

Wirus opryszczki zwykłej (HSV) jako potencjalny czynnik etiologiczny uszkodzenia wątroby — ilustracja kliniczna

Herpes simplex virus (HSV) as a potential agent of liver damage — clinical presentation

STRESZCZENIE

Zakażenie HSV jest powszechne i dotyczy pacjentów w każdym wieku. W większości przypadków objawia się zmianami skórno-śluzówkowymi z towarzyszącą niewielką wiremią. Osoby z upośledzoną odpornością, noworodki i kobiety w ciąży znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwinięcia się zakażenia uogólnionego, w tym zapalenia wątroby. Z analizowanej literatury wynika, że przypadki piorunującego zapalenia wątroby o etiologii HSV są bardzo rzadkie, a choroba rozpoznawana jest zbyt późno z uwagi na niespecyficzne objawy kliniczne i laboratoryjne oraz brak ewidentnych dowodów na pierwotne zakażenie HSV. Z tego względu w przypadkach postępującej niewydolności wątroby o nieustalonej etiologii powinno być wdrożone jak najszybciej empiryczne leczenie acyklowirem.

W pracy przedstawiono przypadek dotychczas zdrowego młodego mężczyzny, u którego koincydencja kilku czynników przyczyniła się do uszkodzenia wątroby. Początkowo pacjent był leczony amoksycyliną i paracetamolem z powodu ostrego zapalenia gardła, następnie wykonał duży wysiłek fizyczny, który mógł przyczynić się do przejściowego upośledzenia odporności organizmu, co prawdopodobnie spowodowało reaktywację latentnego wirusa opryszczki zwykłej. W toku wdrożonej diagnostyki wykluczono inne czynniki mogące być przyczyną uszkodzenia wątroby, w tym zakażenie wirusami pierwotnie hepatotropowymi. Ze względu na stosunkowo łagodny przebieg choroby pacjent wymagał tylko leczenia objawowego. Podczas dalszej obserwacji nie stwierdzono nawrotu objawów klinicznych, nastąpiła też całkowita normalizacja parametrów funkcji wątroby.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 171–178

słowa kluczowe: wirus opryszczki zwykłej, zapalenie wątroby, diagnostyka, leczenie

Emilia Sopolińska

Ambulatorium PZOZ Jednostki Wojskowej
nr 2063 w Warszawie

Adres do korespondencji:

lek. Emilia Sopolińska
ul. Wspólna 31/84
09-500 Gostynin
tel.: 692-210-522
e-mail: emilka_sopolinska@op.pl;
emilias@mp.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1897-3590



Wirus opryszczki zwykłej (HSV) należy do rzadkich przyczyn ostrego zapalenia wątroby u osób immunokompetentnych

ABSTRACT

Herpes simplex infection is common and concerns patients in all ages. In most cases, it presents with mucocutaneous lesions and concomitant mild viremia. Immunocompromised patients, neonates and pregnant women are at a higher risk of disseminated infection, including hepatitis. According to studied literature, the incidence of fulminant herpes simplex virus hepatitis is extremely low. The diagnosis is often missed due to the lack of specific clinical symptoms and laboratory results, as well as absence of evident proofs on primary herpes simplex virus infection. Therefore, the empirical treatment with acyclovir should be applied as soon as possible in patients with progressive liver failure and no other underlying cause.

This study presents a case of a previously healthy, young man afflicted with liver damage due to the coincidence of several harmful factors. Initially, the patient was treated with amoxicillin and paracetamol for acute pharyngitis, then he made a strenuous exercise, which could contribute to a temporary impairment of the immune system. This probably provoked the reactivation of latent herpes simplex virus. In the course of the diagnostics, other factors, which may cause liver damage, were excluded, including primary hepatotropic viruses infection. Due to the relatively mild course of the disease, the patient required only symptomatic treatment. In the follow-up there was no recurrence of clinical symptoms and liver function parameters remains within normal limits.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 171–178

key words: *Herpes simplex virus*, hepatitis, diagnosis, treatment

WSTĘP

Wirus opryszczki zwykłej (HSV, *Herpes simplex virus*) należy do rzadkich przyczyn ostrego zapalenia wątroby u osób immunokompetentnych. Pierwszy przypadek tej choroby został opisany w 1969 roku przez Flewetta i wsp. i dotyczył kobiety w trzecim trymestrze ciąży. Przypadki ostrego zapalenia wątroby na tle zakażenia HSV dotyczą głównie kobiet w ciąży, pacjentów otrzymujących immunosupresję lub poddanych długotrwałej steroidoterapii, biorców narządów, rzadko występują u osób immunokompetentnych. Opryszczkowe zapalenie wątroby objawia się niespecyficznymi objawami, takimi jak: gorączka, utrata apetytu, nudności, wymioty i bóle brzucha. Cennymi wskazówkami klinicznymi, pomocnymi w postawieniu prawidłowej diagnozy, mogą być: podwyższone stężenie aminotransferaz, leukopenia, stosunkowo niskie stężenie bilirubi-

ny oraz charakterystyczne zmiany skórno-słuzówkowe. Wirus opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-1) wywołuje zmiany chorobowe w górnych częściach ciała, zwłaszcza na błonach śluzowych jamy ustnej, skórze twarzy, rogówce, natomiast HSV-2 odpowiada za zmiany patologiczne zlokalizowane w obrębie skóry i błon śluzowych zewnętrznych narządów płciowych i ich okolic. Manifestacje w obrębie powłok skórnych i śluzówek są typowe dla zakażenia HSV, ale nie muszą być obecne w każdym przypadku. **Opryszczkowe zapalenie wątroby charakteryzuje się zazwyczaj piorunującym przebiegiem i dużą śmiertelnością, ale zdarzają się również przypadki samoistnego, całkowitego wyzdrowienia [1–3].**

OPIS PRZYPADKU

28-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)

w celu wykonania badań kontrolnych zaleconych przy wypisie z oddziału obserwacyjno-zakaźnego szpitala wojewódzkiego.

Przed około 3 miesiącami pacjent przebył ostrą infekcję gardła. Przyjmował przez 7 dni amoksycylinę doustnie w dawce 3×500 mg dziennie oraz paracetamol w dawkach nieprzekraczających maksymalnej dawki dobowej. Tuż po zakończeniu antybiotykoterapii wykonał duży wysiłek fizyczny (80 km jazdy na rowerze), po którym pojawiły się gorączka do 39°C , nudności, uczucie dyskomfortu pod prawym łukiem żebrowym oraz wykwitły pęcherzykowe na granicy skórno-słuzówkowej wargi dolnej — charakterystyczne dla zakażenia HSV-1. Pacjent otrzymał ambulatoryjnie acyklowir (miejscowo i doustnie w dawce 200 mg 5 razy dziennie, przez 5 dni). Jednocześnie wykonano badania laboratoryjne, w których stwierdzono podwyższone stężenie aminotransferaz — wzrost ALT do około 500 j.m./l. W związku z tym pacjent został skierowany na oddział chorób wewnętrznych szpitala powiatowego w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki. W badaniach laboratoryjnych, wykonanych przy przyjęciu do szpitala, stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz — ALT 1633 j.m./l, AST 926 j.m./l. Pozostałe wyniki badań (morfologia z rozmazem, wskaźniki funkcji nerek, glukoza, sód, potas, proteinogram, GGTP, bilirubina całkowita, amylaza, ALP, CPK, INR, czas protrombinowy, badanie ogólne moczu) pozostawały w granicach normy. W badaniach serologicznych nie potwierdzono zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C (antygen HBs, przeciwciała anti-HCV, przeciwciała anti-HAV w klasie IgM — ujemne) oraz wirusami wtórnie hepatotropowymi (nie stwierdzono przeciwciał anti-CMV w klasie IgM i IgG oraz przeciwciał w klasie IgM przeciwko antygenowi kapsydowemu EBV, odczyn Paula-Bunnella-Davidsohna — ujemny). W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby, prawi-

idłową echogeniczność jej mięszu i jednorodną strukturę, bez zmian ogniskowych; ponadto powiększenie śledziony (ok. $14,9 \times 6,6$ cm), bez zmian ogniskowych w obrębie mięszu. Nie stwierdzono odchyśleń w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, EKG i badaniu spirometrycznym. Pacjent nie nadużywał alkoholu, nie stwierdzono ekspozycji na toksyny, w przeszłości nie był operowany i nie wymagał transfuzji krwi. Dotychczas nie był leczony przewlekle z przyczyn internistycznych. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano uszkodzenie wątroby w przebiegu infekcji wirusem opryszczki.

W leczeniu farmakologicznym stosowano: asparaginian ornityny, fosfolipidy, omeprazol, suplementację witamin z grupy B i infuzję 5-procentowego roztworu glukozy, uzyskując stopniową poprawę stanu pacjenta oraz spadek aktywności aminotransferaz (ALT 527 j.m./l, AST 126 j.m./l). Pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem zakazu spożywania alkoholu do czasu normalizacji wartości aminotransferaz, stosowania lekkostrawnej diety oraz okresowej kontroli parametrów funkcji wątroby.

Po około dwóch miesiącach od pierwszej hospitalizacji pacjent został przyjęty na oddział obserwacyjno-zakaźny szpitala wojewódzkiego celem pogłębienia diagnostyki. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu do szpitala stwierdzono nieznaczne zwiększenie aktywności ALT — 54 j.m./l, AST w górnej granicy normy — 37 j.m./l. Pozostałe wyniki badań (morfologia z rozmazem, wskaźniki funkcji nerek, glukoza, sód, potas, chlorki, żelazo w surowicy, proteinogram, bilirubina całkowita, GGTP, amylaza w surowicy i w moczu, lipidogram, INR, czas protrombinowy, badanie ogólne moczu) pozostawały w granicach normy. Powtórzono badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C (przeciwciała anti-HBs > 1000 mj.m./ml — pacjent był przed kilkoma laty szczepiony



Opryszczkowe zapalenie wątroby charakteryzuje się zazwyczaj piorunującym przebiegiem i dużą śmiertelnością, ale zdarzają się również przypadki samoistnego, całkowitego wyzdrowienia

przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w schemacie podstawowym; przeciwciała anty-HBc_{total}, przeciwciała anty-HCV i HCV RNA metodą ilościową RT PCR — wyniki ujemne) oraz wykluczono zakażenie CMV (ujemne przeciwciała anty-CMV w klasie IgM i IgG). Dodatkowo oznaczono stężenie TSH i hormonów tarczycy (fT3, fT4), przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) i alfa-fetoproteinę (AFP) — wyniki były w granicach normy. W badaniu USG jamy brzusznej metodą Dopplera nie stwierdzono nieprawidłowości: wątroba i śledziona niepowiększone, przepływ wrotny dowątrobowy o prawidłowej prędkości, przepływ żylny trójżyłkowy, o prawidłowym spektrum i prędkości. Zalecono przyjmowanie leków hepatoprotekcyjnych, dalszą opiekę w poradni hepatologicznej oraz okresową kontrolę parametrów biochemicznych.

Po wypisie ze szpitala pacjent znajduje się po stałą opieką lekarza POZ. W kontrolnym USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Stężenie aminotransferaz unormowało się w ciągu 4 miesięcy od pierwszej hospitalizacji (tab. 1). Po konsultacji gastrologicznej zalecono systematyczną kontrolę parametrów funkcji wątroby i leki hepatoprotekcyjne. Aktualnie pacjent nie zgłasza żadnych dolegliwości, 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wskaźniki biochemiczne (aktywność ALT, AST) utrzymują się w granicach normy.

OMÓWIENIE

W prezentowanym przypadku klinicznym mamy do czynienia prawdopodobnie z mieszanym, polekowo-infekcyjnym uszkodzeniem wątroby. Z powodu ostrego zapalenia gardła pacjent był leczony doustnie przez 7 dni amoksyycyliną i paracetamolem — lekami o udowodnionym wpływie hepatotoksycznym. W połączeniu z klinicznymi objawami zakażenia HSV (pod postacią opryszczki wargowej) przyjmowane leki mogły zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby. Należy zwrócić uwagę na trudności diagnostyczne w ustaleniu etiologii uszkodzenia wątroby. Związek między przyjmowaniem określonego leku a wystąpieniem objawów chorobowych nie był oczywisty, ponadto pacjent stosował kilka leków jednocześnie. Profil parametrów biochemicznych oznaczonych u pacjenta przy pierwszym przyjęciu do szpitala spełniał kryteria uszkodzenia wątrobowokomórkowego (ALT 2 × > górnej granicy normy, ALP w normie, ALT/ALP ≥ 5). Ze względu na dobry stan ogólny pacjenta, nieobecność zaburzeń krzepnięcia i encefalopatii wątrobowej, szybkie zmniejszenie wartości aminotransferaz oraz wcześniejsze zastosowanie przez pacjenta acyklowiru nie wykonywano dodatkowych badań mogących potwierdzić opryszczkową etiologię uszkodzenia wątroby. Istnieje prawdopodobieństwo, że łagodny przebieg choroby mógł być wynikiem

Tabela 1

Wyniki badań laboratoryjnych u 28-letniego pacjenta z uszkodzeniem wątroby

	26.06 (przy przyjęciu do szpitala)	08.07 (przy wypisie ze szpitala)	02.09 (druga hospitalizacja)	05.11 (kontrola po ok. 2 miesiącach)	Kontrola po ok. 12 miesiącach
Leukocyty (tys./mm ³)	5,7	–	4,78	–	5,3
Płytki (tys./mm ³)	235	–	218	–	238
ALT/AST (j.m./l)	1633/926	527/126	54/37	30/21	16/26
ALP (j.m./l)	129	–	–	98	–
GGTP (j.m./l)	98	–	16	17	12
Bilirubina całkowita [mg/dl]	1,02	1,19	0,69	0,90	1,20
INR/wskaźnik protrombinowy (%)	1,26/80,5	1,16/86,7	1,14/90	–	–

wczesnego zastosowania acyklowiru (w momencie pojawienia się zmian skórnych). Godny podkreślenia jest fakt, że w diagnostyce różnicowej wzięto pod uwagę zakażenie HSV. Z wyjątkiem przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) nie rozszerzono diagnostyki o inne przeciwciała charakterystyczne dla autoimmunologicznych chorób wątroby (pANCA — okołojądrowe przeciwko cytoplazmie neutrofilów, AMA — przeciwmitochondrialne, SMA — przeciwko mięśniom gładkim, anti-LKM1 — przeciwko antygenowi mikrosomalnemu wątroby i nerek typu 1).

Głównym celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na HSV jako potencjalną, chociaż rzadką przyczynę uszkodzenia wątroby. Wirus opryszczki zwykłej odpowiada za mniej niż 1% wszystkich przypadków ostrej niewydolności wątroby (ALF, *acute liver failure*) i mniej niż 2% przypadków ALF o etiologii wirusowej. Choroba ta dotyczy najczęściej pacjentów z upośledzoną odpornością i kobiet w trzecim tryestrze ciąży, ale może również występować u osób immunokompetentnych. W obrazie klinicznym charakterystyczna jest piorunująca martwica wątroby ze stężeniem transaminaz 100–1000 razy powyżej normy. Rozpoznanie jest często stawiane dopiero na podstawie badania pośmiertnego, głównie z powodu niespecyficznych objawów klinicznych i nieuwzględnienia takiej przyczyny w diagnostyce różnicowej. Charakterystyczne dla zakażenia HSV zmiany śluzówkowo-skórne są cenną wskazówką kliniczną do rozpoznania choroby, ale niestety nie występują one u wszystkich pacjentów. Pomimo wysokiej śmiertelności, zapalenie wątroby w przebiegu HSV jest potencjalnie uleczalną chorobą, pod warunkiem wczesnego rozpoznania i niezwłocznego włączenia leczenia antywirusowego [4–7].

Kaufman i wsp. [5] opisali jeden przypadek opryszczkowego zapalenia wątroby i zebrali 51 przypadków opisanych w literaturze.

Z opracowania tego wynika, że stan upośledzonej odporności w przebiegu ciąży, choroby nowotworowe, immunosupresja oraz stosowanie anestetyków wziewnych są czynnikami predysponującym do wystąpienia uszkodzenia wątroby o tej etiologii. Po wykluczeniu typowych przyczyn uszkodzenia wątroby badanie histologiczne i barwienie materiału tkankowego pobranego podczas biopsji wątroby ostatecznie potwierdzały diagnozę. Opryszczkowe zapalenie wątroby zostało opisane jako zakażenie pierwotne lub nawrotowe u pacjentów z obniżoną odpornością, natomiast u pacjentów immunokompetentnych zapalenie wątroby na tle zakażenia HSV związane było wyłącznie z infekcją pierwotną. W większości przypadków opisanych przez Kaufmana i wsp. właściwa diagnoza została postawiona zbyt późno, tylko 23% przypadków zostało rozpoznanych przyżyciowo. Charakterystyczne cechy zakażenia HSV występujące w analizowanych przypadkach:

- gorączka;
- brak typowych zmian w obrębie skóry i błon śluzowych;
- leukopenia — u mniej niż połowy pacjentów;
- zwiększone stężenie aminotransferaz — nie stwierdzono tylko w jednym przypadku;
- wyniki badań wirusologicznych i histologicznych — zgodne, ale uzyskano je zbyt późno [4–6].

Celem pracy autorstwa Norvella i wsp. [7] była identyfikacja czynników mających wpływ na przeżycie lub niekorzystny przebieg zakażenia HSV, zakończony zgonem lub transplantacją wątroby (LT, *liver transplantation*). Retrospektywną analizą objęto 137 przypadków zapalenia wątroby o udokumentowanej etiologii HSV (132 przypadki zebrane na podstawie dostępnej literatury obejmującej lata 1969–2006 i 5 przypadków własnych). Brano pod uwagę tylko przypadki spełniające określone kryteria: wiek pacjenta \geq 18 lat, cechy uszkodzenia hepato-



Pomimo wysokiej śmiertelności, zapalenie wątroby na tle zakażenia HSV jest jedną z niewielu potencjalnie wyleczalnych przyczyn ALF, co podkreśla ogromne znaczenie wczesnego rozpoznania choroby

cytów i zmiany w badaniu histopatologicznym charakterystyczne dla zakażenia HSV. Jeżeli nie przeprowadzono badania histopatologicznego wycinków z wątroby, pobranych podczas biopsji lub w trakcie badania autopsyjnego, dany przypadek brano pod uwagę tylko w przypadku spełnienia wszystkich 3 kryteriów klinicznych:

- potwierdzenia zakażenia w badaniach serologicznych lub biopsji tkanek pozawątrobowych;
- maksymalnego stężenia aminotransferaz powyżej 500 j.m./l;
- wykluczenia innych przyczyn ALF [7].

Profil kliniczny pacjentów przedstawiał się następująco: 24% przypadków stanowili pacjenci bez uchwytnych obciążeń chorobowych (immunokompetentni), 23% kobiety w ciąży, 30% osoby po przeszczepieniu narządu lub komórek hematopoetycznych i 23% osoby poddane immunosupresji. Wśród biorców przeszczepów przeciętny początek objawów choroby po transplantacji wynosił 205 dni. Głównymi objawami klinicznymi zapalenia wątroby na tle zakażenia HSV były: gorączka (98% przypadków), koagulopatia (96,5%), encefalopatia (80%) i ostra niewydolność nerek (65,3%). Zmiany skórne obserwowano u 44% pacjentów (w 61% przypadków były to zmiany skórno-słuzówkowe, a w 39% rozsiane). Większość przypadków zapalenia wątroby o etiologii HSV (57,6%) została rozpoznana na podstawie badania autopsyjnego, a w 31,4% przypadków rozpoznanie postawiono na podstawie wyniku biopsji wątroby. Tylko w 31 przypadkach (22,6%) podejrzewano przyczynę choroby na podstawie wywiadu i objawów klinicznych, a diagnoza została potwierdzona w badaniu autopsyjnym (8 przypadków), biopsji wątroby (10 przypadków) i po usunięciu wątroby (2 przypadki). Jedenastu pacjentów (8%) nie miało potwierdzonej diagnozy na podstawie biopsji wątroby lub autopsji, ale spełniało 3 wyżej wymienione kryteria kliniczne. Opierając się na analizie

statystycznej, stwierdzono, że następujące czynniki zwiększają ryzyko zgonu lub konieczności LT: płeć męska, wiek powyżej 40 lat, stan upośledzonej odporności, stężenie ALT powyżej 5000 j.m./l, płytki krwi poniżej 75 tys./mm³, koagulopatia, encefalopatia, odstąpienie od wdrożenia terapii antywirusowej [7].

W 49 przypadkach (36,6%) włączono do leczenia acyklowir. W 34 przypadkach przeciętny czas od jawnych objawów zapalenia wątroby do włączenia acyklowiru wynosił 4,2 dnia. Siedmiu pacjentów wymagało ortotopowego przeszczepienia wątroby z powodu piorunującej niewydolności wątroby, wśród nich przeżyły 3 osoby. Przyczyny śmierci pozostałych 4 osób były następujące: *hemothorax* (29 dni po LT), zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS; 11 dni po LT), nieznane (365 dni po LT) i nawrót infekcji HSV powikłany niewydolnością wielonarządową mimo stosowania acyklowiru parenteralnie (42 dni po LT). Spośród 3 pacjentów poddanych obserwacji długoterminowej (śr. przez 989 dni) u 2 osób wystąpiła wysypka w ciągu 2 tygodni od zakończenia leczenia, z dobrą odpowiedzią na ponowne dożylnie podanie acyklowiru. U 2 pacjentów wystąpiło ostre odrzucenie komórkowe w ciągu 2 tygodni od LT, a 1 osoba wymagała retransplantacji [7].

Interesujący jest fakt, że u 24% pacjentów przed ujawnieniem się objawów zapalenia wątroby o etiologii HSV nie stwierdzono stanów mogących skutkować obniżoną odpornością. Nie wiadomo, jakie dokładnie czynniki wpływają na wystąpienie uogólnionej infekcji HSV. Jedną z hipotez zakłada wystąpienie dużego stopnia wiremii HSV podczas zakażenia pierwotnego, która jest w stanie przełamać mechanizmy obronne organizmu. Według innych teorii możemy mieć do czynienia z ukrytym defektem limfocytów T i/lub makrofagów w zakresie prezentacji antygenów wirusa, reinfekcją innym szczepem i w rezultacie

wzrostem wirerii lub zakażeniem szczepami HSV o wysokim powinowactwie do komórek wątrobowych [7–8].

Norvell i wsp. w swoim opracowaniu podkreślają wyzwania, jakie niesie ze sobą diagnostyka zapalenia wątroby na tle zakażenia HSV. Charakterystyczna wysypka wystąpiła w mniej niż połowie przypadków. Większość przypadków została zdiagnozowana pośmiertnie i tylko w około 23% przypadków podejrzewano zakażenie na podstawie objawów klinicznych, zanim zostało ono potwierdzone w badaniach histopatologicznych. Biorąc pod uwagę częsty brak przesłanek klinicznych i zarazem konieczność szybkiego potwierdzenia rozpoznania, diagnostyka w kierunku zakażenia HSV powinna być przeprowadzona u pacjentów z objawami ostrego zapalenia wątroby z towarzyszącą gorączką. W przeszłości za najczulszą i najpewniejszą metodę wykrywania HSV była uważana hodowla wirusa z materiału pobranego ze świeżych pęcherzyków i świeżych nadzerek. Hodowlę prowadzi się na liniach komórkowych ludzkich lub zwierzęcych. Efekt cytopatogeny jest uzależniony od liczby cząstek wirusa w materiale i zazwyczaj jest widoczny po 24–48 godzinach. Ostateczne wyniki hodowli są dostępne po około 2–4 dniach, ale jednorazowy ujemny wynik hodowli nie wyklucza zakażenia wirusami opryszczki. Test Tzancka (badanie mikroskopowe rozmazów materiału komórkowego pobranego z pęcherzyków barwionych metodą Giemzy lub Wrighta) lub identyfikacja antygenów HSV metodami immunologicznymi (immunofluorescencja bezpośrednia, barwienie immunoperoksydazą, metoda immunoenzymatyczna — ELISA) są szybsze od hodowli, co czyni je przydatnymi metodami w ukierunkowaniu dalszej diagnostyki i rozpoznania. Diagnostyka serologiczna w kierunku zakażenia HSV (testy wykrywające przeciwciała neutralizujące i wiążące dopełniacz) ma ograniczone znaczenie ze względu na wysoki wskaźnik wyni-

ków fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, reakcje krzyżowe pomiędzy HSV-1 i HSV-2 oraz nieistotne wahania miana przeciwciał występujące podczas nawrotów choroby. Uważa się, że 4-krotny wzrost miana przeciwciał jest wystarczający do potwierdzenia pierwotnej infekcji. Wśród metod serologicznych najlepszym sposobem różnicowania między zakażeniami HSV-1 i HSV-2 jest badanie Western blot porównujące stopień wiązania antygenów wirusów. Wykrywanie DNA HSV metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) przewyższa czułością i swoistością metodę hodowli. Pozwala ona na rozróżnienie pomiędzy HSV-1 i HSV-2, jest też przydatnym badaniem w przypadku bezobjawowego wydzielenia wirusów. W przypadku niedostępności badania PCR wykonanie biopsji wątroby powinno być rozważone na wczesnym etapie diagnostyki zapalenia wątroby. Biopsja wątroby jest uważana za metodę referencyjną w diagnostyce, ale z analizy Norvella i wsp. wynika, że wykonano ją u mniej niż 1/3 pacjentów. W obrazie morfologicznym bioptatów stwierdza się rozsiaaną martwicę hepatocytów z towarzyszącymi ogniskami krwotocznymi, wtręty wewnętrzjadrowe typu Cowdry A, zaburzenia struktury siatki włókien retikuliny, naciek limfocytarny o umiarkowanym nasileniu oraz obecność cząstek wirusa w cytoplazmie hepatocytów widocznych po zabarwieniu immunohistochemicznym [7, 9–10].

Pomimo wysokiej śmiertelności, zapalenie wątroby na tle zakażenia HSV jest jedną z niewielu potencjalnie wyleczalnych przyczyn ALF, co podkreśla ogromne znaczenie wczesnego rozpoznania choroby. Norvell i wsp. wskazują na znacząco niższy wskaźnik progresji choroby w kierunku zejścia śmiertelnego lub konieczności LT w grupie pacjentów leczonych acyklowirem w porównaniu z osobami pozostających bez leczenia. W przypadku postępującej niewydolności wątroby najlepszą opcją terapeutyczną może być LT



Biorąc pod uwagę częste opóźnienie w postawieniu właściwej diagnozy, niski wskaźnik ryzyka do korzyści i znaczącą poprawę przeżywalności, empiryczna terapia acyklowirem jest rekomendowana u pacjentów z ALF o nieznannej etiologii, zanim nie zostanie wykluczone zakażenie HSV

w połączeniu z terapią acyklowirem w okresie przedtransplantacyjnym i potransplantacyjnym. Trzech z 7 pacjentów przeżyło w obserwacji długoterminowej i nie wystąpił u nich nawrót zapalenia wątroby na tle HSV ani zakażenie rozsiane. Wśród 4 osób, które umarły po LT, tylko jedna miała stwierdzony nawrót zakażenia HSV. U 2 pacjentów wystąpił nawrót zmian skórnych po zaprzestaniu leczenia acyklowirem, dlatego celowe wydaje się bezterminowe leczenie antywirusowe po LT [7].

Podsumowując, zapalenie wątroby na tle zakażenia HSV charakteryzuje się wysokim

wskaźnikiem śmiertelności, lecz jest często pomijane w diagnostyce różnicowej ostrego uszkodzenia wątroby. Biorąc pod uwagę częste opóźnienie w postawieniu właściwej diagnozy, niski wskaźnik ryzyka do korzyści i znaczącą poprawę przeżywalności, empiryczna terapia acyklowirem jest rekomendowana u pacjentów z ALF o nieznannej etiologii, zanim nie zostanie wykluczone zakażenie HSV. Ze względu na trudności diagnostyczne oraz bardzo częsty ciężki przebieg choroby istotne wydaje się opracowanie szczegółowych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zapalenia wątroby na tle zakażenia HSV.

PIŚMIENNICTWO

1. Ak Ö., Uygur Bayramiçli O., Özer S., Yılmaz B. A case of Herpes simplex hepatitis with hepatic nodules in an immunocompetent patient. *Turk. J. Gastroenterol.* 2007; 18 (2): 115–118.
2. Fink C.G., Read S.J., Hopkin J. i wsp. Acute herpes hepatitis in pregnancy. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 968–971.
3. Flewett T.H., Parker G. F., Philip W.M. Acute hepatitis due to Herpes simplex virus in an adult. *J. Clin. Pathol.* 1969; 22: 60–66.
4. Plastiras S., Kampessi O. Acute lymphocytic crisis following Herpes simplex type 1 virus hepatitis in a nonimmunocompromised man: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2009; 3: 7492.
5. Kaufman B., Gandhi S.A., Louie E., Rizzi R., Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 334–338.
6. Ichai P., Roque Afonso A.M., Sebahg M. i wsp. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1550–1555.
7. Norvell J. P., Blei A. T., Jovanovic B.D. i wsp. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1428–1434.
8. Czartoski T., Liu C., Koelle D.M. i wsp. Fulminant, acyclovir-resistant, Herpes simplex virus type 2 hepatitis in an immunocompetent woman. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (4): 1584–1586.
9. Mroczkowski T.F. Choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1988: 161–182.
10. Lakhan S.E., Harle L. Fatal fulminant herpes simplex hepatitis secondary to tongue piercing in an immunocompetent adult: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2008; 2: 356.