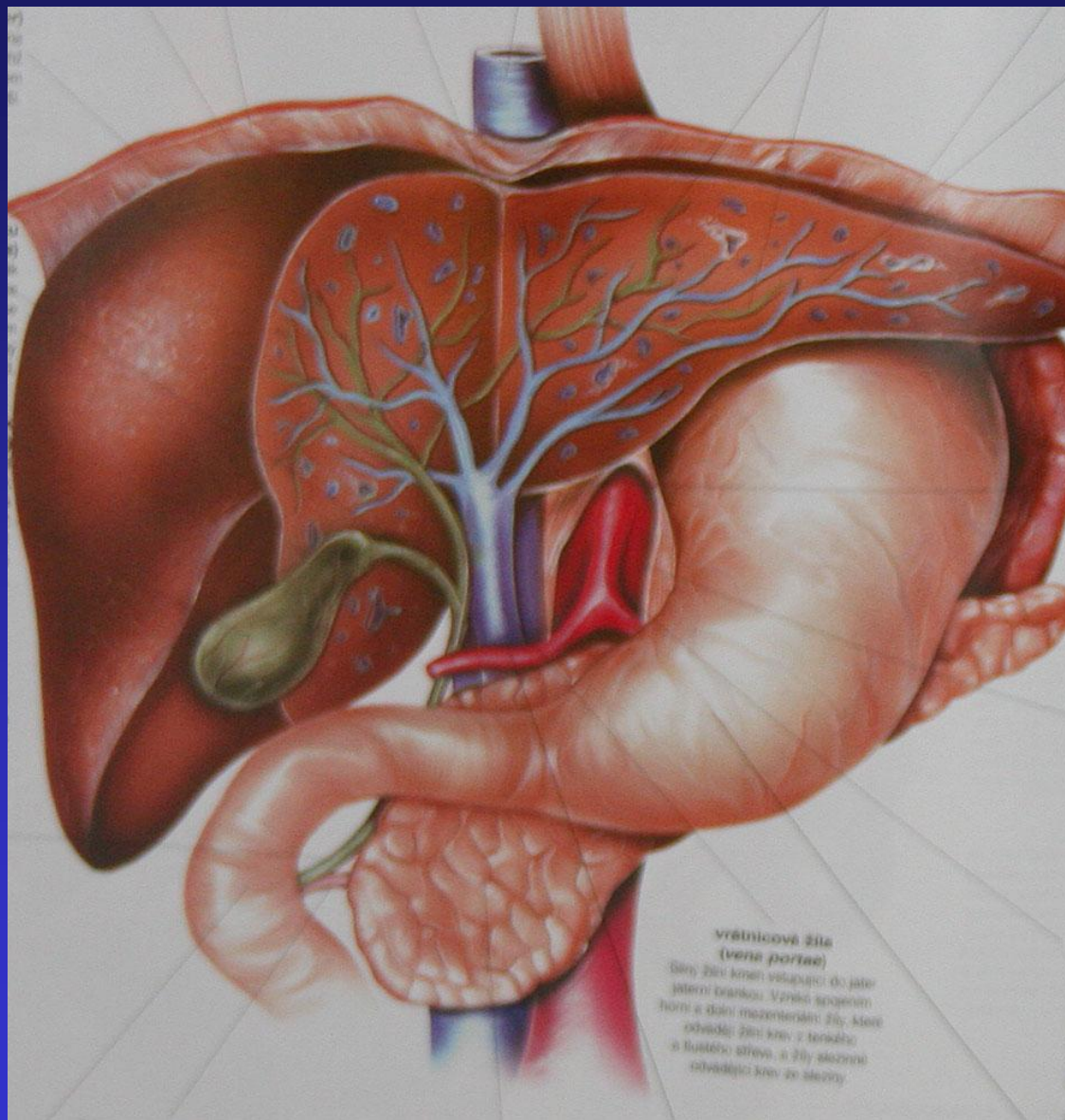


Ochorenia pečene

MUDr. Beatrice Škapcová, PhD

Pečeň -

- nepárový parenchymatózny orgán uložený pod pravým rebrovým oblúkom
- 1/50 celkovej telesnej hmotnosti u dospelého človeka
- hmotnosť - muž 1400-1800 g, žena 1200-1500 g
- veľkosť - A-P (od pred.okraja pečene po kupolu bránice) 9-12 cm



**vrátnicová žíla
(vena portae)**
Čirá žíla krev vstupující do jater
jaterní tkáně. Vzniká spojením
horní a dolní mezenterické žíly, které
odvádějí žílu krev z tenkého
a tlustého střeva, a žíly sleziny
odvádějící krev ze sleziny.

Vyšetrenie pečene:

- veľkosť
- okraj
- konzistencia (p.Naegeliho 1.-4.st.)
- povrch
- bolestivosť

Funkcie pečene:

- 1. metabolické :** sacharidov - glukostatická funkcia, bielkovín – plazmat.bielk.,detox.amoniaku, lipidov – MK,cholest., hormónov - degrad.(steroidy,inz.), aktivácia, (tyroxín na trijódtyronín), uskladnenie
- 2. biotransformačné:** detoxikácia, cytochróm P-450 (CYP) –elimin.xenobiotík
- 3. tvorba a vylučovanie žlče**
- 4. vaskulárne**
- 5. imunitné**

Chronické hepatitídy

skupina chorôb charakterizovaných
chronickými zápalovo nekrotizujúcimi
procesmi v pečeni, ktoré sa líšia
etiologicky, priebehom aj odpoveďou
na terapiu

Definícia CHH :

zápalové ochorenie pečene

trvajúce dlhšie ako 6 mesiacov

Histopatologická definícia :

CHH je charakterizovaná kombináciou zápalovej infiltrácie a rôznych foriem hepatocelulárnej degenerácie a nekrózy.

HAI index - index histologickej aktivity - hodnotenie na posúdenie gradingu a stagingu ochorenia

Etiologická klasifikácia CHH

CHH nebiliárna :

- Autoimúnna hepatitída
- CHH B, C, D, G
- CHH polieková
- CHH alkoholová
- CHH pri metabolických poruchách
- CHH kryptogénna

CHH biliárna

- Primárna biliárna cirhóza
- Primárna sklerotizujúca cholangitída
- Autoimúnna cholangitída

Postihnutie pečene typu CHH :

- pri primárne extrahepatálnych ochoreniach
- sprevádzajúca chronické ochorenia tráviaceho systému
- nealkoholická steatohepatitída
- sarkoidóza
- granulomatózna hepatitída
- ochorenie spôsobené reakciou transplantátu proti hostiteľovi - graft versus host disease

Laboratórny obraz I. :

- zvýšená aktivita aminotransferáz - ALT, AST
- rôzna hladina bilirubínu
- zvýšená aktivita cholestatických enzýmov - ALP, GMT, LAP, 5-nukleotidáza
- zmenené spektrum plazmatických bielkovín
- ELFO imunoglobulínov - zvýš. IgM pri PBC, IgG pri AIH
- zmeny v hemokoagulačných parametroch

Laboratórny obraz II. :

- orgánové protilátky / AMP pri PBC, p-ANCA pri PSC, ANA, SMA, anti LKM, anti SLA pri AIH /
- markery vírusových hepatítid /B,C/
- ceruloplazmín, meď v sére a moči /M.Wilson/
- alfa 1 antitrypsín
- plazmatické železo, ferritín, sýtenie transferínu
- spektrum sérových lipidov
- onkomarkery

Zobrazovacie metódy :

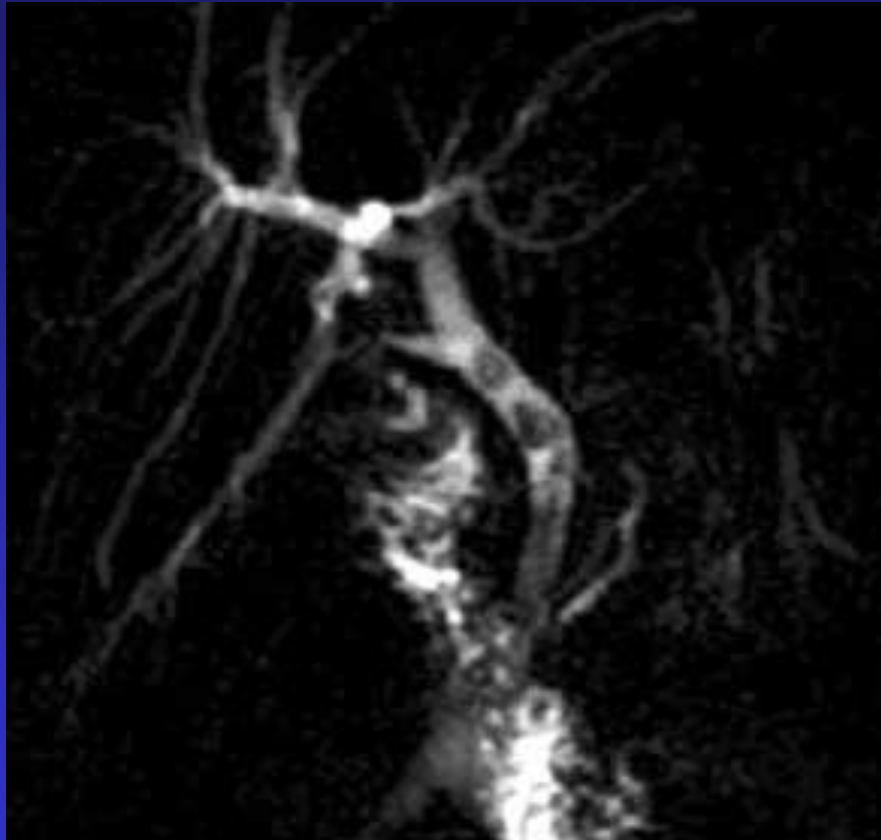
- ultrasonografia - USG
- CT
- endoskopická ultrasonografia - EUS
- nukleárna magnetická rezonancia - NMR
- magnetickorezonančná cholangiografia - MRCP
- end.retrográd.cholangiopankreatikografia - ERCP
- perkutánna transhepatická cholangiografia - PTC

USG pečene

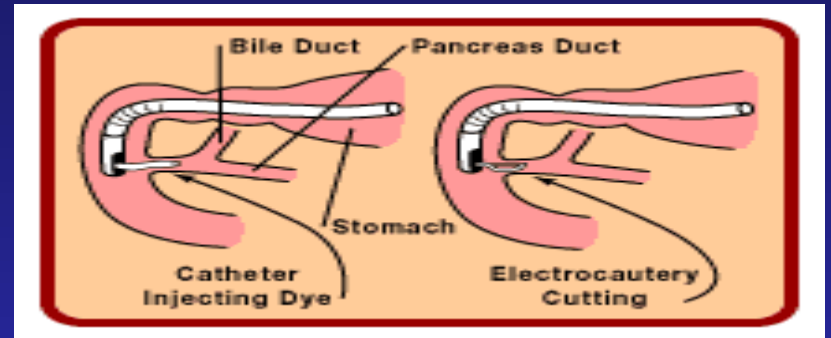
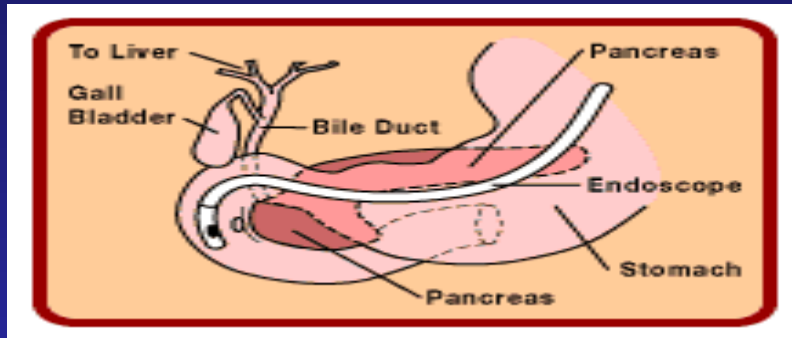




MRCP



ERCP



Biopsia pečene

- necielená
- cielená
- laparoskopická
- transjugulárna

Stanovenie:

- gradingu - aktivita
- stagingu - štádia



NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene

- široké spektrum patologických stavov s postihnutím pečene
- steatóza pečene
- nealkoholová steatohepatitída
- fibróza pečene
- cirhóza pečene
- hepatálne zlyhanie, hepatocelulárny karcinóm

NAFLD



10%/10r.

NASH



5-25%/10r.

Cirhóza pečene

NAFLD

- výskyt - 20-40% dospeljej populácie vo vyspelých štátoch
- najčastejšie chronické ochorenie pečene
- u detí 3-10%
- progresívny trend výskytu pečeňovej fibrózy a cirhózy
- nerozpoznaná a neliečená NASH - 7-14% indikácií transplantácie pečene pre kryptogénnu cirhózu

Rizikové faktory :

1. Obezita

- **hlavný rizikový faktor**
- BMI nad 28
- centrálny typ obezity - obvod pásu (muži ≥ 102 cm, ženy ≥ 88 cm)
 - počet obézných ľudí na svete - 1 miliarda !
 - klinicky obézných ľudí - 300 000 000
- steatóza – u 100% výrazne až morbidne obézných ľudí, u 75% ľudí s obezitou stred. stupňa (nad 10% ideálneho BMI)
- NASH – u 8-20% obézných pacientov so steatózou
- výskyt a stupeň závažnosti NASH koreluje so stupňom závažnosti obezity

2. Diabetes mellitus typ 2

- zistený u 34-75% pacientov s NASH
- dôležitý etiol. faktor pri rozvoji pečenej cirhózy
- NAFLD - prediktor vzniku kardiovaskulárneho poškodenia u diabetikov

3. Hyperlipoproteinémia

- u cca 80% pacientov s NASH

4. Pohlavie

- muži 40-65 roční

5. etnická a rasová príslušnosť

- častejšie u Hispáncov ako u bielej a čiernej rasy

Etiológia a patogenéza – zatiaľ nie je dostatočne objasnená.

Etiologické faktory :

- nutričné (rýchly úbytok hmotn., parenterál. výživa)
- lieky (amiodarón, estrogény, kortikosteroidy)
- metabolické (Wilsonova choroba, lipodystrofia)
- genetické
- infekcie (hepatitída C)
- chirurgické (resekcia ten.čreva, jejunoileálny bypass, gastroplastika)
- toxické (torotrast, tetrachlórmétán)

Steatóza pečene

orgánová manifestácia metabolického syndrómu :

- centrálna obezita
- TAG > 1,7 mmol/l al. prítomnosť špecifickej liečby
- pokles HDL-C <1,03 mmol/l u mužov, <1,29 u žien
- hypertenzia TK \geq 130/85 mmHg alebo liečba HPT
- zvýšená glykémia nalačno >5,6 mmol/l alebo dg. DM 2. typu
- prediktor DM 2. typu, kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení a ochorení pečene

Nealkoholická steatohepatitída – NASH

- steatóza pečene s charakteristickými histologickými zmenami, ktoré môžu viesť cez fibrotické štádium až k cirhóze
- kombinácia faktorov – poruchy výživy, medikamentózne postihnutie, diabetes mellitus 2.typu, hyperlipoproteinémia, pohlavie (muži)

Klinický obraz

1. asymptomatický - zachytené ochorenie pri „náhodnom vyšetrení hepatálnych testov“

2. symptomatický - nešpecifický klin. obraz :

- únava, malátnosť, nevýkonnosť, telesná slabosť
- $\frac{3}{4}$ pacientov – pocit tupého tlaku v pravom podrebrí
- zdriedka dyspeptický syndróm
- ťažkosti sú často pripisované sprievodným ochoreniam resp. ich komplikáciám (DM 2 typ, obezita ap.)

Diagnostika :

1. dobre a podrobne odobratá anamnéza (alkohol pod 20 g na deň)
2. objektívny nález (hepatomegália, pri cirhóze – známky pokroč. pečenevého ochorenia – pavúčkovité névy, subikterus, hypotrofia kostr. svalstva, neprítomnosť ochlpenia, prejavy portál. hypertenzie s ascitom, pečenevá encefalopatia ap.)

3. Laboratórna diagnostika

- zvýšené hodnoty aminotransferáz - väčš.do 4xN
 - NASH – hlavne zvýš. ALT, menej AST
 - ASH - AST/ALT nad 2, NASH – AST/ALT pod 1
 - zvýšené GMT
-
- nález HLP – zvýš. TG, cholesterol, zvýšený LDL a znížený HDL cholesterol
-
- často zvýšené hodnoty glykémie nalačno
 - poruchy metabolizmu železa – zvýšená siderémia, zvýš. hodnoty sér. ferritínu

Špecifická terapia

NAFLD + NASH

- zmena životného štýlu
- postupná redukcia hmotnosti (7-9%)
- zmena v kvalite diéty – menej karbohydrátov, nasýtených tukov, viac ovocia a zeleniny
- redukcia sedavého spôsobu života, fyzická aktivita
- terapia obezity – orlistat, chirurgická liečba
- terapia DM – metformin, thiazolidíndióny
- terapia HLP - statíny nie sú KI pri mier. elev. AT
- terapia HPT – ACE inhib. – zlepšujú histol. nález
- vitamín E 800 UI/deň, UDCA, hepatiká

Alkoholové poškodenie pečene

1. Alkoholová steatóza pečene (90-100%)
2. Alkoholová hepatitída (10-35%)
3. Cirhóza pečene spôsobená alkoholom – v Európe druhá najčastejšia indikácia transplantácie pečene po vírusových hepatitídach

Rizikové faktory:

1. charakter požívania alkoholu

- vzniká zvyčajne po viacročnej nadmernej konzumácii alkoholických nápojov
- nesúvisí s druhom alkoholu, ale s množstvom alkoholu
- ženy nad 20 g/deň, muži 40-60 g/deň
- trvalé denné nadmerné pitie - nebezpečnejšie ako striedavá konzumácia

2. Pohlavie

- vyššie riziko – ženy (napr. po štandard. dávke alkoholu vyššie hodnoty etanolu v krvi)

3. Genetika

- genetická predispozícia – rôzna miera eliminácie alkoholu

4. Výživa

- proteínovo - kalorická malnutrícia

5. Vek

- toxicita alkoholu sa zvyšuje s vekom

Klinický obraz :

- podľa štádia ochorenia
- alkoholová steatóza - asymptomatický, nešpecifický
- alkoholová hepatitída - chronická - častejšie a výraznejšie nešpecifické príznaky
- akútna alkoholová hepatitída - zvýraznenie subjektívnych ťažkostí pacienta, hmatná bolestivá pečeň, ikterus, febrílie, anorexia, známky hepatálneho zlyhania - napr. ascites, encefalopatia, môže vzniknúť aj v teréne cirhózy !
- alkoholová cirhóza

Diagnostika

1. osobná anamnéza

2. fyzikálny nález

3. laboratórna diagnostika

- zvýšené hodnoty aminotransferáz – viac AST ako ALT ! (AST/ALT nad 2)
- zvýšené GMT
- zvýšené IgA
- makrocytóza - zväčšený stredný objem erytrocytov nad 95 fl
- nešpecifické zmeny v sére – zvýš. kys. močová, zvýš. TG, znížená glykémia, znížené hodnoty Mg,P

Poliekové poškodenie pečene

- poškodenie pečene bolo popísané po viac ako 900 druhoch liekov, toxínov a rastlín
- v SR registrovaných vyše 35 800 liekov - cca 50% má potenciál poškodenia pečene
- poliekové poškodenie - 20 - 40% akútneho hepatálneho zlyhania

Rizikové faktory

1. rasa - čierna rasa a Hispánci - vyššia citl. na INH
2. vek - riziko poškodenia stúpa s vekom
3. pohlavie - ženy sú citlivejšie, napr. - ženy nad 49 rokov - halotan, muži citliv. na azatioprin
4. konzumenti alkoholu – vyššie riziko
5. pacienti s chronickými pečevnými ochoreniami, vysoké riziko dekompenzácie cirhózy po toxic. liekoch
6. nutričný stav pacienta (hladovka, obezita)
7. gravidita
8. sprievodné ochorenia (mononukleóza - paracetamol, vír. inf. - aspirín, renál. insuf. - TTC)
9. predchádzajúce liekové poškodenie, dávka lieku

Manifestácia poliekového poškodenia pečene

1. asymptomatické mierne poškodenie – ALT nad 3xN
2. symptomatická hepatitída
3. akútne hepatálne zlyhanie

1. asymptomatic. elevácia transferáz - sulfonamidy, salicyláty, sulfonylurea

2. elev. transferáz s akútnym hepatocelulárnym poškodením - paracetamol, NSA, ACE inhibítory, INH, sulfonamidy, erytromycin, antimykotiká, kontraceptíva, anabolické steroidy

3. elev. AT a bilirubínu so subfulm. al. fulminant. nekrózou - paracetamol, halotan, ketokonazol, dihydralazin, kokaín, INH, fenytoin, naproxen, diclofenac, extáza

4. akútne cholestatické poškodenie - chlorpromazin, ciprofloxacín, ofloxacín, cimetidin, captopril, erytromycin, azitromycin, amoxicilin-klavulanát, antiepileptiká

5. neoplázie - kontraceptíva, anabolické steroidy, aflatoxin

Diagnostika

1. anamnéza - chronológia podávania liekov za posledných 5-90 dní ! (poškodenie aj po 1 roku)
 - fytoterapeutiká (alkaloidy)
2. fyzikálne vyšetrenie
3. laboratórne vyšetrenie
 - podľa typu a stupňa poškodenia
 - zvýš. AT, GMT, ALP, Bi, eozinofília ap.
4. zobrazovacie metódy - UZ,CT,MR
5. vylúčenie inej etiológie hepatálneho poškodenia

Alkoholové poškodenie pečene

- zákaz alkoholu - úplná abstinencia !
- vitamíny skupiny B, C, K, p.p. KCl, Mg, Zn
- hepatiká, UDCA

Poliekové poškodenie pečene

- vysadiť liek zodpovedný za poškodenie + redukcia ďalších hepatotoxických liekov
- hepatiká, UDCA

Autoimunitná hepatitída

- chronická hepatitída neznámej etiológie s progresívnym priebehom ochorenia
- na patogenéze sa zúčastňuje vrodená predispozícia a environmentálne faktory
- výsledok – strata tolerancie imunitného systému voči štruktúram vlastným telu s nasledujúcou deštrukciou hepatocytov sprostredkovanou prevažne T-lymfocytmi
- zápal postihuje prevažne periportálne priestory, býva spojený s hypergamaglobulinémiou, s prítomnosťou autoprotílátok (subtypy 1-3) a zvyčajne dobre odpovedá na imunosupresívnu liečbu

CHH pri metabolických poruchách :

Wilsonova choroba

- dedičné ochorenie spôsobené deficitom med' transportujúcej ATPázy vedúcim ku kumulácii medi v orgánoch, hlavne v pečeni a mozgu

Hereditárna hemochromatóza

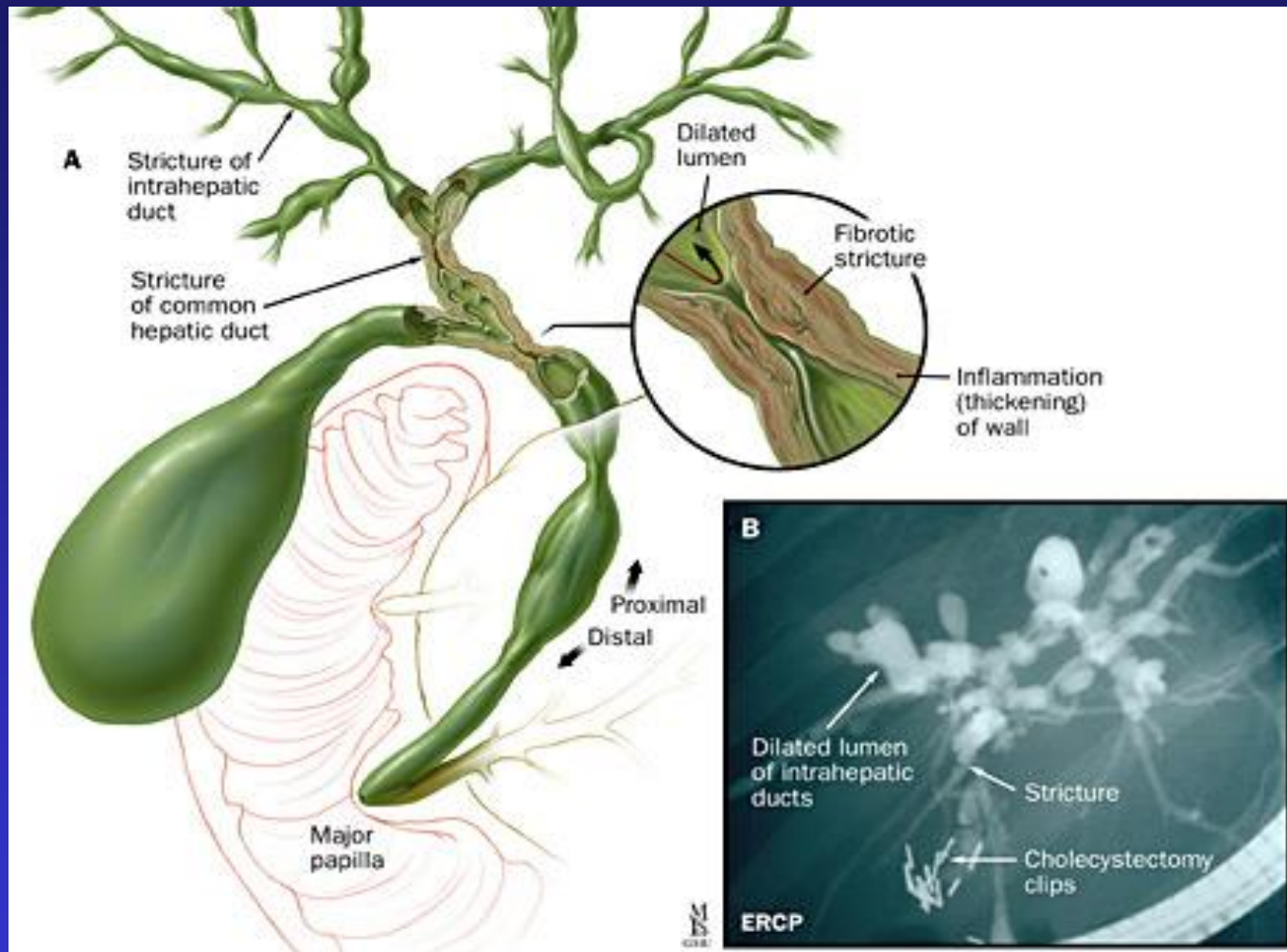
- dedičné ochorenie, ktorého podstatou je zvýšené a fyziologickej regulácii vymikajúce sa vstrebávanie železa v tenkom čreve, ktoré vedie k ukladaniu prebytočného železa v orgánoch a tkanivách s ich následným poškodením

Primárna biliárna cirhóza

- chronické, pomaly progredujúce ochorenie pečene s črtami autoimunitných ochorení, charakterizované cholestázou
- neznáma etiológia
- dochádza k progresívnej deštrukcii intrahepatálnych žlčových kanálikov

Primárna sklerotizujúca cholangitída

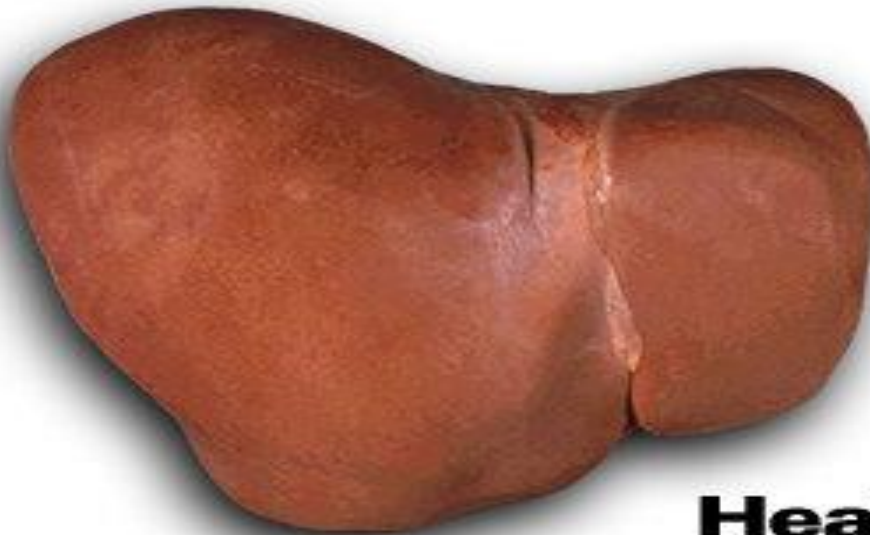
- chronické progresívne cholestatické ochorenie
neznámej etiológie charakterizované fibrotizujúcim,
stenotizujúcim a segmentárnym zápalom
extrahepatálnych a intrahepatálnych žlčových ciest



konečné štádium všetkých chronických
ochorení pečene – **cirhóza pečene**

Cirhóza heparu

- Definícia : difúzne chronické (väčšinou progredujúce) ochorenie, u ktorého dochádza k úplnej dezorganizácii lobulárnej a vaskulárnej architektúry pečene
- Morfologická definícia : difúzny proces s nekrózami hepatocytov, fibrózou a tvorbou uzlov
- **Klasifikácia podľa Childa-Pugha A,B,C** – stav výživy, encefalopatia, ascites, edémy, bilirubín v sére, albumín v sére, Quickov test



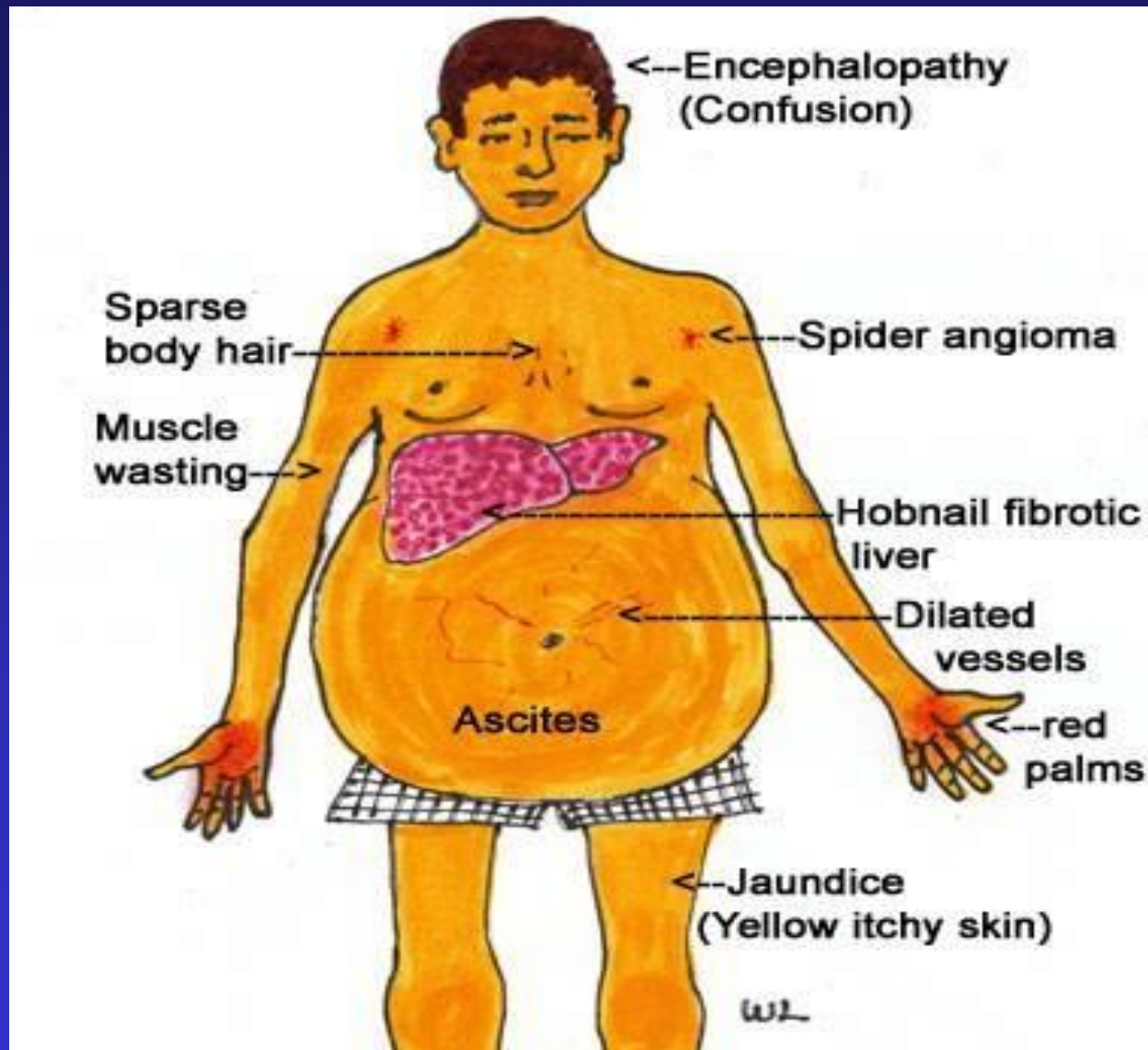
Healthy



Cirrhosis

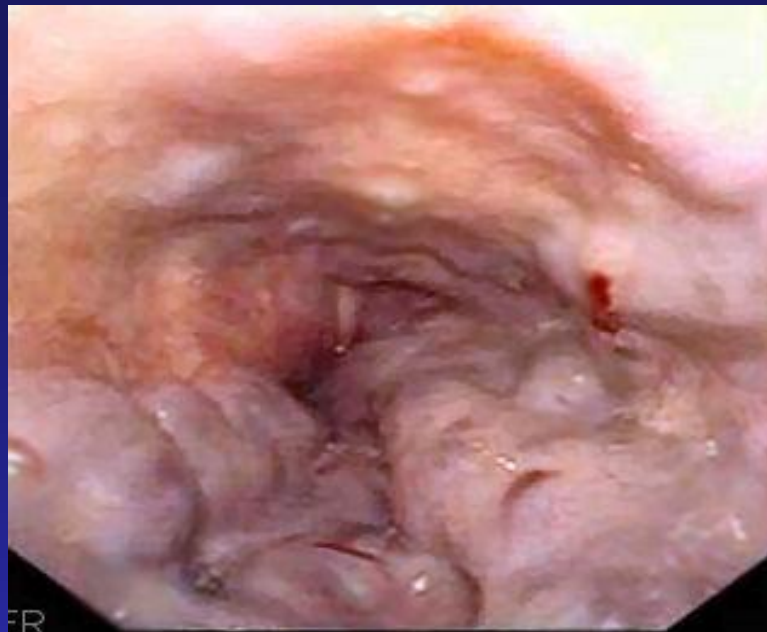
Klinický obraz cirhózy :

- 1. Asymptomatická forma**
- 2. Kompenzovaná (latentná, subklinická) forma** – nešpecifické príznaky (anorexia, nauzea, brušný dyskomfort, pocity slabosti, únavy, neznášanlivosť niekt. jedál), hepatomegália
- 3. Dekompenzovaná forma** – rozvíja sa kolaterálny obeh, ascites, edémy, kožné príznaky – ikterus, pavúčikové névy, palmárny erytém, lakované pery a jazyk, strata ochlpenia u mužov, gynekomastia, atrofia testes, xantómy a xantelazmy, exkoriácie na koži



Komplikácie cirhózy :

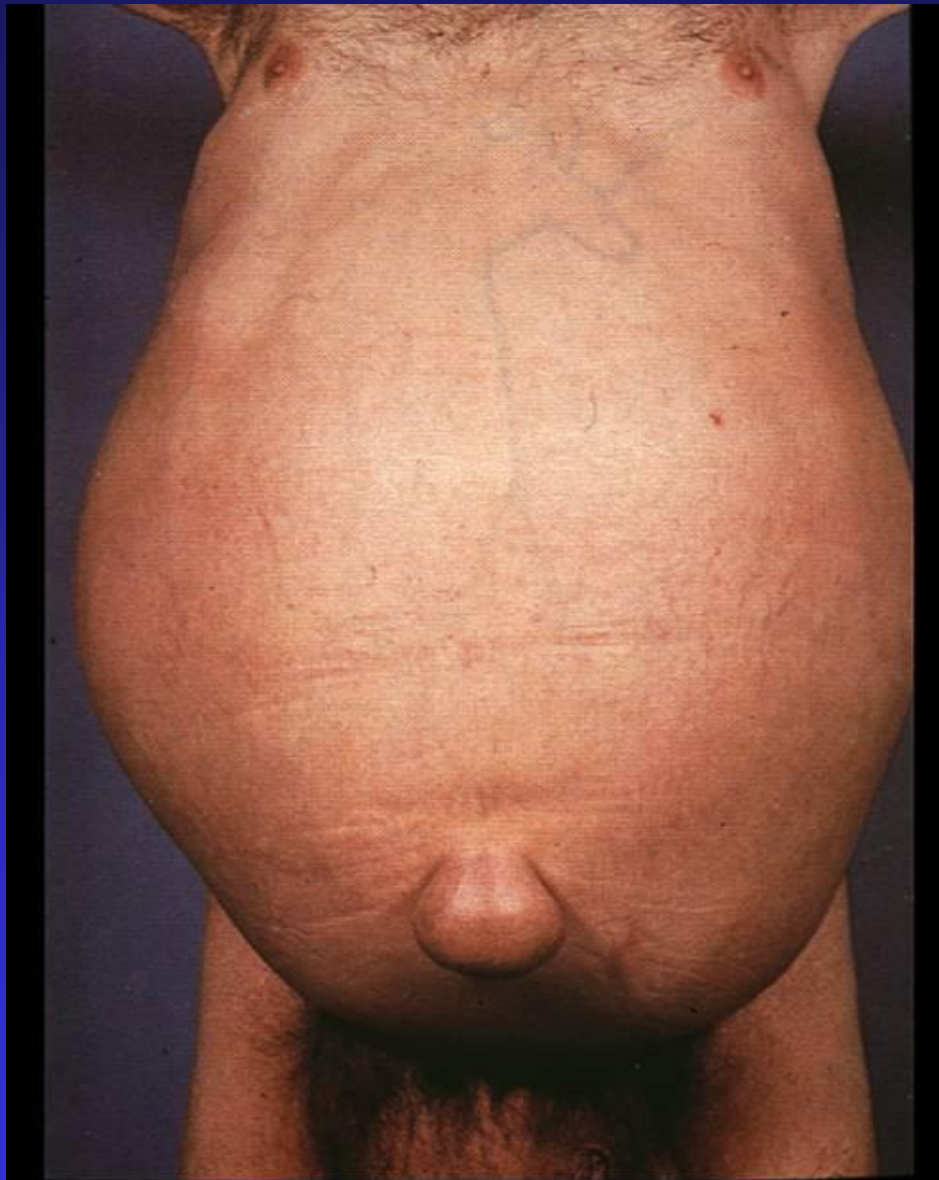
1. **Portálna hypertenzia** – rozvoj kolaterálneho obehu s otvorením spojok medzi portálnou a kaválnou oblasťou – **gastroezofageálne varixy**
2. **Ascites** – voľná tekutina v peritoneálnej dutine (3 št. - 1. št. zistiteľný iba zobrazovacími metódami, 2.št. stredný - zistiteľný fyzikálnym vyšetrením, 3.št. – tenzný ascites), riziko vzniku SPB – spontánnej bakteriálnej peritonitídy



ER

10/06/2007
10:57:55
SCV-8





3. Hepatorenálny syndróm – funkčné zlyhanie obličiek charakterizované poklesom glomerulárnej filtrácie a nízkym obsahom sodíka v moči, mortalita viac ako 80%

4. Hepatopulmonálny syndróm – klinická porucha združená s pokročilým ochorením pečene a porušenou výmenou plynov v pľúcach, ktorá vedie k hypoxémii a rozsiahlej intrapulmonálnej dilatácii pri neprítomnosti výraznejšieho kardiopulmonálneho ochorenia

5. encefalopatia - kvalitatívne a kvantitatívne poruchy vedomia

- štádiá podľa kritérií West Hawen :
 - 0 - nijaké abnormality
 - 1 - poruchy v sebauvedomovaní, eufória al. anxiozita, znížená pozornosť, chyby pri rátaní
 - 2 - minim. letargia al. apatia, menšia dezorientácia v čase al. priestore, mierne zmeny osobnosti, neprimerané správanie, chyby pri odpočítavaní čísel
 - 3 - somnolencia al. semi-stupor s odpoveďou na verbálne stimuly, zmätenosť, veľká dezorientácia
 - 4 - kóma

6. Hepatocelulárny karcinóm – klin. obraz – rýchle zhoršovanie celk. stavu, chudnutie, nezvládnuteľný ascites, teploty

- histologicky – adenokarcinóm

- vyšetrenia – UZ, CT, MR, biopsia, tumormarker – AFP, (CEA, CA19-9 cholangioca)

- liečba – chirurgická resekcia, chemoembolizácia, regionálna chemoterapia, lokálne ablatívne metódy – rádiovfrekvenčná ablácia, aplikácia alkoholu, systémová chemoterapia, transplantácia pečene



7. Zvýšený výskyt cholecystolitiázy, cholecystitídy, vredovej choroby gastroduodena, gastritídy, pankreatitídy, sklon k hnačkám

8. Náchylnosť k infekciám (hlavne broncho-pulmonálne, peritonea)

9. Kostné zmeny – cholestatické formy – osteomalácia, až patologické fraktúry stavcov ap.

10. Hepatálne zlyhanie

- akútne zlyhanie pečene – akútna hepatocelulárna insuficiencia
- chronické zlyhanie pečene – chronická hepatocelulárna insuficiencia

- vzniká pri nedostatočnej mase funkčných hepatocytov
- cytolýza buniek – rozpad hepatocytov
- regenerácia hepatocytov
- nekróza, apoptóza buniek
- fibrogenéza

Terapia :

- nefarmakologická
- špecifická terapia
- liečba komplikácií
- transplantácia pečene

Nefarmakologická terapia I. :

- sanatórny režim, počas aktivácie choroby
hospitalizácia alebo pokoj na posteli
- strava bohatá na bielkoviny a vitamíny
- zákaz alkoholu
- zredukovať multimedikamentóznú liečbu,
pozor na hepatotoxické lieky
- radikálne odstránenie zápalových fokusov

Nefarmakologická terapia II. :

- včasné a rýchle zvládnutie interkurentných infektov
- sledovanie a liečba súbežných chorôb
- zhodnotiť profesionálne zaradenie - nevhodná je práca v chemicky exponovanom prostredí
- psychický stav

Hepatiká

- silymarin
- esenciálne fosfolipidy
- ademethionin
- kyselina thioctová /alfa - lipoová/

Špecifická terapia :

AIH	- imunosupresíva, kortikosteroidy
PBC	- kys. ursodeoxycholová , imunosupresíva
PSC	- kys. ursodeoxycholová ? imunosupresíva ?
M.Wilson	- D-penicillamin, zinok
Hemochromatóza	- venepunkcie, cheláty

Liečba komplikácií :

- portálna hypertenzia /krvácanie z ezofageálnych varixov/
- pruritus
- malabsorpcia, malnutrícia
- vaskulárna a metabolická dekompenzácia cirhózy
- infekčné, hemoragické, kardiálne komplikácie
- poruchy acidobázickej rovnováhy a elektrolytov
- hepatocelulárny karcinóm

- liečba ascitu
- liečba spontánnej bakteriálnej peritonitídy
- liečba hepatorenálneho syndrómu
- liečba hepatopulmonálneho syndrómu
- liečba encefalopatie

- extrakorporálna podpora – systémy bioarteficiálnej pečene, albumínovej dialýzy, systémy kombinuj. rôzne techniky – MARS (molecular adsorbent recycling system), Prometheus
- transplantácia pečene
- King's College Criteria : PT, kreatinín, encefalopatia 3.al.4.st.
- Kritériá Clichy : encefalopatia 3.al.4.st., faktor V

Transplantácia pečene :

indikovaná u pacientov

- s refraktérnym fulminantným priebehom
- s progresiou do posledného štádia pečeňového ochorenia - štádium B podľa Childa a Pugh, resp. v skorých štádiách C



Ďakujem za pozornosť