regeneracyjny przerost guzkowy, odpowiedzialny za rozwój nadciśnienia wrotnego. Powikłanie to występuje częściej u chorych z zespołem Felty'ego, który charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, leukopenii i powiększenia śledziony.¹

Najbardziej prawdopodobną koncepcją diagnostyczną u opisanej pacjentki było autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW), za którym przemawiał profil badań enzymatycznych, współistnienie innych chorób z kręgu autoagresji (cukrzyca typu 1, choroba reumatoidalna, łuszczyca) oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych, chociaż ich miano było niskie (1:20). Na marginesie należy stwierdzić, że rozpoznanie AZW u pacjenta z cukrzycą i stłuszczeniem wątroby jest trudnym zadaniem, prawie niewykonalnym bez znajomości obrazu histopatologicznego wątroby. Niska masa ciała u opisanej pacjentki i obecność cukrzycy typu 1 zachęcały do wykonania testów w kierunku choroby trzewnej. Drugą wysoce prawdopodobną przyczyną nieprawidłowości laboratoryjnych było polekowe uszkodzenie wątroby. Autorzy skupili się głównie na metotreksacie, pomijając rolę NLPZ. Łatwy z racji wykonywanego zawodu dostęp do leków przeciwbólowych mógł utrudniać ustalenie dawki i czasu zażywania tych leków. Opis historii choroby nie dostarcza informacji, jaki był odstęp czasu od odstawienia naproksenu do wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.

Trzecią koncepcją diagnostyczną było stłuszczenie wątroby w przebiegu cukrzycy i trójlicerydemii, jednak aktywność transaminaz była zbyt wysoka dla tej patologii, a w badaniu ultrasonograficznym wątroba nie wykazywała zwiększonej echogeniczności. Dylematy diagnostyczne zdecydowały

o wykonaniu biopsji wątroby, którą obecnie przeprowadza się rzadko w celu ustalenia etiologii choroby. Wynik badania histopatologicznego należy uznać za zaskakujący, bowiem nie ujawniło ono obecności nacieku zapalnego lub cech uszkodzenia hepatocytów (martwica, apoptoza), których można było się spodziewać u pacjentki z wysoką transaminazemią. W badaniu mikroskopowym stwierdzono natomiast glikogen w cytoplazmie i jądrach hepatocytów. Złogi glikogenu tworzą wodniczkowe struktury, podobne do stwierdzanych w obręku wodnym hepatocytów lub ich zwyrodnieniu tłuszczowym. Wykonanie metodą PAS barwienia, w którym glikogen wybarwia się na kolor purpurowy, stanowiło dowód na obecność zwyrodnienia glikogenowego wątroby.²

W artykule wyjaśniono biochemiczny mechanizm glikogenuzy cukrzycowej, którego głównym elementem ma być aktywacja syntazy glikogenu, spowodowana wysokim stężeniem insuliny. Należy jednak zauważyć, że hiperinsulinemia jest cechą cukrzycy typu 2, natomiast w cukrzycy typu 1 należy raczej spodziewać się deficytu endogennej insuliny. Gromadzenie glikogenu w komórkach mięszzowych wątroby, nabłonku kanalików nerkowych, komórkach endokrynych wysp trzustkowych lub miocytach serca jest znanym zjawiskiem u chorych z cukrzycą, jednak jego kliniczne znaczenie nie jest jasne. Zwyrodnienie glikogenowe nazwane pierwotnie nabytą glikogenozą z pewnością nie naśladuje cech klinicznych typowych wrodzonych glikogenez, które są wynikiem braku jednego z enzymów uczestniczących w metabolizmie glikogenu lub syntezy defektywnej formy glikogenu, niepodatnego na działanie enzymów glikogenolitycznych.

Podsumowując, autorzy przedstawionego opisu klinicznego zwrócili uwagę na zwyrodnienie glikogenowe wątroby (być może również nerek) jako kolejne powikłanie źle kontrolowanej cukrzycy i potencjalne źródło nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Znaczenie kliniczne tej patologii pozostaje jednak niejasne i zachęca do dalszych badań. Autorom nie udało się dostarczyć niezbitych dowodów na to, że wzrost aktywności transaminaz i późniejsza ich normalizacja w warunkach rygorystycznej insulinoaterapii są obserwacjami wykazującymi związek przyczynowy.

Piśmiennictwo:

1. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed causes of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2011;17:1400-1409.
2. Kissane JM. *Anderson's Pathology*. The C.V. Mosby Company, St. Louis 1985, 82.