



13. – 15. května 2009

Kongresové centrum LH Thermal, Karlovy Vary



XXXVII. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

SBORNÍK ABSTRAKT

Postgraduální kurz ČHS ČLS JEP

I. NEUROLOGICKÉ PROJEVY U JATERNÍCH LÉZÍ – WILSONOVA CHOROBA

Bušková J

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Příspěvek je zaměřen na Wilsonovu chorobu (hepatolentikulární degeneraci) z pohledu neurologa a to pro důležitost včasné diagnostiky tohoto onemocnění. Při včasném záchytu Wilsonovy choroby a její trvalé léčbě je prognóza velmi dobrá. A naopak, zpožděný záchyt onemocnění (až ve stádiu výrazného neurologického nálezu a tedy následně přetrvávajícího neurologického postižení) je závažnou diagnostickou chybou.

Wilsonova choroba je autozomálně recesivně dědičné onemocnění s prevalencí 1: 30 000, frekvence nositelů genu se odhaduje na více než 1% populace. Klinická symptomatologie je dána kumulací a toxickým účinkem mědi ukládané v CNS, játrech a dalších orgánech. Locus pro Wilsonovu chorobu je umístěn na dlouhém raménku 13.chromozomu. Mutovaný gen kodující P-typ ATPázy je zodpovědný za změnu v transportu mědi (snížená inkorporace mědi do ceruloplasminu) a za poruchu exkrece mědi žlučí. Dosud byla popsána řada genových mutací (rozsáhlé delece s kompletní dysfunkcí genu vedou k časně manifestaci onemocnění zatímco v méně závažných případech je transport mědi pouze redukován a onemocnění se manifestuje později).

K základním klinickým příznakům patří jaterní cirhoza, neurologické projevy s predilekčním postižením bazálních ganglií a Kayser-Fleischerův prstenec rohovky. Podle převládajících projevů lze odlišit formu s dominující jaterní symptomatologií (jaterní příznaky se objevují kdykoliv v průběhu onemocnění) a formu s rozvinutou neurologickou symptomatologií.

Neurologická forma Wilsonovy choroby se manifestuje nejčastěji mezi 11. a 25. rokem věku (jsou popsány i případy s manifestací onemocnění ve 3 letech ale i v 5-té dekádě). Klinický obraz je velmi variabilní, takže je téměř nemožné popsat charakteristický klinický neurologický nálezu, nicméně k nejčastějším projevům patří extrapyramidová symptomatologie s hypertonicko-hypokinetickým syndromem se zvýšenou rigiditou, bradykinezi a hypomimií, velmi časté jsou i dystonické projevy. U některých pacientů naopak převládá mozečková symptomatologie, kymácivý intenční tremor a nystagmus. Velmi častým iniciálním neurologickým příznakem je dysarthrie. Epileptické záchvaty se u pacientů s Wilsonovou chorobou vyskytují 10-krát častěji než v běžné populaci. Přibližně u poloviny nemocných se objevují poruchy paměti

nebo incipientní projevy intelektové deteriorace, změny osobnosti, vzácně i psychotické rysy. Tabulka č. 1 popisuje klinickou symptomatologii v začátku onemocnění s přesným uvedením procenta výskytu.

Tab. č.1: Klinická symptomatologie v začátku onemocnění

Symptom	% výskytu
Hepatální či hematologické abnormality	35
Poruchy chování	25
Neurologická symptomatologie	
Pseudosklerotická forma (1 nebo více uvedených příznaků):	40
Klidový/intenční tremor	
Dysarthrie	
Nestabilita při chůzi	
Zhoršená obratnost	
Tremor, samostatně	33
Dysarthrie, samostatně	5
Dystonická forma (1 nebo více uvedených příznaků):	60
Hypotonie, mutismus	
Rigidita	
Epileptické záchvaty	1
Chorea	< 1

Mikroskopické studie prokázaly spojení neurologické formy Wilsonovy choroby především s degenerativními změnami v oblasti bazálních ganglií charakteru spongiformní degenerace, pigmentací, byly popsány i neuronální ztráty, axonální degenerace a astrocytóza v téže oblasti. V menší míře jsou degenerativní změny patrné rovněž v oblasti mozečku a mozkového kmene.

Diagnózu dokresluje nález Kayser - Fleischerova prstence (při vyšetření štěrbinovou lampou) a interní symptomatologie s přítomnou jaterní cirhózou. Přítomnost Kayser-Fleischerova prstence je pro diagnózu zcela zásadní, absence korneální pigmentace u neléčených pacientů s neurologickou symptomatologií vylučuje diagnózu Wilsonovy nemoci. Prstenec rovněž nebývá patrný u většiny presymptomatických pacientů a u některých dětí s hepatálními projevy. Důležitá jsou biochemická vyšetření: snížení hladiny ceruloplasminu a mědi v séru a zvýšené vylučování mědi močí. Nicméně je třeba brát v úvahu, že ačkoliv u 96% pacientů je snížena hladina ceruloplasminu či v séru zcela chybí, v některých případech mívá i normální hladinu. Stejně tak u některých dětí nemusí být zvýšené vylučování mědi močí přítomno. Pro průkaz onemocnění je nezbytná jaterní biopsie s kvantitativním určením obsahu mědi na 1g suché tkáně, který je značně zvýšen. Na zobrazovacích metodách (MRI, CT) jsou v pokročilých fázích onemocnění patrné známky kortikální a subkortikální atrofie (včetně difúzní atrofie kortexu, cerebella a mozkového kmene), v iniciálních stádiích ložiskové změny denzity bazálních ganglií, thalamu a mozkového kmene.

V léčbě se uplatňuje především penicilamin (Metalcaptase), který tvorbou chalátu s mědí odstraňuje reverzibilní depozita mědi z tkání, vede k jejímu uvolňování do oběhu a k její zvýšené exkreci močí. Počáteční dávka je 300-600mg/den. V prvních týdnech až měsících léčby může paradoxně dojít ke zhoršení klinické symptomatologie, které je dáno mobilizací vyplavovaných reverzibilních depozit mědi z organismu. Udržovací dávka se pohybuje podle tolerance mezi 1,2-

1,5g/den. Společně s penicilaminem se doporučuje podávání pyridoxinu a dieta s nízkým obsahem mědi v potravě. Při špatné toleranci penicilaminu pro vedlejší účinky je alternativní terapií zinek. Mechanismus jeho účinku je vysvětlován zvýšením odpadu mědi stolicí.

Cílem léčby je obecně odstranění toxické množství mědi a zabránění jeho další kumulace v tkáních. Od terapie je dokonce možné očekávat zlepšení neurologické symptomatologie. Pokud máme porovnat toto zlepšení u různého typu neurologického postižení, lze říci, že horší výsledky vidáme u pacientů s dystonickou formou onemocnění v porovnání s ostatními. Zlepšení neurologické symptomatologie začíná obvykle 5-6 měsíců po zahájení léčby s přesvědčivými výsledky po 24 měsících léčby.

Doporučená literatura:

Aisen AM, Martel W, Gabrielsen TO et al. Wilson disease of the brain. MR imaging. *Radiology* 1985; 157:137-141.

Merritt's neurology: disorders of metal metabolism. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.

Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

II.

PORUCHY HEMOSTÁZY U JATERNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Cieslar P

Univerzita Karlova V Praze

1. lékařská fakulta

I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK, Praha

Hemostatická rovnováha je výsledkem vyvážené funkce hemostatických mechanismů, cévní stěny, krevních destiček a složek krevní plazmy. Játra mají mimořádně blízký vztah ke všem těmto mechanismům. Jsou bohaté cévním řečištěm, jsou místem syntézy řady komponent koagulace, fibrinolýzy a jejich inhibitorů a v játrech je tvořen tromboopoetin. Jaterní poškození jsou proto pravidelně provázeny narušením hemostatické rovnováhy. Dlouho byla přijímána představa o poruše hemostázy ve smyslu vzniku krvácivého stavu. Tuto představu podporovala i závažná krvácení do git u pokročilé jaterní cirhozy. Novější poznatky o hemostáze, jejích poruch u jaterních poškození a jejich vztahu ke klinickému obrazu nutí k přehodnocení dřívějších představ.

V úvodu našeho sdělení shrnujeme mechanismy hemostázy a upozorňujeme na některé novější poznatky. Shrnujeme mimořádně komplexní mechanismy interakce endoteliálních buněk s krevními destičkami, koagulačním a fibrinolytickým systémem. Dále se věnujeme dynamickým aspektům procesu tvorby krevní sraženiny a mechanismům kontroly tohoto procesu. Nakonec se věnujeme problematice inhibitorů koagulace a fibrinolýzy. Mechanismy inhibice koagulace jsou objasňovány teprve v posledních dvou desetiletích a zůstávají v našich znalostech nesporně stále mezery.

Odchytky v souboru rutinně používaných testů hemostázy ukazovaly na poruchu ve smyslu krvácivého stavu. Popisy chybění krvácivých projevů při nálezu laboratorní poruchy tento jednoduchý vztah zpochybňovaly. V podobném smyslu hovoří studie hodnotící krvácení při jaterní biopsii u nemocných s jaterní cirhozou. Doba krvácení nebo krevní ztráta zůstávaly nezvýšeny i přes laboratorní poruchu. Vysvětlení této skutečnosti dovoluje detailnější analýza poruchy hemostázy u jaterních onemocnění a kritické zhodnocení výpovědní schopnosti rutinně používaných hemostatických testů (Reverter J.C., 2006, Mannucci P.M., 2006).

U jaterních poškození vedle poklesu hladin koagulačních faktorů a složek fibrinolýzy klesají hladiny inhibitorů koagulace a inhibitorů fibrinolýzy. Klesají hladiny koagulačních faktorů II, V, VII, IX a X, méně XI, XII, XIII. Současně klesají hladiny inhibitorů koagulace, AT, proteinu C a S. Podobně je narušen i systém fibrinolytický, t-PA a PAI 1 stoupají, hladiny plasminogenu, antiplasminu a TAFI klesají (Caldwell at al., 2006).

V souboru screeningových hemostatických testů protrombinový test (PT, INR) a APTT hodnotí potenciál koagulačních faktorů ale nereflektuje systém inhibitorů koagulace. Test doby euglobulinové fibrinolýzy (EF) je přímo sestaven tak, že inhibiční komponenty eliminuje. Vystává tak otázka, jaké jsou skutečné hemostatické poměry u jaterních onemocnění. Jsou proto v posledních letech usilovně hledány metody, které by dovolovaly hodnotit skutečné poměry hemostázy. Z oboru akutní medicíny je s úspěchem využíváno nověji upravené tromboelastografické vřetení (TEG) (Ganter M.T., 2008). S použitím speciálních testů bylo skutečně prokázáno, že u jaterních onemocnění není kapacita krve generovat trombin i plasmin vážněji porušena přes hrubší odchylky v PT, APTT a EF. Hemostáza je u jaterních poruch nesporně narušena ale kterým směrem je

hemostatická rovnováha vychýlena je nejisté. Vedle rizika krvácení nutno předpokládat stavy s větší náklonností i trombotických komplikací.

Flebotromboza a embolie do AP je u nemocných s jaterní cirhózou 2-5 x častější než v ostatní populaci. Vedle narušení hemostatické rovnováhy nutno předpokládat úlohu porušené hemodynamiky. Pro zvýšenou pohotovost aktivace hemostázy svědčí laboratorní nálezy přítomnosti chronického syndromu intravaskulární koagulace i pohotovost k její dekompenzaci v přítomnosti dalšího vyvolávajícího činitele. Uvažuje se také o účasti procesu intravaskulární koagulace a mikrotrombotizace v patogenezi chronického jaterního onemocnění či v určitých zvláštních patologických stavech (portopulmonální hypertenze, HELA syndromu, HUS). Vysoká frekvence vrozených trombofilních stavů v populaci vede nesporně ke koincidenci poruchy hemostázy u jaterních onemocnění a trombofilních stavů. Z nich klinicky nejvýznamnějšími jsou Leidenská mutace a mutace genu protrombinu, deficit AT, proteinu C a S a hypercysteinemie (Goldenberg N.A., 2008). Dále je však řada získaných trombogenních stavů.

Narušení hemostázy u jaterních onemocnění může být mimořádně pestré a často je velmi komplexní. Opouští se poněkud zjednodušený pohled na ně a současným úkolem je zhodnocení klinické významnosti nových poznatků a vypracování efektivních vyšetřovacích postupů.

Doporučená literatura:

1. Caldwell S.H. et al.: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*, 44, 2006, 1039-1046
2. Reverter, J.C.: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J.Thrombosis Haemostasis*, 4, 717-720, 2006
3. Mannucci, P.M.: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J.Thrombosis Haemostasis*, 4, 721-723, 2006
4. Ganter M.T., Hofer C.K.: Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth. Analg.*, 106, 1366-75, 2008
5. Goldenberg N.A.: Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes. *ASH, San Francisco, Ca*, 2008, Education program book, 239-244, 2008

III.

CHRONICKÁ ONEMOCNĚNÍ JATER V PORODNICTVÍ A GYNEKOLOGII

Binder T

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF-UK a FN Motol, Praha

Úvod: klinické projevy chronických jaterních onemocnění se vyznačují velkou variabilitou v závislosti od stupně funkčního poškození jater. Ve fertilním věku ženu se jedná především o poruchy menstruačního a ovulačního cyklu. Po menopauze jsou ženy s chronickým jaterním onemocněním ohroženy především výraznějším stupněm osteoporózy. Obecně se při těchto onemocněních můžeme setkat s hemokogulačními poruchami. Estrogeny jsou metabolizovány játry a mají cholestatický efekt.

Kontracepce: Ochrana před otěhotněním je v mnoha případech u žen s chronickým onemocněním jater velmi žádoucí. V monogamním svazku, kde pár naplnil svá rodičovská přání a další potomky neplánuje, by byla nejideálnější sterilizace muže. Tento jednoduchý chirurgický zákrok je poměrně rozšířen v anglosaských zemích. V České republice se jedná o velmi raritní výkon. Bariérové metody jsou sice zdraví neškodné a vyznačují se nízkou spolehlivostí. V případě, že nemoc nevede k poruchám menstruačního cyklu je možné použít nitroděložní tělísko. U hypermenorhoe je velmi účinné nitroděložní tělísko s gestagenem, který příznivě ovlivní nintetnizu krvácení. Tělísko může být zavedeno až 5 let. I když množství estrogenů v kontracepčních tabletách s postupem le klesalo, rizika se od určité dávky již dále nesnižují. Kombinovaná estrogen- gestagenní pilulky jsou u žen s chorickou jaterním onemocněním kontraindikované. Čistě gestagenní preparáty lze užít. Preferujeme transdermální aplikaci, která játra obchází a tak hormon neinterferuje s jaterními enzymy a proteiny syntetizovanými v jítrech.

Hormonální substituční terapie (HST): Názory na HST u postmenopausálních žen prošly od konce 90let několika zmenami. Od počáteční euforie, přes ztracení až k nynějšímu více obezřetnějšímu přístupu. Krom časového omezení je hlavní změnou vynechání gestagenu při HT. Jeho protektivní účinek karcinomu endometria byl zpochybněn. HST u akutních jaterních onemocnění je kontraindikované. Většina národních guidelines nedoporučuje podávat HST i chronických jaterních onemocnění. Nejzávažnějším klinickým projevem v období postmenopauzy je osteoporóza. V těžších případech osteoporózy je HST indikován i v případech chronického jaterního onemocnění. Vždy je nutné posoudit benefit a rizika.

Metody asistované reprodukce: Příčin ženské infertility je celá řada a zrovna tak existuje celá řada metod asistované reprodukce. U pacientek s chronickým onemocněním jater je v první řadě nutné posoudit míru rizika případného těhotenství. Většina metod asistované reprodukce funkci jater nijak neovlivňuje. Je-li nutná hormonální léčba, stimulace ovarií k získání vajíček pro in vitro fertilizaci a následný embryotransfer je potřeba konzultovat hepatologa. Jsou publikována úspěšná těhotenství po IVF u i cirhotiček, žen po transplantaci jater. Ke stimulaci ovarií se používají GnRH agonisti a s následnou aplikací HCG. Je třeba zabránit rozvoji hyperstimulačního syndromu s poruchami elektrolytů a vodního hospodářství. Je třeba mít na paměti, že metody asistované reprodukce při užití hormonů jsou provázány signifikantně zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci. Poro těhotenství musí být dlouhodobě zajištěny preventivním podáváním nízkomolekulárním heparinem.

Těhotenství u chronických onemocnění jater:

Těhotenství v zásadě funkci jater neovlivňuje. U lehkých forem chronického jaterního onemocnění probíhá těhotenství nerušeně a nedochází ani ke zhoršení jaterních funkcí.

U závažnějších forem chronických jaterních onemocnění bývá ovulační cyklus narušen a k otěhotnění nedochází často. Pokud k němu dojde, pak může dojít k dramatickému zhoršení jaterních funkcí a ani ukončení těhotenství nemusí vést ke zlepšení nemocné. Ve všech případech těhotenství u žen s chronickým jaterním onemocněním je nezbytná mezioborová spolupráce (porodník, hepatolog, případně infekcionista, hematolog a neonatolog). Těhotenství nelze doporučit u těžké formy chronické aktivní hepatitidy, pokročilejších stádií jaterní cirhózy, typu I Crigler - Najjarova syndromu a Dubin- Johnsonova syndromu. Rovněž adenomy jater a fokální nodulární hyperplasie představují pro těhotnou vysoké riziko život ohrožujících komplikací. Na druhé straně je popsána řada úspěšně dokončených těhotenství žen s Wilsonovou chorobou při zajištění penicilaminem. Rovněž transplantace jater není absolutní překážkou těhotenství. je publikováno více jak 200 úspěšných těhotenství.

Zvláštní diagnostickou jednotku představuje intrahepatální cholestáza těhotných.

Jedná se nejčastěji se vyskytující cholestatické onemocnění predominantně se vyskytující na konci druhého a ve třetím trimestru gravidity. Toto pro těhotnou benigní onemocnění představuje u závažnějších forem potencionální riziko pro plod v podobě předčasného porodu, intrapartální aspirace zkalené plodové vody a až 8% incidencí intrauterinní smrti plodu. Porod s výjimkou jaterní cirhózy komplikované jícnovými varixy je možné vést vaginální cestou a to i v případě těhotenství po transplantaci jater. Císařský řez je indikován v naprosté většině z čistě porodnických příčin. Při anestézii preferujeme epidurální a spinální analgézii.

Doporučená literatura:

1. Baker, AL. Liver and Biliary Diseases in Barron, MB., and Lindheimer MD. Medical Disorders During Pregnancy , Mosby Inc. St. Luis 2000;s.193 - 228
2. Roncaglia, N., Locatelli, A., et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S adenosyl-l- methionine in the treatment of gestational cholestasis.BJOG 2004 Jan,111(1);s 17-21
3. Conolly TJ, Zuckerman AL. Contraception in the patient with liver disease. Pernat Sem 1998, Apr 22(2);s 178-82
4. Rymer, J., Wilson, R., Ballard, K. making decisions about hormone replacement therapy. BMJ 2003,326(2);s 322-26
5. Harnett MJP., et al. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography. Anesth Analg 2002,95;s 1063-66

IV.

KOŽNÍ ZMĚNY DOPROVÁZEJÍCÍ NEMOCI JATER

Cetkovská P, Pizinger K

Dermatovenerologická klinika FN Plzeň

Při chorobách jater se mohou pozorovat časté kožní změny, které dokonce mohou být prvními příznaky jaterního onemocnění a mohou tak pomoci při včasné diagnóze. Někdy však ani vážné jaterní postižení se na kůži neprojeví, jindy i mírné jaterní abnormality mohou být provázené výraznými kožními projevy.

Obecně lze kožní manifestace, které pozorujeme při jaterních nemocech, rozdělit na nespecifické změny, kožní projevy při zasažení jater a kůže stejným chorobným procesem (nemoc z reakce štěpu proti hostiteli, sarkoidóza, histiocytóza, polyarteritis nodosa, syphilis, lékové reakce a některé vzácné kongenitální nemoci) a kožní nemoci doprovázené jaterními poruchami (porphyria cutanea tarda, erythrocytická porfyrie, lichen planus). Také léčba kožních nemocí může vést k jaternímu postižení, charakteristickým případem je dlouhodobé podávání metotrexátu při lupénce.

V neposlední řadě se stále častěji setkáváme s kožními nežádoucími účinky při moderní léčbě nemocí jater, zejména komplikace po transplantaci jater.

Kožní nálezy provázejí zejména jaterní cirhózu, infekční choroby jater, autoimunitní, metabolické a hereditární nemoci a nádory jater.

Nespecifické kožní příznaky zahrnují cévní změny (změny hemodynamiky, palmární erytém, pavoučkové névy, teleangiektázie- tzv. dolarová kůže, caput medusae), pruritus s exkoriacemi, žloutenku, změny pigmentace při cirhóze a hemochromatóze, změny ochlupení, změny na nehtech, paličkovité prsty, krvácení do kůže, strie.

Při pokročilé alkoholické cirhóze se dále zjistí gynekomastie spolu s Dupuytrenovou kontrakturou a zvětšením příušní žlázy. U primární biliární cirhózy jsou specifickým nálezem mnohočetné xantomy a xantelasmata při současné hyperlipidémii. Při hepatitidách může vzniknout kopřivka, polyarteritis nodosa a leukocytoklastická vaskulitida. Při hepatitidě B a C se mohou najít kožní příznaky kryoglobulinémie. U dětí se někdy v souvislosti s infekční hepatitidou pozoruje papulózní výsev na obličeji a končetinách (Gianotti-Crosti syndrom). Lichen planus a porphyria cutanea tarda se také vyskytují v souvislosti s hepatitidou C. Vzácný je nález nekrotytického akralního erytému na dorsech nohou při hepatitidě C.

Po transplantaci jater hrozí riziko vzniku nemelanomových kožních tumorů zejména u pacientů se světlým fototypem kůže a léčbou cyklosporinem a i když toto riziko není tak vysoké jako po jiných orgánových transplantacích, doporučuje se pravidelné vyšetření dermatologem v ročních intervalech.

Doporučená literatura

1. CALLEN, JP., GREER, KE. Cutaneous Hepatology. In Allen JP., Jorizzo, JL (Eds.) Dermatological signs of internal diseases. 3rd ed. Spain : Elsevier Science, 2003, p. 211-215.
2. GHOSN, S.H., KIBBI, A-G. Cutaneous manifestations of liver diseases. Clinics in Dermatol, 2008, 26, p.274-282.
3. JOHNSTON, GA., GRAHAM-BROWN, RAC. Skin manifestations of internal organ disorders. In Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York : Mc Graw Hill, 2008, p.1445-1460.

V.

AUTOIMUNITNÍ REVMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ S JATERNÍ MANIFESTACÍ

Bečvář R

Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

Klinicky významné jaterní postižení u revmatických chorob je relativně vzácné. Pokud se prokáže, většinou souvisí s účinkem antirevmatik než vyvolané vlastní nemocí. Navíc primární jaterní choroby jako primární biliární cirhóza, chronická aktivní hepatitida a hemochromatóza, všechny mají určité revmatické příznaky. U aktivní revmatoidní artritidy (RA) je občasným klinickým nálezem hepatomegalie. Jedná se často o nemocné s pozitivitou revmatoidních faktorů. Mírné až střední abnormality jaterních funkcí často provázejí aktivní RA (revmatoidní játra). Sérová hladina gamaglutamyltransferázy a alkalická fosfatáza bývá zvýšená asi u 50 % pacientů s aktivním onemocněním a aminotransferázy u 15 % nemocných. U oligo- a polyartikulární formy juvenilní idiopatické artritidy se někdy objevují klinicky nevýznamné změny jaterních funkcí, častější jsou u její systémové formy. Mírné až střední zvýšení sérových transamináz často provází hepatomegalii (až 75% případů), ale zřídka má nějaký klinický význam.

Sarkoidóza se u předškolních dětí projevuje rašem, uveitidou nebo artritidou. Játra a slezina jsou postižené asi u poloviny případů. Asi třetina nemocných má hepatomegalii s cholestázou, vyšší alkalickou fosfatázu a nekaseifikující granulomy v jaterní biopsii.

Výskyt hepatopatií u systémového lupus erythematoses (SLE) velmi kolísá. Histologické nálezy z jaterní biopsie u této choroby zahrnují cirhózu, chronickou aktivní hepatitidu, granulomatózní hepatitidu, chronickou perzistující hepatitidu a steatózu. SLE může být asociován s primární biliární cirhózou a jednoznačně odlišení od autoimunitní hepatitidy, která je běžným projevem SLE, je často obtížné. Intrahepatální cévní uzávěry, jaterní infarkt a Buddův–Chiariho syndrom jsou běžné projevy antifosfolipidového syndromu.

Četné jaterní abnormality se vyskytují u systémové sklerodermie: kalcifikace v parenchymu jater, fibróza žlučníku, fibróza portálního traktu, lupoidní hepatitida a primární biliární cirhóza.

Jaterní abnormality jsou běžné i u Sjögrenova syndromu. Asi 20 % pacientů má hepatomegalii, časté je zvýšení alkalické fosfatázy a gamaglutamyltranspeptidázy. Jaterní postižení u dermatomyozitidy obvykle mívá podobu metastáz nádoru, který vyvolává myozitidu. U primární dermatomyozitidy se může vyskytnout hepatomegalie a zvýšení jaterních testů, kdežto primární biliární cirhóza se objevuje při polymyozitidě.

Behçetova nemoc, vaskulitida velkých a středních tepen, může vyvolat vznik aneurysmata a rupturu jaterních a renálních artérií. Klasická a mikroskopická polyarteritis nodosa často postihují jaterní cévy. Hepatomegalie se vyskytuje asi u poloviny nemocných a podobně i zvýšené jaterní testy. Mohou vzniknout aneurysmata postižených tepen s jejich následným prasknutím a rozvojem intrahepatálního hematomu nebo ruptury jater. Asi polovina nemocných s Wegenerovou granulomatózou má hepatomegalii a tři čtvrtiny zvýšenou hladinu alkalické fosfatázy. Hepatomegalie se nezřídka vyskytuje u obrovskobuněčné arteritidy/revmatické polymyalgie. U této nemoci může být významně zvýšená alkalická fosfatáza a jaterní biopsie může ukázat granulomy nebo arteritidu v játrech. Polékové hepatopatie vznikají u revmatických onemocnění nejčastěji při dlouhodobé léčbě metotrexátem, cyklofosfamidem, leflunomidem a azathiopriinem. Menší

hepatotoxicitu vykazuje podávání nesteroidních antirevmatik, antimalarik, sulfasalazinu a cyklosporinu A.

Doporučená literatura

1. Csepregi, A. et al. (2000). Chronic seropositive polyarthritis associated with hepatitis B virus-induced chronic liver disease: a sequel of virus persistence. *Arthritis and Rheumatism* 43 (1), 232–3.
2. Hakim, A.J., Machin, S.J., and Isenberg, D.A. (1998). Autoimmune thrombocytopaenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the response to splenectomy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 28 , 20–5.
3. Hashkes, P.J. et al. (1999). The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Pediatrics* 134 (1), 47–52.
4. Laxer, R. and Schneider, R. (1993). Systemic-onset juvenile chronic (rheumatoid) arthritis and adult-onset Still's disease. In *Oxford Textbook of Rheumatology* (ed. P. Maddison, D. Isenberg, P. Woo, and D. Glass), pp. 722–33. Oxford: Oxford Medical Publications.

VI.

ANESTEZIE A POOPERAČNÍ PÉČE U PACIENTA S JATERNÍ CIRHÓZOU

Kieslichová E

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, IKEM Praha

Pacienti s jaterní cirhózou jsou indikováni k řadě elektivních i akutních výkonů a často vyžadují intenzivní péči. Je prokázáno vyšší riziko perioperačních komplikací oproti pacientům bez jaterní dysfunkce, podrobeným stejnému výkonu. Predikce rizika je kromě stupně jaterní dysfunkce založena na typu výkonu a aktuálním stavu pacienta před operací. K posouzení perioperačního rizika u pacientů s cirhózou se užívá klasifikace dle Child-Turcotte-Pugha, MELD skóre a ASA klasifikace. Pacienti třídy A Child-Pughovy klasifikace mají očekávanou perioperační morbiditu a mortalitu 10%, pacienti třídy B a C 30%, resp. 82%. Byla publikována souvislost mezi MELD skóre a mortalitou po velkém chirurgickém výkonu, skóre > 20 predikovalo 30 denní pooperační mortalitu nad 50%, skóre < 8 bylo spojeno s mortalitou 5,7%.

Projevy jaterní cirhózy vycházejí ze snížené syntetické funkce jater, snížené detoxikační kapacity jater a portální hypertenze. Pro klinickou potřebu se rozlišuje cirhóza kompenzovaná a dekompenzovaná. Pacient s kompenzovanou jaterní cirhózou má akceptovatelné riziko perioperační morbidity a mortality, dekompenzovaná cirhóza perioperační riziko zvyšuje. Závažné jaterní onemocnění je spojeno s postižením **respiračního systému**. Porucha poměru ventilace a perfuze vede k hypoxémii, je narušena hypoxická plicní vazokonstrikce. Dechový objem, funkční reziduální kapacita a vitální kapacita jsou sníženy. Riziko plicních komplikací je vyšší při $FVC < 70\%$ předpokládané hodnoty a $FEV_1/FVC < 65\%$. Restriktivní plicní poruchy často souvisí s ascitem a pleurálními výpotky, dochází ke snížení diafragmatické exkurze, vznikají atelektázy, je snížena funkční reziduální kapacita plic. **Hepatopulmonální syndrom** je charakterizován arteriální hypoxémií, která je důsledkem intrapulmonální vaskulární dilatace vedoucí ke snížení poměru ventilace a perfuze u pacientů s jaterním onemocněním. **Portopulmonální hypertenze** je plicní hypertenze spojená s hypertenzí portální. Tlak v plicní tepně a plicní vaskulární rezistence jsou zvýšeny, a to při absenci kardiálního selhání. Významná plicní hypertenze je spojena se zvýšenou perioperační mortalitou. Pro pacienty s cirhózou je typická **hyperdynamická cirkulace** se zvýšeným srdečním výdejem a sníženou systémovou vaskulární rezistencí. Tyto změny jsou následkem portosystémových zkratů a účinku cirkulujících vazoaktivních látek, které nejsou selhávajícími játry dostatečně detoxikovány. Cirkulující intravaskulární objem bývá zvýšen, může být i snížen následkem tvorby ascitu a podávání diuretik. Při rychlé náhradě objemu hrozí přetížení oběhu, zvýšené riziko představuje porucha kontraktility. **Renální dysfunkce** u pacientů s jaterní cirhózou vzniká hlavně z příčin prerenálních a renálních, zřídka z příčin postrenálních. Renální selhání má většinou charakter hepatorenálního syndromu, může být prokázána akutní tubulární nekróza. **Ascites** je vhodné před operací léčit diuretiky a/nebo paracentézou se současnou volumoterapií, tekutina je analyzována s ohledem na vyloučení spontánní bakteriální peritonitidy. Cirhóza je spojena s **hematologickými abnormalitami**, s anémií, trombocytopenií a koagulopatií. Anémie vzniká při deficitu kyseliny listové, malabsorpci železa, hemolýze nebo hypersplenismu, podílí se i krvácení z trávicího traktu. Trombocytopenie se vyvíjí při hypersplenismu a při snížené produkci trombopoetinu. Porucha syntézy koagulačních faktorů v játrech a snížená absorpce vitamínu K při cholestáze je příčinou deficitu koagulačních faktorů II, V, VII, IX, X. Vyskytuje se aktivovaná fibrinolýza, může se rozvinout diseminovaná intravaskulární koagulopatie. Sérová koncentrace antitrombinu III a fibrinogenu je snížena. Před

operací se koriguje koagulopatie, podává se vitamin K, čerstvě zmrazená plazma, protrombinový komplex a trombocytární koncentráty. **Encefalopatie** se vyskytuje v pokročilých stádiích jaterní dysfunkce, je zhoršována terapií diuretiky, gastrointestinálním krvácením, hypoxií, azotémií a infekcí. Cirhózu provází **metabolické změny**, porucha acidobazické rovnováhy, elektrolytová dysbalance a porucha glukózové tolerance. **Malnutrice** souvisí s prodlouženým hojením ran a vyšší incidencí infekčních komplikací. U pacientů s onemocněním jater dochází ke **změnám v metabolismu farmak**, mění se vstřebávání, biologická dostupnost, distribuce a eliminace. Distribuční objem je zvýšen, snížená koncentrace albuminu v plazmě vede ke snížení vazebné kapacity pro farmaka, aktivní volná frakce léku se zvyšuje. Průtok krve játry je snížen, je snížen obsah biotransformačních enzymů v játrech, klesá i jejich aktivita. Spolupůsobí i současná renální dysfunkce. Účinek léku může být prohlouben a prodloužen nebo zkrácen. Při **předoperační přípravě** se posuzuje úroveň jaterních funkcí, jsou identifikovány komorbidity, korigovány reverzibilní faktory jako infekce a sepse, koagulopatie, elektrolytové abnormality, klinické známky portální hypertenze (ascites, encefalopatie). Peroperační snížení jaterní perfuze a přímý hepatotoxický účinek farmak užitých během anestezie může vést k významnému pooperačnímu zhoršení jaterního onemocnění. **Pooperační sledování** je zaměřeno na identifikaci akutní dekompenzace jaterní choroby, monitoraci renálních funkcí a mikrobiální screening. Multidisciplinární přístup anesteziologů, hepatologů a chirurgů v perioperační péči má zásadní vliv na outcome pacientů s cirhózou jater.

Doporučená literatura:

1. Liu H, Gaskari SA, Lee SS: Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12:837-842
2. Northup PG, Wanamaker RC et al.: Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242:244–251.
3. Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B et al.: Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg* 2003; 27:647-652
4. Rizvon MK, Chou CL: Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am.* 2003; 87: 211-227
5. Teh SH, Nagorney DM et al: Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007; 132:1261–1269

VII.

KLINICKÝ VÝZNAM FUNKCE JATER PRO OSUD LÉKŮ U ČLOVĚKA

Perlík F

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Farmakokinetika a farmakodynamika léčiv u jaterních onemocnění, závisí na charakteru a stupni jaterního poškození a na vlastnostech podaného léčiva.

Farmakokinetika je ovlivňována několika veličinami, které mohou být u různých jaterních onemocnění postiženy rozdílným způsobem. Uplatňují se zejména průtok krve játry a množství funkčních hepatocytů, které mají různou extrakční schopnost ve vztahu k jednotlivým léčivům. Jaterní extrakční koeficient není na rozdíl od ledvin konstantní a závisí na krevním průtoku. Tato okolnost podstatně ztěžuje predikci osudu léčiv u jaterního onemocnění. Mezi léčiva s **vyšokou jaterní extrakcí** patří např. některá anodyna, propranolol, metoprolol, verapamil a lidokain. Tato skupina léčiv výrazně závisí na tzv. prvním průchodu játry, který je limitujícím faktorem jejich eliminace. Při intrahepatálním i extrahepatálním zkratování krve se podstatně zvyšuje jejich biologická dostupnost a snižuje se clearance. Při perorální aplikaci těchto léčiv nemocným s jaterní cirhózou je nutné snížení nárazové i udržovací dávky.

Naproti tomu snížení jaterní clearance léčiv s nízkým extrakčním koeficientem, k nimž patří např. chlordiazepoxid, diazepam nebo furosemid, je dáno snížením vlastní funkční kapacity eliminovat léčivo. U této skupiny závisí úprava udržovací dávky na stavu jaterní funkce.

Predikce jaterní metabolické poruchy na základě běžného biochemického vyšetření enzymových aktivit není postačující. U pokročilého jaterního onemocnění se na změnách farmakokinetiky podílí též **hypalbuminémie**, která snižuje vazbu některých léčiv (např. u fenytoinu a prednisolonu), a zvyšuje jejich toxicitu. Odhaduje se, že u nemocných s chronickým onemocněním jater mírného stupně (sérový albumin > 30 g/l) je průtok krve játry snížen o 16 % a 27 % krevního proudu je zkratováno. U nemocných s těžkým jaterním postižením (sérový albumin < 30 g/l) lze předpokládat snížení krevního průtoku o 50 % a zkratování podléhá až 60 % krevního proudu. Hypalbuminémie se klinicky významně uplatňuje zejména u léčiv s vysokou vazbou na bílkoviny,

U nemocných s pokročilou poruchou jaterní funkce se objevují též změny farmakodynamiky. **Hemokoagulační porucha** zvyšuje citlivost nemocných na antikoagulační léčbu, zejména při použití perorálních antikoagulancií.

Některá léčiva snižují mozkové funkce a mohou u těžkého jaterního onemocnění vyvolat **jaterní encefalopatii**. Nepříznivě se uplatňují zejména sedativa, opioidní analgetika, ale také léky působící obstipaci i diuretika vyvolávající hypokalémii.

Otoky a ascites se mohou obnovit působením farmak vyvolávajících retenci tekutin, jako jsou nesteroidní antirevmatika a kortikosteroidy. Při použití furosemidu se u cirhotiků setkáváme s nižším podílem sodíkové exkrece v poměru k exkreci léčiva. Útlum syntézy prostanoidů, při podání nesteroidních antirevmatik cirhotikům, může způsobit renální selhání.

U cirhotiků je také oslabena odpověď na vazokonstriční látky, což je významné pro patofyziologii portální hypertenze. U jaterních onemocnění se nesmějí používat hepatotoxicky působící léčiva. Někdy je poškození závislé na dávce, jindy vzniká náhle a je následkem idiosynkrazie. Tab. 1 shrnuje příklady léčiv, která jsou u nemocných se závažnějším poškozením jater nevhodná, nebo jejichž použití vyžaduje mimořádnou opatrnost.

U pacientů s jaterním onemocněním je proto při zahájení farmakoterapie nutná mimořádná opatrnost. Platí to zejména u nemocných se závažným jaterním poškozením, které je doprovázeno ikterem, ascitem a encefalopatií. Vždy je třeba zvážit, zda je farmakoterapie nutná, používat malé dávky a pečlivě sledovat nemocného. Zvláštní pozornost vyžadují také léčiva, jejichž hepatotoxicita je závislá na dávce, ale také látky, které působí závažné poškození jater různými na dávce nezávislými imunopatologickými mechanismy. Některá léčiva mají vysokou pravděpodobnost hepatotoxického působení, a jsou proto u nemocných se středně těžkým až těžkým postižením jater relativně kontraindikována. Do této skupiny patří zejména halotan, isoniazid, rifampicin, erythromycin, tetracyklin a vysoké dávky paracetamolu.

Doporučená literatura

1. British medical association. British national formulary, 2008, 55, s. 762-771
2. Perlík František: Základy klinické farmakologie, Praha, Galén, 2008

Tabulka 1. Příklady léčiv nevhodných pro použití u jaterních onemocnění

Léčivo – léková skupina	Poznámka
amoxicilin/kyselina klavulanová	cholestatická žloutenka
antidepresiva - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	nepoužívat u závažné jaterní poruchy
antikoagulancia	nejsou vhodná u nemocných se sníženou koncentrací protrombinu
anxiolytika a hypnotika	mohou vyvolat jaterní kóma
cyklosporin	snížit dávkování
deriváty sulfonylurey	nebezpečí hypoglykémie
erythromycin	hepatotoxicita
fenytoin	snížit dávku
halotan	nepoužívat
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	zpomalená tvorba účinného metabolitu u látek podávaných jako „prolátky“ (např. enalapril, fosinopril, moexipril, quinapril, perindopril)
karvedilol	nepoužívat
klaritromycin	žloutenka
kličková diuretika	hypokalémie a kóma
klopidogrel	nepoužívat
kyselina acetylsalicylová	nebezpečí gastroduodenálního krvácení
lidokain	dle závažnosti onemocnění; snížit dávku nebo nepodávat
metformin	laktátová acidóza
metotrexát	hepatotoxicita závislá na dávce
metronidazol	snížit dávkování
nesteroidní antirevmatika	nebezpečí gastroduodenálního krvácení
opioidní analgetika	snížit dávkování, nebezpečí vzniku kómatu
paracetamol	nepoužívat, hepatotoxicita
propafenon	snížit dávku
sloučeniny zlata	hepatotoxicita
statiny	nepoužívat

terfenadin	nepoužívat, poruchy srdečního rytmu
thiazidová diuretika	hypokalémie a kóma
tricyklická antidepresiva	nepoužívat u závažné jaterní poruchy

Literatura:

British medical association. British national formulary, 2008, 55, s. 762-771

Perlík František: Základy klinické farmakologie, Praha, Galén, 2008

VIII.

PSYCHICKÉ ZMĚNY U PACIENTŮ S JATERNÍM ONEMOCNĚNÍM PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN PATIENTS SUFFERING FROM LIVER DISEASES

Hůlková M

Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Většina jaterních nemocnění je doprovázena výskytem neuropsychiatrických symptomů. Přesto tvoří pacienti s jaterními chorobami jen zanedbatelný zlomek konziliární péče psychiatrů. Problematika přitom vyžaduje užší mezioborovou spolupráci.

Součástí obrazu jaterní encefalopatie jsou poruchy pozornosti, paměti, nesouvislá řeč, opakování slov, porucha orientace, depresivní či manické ladění, apatie, úzkost, strach, vztek a poruchy osobnosti (dětinskost, podrážděnost, ztráta zájmu o rodinu). Mezi senzitivní symptomy patří poruchy spánku. I minimální encefalopatie, přítomná u jaterní cirhózy, je spojena s nižší kvalitou života a vyšší incidencí dopravních nehod.

U osob s hepatitidou C dochází k průniku infikovaných lymfocytů skrz hematoencefalickou bariéru. Následně se začne virus hepatitidy C v mozku replikovat, z infikovaných buněk CNS se uvolňují neurotoxické cytokiny. Virová hepatitida C sama o sobě zvyšuje riziko výskytu depresí. Závažnější problematiku však představuje středně těžká až těžká deprese po terapii interferonem. Souvisejícím problémem u léčby hepatitidy C je léčba závislostí. Abusus alkoholu během léčby interferonem alfa výrazně snižuje šanci na dosažení odpovědi organismu na léčbu.

Wilsonova choroba patří mezi vzácná onemocnění, právě proto zůstává často dlouho nediagnostikována. U jedné třetiny nemocných se přitom psychiatrická symptomatika manifestuje dříve, než dojde k poškození jater, očí a dalších orgánů. Referované psychotické symptomy se objevují u nemocných s Wilsonovou chorobou častěji než v běžné populaci, přesto se jedná spíše o zřídka komplikaci. Mnohem frekventovanější jsou poruchy osobnosti, především impulsivní typ spojený s agresivním chováním, porucha nálady a poškození kognitivních funkcí. Odhaduje se, že u zhruba 15% abuserů alkoholu se vyvine jaterní onemocnění. U ethyliků se vyskytuje anxiózní a depresivní symptomatika. V její léčbě nejsou vhodná tricyklická antidepresiva pro možnost indukce cholestázy, nedoporučují se ani benzodiazepiny s ohledem na svoji návykovost a možnost zapříčinění vzniku jaterní encefalopatie. Terapeutického vztahu hepatologa s pacientem je s výhodou možné využít v motivaci k léčbě. Vhodná se proto jeví být edukace internistů o průběhu léčby v léčebnách návykových nemocí.

Jaterní transplantace je spojena s problematikou pretransplantační úzkosti, depresí a alexithymie. Od psychiatra je zpravidla očekávána pomoc s pacienty závislými na návykových látkách. Jedním z kritérií pro jaterní transplantaci je ale také compliance pacienta. Jaterní choroby jsou často spojené s depresí. Deprese sama snižuje spolupráci pacientů, neboť způsobuje apatii. Proto její léčba je v období zvažování transplantace zvláště důležitá. Po transplantaci se objevují úzkost, posttraumatická stresová porucha, psychotické příznaky, a nezřídka posttransplantační deprese (pocit viny za to, že přežili). Samostatnou problematiku představuje relaps abusu alkoholu po úspěšné transplantaci. Transplantace jater dle dosavadních výzkumů nezlepšuje kvalitu života, i když ho jistě prodlužuje. Jaterní transplantace představuje genderově specificky vnímaný stresor: Pro ženy znamená jaterní transplantace větší psychosociální zátěž, zároveň po transplantaci ženy referují horší kvalitu života než muži.

Doporučená literatura:

1. Akil M, Brewer GJ: Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995, 65:171-178.
2. Bakti G, Diech HU, Karlaganis G, Minder C, Bircher J: Mechanisms of excessive sedation response of cirrhotics to benzodiazepines: Model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987, 7:629-638.
3. Crone CC, Gabriel GM, DiMartini A: An Overview of Psychiatric Issues in Liver Disease for the Consultation – Liaison Psychiatrist. *Psychosomatics*. 2006, 47:188-205.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT: Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002, 35:716-721.
5. Telles-Correia D, Barbosa A, Barroso E, Monteiro E: Psychiatric approach of liver transplant. *Acta Med Port* 2006, 19:165-179.

IX.

EXTRAHEPATÁLNÍ OBSTRUKCE PORTÁLNÍ ŽÍLY (EHPVO) JAKO SOUČÁST SYNDROMU TROMBÓZY PORTÁLNÍ ŽÍLY (TPŽ)

Hůlek P, Šafka V, Jirkovský V, Fejfar T

LF a FN Hradec Králové

Úvod

Žilní trombóza se nejčastěji manifestuje jako hluboká žilní trombóza dolních končetin s případnou embolizací do plic a je celosvětově podstatnou příčinou mortality a morbidity. Na vzniku trombózy se podílí jak faktory vrozené tak získané a často se jedná o jejich kombinaci. Trombóza postihuje i jiné žíly než končetinové. Postižení portální žíly a jejich přítoků je méně časté, ale také je klinicky velmi závažné a zřejmě se vyskytuje častěji než jsme se doposud domnívali.. V pitevním materiálu se TPŽ vyskytuje v 1%. TPŽ postihuje jak děti tak dospělé a projevuje se řadou různých příznaků. Pojem EHPVO je vyhrazen pro nemocné s trombózou v oblasti portální žíly, ale bez přítomné jaterní cirhózy nebo malignity v játrech a nezahrnuje segmentální portální hypertenzi při trombóze lienální žíly. Pro přehlednost je lepší se věnovat pojmu trombóza portální žíly (TPŽ) v širším kontextu než jen samotné EHPVO.

Etiologie:

Na vzniku trombózy se podílí jak lokální (hepato-biliární) faktory tak systémové (trombofilní) faktory:

Lokální (hepato-biliární) faktory	Systémové (trombofilní) faktory
Jaterní cirhóza	Vrozené
Hepato-biliární malignity (HCC, CCA)	Mutace faktoru V Leiden
Intraabdominální infekce a záněty	Mutace protrombinu
Pankreatitida	Nedostatek proteinu C
Cholecystitida	Nedostatek proteinu S
Divertikulitida	Nedostatek antitrombinu
Appendicitida	
Nespeifické střevní záněty	Získané
Infekce umbilikální žíly	Myeloproliferativní onemocnění
	Antifosfolipidový syndrom
Iatrogenní poranění portální žíly	Paroxysmální noční hemoglobinurie
Splenektomie	Perorální antikoncepce
Břišní chirurgie obecně	Těhotenství nebo šestinedělí
	Hyperhomocysteinemie
	Malignita

Velmi často se jedná o kombinaci těchto vlivů, stejně jako je tomu u trombóz v jiných lokalizacích. Nejčastějšími faktory jsou koexistence jaterní cirhózy s malignitou v hepato-biliární oblasti. Prevalence TPŽ u nemocných s jaterní cirhózou kolísá podle různých zdrojů od 0,6% do 17% . Nemocní s pokročilejší jaterní cirhózou mají TPŽ častěji. Přesný mechanismus vzniku trombózy není znám ale předpokládá se, že se na vzniku trombózy podílí omezená rychlost toku krve a periportální fibróza. U nemocných s malignitou dochází ke vzniku trombózy jednak invazí nádoru do lumen větví portální žíly nebo k jejich útlaku. Nejčastějším maligním nádorem v terénu jaterní cirhózy je hepatocelulární karcinom (HCC) při kterém se TPŽ

vyskytuje v 10 až 44%. Někteří autoři uvádějí ještě vyšší incidenci. Méně častým maligním nádorem je cholangiocelulární karcinom (CCA).

Mezi další, méně časté příčiny TPŽ, patří intraabdominální infekce (např. pankreatitida) a břišní chirurgické výkony. U nemocných s TPŽ, kteří nemají jaterní cirhózu ani malignitu je nutné pátrat po přítomnosti trombofilního stavu. Ty byly popsány v nedávných letech a představují rizika jak vrozená tak získaná. Mezi nimi jsou nejčastější příčinou TPŽ myeloproliferativní onemocnění, která podle jedné práce jsou přítomná u 30% nemocných. Mezi další vlivy u nemocných s TPŽ bez jaterní cirhózy a malignity patří mutace Faktoru V Leiden, mutace genu protrombinu, antifosfolipidový syndrom a deficity proteinů C, S a antitrombinu. Vrozené hyperkoagulační stavy lze prokázat také u nemocných s jaterní cirhózou a TPŽ. Tito nemocní obvykle mají v anamneze více tromboembolických příhod.

Akutní a chronická TPŽ

Klinické projevy TPŽ jsou různé a závisí jednak na pokročilosti základního onemocnění a také na rychlosti vzniku a velikosti trombu. Na základě doby trvání příznaků a přítomnosti radiodiagnostických charakteristik lze TPŽ dělit na akutní či chronickou.

Akutní forma je v dnešní době rozpoznávána častěji než v minulosti díky pokroku v zobrazování portální žíly a jejích přítoků. Typickými příznaky akutní TPŽ jsou bolest břicha, horečka a nauzea. Většina nemocných má splenomegalii. Ascites je přítomný u malého počtu nemocných, což je rozdíl proti nemocným s trombózou jaterních žil (Buddův – Chiariho syndrom). Laboratorní vyšetření obvykle není přínosné. Nejzávažnější komplikací TPŽ je ischemie střeva, ke které dochází rozšířením trombózy na mezenterické žíly. Následná infarzace střeva vyžaduje okamžitou chirurgickou intervenci, která je zatížená vysokou letalitou. Tato komplikace je ale, podle jedné prospektivní studie, málo častá. U nemocných bez jaterní cirhózy a bez malignity se vyskytuje v méně jak 5% případů s TPŽ.

Klinická manifestace chronické TPŽ je různá. Podstatná část nemocných bývá bez příznaků a nález TPŽ je náhodný při vyšetřování břicha z jiných důvodů.

Nepřítomnost příznaků lze vysvětlovat dvěma kompenzačními mechanismy, které reagují na omezení portálního průtoku. Jednak dochází ke zvýšení přítoku krve jaterní tepnou, a také k rychlému rozvoji kolaterálních žil, které obcházejí překážku v portální oblasti. K jejich rozvoji dochází v průběhu několika dnů. Někdy se vytvoří celý konvolut kolaterál, který nazýváme kavernomem a jímž popisujeme chronickou trombózu portální žíly. V důsledku zapojení těchto mechanismů dochází jen k minimálnímu omezení průtoku krve játry. Portální tlak se ale zvyšuje, a tak se u chronické TPŽ setkáváme s příznaky portální hypertenze. Těmi jsou krvácení z jícnových varixů nebo portální gastropatie. Asi u 30% nemocných s chronickou TPŽ je krvácení prvním příznakem. Mezi 100 nemocnými dochází v průběhu jednoho roku ke 12 krvácením. Vyšší riziko krvácení mají nemocní s většími varixy a ti, kteří již jednou krváceli. U nemocných s trombózou v portální žíle a jaterní cirhózou je frekvence krvácení vyšší.

Jinou komplikací chronické TPŽ je vznik portální biliopatie. Termín se používá k popisu situace, při které vznikají specifické abnormality ve žlučovém stromě u nemocných s kavernomem. Dochází ke stlačení žlučovodu kavernomem s typickým obrazem při ERCP. Většina nemocných s útlakem žlučovodu při kavernomem ale nemá žádné příznaky. Jen ojediněle se objeví ikterus, cholangitida nebo cholecystitida.

U nemocných s chronickou trombózou může dojít k rozšíření trombu a tím ke vzniku akutních příznaků, tedy ke střevní ischemii. Postižení horní mezenterické žíly trombem není nikdy bez příznaků a vždy je riziko vzniku střevního infarktu.

Diagnostika

Nejefektivnější metodou průkazu TPŽ je dopplerovská sonografie, pomocí které lze prokázat absenci toku krve a přítomnost trombotického materiálu v lumen portální žíly. Pro diagnózu také svědčí retrográdní tok krve a vizualizace četných kolaterál či kavernomu. Samotná portální žíla se může zobrazovat jen jako fibrózní pruh. Dalšími používanými zobrazovacími metodami jsou angio CT a magnetická rezonance. Na přítomnost trombózy je nutné pomýšlet u všech nemocných s jaterní cirhózou s náhle vzniklou bolestí břicha. Proto je UZ vyšetření břicha s použitím Dopplerova principu vhodné provádět pravidelně též u nemocných čekajících na transplantaci jater, protože trombóza portální žíly je na některých pracovištích kontraindikací jejího provedení.

Po stanovení diagnózy TPŽ je nutné pátrat po příčinách jak lokálních tak celkových jakými je trombofilie. U nemocných s jaterní cirhózou je za vznikem TPŽ pravděpodobně hepatocelulární karcinom. Průkaz myeloproliferativního onemocnění může být v počátečním stadiu obtížný. Nedávno byla objevena mutace JAK2-V617F genu, která se vyskytuje u většiny nemocných s myeloproliferativním onemocněním a s TPŽ. V několika studiích bylo prokázáno, že JAK2 mutace je přítomná u 20-40% nemocných s trombózou portální žíly bez přítomnosti jaterní cirhózy či malignity, takže se stala užitečným nástrojem odhalení myeloproliferativních nemocí.

Terapie

Péče o nemocné je založena na 2 principech. Prvním je prevence rozšiřování trombu a pokusy o rekanalizaci stávajícího trombu a druhým je terapie komplikací spojených s portální hypertenzí. Přibývá důkazů podporujících podávání antikoagulační léčby všem nemocným s akutní TPŽ. Tato léčba zabrání rozšíření trombózy a může podpořit rekanalizaci, což bylo prokázáno v několika retrospektivních studiích a nedávno i ve dvou studiích prospektivních. Antikoagulační léčba vedla k obrácení toku krve v portě u zhruba 45% nemocných, a to jak u nemocných bez jaterní cirhózy tak s přítomnou cirhózou. Doba podávání je jako v případech jiných lokalizací trombózy 3 až 6 měsíců. U nemocných s trombofilním stavem je nutné podávat antikoagulaci ve všech rizikových situacích. U nemocných s chronickou trombózou portální žíly je podávání antikoagulační terapie otázkou zatím nejasnou. I zde už bylo ale prokázáno, že dlouhodobé podávání antikoagulační léčby příznivě ovlivní rekurentní trombózy bez zvýšení rizika krvácení do GIT. Takže u nemocných s chronickou TPŽ a přítomným trombofilním stavem je podávání antikoagulace indikované.

Význam trombolýzy v akutní fázi TPŽ je rozporuplný. Přestože v řadě případů byla trombolýza použita, riziko komplikací je velké. Totéž platí pro chirurgickou trombektomii či pro perkutánní transhepatální angioplastiku. Zatím byly popsány pouze jednotlivé případy použití těchto technik, takže větší zkušenosti chybí. Stejně tak se diskutuje o významu chirurgicky vytvořených portokaválních spojek, při kterých sice dojde k podstatnému snížení portálního tlaku, ale často dochází k trombóze spojky a k rozvoji jaterní encefalopatie. Z důvodu encefalopatie má větší opodstatnění vytvářet distální splenorenální spojku. Přesto lze považovat chirurgickou spojku vytvářenou pro krvácení z jícnových varixů při TPŽ za okrajovou metodu. V posledních letech se uplatňuje provádění transjugulární intrahepatální portokavální spojky (TIPS). V porovnání s chirurgicky vytvořenou spojkou má méně komplikací a větší procento úspěšnosti v redukci portálního tlaku. Zpočátku se myslelo, že TIPS v přítomnosti kavernomu nelze provést. Nyní se ale ukazuje, že u některých nemocných s kavernomem je TIPS proveditelný. Přítomnost jaterní cirhózy pak není pro výkon překážkou. .

Terapie a prevence krvácení z varixů

Jak již bylo zmíněno je krvácení do GIT častou a závažnou komplikací chronické

TPŽ. Dosud ale chybí studie, které by se této problematice věnovaly. Zatím nejvíce doporučení vzniklo extrapolováním zkušeností získaných u nemocných s portální hypertenzí při jaterní cirhóze. Proto je hlavním doporučením pro nemocné pátrání po jícnových varixech, které lze prokázat u 50 až 80% nemocných s TPŽ. Navíc případné zvětšování varixů upozorňuje na možnost krvácení. Stejně jako při jaterní cirhóze je nutné velké jícnové varixy u nemocných s TPŽ, kteří dosud nekrváceli, považovat za rizikové. Zatímco pro nemocné s jaterní cirhózou vznikla doporučení léčit velké jícnové varixy preventivně jak endoskopicky tak betablokátry na základě řady studií, pro tyto nemocné zatím studie neexistují. Proto neexistuje konsensus jak postupovat, přestože se zdá, že endoskopická terapie má méně nežádoucích účinků a je účinnější než betablokátry.

U nemocných s akutním krvácením z jícnových varixů je terapií první volby endoskopická ligace s následnou eradikací varixů dalšími ligacemi. Existuje jen jedna malá studie prokazující, že pro nemocné s EHPVO je endoskopická léčba výhodnější. V několika studiích bylo prokázáno, že u nemocných s chronickou TPŽ po prvním krvácení eradikace významně sníží riziko recidivy krvácení.

Prognóza a budoucí studie

Zatímco v dřívější době umíralo na krvácení při TPŽ 15 až 20% nemocných, dnes je to (podle studie se 172 nemocnými s TPŽ.) pouze 2%. Osud nemocných je proto jednoznačně ovlivněn více průběhem základního onemocnění než komplikacemi portální hypertenze. Nemocní s TPŽ bez cirhózy či nádoru, tedy s EHPVO, přežívají 5 let přibližně v 90%. Zdá se, že přítomnost myeloproliferativního onemocnění nemá podstatný prognostický význam. Nicméně u nemocných s velkou trombózou mezenterické žíly a infarzací střeva je letalita mezi 20 až 50%. Přítomná cirhóza a nádor v játrech prognózu podstatně zhoršuje. Nemocní s jaterní cirhózou a trombózou portální žíly podstatně hůře přežívají transplantaci jater. Nemocní s HCC a TPŽ přežívají v průměru 2,3 měsíce (median), zatímco podskupina z nich, kteří byli transplantováni, mají medián přežití 22,7 měsíců.

Závěr

Je nutné zdůraznit, že trombóza portální žíly je onemocnění s výrazně variabilní klinikou, relativně benigním průběhem, jehož prognóza je určena příčinou vzniku. Přestože příčiny jsou často multifaktoriální, nejčastějším faktorem vzniku TPŽ jsou myeloproliferativní syndrom, jaterní cirhóza a malignita v játrech. Krvácení z jícnových varixů při TPŽ je nutné léčit jako krvácení při jaterní cirhóze. Recentní studie prokázaly příznivý efekt antikoagulační terapie, zvláště pak u chronické TPŽ. Je nutné provést další studie, aby se prokázal význam antikoagulační terapie u chronické TPŽ či další způsoby léčby pro prevenci a terapii krvácení z varixů.

Doporučená literatura

1. H.L.Jansen, J.Hoekstra, EASL Postgraduate course, Milan 2008
 2. K. K. Sogaard, L. B Astrup, H. Vilstrup, H. Gronbaek , Portal Thrombosis; Risk Factors, Clinical Presentation and Treatment, Medscape Gastroenterology, 2008
- Podpořeno IGA NR/8419-4/05 a MZ 000179906

X.

HEPATOBILIÁRNÍ KOMPLIKACE U PACIENTŮ S IDIOPATICKÝMI STŘEVNÍMI ZÁNĚTY

Zbořil V

*Interní-hepatogastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
Masarykova Univerzita Brno*

Jaterní onemocnění a choroby žlučových cest bývají v literatuře označovány jako extraintestinální manifestace (systémové manifestace) idiopatických střevních zánětů.

Historicky první zmínky o asociaci vředových lézí tračníku a jaterního onemocnění najdeme v lékařské literatuře u Angličanů Thomase (1874) a slavného Listera (1889), tedy v dobách, kdy nosologické jednotky Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy ještě nebyly definovány.

Epidemiologické studie za poslední čtvrtstoletí se shodují na výskytu signifikantních jaterních onemocnění u pacientů s IBD ve 3-7,5% (Perrett 1971, Olsson 1971, Schtrumpf 1982, Broome 1994, Lindquist 1997, Talwalkar 2005).

Následující tabulka uvádí nemoci jater a biliárního traktu, u kterých je prokázána nebo se předpokládá významná asociace s onemocněním IBD.

Jaterní onemocnění	Výskyt při UC	Výskyt při CD
Primární sklerozující cholangitida	+	+
Cholangiokarcinom	+	(+)
Steatoza jaterní	+	+
Granulomatoza jaterní	(+)	+
Amyloidóza jater	(+)	+
Cholelitiáza	-	(+)
Jaterní abscesy	-	+
Primární biliární cirhóza	(+)	-

Už sám výčet napovídá, že mnohé uvedené jednotky (cholelitiáza, jaterní abscesy, amyloidóza) jsou sporné, u jiných (steatóza) je nutné zvažovat nakolik se na nich může podílet vlastní onemocnění a nakolik použitá terapie. Didakticky je proto vhodné onemocnění hepatobiliárního systému při IBD rozdělit do dvou skupin:

1. choroby prokazatelně asociované s IBD
2. choroby a poškození související prokazatelně či pravděpodobně s farmakoterapií

Choroby prokazatelně asociované s IBD

Granulomatozní hepatitida byla prokázána pouze v malé počtu nemocných s UC (Eade 1970), amyloidóza může být součástí druhotného multiorgánového poškození při vlekle aktivním průběhu IBD

Jediné jaterní onemocnění, které prokazatelně asociuje s IBD je primární sklerozující cholangitida. PSC je definována jako chronické cholestatické onemocnění jater ne zcela jasné etiologie, spojené s fibrozou a stenotizací biliárního stromu s následnou progresivní transformací jaterního parenchymu až do cirhotického stadia. Literatura uvádí až 70% asociaci s UC, zatímco souběh s dg.CD je o něco nižší (Chapman 1980). Závažnost prognózy je umocněna skutečností, že PSC zvýšeně koreluje s rizikem kolorektálního karcinomu v terénu UC (Loftus 1998) a v 10-20% případů také cholangiokarcinomu (Farrant 1991, Bromme 1994). Diagnostika se opírá o

morfologický obraz ERCP či méně invazního MRCP. Charakteristickou změnou je střídání úseků stenoz a prestenotických dilatací (tzv.obraz růžence), podle lokalizace dominantních změn rozlišujeme formu extrahepatického postižení žlučových cest, intrahepatického a formu smíšenou. Diagnostika musí být doplněna o jaterní biopsii s histomorfologickým zhodnocením stupně parenchymových změn, při nichž rozlišujeme stadia *a-d*. Vyhodnocení je mimořádně podstatné pro volbu adekvátní terapie, neboť zatímco stadia *a,b* jsou vhodná k farmakoterapii, tak stadium *c* již sporně a stadium *d* je indikací k transplantačnímu řešení. Farmakoterapie disponuje standartně ursodeoxycholovou kyselinou, která jednak snižuje elevaci cholestatických enzymů, ale při dávce 20mg/kg podle některých informací také zlepšuje prognózu. Rychlý pokles elevovaných enzymů mohou navodit imunosupresiva cyklosporin a takrolimus, nicméně nezlepšují histomorfologické změny parenchymu a pravděpodobně nezlepšují ani prognostický vývoj nemoci. Významné stenozy dominantních žlučových cest lze řešit pomocí ERCP, ukazuje se však, že zánětlivých charakter stenóz zatěžuje dlouhodobé drenáže rizikem akutní cholangitidy, takže většina autorů se přiklání buď pouze ke krátkodobým drenážím plastovými stenty nebo dává přednost endoskopickým dilatacím. Jediným efektivním řešením PSC je transplantace jater, k níž obvykle onemocnění dospěje po 15-20 letech od prvotního stanovení diagnózy a to navzdory konzervativní terapii. Bohužel i po transplantaci jater je uváděna rekurence až ve 20% případů. Skutečnosti, že PSC je zatížena vyšším rizikem kolorektálního karcinomu a cholangiokarcinomu vedla k doporučení provádět u pacientů koloskopický screening. Bohužel není k dispozici žádný dostatečně efektivní screening možných nádorových změn v terénu žlučových cest, kde jsme odkázáni na individuální klinické hodnocení. Proto také podle literárních údajů je až 5% cholangiokarcinomů zachyceno teprve při histologickém hodnocení jater po transplantaci.

Choroby a poškození související prokazatelně či pravděpodobně s farmakoterapií

Současná farmakoterapie IBD používá a to dlouhodobě či opakovaně léků a lékových kombinací, které mohou potenciálně způsobit lékové jaterní poškození. Pravděpodobně nejčastějším nežádoucím účinkem léků použitých v terapii IBD je steatóza, méně pak cholestatická hepatopatie. Pro správnost této úvahy svědčí práce, které prokázaly výskyt steatózy u IBD obecně ve 4-6,3%, zatímco u komplikovaných případů vyústujících v nutnost chirurgické léčby ve 40-45%. Tento rozdíl lze vysvětlit pouze dalšími nepříznivými vlivy, které průběh nemoci modifikovaly jako stav infekční komplikace, stav výživy a lékové vlivy. Při léčbě IBD je proto vhodné znát hepatotoxický potenciál některých léků:

- imunosupresiva

Azathioprin a 6-merkaptopurin mohou způsobit u 1-7% léčených cholestatickou hepatopatii, kterou farmakologové připisují tzv.syndromu thiopurinové hypersenzitivity. Nebyla prokázána souvislost s polymorfizmem genu pro TPMT, diskutována je otázka dávkovací dependence, která je pravděpodobná pouze u thioquaninu (ten je však dosud používán v terapii IBD pouze v rámci klinických studií). Většina případů se projeví cholestatickou elevací jaterních testů v průběhu prvních dvou měsíců terapie thiopuriny.

Cyklosporin může být spojen se vznikem cholestatické hepatopatie maximálně ve 2% léčených. Methotrexát má hepatotoxicitu nejlépe definovanou. Víme, že po dosažení kumulativní dávky 1,5g hrozí riziko vzniku ireversibilní jaterní fibrózy, i když skutečný výskyt se uvádí jako raritní (<1% léčených). Je však třeba poznamenat, že soubory pacientů s IBD, kteří byli léčeni MTX nejsou dostatečně rozsáhlé, aby dovozovaly detailní interpretaci. Nevýhodou methotrexátové hepatotoxicity je

nespolehlivost jaterních testů, jediná objektivní diagnostická metoda je histomorfologické zhodnocení vzorku jaterní tkáně.

- biologická terapie

Biologická léčba je stále častějším terapeutikem zejména u CD. Primární hepatotoxicita je hodnocena jako raritní, otazníky se však objevují nad indikací anti-TNF α u pacientů po jaterní transplantaci pro PSC při následném vzplanutí IBD. Řada autorů totiž tvrdí, že při PSC je průběh UC před transplantací jater mírnější než po ní (Miki 1995, Paratheodoridis 1998, Ho 2005, Verdonk 2006). Existují práce, které dokonce zvažují možný pozitivní vliv biologické terapie infliximabem na jaterní onemocnění (Smith 2002, Tipirneni 2006), které stojí proti kasuistickým sdělením o jeho hepatotoxicitě (Ierardi 2006). Otázka není v současné době rozhodnuta.

- parenterální výživa

Dlouhodobá parenterální výživa vede ke zvýšenému riziku steatotických změn v jaterním parenchymu, což by mělo být zohledněno v terapii komplikovaných případů IBD. Výše uvedený procentuální výskyt steatózy jater u IBD se závažným průběhem to potvrzuje.

- jiné léky

Velmi často používanými léky v terapii IBD jsou antibiotika, zejména chinolony a nitroimidazoly (Smithson, Jewell 1997). Některé studie dokonce doporučují jejich dlouhodobé nasazení u specificky definovaných indikací (Rutggerts 1999 – 52 týdnů). Je vhodné si uvědomit, že antibiotika spolu s nesteroidními antirevmatiky stojí na prvních dvou místech lékových poškození jater (Alušík 2001). Sami považujeme dlouhodobé použití antibiotik za nevhodné, mj. proto, že po ukončení léčby dosažený efekt trvá řádově pouze týdny.

Doporučená literatura:

1. Chapman, R.: Hepatobiliary disease. In: Allan, R.N.: Inflammatory Bowel Disease. Churchill Livingstone, 1997:637-646
1. Charatcharoenwitthaya, P., Lindor, K.D.: Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8:75-82
2. Cullen, S., Chapman, R.W.: The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*, 2006, 26:51-62
3. Van Thiel, D.H., Carroll, P., Abu-Elmagd, K., et al.: Tacrolimus, a treatment of primary sclerosing cholangitis: results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90:455-459
4. Graziadei, I.W., Wiesner, R.H., Bažte, K.P., et al.: Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hematology*, 1999, 29:1050-1056
5. Smith, M.A., Kozarek, R.A.: Does infliximab improve liver function tests in patients with primary sclerosing cholangitis? *American Journal of Gastroenterology*, 2002, Suppl, 97, No 9, S71
6. Tipirneni, M., Narayanan, M., Torgerson, S.A., et al.: Case report of a patient with ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis and pyostomatitis veretans undergoing infliximab therapy. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, Suppl, 101, No 9, Abs 596
7. Ierardi, E., Valle, N.D., Nacchiero, M.C., et al.: Onset of liver damage after a single administration of infliximab in a patient with refractory ulcerative colitis. *Clinical Drug Investigation*, 2006, 26(11): 673-676
8. Alušík Š.: Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Triton, 2001:88-95

XI.

DIABETES MELLITUS U NEMOCNÝCH S JATERNÍ CIRHÓZOU

Havrdová T

Centrum diabetologie IKEM Praha

Vztah diabetes mellitus a chronického jaterního onemocnění je velmi těsný. Játra, ve kterých se odehrává glykogenogeneze a glykogenolýza, mají pro metabolismus sacharidů zásadní význam. Dostupné zdroje uvádějí incidenci poruchy glukózové tolerance u pacientů s jaterní cirhózou mezi 60-80% a výskyt diabetu kolem 20-60%.

Inzulinová rezistence a hyperinzulinémie, základní etiopatogenetické faktory metabolického syndromu, se podílejí na vzniku nealkoholické steatózy jater (NAFLD) i její pokročilé formy - steatohepatitidy (NASH). Tato onemocnění lze považovat za jaterní komponentu metabolického syndromu. Periferní inzulinová rezistence vede k zvýšené akumulaci tuku, především triglyceridů v jaterním parenchymu. Z tukové tkáně se současně uvolňují prozánětlivé cytokiny (leptin, tumor necrosis factor- α), které přispívají k prohloubení oxidačního stresu a tím k rozvoji zánětu a buněčného poškození v játrech. NASH, s prevalencí v populaci 2-3%, se zvýrazněním zánětu a fibrózy v morfologickém obrazu narozdíl od prosté steatózy u NAFLD, je pravděpodobně nejčastější příčinou kryptogenní jaterní cirhózy.

Inzulinová rezistence a hyperinzulinémie, podmíněny již existující jaterní chorobou (např. chronickou hepatitidou C, hemochromatózou, cirhózou), jsou na druhé straně příčinou poruchy glukózové tolerance či diabetu. Tento tzv. „hepatogenní“ diabetes se klinicky odlišuje od diabetu 2. typu menším výskytem orgánových komplikací diabetu a naopak častějšími jaterními komplikacemi včetně vyššího rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu. Lze jej považovat za indikátor pokročilého jaterního postižení. Etiopatogeneze „hepatogenního“ diabetu je poměrně složitá a není zatím dostatečně objasněna. Významnou roli zde hrají periferní inzulinová rezistence a hyperinzulinémie způsobena sníženou degradací inzulinu v játrech a existencí portosystémových zkratů. Tento stav potencuje přítomnost proti-inzulinových hormonů, jako je glukagon a IGF. Diskutuje se také změněná citlivost β -buněk pankreatu na glukózu a porucha sekrece inzulinu.

Souvislost chronické hepatitidy C a diabetu je poměrně známá. Pro nemocné starší 40 let představuje tento typ infekční hepatitidy 3x větší riziko vzniku diabetu ve srovnání s jinou chronickou hepatitidou. Signifikantně častěji se porucha glukózového metabolismu objevuje u nositelů HCV genotypů 1 a 4. V patogeneze se pravděpodobně uplatňuje HCV core protein, který v experimentech na zvířecích modelech indukuje inzulinovou rezistenci a vývoj steatózy. Inzulinová rezistence se může spolupodílet na zhoršené odpovědi na protivirovou léčbu.

U dalších pokročilých jaterních onemocnění: alkoholické hepatitidy a hemochromatózy je diabetes způsoben postižením β -buněk Langerhansových ostrůvků.

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem komplikací a mortality u jaterních onemocnění. Přítomnost této metabolické poruchy urychluje vývoj zánětlivých a fibrózních procesů v jaterním parenchymu, ale také zvyšuje incidenci bakteriální infekce. Otázkou zatím zůstává, zda časná diagnostika a zahájení léčby diabetu může ovlivnit vývoj jaterního postižení.

V léčbě diabetu u pacientů s jaterní cirhózou nutno přihlídnout k stavu výživy, pokročilosti jaterní choroby, riziku častějších hypoglykémii. Při zahájení terapie mírné hyperglykémie pacienta s kompenzovanou cirhózou lze doporučit změnu životosprávy, úpravu dietního režimu (ovšem bez přísné redukce energetické příjmu)

a přiměřenou fyzickou aktivitu. Při selhání režimových opatření, či pokročilosti jaterní cirhózy je nutné přistoupit k farmakologické léčbě. Podávání metforminu, snižujícího inzulínovou rezistenci, je kontraindikováno u těžké jaterní dysfunkce vzhledem k riziku laktátové acidózy. S úspěchem lze u kompenzovaného cirhotika využít působení akarbózy, inhibitoru α -glukozidázy. Tento lék snižuje vstřebávání sacharidů ve střevě. Sekretagoga, preparáty zvyšující sekreci inzulínu v β -bunkách pankreatu a metabolizující se převážně v játrech, nemají opodstatnění v léčbě diabetu pacienta s cirhózou. Podávání glitazonů (rosiglitazon, pioglitazon), zvyšujících inzulínovou senzitivitu a působících také protizánětlivě, je v současné době předmětem intenzivního sledování. U nemocných s NAFLD vedlo kromě zvýšení citlivosti jaterní tkáně na inzulín, k snížení aktivity ALT a zmírnění steatózy, podávání pioglitazonu také k regresi fibrózy. Léčba pacientů s pokročilým jaterním postižením a aktivitou ALT nad 2,5násobek normálních hodnot je zatím kontraindikována. Potřeba inzulínu u jaterní cirhózy kolísá, v kompenzovaném období, s dominující inzulínovou rezistencí, může být poměrně velká. Naopak při dekompenzaci, kdy je v popředí snížená degradace inzulínu, je vhodné snížit podávání exogenního inzulínu a předcházet tak hrozcí hypoglykémii. Nutná je důkladná edukace nemocného a častá monitorace glykémie.

Použitá literatura:

1. D. Garcia.Compean et al.: Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol 2009 January 21; 15 (3): 280-288
2. A. Picardi at al.. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22: 274-283
3. P. Trunečka: Nealkoholická steatohepatitida a možnosti její léčby. Remedia 2007; 4: 367-371
5. K. Promrat et al.:A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004; 39 188-196
6. M. Kvapil: Styčné body jaterních nemocí a diabetes mellitus. Interní medicína pro praxi 2001; 9: 398-400