

*Janusz Miętkiewski*

## DYNAMIKA ZMIAN PATOMORFOLOGICZNYCH W MARSKOŚCI WĄTROBY – OBSERWACJE WŁASNE

Zakład Patomorfologii Samodzielnego Publicznego  
Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie

*Ocena dynamiki zmian patomorfologicznych, zachodzących w wątrobie w przebiegu przewlekłych zakażeń HBV lub HCV wymaga wykonania kilku biopsji wątroby u badanych chorych. W materiale własnym w okresie dziewięciu lat zebrałem 157 chorych, u których wykonano przynajmniej 2 nakłucia diagnostyczne wątroby i dokonałem analizy tego materiału pod kątem progresji lub regresji włóknienia. Obserwacje wskazują na stosunkowo wolną dynamikę zmian niezależnie od etiologii i wieku chorych.*

*Słowa kluczowe: marskość wątroby, dynamika zmian*

*Key words: liver cirrhosis, pathomorphological changes*

### WSTĘP

Marskość wątroby stanowi końcowe stadium wielu różnych przewlekłych chorób wątroby i powszechnie uważana jest za zmianę nieodwracalną. W istocie jest to proces bardzo dynamiczny, w którym obok progresji włóknienia występują również cechy regresji (1). Pojawia się coraz więcej doniesień o możliwości cofania się marskości powstałej w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (2) lub C (3,4) autoimmunologicznego zapalenia wątroby (5), hemochromatozy (6), choroby Wilsona (7), i marskości żółciowej pierwotnej (8). We wszystkich tych doniesieniach autorzy podkreślają, że skuteczne leczenie choroby podstawowej może doprowadzić do częściowego lub całkowitego ustąpienia marskości. Celem pracy była analiza własnego materiału biopsyjnego u chorych przewlekle zakażonych HBV lub HCV pod kątem dynamiki zmian patomorfologicznych.

### MATERIAŁ I METODY

W latach 1996-2004 w Zakładzie Patomorfologii Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie wykonano 1511 ekspertyz histopatologicznych biopsji wątroby chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby B (HbsAg+ i HbeAg+) i C (anty-HCV+ i HCVRNA+). Celem określenia dynamiki zmian patomorfologicznych przeanalizowano obrazy histologiczne od pacjentów leczonych interferonem i lamiwudyną lub interferonem i rybawiryną, u których wykonano więcej niż jedno nakłucie dia-

gnostyczne wątroby. Materiał ten obejmuje 157 chorych, u których wykonano co najmniej 2 biopsje wątroby w odstępach czasu 1-4 lat. Zakażenie HCV stwierdzono u 81 chorych (w tym dwoje dzieci), a zakażenie HBV – u 76 chorych (w tym 45 dzieci). Preparaty barwiono metodami rutynowo stosowanymi w histopatologii (hematoksylina i eozyrna, siateczka, żelazo). Aktywność zmian zapalnych i zaawansowanie włóknienia w wątrobie oceniano wg skali METAVIR (8). Szczegółowej analizie poddano zmiany zaawansowania włóknienia w kolejnych biopsjach. Do analizy statystycznej zastosowano test Chi kwadrat z poprawką Fishera % u 2013 jednostronny, test chi kwadrat z poprawką Yatesa.

### WYNIKI

Pacjentów podzielono na 3 grupy. Do pierwszej zaliczono 79 dorosłych HCV+. Dwoje dzieci pominięto, ponieważ była to zbyt mała ilość. Do drugiej grupy zaliczono 31 dorosłych HBV+. Do trzeciej grupy zaliczono 45 dzieci (do lat 18) HBV+. Wyniki zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Dynamika włóknienia w wątrobie w przebiegu zakażeń HBV i HCV

Table I. Dynamic of fibrosis in liver in HBV and HCV infections

	Liczba chorych		
	progresja włóknienia	brak istotnych różnic	regresja włóknienia
HCV (dorośli)	17 (21,5%)	59 (74,7%)	3 (3,8%)
HBV (dorośli)	6 (13,3%)	22 (71%)	3 (9,7%)
HBV (dzieci)	11 (24,5%)	31 (68,8%)	3 (6,7%)

17 chorych HCV+ stwierdzono postępujące włóknienie, u 59 – brak istotnych różnic w porównaniu z biopsją poprzednią, a u 3 – częściowe cofnięcie się włóknienia. W grupie dorosłych HBV+, u 6 chorych stwierdzono progresję włóknienia, u 22 – brak istotnych różnic, a u 3 – regresję włóknienia. W grupie dzieci HBV+ progresję włóknienia obserwowano u 11, brak istotnych różnic – u 31, a regresję – u trojga. Obserwowane różnice w częstości narastania lub ustępowania włóknienia w analizowanych grupach nie były statystycznie znamienne.

W grupie dorosłych HCV+, u 5 chorych w drugiej biopsji obserwowano większe nasilenie włóknienia niż w pierwszej, ale bez jednoznacznych cech marskości. U dalszych 12, oprócz postępu w zakresie rozplemu tkanki łącznej, stwierdzano cechy przebudowy guzkowej, co upoważniało do rozpoznania marskości. U 3 chorych w drugiej biopsji stwierdzono mniejsze zaawansowanie włóknienia. Nie było przypadku ustąpienia w pełni rozwiniętej marskości. W grupie dorosłych HBV+ u 6 chorych stwierdzono progresję włóknienia. U 4 chorych było tylko większe nasilenie włóknienia bez zakłócenia architektoniki, u 2 rozwinęła się marskość. Regresję włóknienia stwierdzono w trzech przypadkach. W jednym było to zmniejszenie nasilenia włóknienia, w dwóch stwierdzono cofnięcie się marskości, którą stwierdzono w pierwszej biopsji. W grupie dzieci HBV+ większe zaawansowanie włóknienia stwierdzono u 11 chorych. W żadnym przypadku nie doszło do

przebudowy marskiej. U dwojga dzieci nasilenie włóknienia w drugiej biopsji było mniejsze niż w pierwszej. U trzeciego dziecka zaobserwowano szczególną dynamikę zmian. W pierwszej biopsji rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby, w drugiej – marskość, a w trzeciej – cofnięcie marskości.

Z zebranych danych wynika, że u około 70% chorych przewlekłe zakażonych wirusem wzv B lub wzv C zmiany histopatologiczne w wątrobie obserwowane w kolejnych biopsjach na przestrzeni kilku lat nie wykazywały tendencji do postępu lub cofania się, niezależnie od wieku chorych i typu wirusa. Progresa włóknienia występowała średnio u 22% chorych, regresja – u 8%. U dorosłych, w przebiegu zapalenia przewlekłego B, progresja włóknienia występowała rzadziej niż w zapaleniu typu C, ale marskość rozwijała się nieco częściej. U dzieci HBV+ progresja włóknienia występowała częściej niż w grupie dorosłych, a regresja – rzadziej. Mimo to, tylko w jednym przypadku doszło do powstania marskości, która ostatecznie cofnęła się. Obserwowane w poszczególnych grupach różnice nie były statystycznie znamienne.

## DYSKUSJA

Możliwość ewentualnej odwracalności marskości wątroby sygnalizowano już dawno (9). Nowsze doniesienia traktują włóknienie jako dynamiczny, odwracalny proces naprawy będący odpowiedzią na uszkodzenie mięszu wątroby (10, 11). Główną rolę odgrywają w nim komórki gwiazdziste (dawniej nazywane Ito), które pod wpływem czynników uszkadzających mięsz wątroby mogą przekształcić się w miofibroblasty, wytwarzające w nadmiarze macierz pozakomórkową złożoną głównie z kolagenu, unduliny, elastyny, lamininy i hialuronianów. Do znanych inhibitorów tego procesu należą kolagenazy i metaloproteiny, które mogą doprowadzić do cofnięcia włóknienia, a nawet do odbudowy normalnej struktury zrazikowej (11). Prześledzenie tej dynamiki zmian w wątrobie na podstawie materiału biopsyjnego nie jest w pełni możliwe, ponieważ wymagałoby wykonywania wielokrotnych punkcji gruboigłowych. Na podstawie obrazów morfologicznych wstrób wszczepionych z powodu marskości o różnej etiologii, opisano zmiany, które wskazują, w jaki sposób możliwe jest częściowe lub całkowite ustępowanie marskości (1).

Materiał własny, który zgromadziłem, obejmuje zmiany w wątrobie związane z przewlekłym zakażeniem HBV lub HCV. Porównanie zmian stwierdzanych w biopsji wstępnej i kontrolnych wskazuje na znacznie mniejszą skłonność do regresji włóknienia i marskości, niż można by sądzić na podstawie piśmiennictwa (3, 4). Przyczyną rozbieżności może być znacznie mniejszy materiał jakim dysponuję.

*J Miętkiewski*

## DYNAMICS OF THE PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN CIRRHOTIC LIVER IN THE OWN MATERIAL

### SUMMARY

Cirrhosis is widely regarded as being irreversible end stage of many different chronic liver diseases. Recent studies have demonstrated that fibrosis end even cirrhosis may regress. In fact liver cirrhosis is a dynamic process involving hepatocellular injury, increased extracellular matrix synthesis, lobular structure distortion and nodular regeneration.

The analysis of 157 patients with chronic hepatitis B or C who had at least two biopsies shown that liver fibrosis sometimes decreased but evident cirrhosis was reversible very rarely. The differences between patients HBV+ and HCV+ were not statistically significant.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1599-1607.
2. Malekzadeh R, Mahamadnejad M, Rakhshani N, i in. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):344-7.
3. Poynard T, McHuthison J, Davis GL, i in. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-1137.
4. Poynard T, McHuthison J, Manns M, i in. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
5. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-985.
6. Powell LW, Kerr JF. Reversal of „cirrhosis” in idiopathic hemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med* 1970;2;54-57.
7. Falkmer S, Samuelson G, Sjolín S. Penicillamine-induced normalisation of clinical signs, and liver morphology and histochemistry in case of Wilson’s disease. *Pediatrics* 1970;45:260-268.
8. Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997;126:682-688.
8. Bedosa P, Poynard T. The METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
9. Perez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu* 1979;14:183-213.
10. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000;46:443-446.
11. Sadafi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis – role of hepatic stellate cell activation. *Med Gen Med* 2002;15,(3):27.

#### **Adres autora:**

dr Janusz Miętkiewski  
Zakład Patomorfologii  
Samodzielnego Publicznego  
Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego  
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin  
tel. (91) 813 62 10