**Hlavní hepatologické příznaky a syndromy**

**Ikterus**

**Fyziologie:** Uvolnění hemoglobin z erytrocytů (životsnot 120 dní) ⟶ hem+globin ⟶ štěpení hemu probíhá v kostní dření, játrech a slezině ⟶ při oxydačním štěpení se oxiduje Fe2+ na Fe3+ a vzniká hemin a pak zeleně zbarvený biliverdin ⟶ biliverdin se redukuje na nekonjugovaný bilirubin (80% bilirubinu pochází z hemoglobinu červených krvinek, další zdroj je myoglobin a další hemoproteiny) ⟶ nekonjugovaný bilirubin je hydrofobní a v plazmě je transportován na albuminu, jeho další zpracování je v játrech ⟶ konjugace bilirubinu s glukosiduronát (za katalýzy enzymem UDP-glukosiduronáttransferáza) ⟶ konjugovaný bilirubin je aktivně přenášen do žluče ⟶ do duodena, kde se nevstřebává a pokračuje do nižších etáží tenkého střeva, kde díky dekonjuguje ⟶ dekonjugovaný bilirubin činností anaerobní střevní flóry redukuje na sterkobilinogen, mesobilinogen a urobilinogen (souhrnně nazývané urobilinogeny) ⟶ urobilinogeny se dále oxidují na urobiliny (součástí stolice a dávají mu typickou barvu), 20% urobilinogenu se vstřebává do enterohepatálního oběhu a z toho 2-5% vstupuje do velkého oběhu a jsou posléze vylučovány ledvinami.

= Žluté zbarvení tkání. Normální hladina bilirubinu je do 17 μmol/l.

* **Hyperbilirubinémie:** 17-35 μmol/l.
* **Subikterus:** 35-50 μmol/l (nažloutnutí).
* **Ikterus:** nad 50 μmol/l.
* **Pseudoikterus:** (skléry nejsou žluté), např. konzumace karotenu.
1. Bilirubin v moči - do sérové koncentrace konjugovaného bilirubinu 7 μmo/l, není v moči patrný.
2. Urobilinogen v moči - nepřesahuje 17 μmo/l
3. Bilirubin séra
* Celkový 3.4-17 μmo/l (konjugovaný a nekonjugovaný - vázaný na albuminu).
* Konjugovaný do 3.4 μmo/l.

Rozložení bilirubinu

- Lépe se váže na elastickou tkáň (kůže, sliznice, skléry).

- Čím je obsah bílkoviny větší, tím je žloutenka zřetelnější (exsudát více zbarven, než transudát).

- U těžké žloutenky je bilirubin i v potu, mateřském mléce, mozkomíšní mok.

**Dělení**

**1) Premikrosomální ikterus (převaha nekonjugovaného bilirubinu)**

**Etiologie**

**- Nadprodukce bilirubinu**

- Hemolýza - diagnostický postup: KO včetně retikulocytů a morfologie erytrocytů v krevním nátěru, LDH, haptoglobin, volný hemoglobin a železo, Coombsův test, UZ břicha- hlavně sleziny)

- Rozsáhlé hematomy

**- Poruchy konjugace**

- Vrozená porucha konjugace u Gilbertova syndromu - zvýraznění hyperbilirubinémie u následujících stavů: dehydratace, lačnění, stres, alkohol, nedostatek spánku

- Novorozenecká fyziologická žloutenka.

**Klinický obraz**

- Odstín žloutenky zlatožlutý (flavinový), stolice je tmavá - hypercholická, moč má normální barvu.

**Diagnostika:**

- Laboratoř: v séru zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubinu, jaterní testy jsou normální a v moči jen urobilinogeny.

**2) Postmikrosomální ikterus (převaha konjugovaného ikteru)**

* **Intrahepatální cholestáza - hepatocelulární typ**

 - Cholestáza u vrozených defektů transportu žluči

- Cholestáza u získaných defektů hepatobiliárního transportu - při např.: vyvolané toxiny, léky, onemocnění jater (hepatitidy, jaterní cirhóza).

- Primární a sekundární sklerotizující cholangitida.

- Nádory

* **Extrahepatální cholestáza**

 - Cholelithiáza

 - Nádory

 - Cholangitida

 - Komprese žlučových cest - např. nádory pankreatu

**Klinický obraz**

- Odstín žloutenky je zelenožlutý (verdinový), moč je tmavá (urobilinogen i bilirubin, při úplné obstrukci žlučových cest jen bilirubin), stolice je světlá a při úplné obstrukci acholická, svědění kůže, nemocní dále často hubnou s příznaky malabsorpce (vitamínů rozpustných v tucích).

**Diagnostika**

- Laboratoř: Zvýšená sérová koncentrace hlavně konjugovaného bilirubinu, dále cholestatické enzymy (ALP, GGT), moč - urobilinogen i bilirubin, při úplné obstrukci žlučových cest jen bilirubin, dále bývá zvýšená hladina cholesterolu a žlučových kyselin. Rozlišení intra a extrahepatální cholestázy jen pomocí zobrazovacích metod.

**3) Smíšený**

**Etiologie**

- Akutní a chronické hepatitidy různé etiologie

- Jaterní selhání

- Cirhóza jakékoliv etiologie

- Toxické jaterní poškození

- Metabolické jaterní poškození

- Kongestivní hepatopatie.

**Klinický obraz**

- Ikterus bývá oranžový až rubínový, moč je tmavá (prokazuje bilirubin i urobilinogen), stolice je normální barvy nebo světlá.

**Diagnostika**

- Laboratoř: zvýšená hladina konjugovaného i nekonjugovaného hemoglobinu, zvýšená hladina ALT a AST (testy integrity hepatocytů) a patologické hodnoty syntetické funkce jater (tzn. snížený albumin,patologické INR, faktor V, snížený fibrinogen, snížená aktivita cholinesterázy, zvýšený amoniak, snížená hladina cholesterolu atd.)

**Jaterní encefalopatie**

= neuropsychiatrický syndrom, který vzniká u nemocného s dosud zdravým mozkem v důsledku těžké poruchy jaterních funkcí.

**Patogeneze:**

- Způsobují látky, které se za normálních okolností v séru nevyskytují nebo v minimálních koncentrací - např. amoniak, který je normálně metabolizován játry na močovinu a stupeň encefalopatie nekoreluje s jeho koncentrací. Další látky mohou být falešní neurotransmitery - oktopamin a beta-fenyletanolamin (podobné katecholaminům), endogenní benzodiazepiny (endozepiny), GABA (kyselina gama-aminomáselná).

**Dělení dle závažnosti:**

1. - Změny nálady a poruchy spánku, pacient je avšak plně orientován.
2. - Intermitentní dezorientace.
3. - Nemocný je trvale dezorientován, na silné podněty reaguje, byť nepřiměřeně.
4. - Kóma (a - reaguje na bolestivé podněty, b - na žádné podněty nereaguje).

**Dělení dle Etiologie**

Typ A - Doprovází akutní jaterní selhání, je sdruženo s mozkovým edémem a zvýšením intrakraniálního tlaku, prognóza je závažná.

Typ B - Vyskytuje se u TIPS a portosystémových zkratů, podobá se typu C.

Typ C - chronická, též portosystémová a vyskytuje se u pacientů s jaterní cirhózou. Většinou se vyvíjí postupně Je epizodická, perzistentní nebo subklinická.

**Terapie:**

U typu C - při akutní exacerbaci omezit přísun živočišných bílkovin per os do 1 g/kg/den a převaha rostlinných bílkovin, podává se rifaximin (Normix - ATB) a laktulózu. Odstranění příčiny - spouštěče exacerbace. Ev. nasazení parenterálně roztoku aminokyselin.

**Poruchy hemokoagulace**

1) Dekompenzovaná jaterní cirhóza (chronická jaterní insuficience) - sideropenická anémie, nebo makrocytární v případě alkoholového původu.

2) Trombocytopenie u jaterní cirhózy jako důsledek hypersplenismu.

3) poruchy koagulace - jaterní tkáň syntetizuje řadu koagulačních faktorů (Faktor I - fibrinogen, faktor II - protrombin, dále faktor V, VII, IX, X) - nejcitlivější ukazatel je faktor VII a dále faktor V, který není vitamin-K-dependentní (rozlišení deficitu vitaminu K při např. extrahepatální cholestáze a jaterního deficitu). Dále prodloužení Quickova tromboplastinového času (dle INR - international normalized ratio - 0.8-1.2) a aPTT (hodnocení vnitřního systému).

**Terapie** - vitamin K (kanavit 20-40 kapek denně).

**Portální hypertenze**

- Gradient mezi portální žilou a dolní dutou žílou je 6 mmHg (tzv. portosystémový gradient). Při zvyšování se gradientu se otevírají kolaterály mezi portálním řečištěm a žilním systémem (V oblasti hemoroidálního plexu, v parietoviscerálních srůstech v dutině břišní, může se rekanalizovat v. umbilicalis a vznik jícnových varixů - v distální třetině jícnu a popř. ve fundu žaludku a při zvýšení portosystémového gradientu nad 10 mmHg je riziko krvácení z těchto varixů).

**Dělení:**

**1) Prehepatální portální hypertenze** - trombóza (např. u novorozenců při tromboflebitidě v. portae vyvolané zánětem pupečníku) či útlak v. postae.

**2) Intrahepatální portální hypertenze** - jaterní cirhóza, venookluzivní choroba (proliferace intimy sublobulárních jaterních žil, např. po pití exzotických čajů, imunosupresivní léčba po transplantaci kostní dřeně), Buddův-Chiariho syndrom - řazen někdy do prehepatálních příčin (uzávěr jedné nebo více jaterních žil či DDŽ - trombózou nebo útlakem zvenčí).

**3) Posthepatální portální hypertenze** - pravostranná kardiální insuficience.

**Portální hypertenze je spojena často s dalšími stavy**

**- Krvácení z jícnových varixů** - endoskopická klasifikace do 3 stupňů, projevuje se hematemezou, melénou nebo šokovým stavem nejasné příčiny. Terapie - zavedené trojcestné balónkové sondy, TIPS (transjugulární intrahepatální zkrat - spojka mezi jaterní žilou a intrahepatální větví v. portae)), Danišův stent, podávání analog vasopresinu (terlipresin) - v důsledku vazokonstrikce snižují průtok splanchnickou oblastí.

**- Ascites a jeho komplikace**

**- Hypersplenismus** = definován jako pokles počtu nejméně jedné řady formovaných krevních elementů z důvodu nadměrného zániku v patologicky zvětšené slezině)

**- Portální gastroenteropatie**

**Retence tekutin a ascites**

**Ascites** = Zvýšené množství volné tekutiny v dutině břišní nad fyziologickou mez (150 ml). Etiologie obecně - 80% primární onemocnění jaterního parenchymu, 10% malignity a dále tuberkulóza, srdeční selhání, pankreatitida. Dělí se na exsudáty a transudáty.

= U pacientů s jaterní cirhózou patří ascites do obrazu dekompenzace. Má špatnou prognózu - 50% nemocných zemře během 2 let.

**Patogeneze - různé vyjádření u různých nemocí**

- Vazodilatace ve splanchnické řečišti na potkladě poruchy metabolismu oxidu dusnatého. V důsledku toho se aktivuje sympatikus a renin-angiotenzin-aldosteronový systém s následnou retencí nátria. Retence vede k expanzi ECT (hypoosmolární hyponatrémie a hypervolémie) a rozvoji ascitu, otoků a ev. později anasarky.

- Portální hypertenze - v důsledku vzestupu tlaku v portální žíle se zvětšuje filtrace tekutin na počátku kapilár.

- Hypoalbuminémie - pokles onkotického tlaku a únit tekutin do extravazálního prostoru.

- Překročení drenážní kapacity jaterních lymfatik.

**Klinický obraz**

- Většinu se objevuje u cirhotiků ascites, poté otok DK a nakonec až anasarka.

- Ascites u cirhotiků má charakter transudátu - slámově žlutá čirá tekutina s obsahem bílkovin do 15 g/l, cytologie - nenápadná, leukocyty do 400/μl. SAAG - gradient albuminu bez sérem a ascitem, pokud ≥ 11 g/l, je vysoce pravděpodobná etiologie ascitu jaterní cirhóza.

- Dyspepsie, dušnost u velkých ascitů, umbilikální kýla.

**Diagnostika ascitu obecně**

- UZ (možná detekce 100ml), CT.

- Fyzikální vyšetření - zkrácený poklep, undulace (větší ascity).

- Analýza ascitické tekutiny - místo vpichu ⅓ spojnice levého předního trnu kyčelní kosti a pupku. Hodnotí se barva, biochemie - koncentrace bílkovin, SAAB, LDH (vyšší LDH v ascitu než v séru - infikované peritonitidy), cholesterol, pH, glukóza, KO vč. počet leukocytů, cytologie a kultivace.

**- SAAG - stanovení gradientu albuminu serum-ascites** - slouží jako dif. dg. pro ascites z důvodu portální hypertenze a většinou tedy s jaterní cirhózou a jiné etiologie ascitu.

**-11 g/l a více** - důvod PH (většinou transudáty) - cirhóza (zde CB v ascitu je pod 25 g/l), srdeční selhání s městnáním (zde je CB v ascitu nad 25 g/l)

**- pod 11 g/l** - jiná etiologie, než PH (většinou ecsudáty) - infekce, nefrotický syndrom, malignity (peritoneální karcinomatóz), pankteratitida, biliární ascites.

**Terapie**

1) Dieta s mírným omezením soli (do 80-120 mmol/den) - dieta bez přidané soli.

2) Restrikce tekutin do 1 l/den při diluční hyponatrémii (hypoosmolární hyponátrémie hypervolemická)

3) Malé ascity - neléčíme, střední - diuretická terapie, velké - evakuační punkce. Většinou se provádí kombinace.

* Diuretika: Antagonisté aldosteronu v počáteční dávce 100 mg/den, postupná titrace dle diurézy (cíl -400 ml/den) do max. dávek (400 mg/den). Ev. kombinace s hydrochlorthyazidovými diuretiky za kontroly Na, K, krea (při hyponatrémii 120 mmol/l se terapie přerušuje). Když ascites ustoupí, snižuje se dávkování do nulové bilance - k udržení efektu. Refrakterní ascites - ascites nereagující na diuretickou terapii, která pacienta ohrožuje hypotenzí (terapie TIPS, transplantace).
* Evakuační punkce - 2-4 l při jedné punkci, ideálně souběžně infuze hypertonického albuminu 8g/l.

**Komplikace**

- **Spontánní bakteriální peritonitida:** v důsledku portální hypertenze a hypoalbuminémie vzniká edém střevní stěny a zvětšuje se propustnost pro makromolekuly a i bakterie.

- Klinický obraz - nejsou zde známky peritoneálního dráždění, pacienti mohou být asymptomatičtí, nebo mají bolest břicha, chřadnou, mají horečku a elevaci zánětlivých parametrů. Prognóza je špatná - letalita 50%.

- Diagnostika - zvýšený počet leukocytů v ascitické tekutině (nad 400/μl) nebo granolycytů (nad 250/μl), kultivace je v 60% negativní (není podmínkou pro dg.), nebo pozitivní - anaerobní bakterie či G+ koky(enterokoky).

- Terapie - cefotaxim 4g/24 hodin nebo nižší dávky v kombinaci s amoxicilin/klavulanát. Účinnost terapie se kontroluje za 48 hodin kontrolou granulocytů v ascitické tekutině. Hodnota vyšší, než 25% původní hodnoty svědčí pro rezistenci. U pacientů s vysokým rizikem rozvoje SBP (krvácení do GIT, recidivy SBP, obsah bílkoviny v ascitické tekutině do 15 g/l bez předchozí SBP) - profylaktické podávání ATB např. fluorochinolonů.

**Hyperkinetická cirkulace**

- U pokročilého jaterní cirhózy nízký sytolický a diastolický tlak s tachykardii a minutový srdeční výdej je zvětšen = hyperkinetická cirkulace.

**Patogeneze**

- Periferní vazodilatace v důsledku poruchy metabolismu oxidu dusnatého a následně kompenzační děje (aktivace sympatiku a renin-angiotenzin-aldosteronového systému s retencí Na a zvýšení sekrece ADH, což vše dohromady vede k dalším projevům dekompenzace jaterní cirhózy (ascites, hepatorenální a hepatopulmonální syndrom).

**Hepatorenální syndrom**

- U některý chacientů s ascitickou jaterní cirhózou dochází k postupnému poklesu diurézy s elevací kreatininu.

- Hepatorenální syndrom I. typu - stav progreduje během několika týdnů do oligurie až anurie. Medián přežití jsou 3 týdny.

- Hepatorenální syndrom II. typu - dochází k poklesu ren. parametrů, ale stav se stabilizuje a nezovíjí se oligue či anurie. Medián přežití je 7 měsíců.

**Patogeneze**

- Dilatace ve splanchnické oblasti - aktivace sympatiku a systém renin-angiotenzin-aldosteron a v důsledku toho dochází k vazokonstrikci korových renálních tepen (nutritivní oběh ledviny je zachován, klesá oběh funkční.

- Cirhotická kardiomyopatie.

**Terapie**

- Včasná diagnostika, zákaz podávání kalium šetřících diuretik (riziko hyperkalémie), při infuzních terapií opatrně (zhoršuje diluční hyponatrémii), nutno tedy vysadit diuretika a později vrátit furosemid k udržení diurézy.

- Syntetický analog vasopresinu (terlipresin), účinnost se zvyšuje při současném podávání hypertonického roztoku albuminu.

- HD není účinná, TIPS sporná.

- Transplantace jater.

**Hepatopulmonální syndrom**

- Otevírají se arteriovenózní zkratek mezi a.pulmonalis a vv. pulmonales, což vede k tomu, že odkysličená krev je zkratovaná do levé síně.

- Pacientí ani při výrazné hypoxémii nemají cyanózu - v důsledku redukce hemoglobinu.

**Malnutrice a poruchy imunity**

- Ztráta podkožního tuku a atrofie svalů, podvýživa smíšená - protein-energetického typu.

- Metabolické parametry - albumin, prealbumin, transferin a absolutní počet lymfocytů v KO.

- V důsledku cholestázy nedostatek žluči vetřevě - porucha emulgace tuku, jejich zvýšený obsah ve stolici (steatorea), a malabsorpce vitamínů rozpustných v tucích.

- Sekundární imunopatie.

**Kožní a endokrinní změny**

 - Hypogonadismus - u mužů ztráta libida, atrofie varlat a impotence. U žen dysmenorrhea až sekundární amenorhea, ztráta sekundárních pohlavních znaků a neplodnost

- Zvýšení estrogenu - gynekomastie a ztráta axilárního a pubického ochlupení.

- Poruchy metabolismu sacharidů - oGTT gotický tvar křivky, dále častěji porucha glukózové tolerance

- Sekundární hyperparatyreóza

- Kožní projevy - Pavoučkovité névy, palmární erytém, exkoriace po škrábání, ikterus, caput Medusae, Dupuytrenova kontraktura, pigmentace, kožní a slizniční změny z důvodu koagulopatie, xantomy.

**Biliární dyspepsie a kolika**

**Biliární dyspepsie** - soubor příznaků po požití smaženého, pečeného, grilovaného jídla, vajíčka, česneku, máku, kávy, tuků, ořechů, čokolády aj. Horní dyspeptický syndrom - pocit plnosti břicha, nevolnost a zvracení, regurgitace, pyróza a říhání. Dolní dyspeptický syndrom - meteorismums, flatuace zapáchajících flautů, průjem či naopak zácpa.

**Biliární kolika** - několik hodin po požití vyvolávajícího jídla, často v noci nebo při stresu, fyzické námaze, vypití čaje vznik náhlých křečovitých bolestí typicky v pravém hypochondriu s propagací pod pravou lopatku (efekt spasmolytik). Bolest je dána stahy žlučníku pokoušející se uvolnit zaklíněný kamínek, nejčastěji v ductus cysticus. Osud kamínku - zůstane zaklíněný v ductus cysticus - rozvoj akutní cholecystitidy. Kamínek se vrátí do žlučníku - bolest ustane. Kamínek může vycestovat do společných žlučovodů - kolikovitá bolest posléze jiného rázu dána spazem svalů vývodných žlučových cest a jednak distenzí žlučových cest - bolest spíše v epigastriu, kolem pupku s propagací do zad, někdy má pacient pocit sevření břicha jako v krunýři. Kamínek se zaklíní v žlučových

 cestách - akutní cholangitida. Kamínek vyjde do duodena - kolika ustoupí.

**Chronická jaterní insuficience = dekompenzace jaterní cirhózy**

= porucha jaterních funkcí u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou.

**Fibróza a cirhóza** - trvalé následky chronického poškozování jater různé etiologie. Histologicky se opírá o hlavní kritéria (přítomnost uzlů a fibrózy (malouzlová - do 0.3 mm, velkouzlová , ev. smíšená) a pomocná kritéria (strukturální změny a změny hepatocytů).

**Dělení:**

- **Jaterní cirhóza latentní** - nemocní jsou bezpříznakový, mimo hepatomegalie mají normální objektivní nález. Laboratorní nález může být vcelku normální, až na hypergamaglobulinémii.

- **Jaterní cirhóza manifestní,** symptomatická, ale kompenzovaná

- **Jaterní cirhóza dekompenzovaná** - příčinou dekompenzace jsou její komplikace (např. portální hypertenze, ascites, jaterní encefalopatie, hepatorenální syndrom, jaterní selhání, hepatocelulární karcinom atd.), klinicky je patrný Chvostkův habitus (velké břicho z důvodu ascitu a tenké končetiny z důvodu svalové atrofie).

**Funkční třídění jaterní cirhózy podle Childa a Pugha**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Funkční třída** |
|  | **A** | **B** | **B** |
| **Encefalopatie** | nepřítomna | 1 a 2 | 3 a 4 |
| **Ascites** | nepřítomen | mírný | střední/velký |
| **Albumin g/l**  | ＞35 g/l | 28-35 | ＜28 |
| **Bilirubin umol/l** | ＜34 | 34-51 | ＞51 |
| **INR** | ＜1,7 | 1,7-2,3 | ＞2,3 |

Albumin v séru - 40 g/l

Při dosažení funkční třídy C - medián přežití 18 měsíců.

**MELD score = Model For End-stage Liver Disease**

- Pro potřeby jaterní transplantace , pro deti mladší 12ti let je PELD.

**Klinický obraz jaterní insuficience**

- Ikterus, jaterní encefalopatie, poruchy hemokoagulace, retence sodíku a ascites, hyperkinetická cirkulace, hepatorenální syndrom, hepatopulmonální syndrom, cirhotická kardiomyopatie, malnutrice a poruchy imunity, kožní a endokrinní změny (viz výše).

**Komplikace chronické jaterní insuficience** - spontánní bakteriální peritonitida, krvácení z jícnových varixů.

**Etiologie**

- 50% alkohol, chronické virové hepatitidy, nealkoholická steatohepatitida (NASH), metabolické jaterní poruchy (hemochromatóza, Wilsonova choroba), hepatotoxiny.

**Terapie**

- Kauzální - např. abstinence, terapie metabolického syndromu, redukce hmotnosti, terapie metabolických chorob (Wilsonovy choroby, hemochromatóze) atd.

- Symptomatická - terapie jednotlivých projevů dekompenzace (viz výše).

**Akutní jaterní selhání**

= náhlý rozvoj jaterního selhání u nemocného bez předchozích známek jaterního poškození. K poruše funkce dochází v relativně krátkém čase a je důsledkem zániku hepatocytů z nejrůznějších příčin. Hlavní příznaky jsou encefalopatie, ikterus a koagulopatie. Většinou nevede k chronické jaterní insuficience.

**Dělení dle časového intervalu mezi ikterem a rozvojem encefalopatie**

**- Hyperakutní jaterní selhání** - encefalopatie vzniká do 7 dnů od vzniku ikteru.

**- Akutní jaterní selhání** - 7-28 dní

- **Subakutní jaterní selhán**í - 5-12 týdnů.

**Epidemiologie**

- 2300 - 2800 případů za rok.

- Nejčastěji akutní virové hepatitidy (A, B, E´, toxické poškození včetně léků (paracetamol), kardiovaskulární příčiny a fulminantní forma Wilsonovy choroby

**Etiologie**

1) Virové infekce

* Virové hepatitidy A, B, D, E
* Vzácněji - virus herpes simplex (u zdravých dospělých vzácná, ale 80% letalita), EBV, CMV, enteroviry u novorozenců.

2) Bakteriální a mykotické infekce

3) Stavy související s šokem, dehydratací, hypotenzí.

4) Léky - paracetamol, dříve halotanová hepatitida, u dětí po k. acetylsalicylová Reyeův syndrom (až 70% letalita).

5) Toxiny - amanitiny, tetrachlormethan.

6) Metabolické příčiny - Wilsonova choroba.

7) Gravidita - akutní steatóza jater a HELLP syndrom u těhotných (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets).

8) Nádory - metastatické postižení jater při karcinomu plic, prsu, maligní melanom, lymfomy.

9) Autoimunitní hepatitida

10) Primární afunkce štěpu po transplantaci jater.

**Klinický obraz**

**1) Ikterus -** zvýšený konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin. Při současné cholestáze převaha konjugovaného. Při převaze nekonjugovaného, nebo jeho elevaci - nepříznivý prognostický znak.

**2) Jaterní encefalopatie -** typ A

**3) Hemoragická diatéza** - trombocytopenie, nedostatečná tvorba koagulačních faktorů, terminálně rozvoj DIC.

4) Další - Hepatální foetor, hypotenze

**Komplikace**

- Krvácení do GIT (PH - koagulopatie), ascites, edém mozku, selhání ledvin, sepse, hypoglykémie (snížená glukoneogeneze), multiorgánové selhání včetně syndromu diseminované intravaskulární koagulace.

**Laboratoř**

- Elevace bilirubinu, transamináz (v terminální fázi ale mohou být v normě - vyčerpána funkce), amoniaku, albumin je nízký (pod 24 g/l), hypoglykémie pod 2 mmol/l, anémie, leukocytóza a trombocytopenie, pokles faktoru V, prodloužené INR, hypokalemie a hyponatremie, nejdříve MAC a poté smíšená MAL (elevace amoniaku a hyperventilace), rozvoj hepatorenálního selhání (typ I.).

**Terapie**

- Závisí na příčině, kontaktovat transplantační centrum.

1) Léčba otoku mozku - horizontální poloha s mírním polosedem, kontroly pCO2 a osmolalita, podává se manitol a ev. furosemid. Další krok je hypotermie.

 2) Hypovolémie - krystaloidy a koloidy, hypotenze - noradrenalin

3) Renální poruchy - zajistit dostatečnou perfuzi ledvin, kontinuální pomalá ultrafiltrace. Zpočátku je urea nízká - nedostatečná tvorba v játrech z amoniaku, proto se hlídá kreatinin.

4) Koagulopatie - substituce koagulačních faktorů, podávání vitamínu K, IPP (prevence krvácení).

5) Regulace hypoglykémie.

6) Korekce ABR a mineralogramu (v počátcích hypokalémie, po renálním selhání hyperkalemie a hyponatremie je prognostický závažný ukazatel, je znakem hypervolémii při diluci a NIKDY nekorigovat substitucí sodíku).

7) Nutrice a dieta - jaterní dieta - usnadňuje trávení a omezuje metabolické zatížení jater (zpočátku 4S - s přísným omezením tuků a bílkovin, poté 4 - s omezením tuků). Dále parenterálně vitamin C a B.

8) Transplantace jater - každé jaterní selhání konzultovat s transplantačním centrem.

**Acute-on-chronic liver failure (ACFL)**

= akutní jaterní selhání nasedající na játra již poškozená cirhózou.

**Hepatomegalie** = objektivně prokazatelné zvětšení jater (norma - šířka: 21-22,5 cm, výška 15-17,5 cm, hloubka 10-12,5 cm).

- Játra jsou uložená v brániční klenbě převážně vpravo, hmotnost je cca 1500g, pravý lalok nepřesahuje oblouk žeberní, levý dosahuje 1/3 – 1/2 vzdálenosti processus xifoides – pupek.

**Patologie při vyšetření**

- okraj jater - tupý, zaoblený (venostáza)/ostrý, tenký (cirhóza)/nerovný, hrbolatý (cirhóza, metastázy).

- Povrch - hladký a nerovný.

- Konzistence - I. - měkká, elastická II. - tužší, při venostáze, III. - tuhá nepružná (cirhóza), IV. - velmi tuhá, kamenná (tumorózní infiltrace).

- Další - Bolestivost při palpaci, hepatojugulární reflux

- Stav doprovází řadu chorob např. Infekce (akutní virové hepatitidy, infekční mononukleóza, absces), nádorové procesy (metastázy či primární nádor jater), steatóza jaterní, fibróza jaterní, cirhóza jaterní, alkoholová hepatitida, hemostáza při pravostranné kardiální insuficienci aj.

**Splenomegalie** = objektivní zvětšení sleziny nad její obvyklou velikost (Délka 10-13 cm, šířka 6-8 cm, tloušťka 4 cm, váha 140-160 g). Za fyziologického stavu není viditelná, ani hmatná a při vyšetření jeví souhyby s dýcháním.

- Výrazná splenomegalie (nad 1000 g) - chronická myeloidní leukémie, primární nádory sleziny.

- Střední splenomegalie (500 - 1000 g) - cirhóza jater, lymfomy.

- Mírná splenomegalie (do 500 g) - při infekčních chorobách.

**Vybrané nemoci jater**

**Steatóza jater**

- Nejčastější onemocnění jater, prevalence 20-30%.

- Prostá steatóza a v 10% známky jaterního zánětu =**steatohepatitida** (má tendence k tvorbě vaziva a cirhózy).

**- NASH - nealkoholová steatohepatitida** = při konzumaci alkoholu méně než 20 g/den.

* **Zvýšená kumulace triacylglyceroly v cytoplazmě hepatocytů ve formě vakuo**l:
	+ Makrovezikulární = velkokapénková (většinou): 1 vakuola odtlačuje jádro, většinou alkoholová steatóza, obezita, DM. Mikrovezikulární = malokapénková (vzácnější): více malých vakuol neodtlačující jádro. Smíšená - alkohol.
	+ Stupeň - 1.-4. stupeň (postižení 25% hepatocytů - 100%).

**Etiopatogeneze**

- Zvýšená absorbce tuků ze střeva nebo jejich mobilizace z tukové tkáně - DM, kortikosteroidy, alkohol, obezita.

- Zvýšená syntéza tuků v hepatocytech - alkohol.

- Porušená beta-oxidace mastných kyselin v mitochondriích (mikrovesikulární steatóza).

- Porušená syntéza apoproteinů transportující tuky z hepatocytů - toxické postižení.

- Zvýšený přísun na lipidy metabolisovaných sacharidů - DM.

**Klinické projevy**

- Většinou asymptomatické, může se projevit jako abdominální dyskomfort, únava, bolest v pravém podžebří (kde měkká, palpačně bolestivá, zvětšená játra).

**Diagnóza:**

- Nálezy jsou necharakteristické, často elevace ALT, sonografie.

**Terapie**

- Odstranění jejich příčin (např. korekce metabolického syndromu). Různá studia (vitamin E, hepatoprotektiva atd.) nejsou přesvědčivá.

**Poškození jater u alkoholu**

**Alkoholová steatóza**

**Alkoholová hepatitida** = akutní zánět jater v důsledku recentního požití většího až velkého množství alkoholu. Může nasedat na již předem poškozená játra.

**Diagnostika**

* KO - Dyspepsie, meteorismus a zvýšena flatulence, nechutenství, nevolnost a zvracení (hlavně ráno). Stolice řídká. Může být až rozvoj žloutenky.
* Laboratoř - Zvýšení AST a ATL a AST/ALT nad 0,7-1 (též prognostický závažný znak svědčící o větší nekróze), GGT/AST nad 6, vyšší hladiny IgA, nízký cholesterol a cholinesteráza.

**Alkoholová fibróza a cirhóza**

**Hereditární hemochromatóza**

= Dědičné autozomálně recesivní onemocnění s 50% penetrací (relativně vysoký výskyt genotypu, ale vzácný výskyt fenotypu). Mutovány geno pro proteiny účasnící se na vstřebávání a metabolismu železa (vč, hepsidinu).

**Obecně** - zásoby železa jsou 3-4 g, denně vstřebáváme 1 mg železa - muži a menstruující ženy 1,5 mg. Savčí organismus není schopen nadbytečné železo vyloučit. Hlavním regulačním mechanismem je řízené vstřebávání v duodenu skrze protein hepcidin produkovaný v játrech a zpětnovazebně dle koncentrace železa v plazmě stimuluje či inhibuje vstřebávání.

**Klinické projevy**

- Po 40. roku u mužů, u žen později.

- Hepatomegalie, DM, artropatie II. a III. metakarpofalangeálních kloubů, kožní pigmentace, kardiomyopatie, hypogonadotrofický hypogonadismus.

**Diagnóza**

- Zvýšená saturace transferinu (více než 70%, ba i rovno 100%), feritn a a sérové koncentrace železa jsou nespolehlivé. Molekulárně biologické vyšetření HFE genu.

**Terapie**

- Venepunkce - 500ml 1/týdně a pote 1/měsíčně.

- Při kontraindikaci venepunkce - chelatační látky (menší účinnost, dražší, nutná letiletá terapie) - např.: Exjade.

**Wilsonova choroba**

= autozomálně recesivní onemocnění vedoucí k akumulaci mědí v těle, postihující hlavně játra, bazální ganglia, červené krvinky, chrupavky a ledviny.

- Prevalence v ČR j 1:30 000.

**Klinický projev**

- Onemocnění jater převážně mladých osob - postupné (steatóza - fibróza - cirhóza), další forma je akutní selhání jater.

- Kayserův-Fleischerův prstenec je přítomen u 95% pacientů s neurologickým postižením. Každý pacient by měl být vyšetřen neurologem, i když má jen jaterní postižení, bez neurologické sympatologie.

- Neurologická sympatologie - hypertonicko-hypokinetický syndrom připomínající Parkinsonovu chorobu, třes, ataxie a dystonie.

- Někdy zpočátku dominují psychiatrické změny.

- Hemolýza.

**Diagnostika**

- Vylučování mědi močí za 24 hodin

- Koncentrace ceruloplazminu

- Kvantitativní stanovení mědi z jaterní biopsie

**Terapie**

- Chelatační přípravky - penicilamin (současně s pyridoxinem - vitamin B6), trientin.

- Sloučeniny zinku, transplantace jater.

Virové hepatitidy

Virová hepatitida A

Epidemiologie - RNA virus, inkubační doba je 25 dní a přenos orofekální.

Klinický obraz

- Po neurčitých prodromálních znaků se typicky projevuje ikterus, slabost a nechuť k jídlu. Ikterus odezní po 2-3 týdnech a pacient se uzdravuje bez trvalých následků. Hepatitida nepřechází do chronicity.

- Vyjímečná forma - fulminantní hepatitida A - vede k jaternímu selhání.

Diagnostika

- Nejdříve anti-HAV třídy IgM spolu s elevací ALT, AST, a bilirubin. Dále po vytvoření protilátek anti-HAV IgG (po prodělané hepatitidě A, očkování).

Terapie - symptomatická - klid na lůžku a šetřící dieta.

Hepatitida B

Epidemiologie - vyvolán DNA virem (virus hepatitidy B), má inkubační dobu 80-180 dní. Přenos je parenterální. Riziková skupina lidí - nemocní s mnohočetnými transfuzemi, nitrožilní narkomani, nemocní v HD programu, vězni, chovanci v psychiatrických ústavech, pracovníci ve zdravotnictví. Přenos často sexuálně.

- Vzhledem k populační vakcinaci incidence i prevalence klesá (t.č. 0,5%).

Klinické projevy

- Akutní hepatitida - nechutenství, bolest kloubů a svalů, subfebriliemi a ikterem. V dospělé populaci 95% se spontánně vyhojí a 5% přechází do chronicity. U dětí do 5ti let je situace opačná (s věkem riziko přechodu do chronicity klesá, ve věku 5ti let se vyrovnává). Při vyhojení do 12 týdnů vymizí HBsAg spolu s normalizací jaterních testů.

- Chronická hepatitida- trvání nemoci více jak 6 měsíců.

- Fulminantní hepatitida - 1% případů

Diagnostika

1) Virové antigeny

* HBsAg (surface antigen, Australský antigen) - 3 podtypy (large, medium, small), umožňuje průnik virů do hepatocytu. Jeho přítomnost je známkou přítomnosti viru v organismu (v jakémkoliv období infekce - akutní i chronická - replikační i integrační fáze)
* HBcAg (core antigen) - protein obalující DNA viru. Prokazatelný na membráně hepatocytů, kde je vystaven na vazbě MHC II a rozpoznáván TC a NK buňkami. Prokazatelný pouze v období replika (akutní a chronická replikační fáze)
* HBeAg (envelope antigen) - část HBcAg, která je vylučována během replikace viru (u tzv. wild type virů) a ukazuje na aktivní replikaci viru v buňce, je známkou vysoké infekciozity nemocného.

2) Protilátky

* Anti-HBs - neutralizační, vazbou na HBsAg na povrchu viru brání jeho vstupu do buňky, je v séru osob, které prodělaly HBV infekci (souběžná pozitivita i Anti-HBc a Anti-HBe) nebo u osob očkovaných (izolovaná Anti-HBs pozitivita).
* Anti-HBc - nejspecifičtější a nejcitlivější protilátka u HBV infekce, je přítomna u jakékoliv expozice viru.
* Anti-HBe - po prodělané infekci.

Akutní infekce

Virus se dostává krví do jater. Pomocí HBsAg vstupuje do buňky, kde se v jádrech hepatocytů replikuje. Do séra se uvolňuje HBsAg a HBeAg. Na povrchu buňky je vázán HBcAg, který je rozpoznán imunokompetentními buňkami, které navozují lýzu postižených hepatocytů. Při nadměrné imunitní reakci probíhá fulminantní hepatitida.

Chronické stádium - V závislosti na úspěšnosti imunitní odpovědi nastávají dvě situace. - Replikační – stálá zánětlivá aktivita (množení viru s HBcAg na povrchu hepatocytů, které jsou lyzovány lymfocyty) – může přejít do jaterní cirhózy až karcinomu. V této fázi je nemocný vysoce infekční, jsou zvýšené hodnoty JT. - Iintegrační – pokles zánětlivé aktivity (zastavení množení viru, HBcAg vymizí z membrány hepatocytů, virová DNA se integruje do genomu hepatocytů) – tzv. nosičství, infekciozita je menší, ale nikoli nulová, jaterní testy se normalizují.

Kdy a co nabrat

Screening - HBsAg, anti-HBs, anti-HBc

Při pozitivitě HBsAg - HBeAg, HBV DNA

Očkování - Anti-HBs