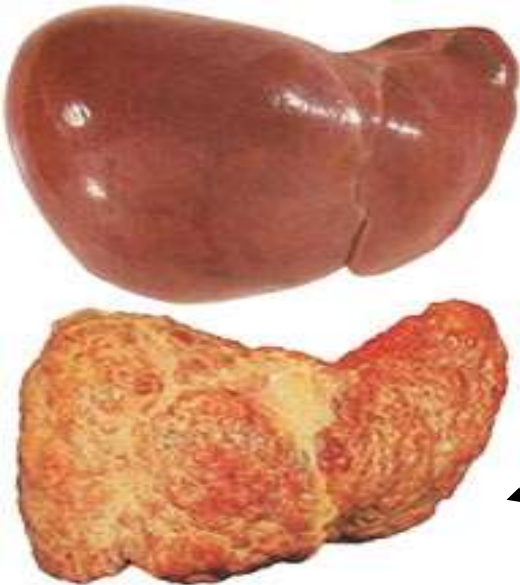
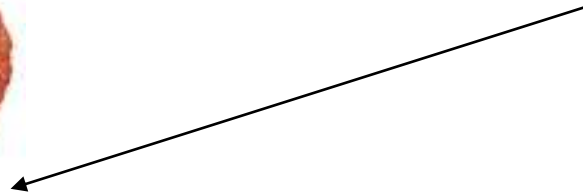


chronická jaterní onemocnění v dětském věku



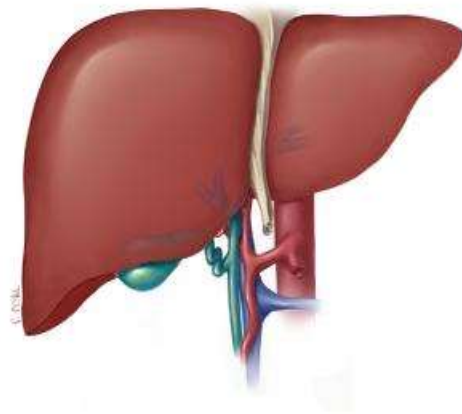
incidence ???



konečné stadium jaterního onemocnění
= potřeba Tx jater u dětí

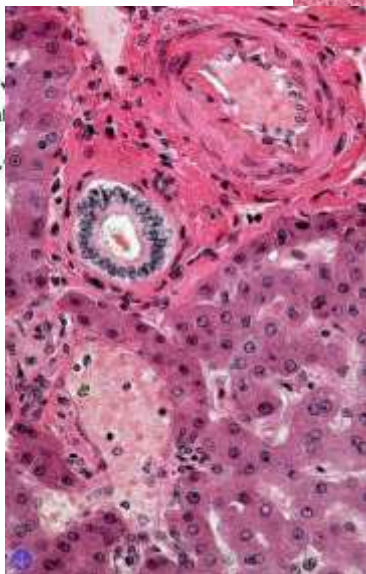
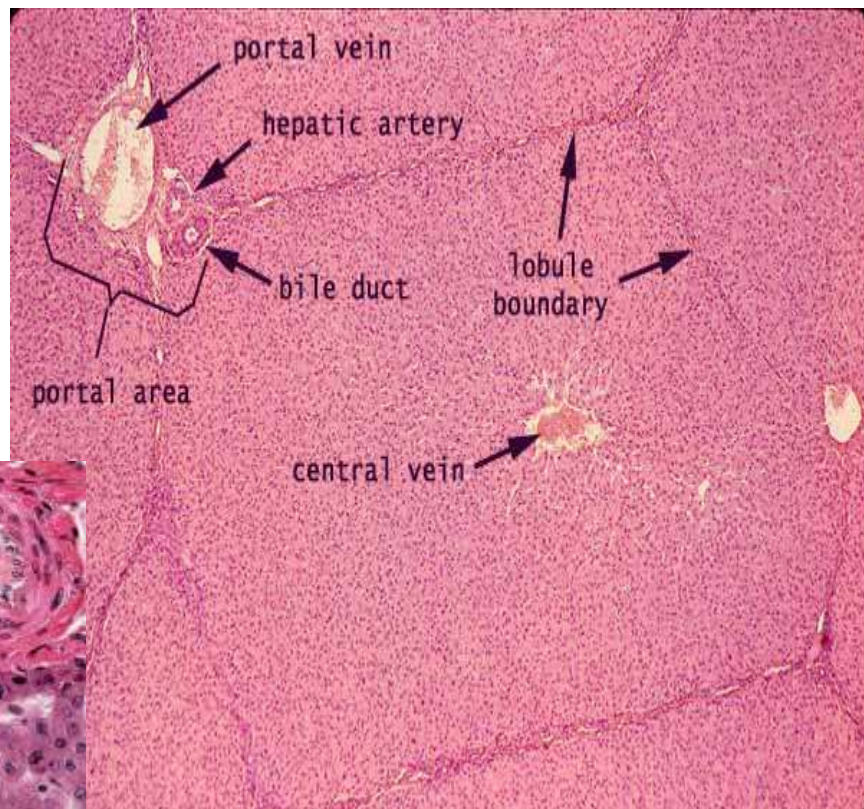
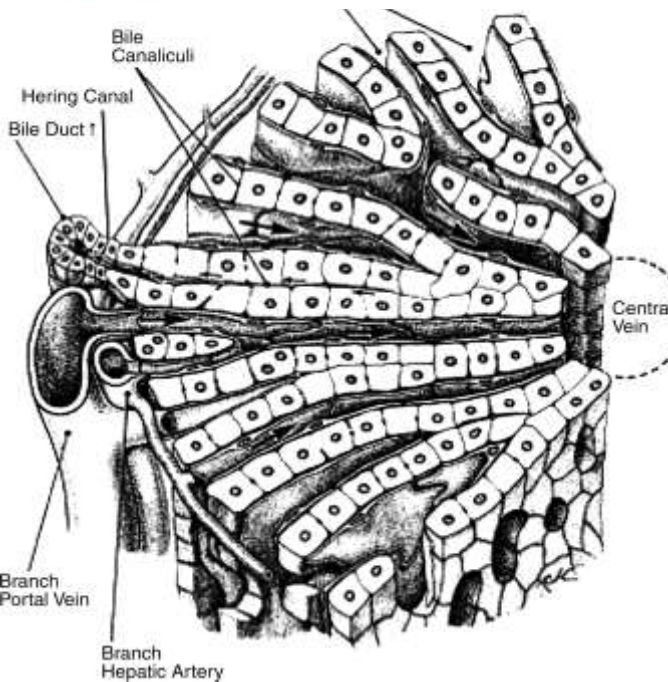
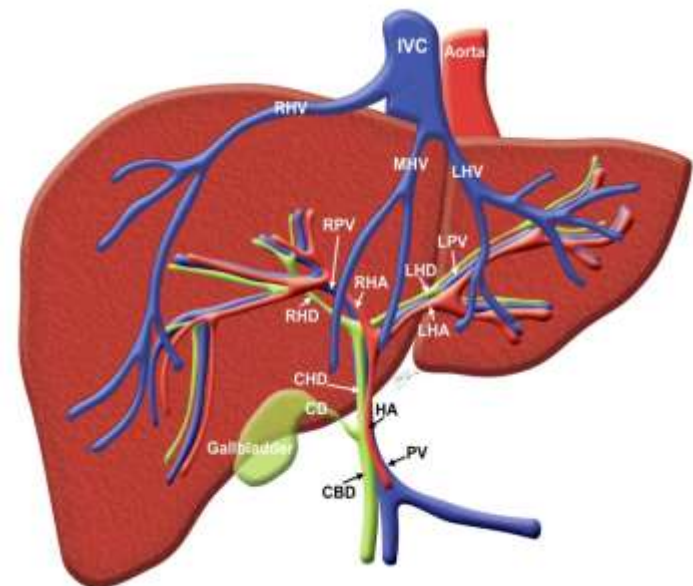
1 LTx u dítěte / 1 000 000 obyvatel

Chronická jaterní onemocnění v dětském věku



morfologie jater

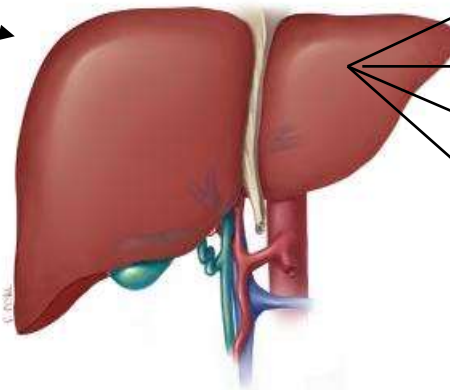
dospělí 1/40, děti 1/25 hmotnosti



etiologie indukce jaterní léze

získané

viry
bakterie
parasité
houby
toxiny
léky
imunitní reakce
výživa

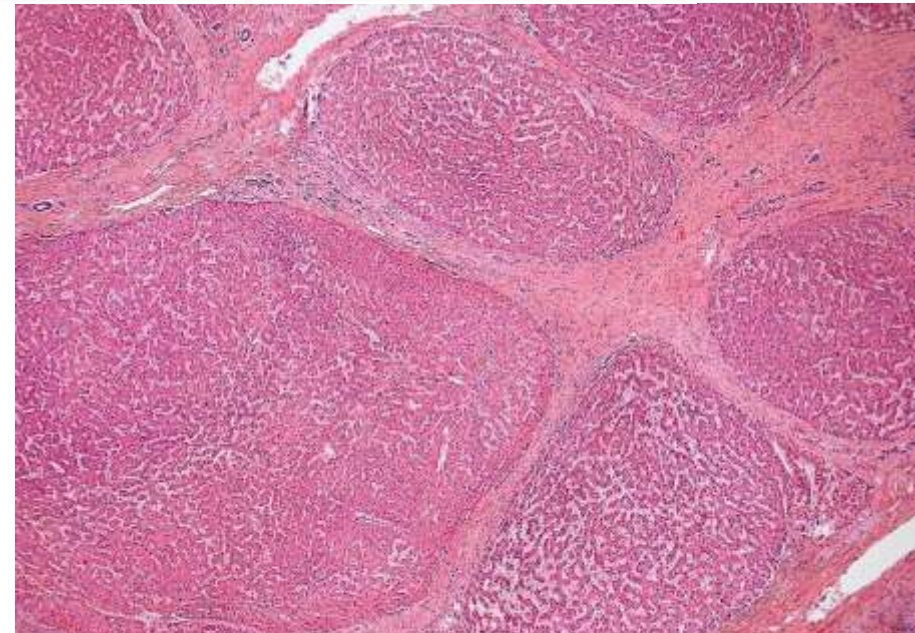
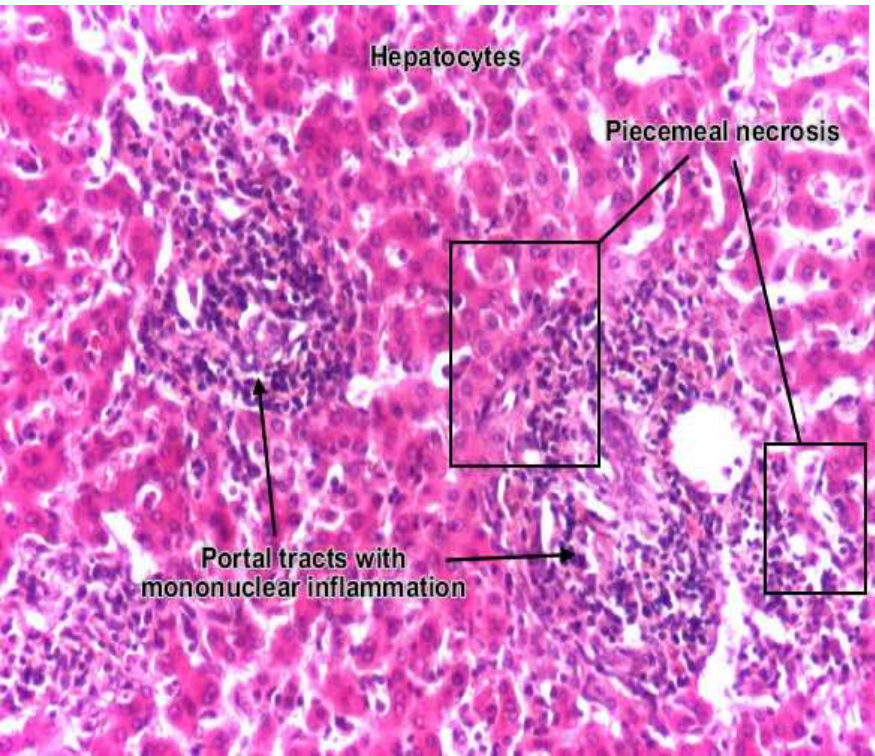
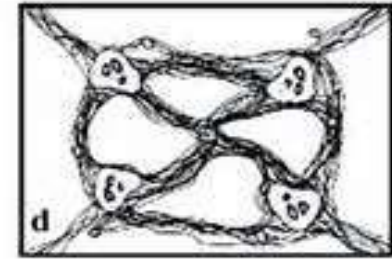
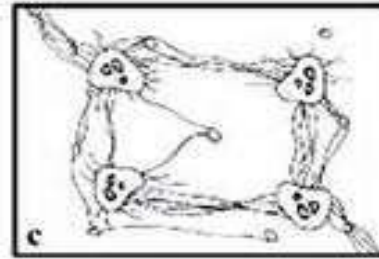
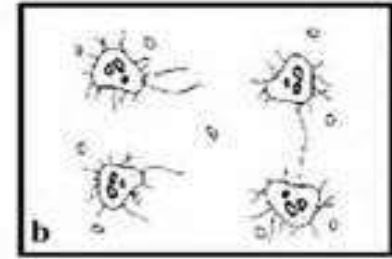
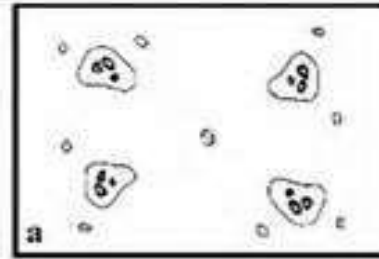
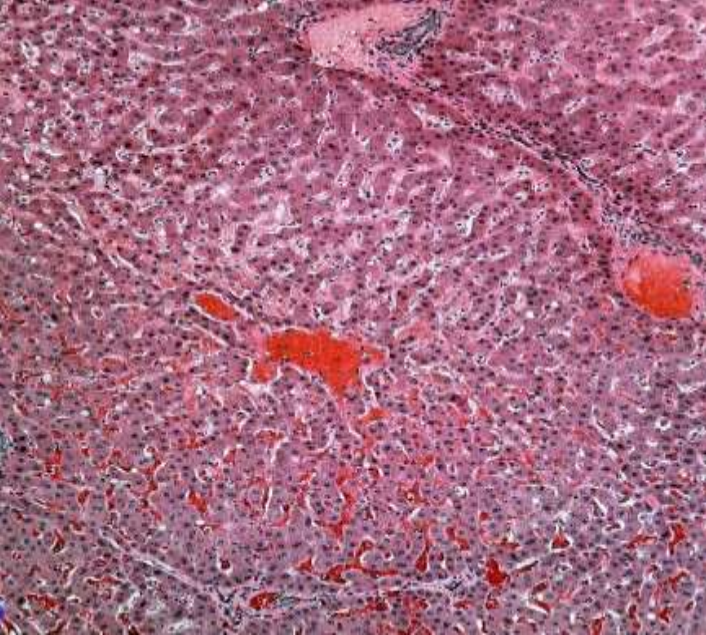


vrozené

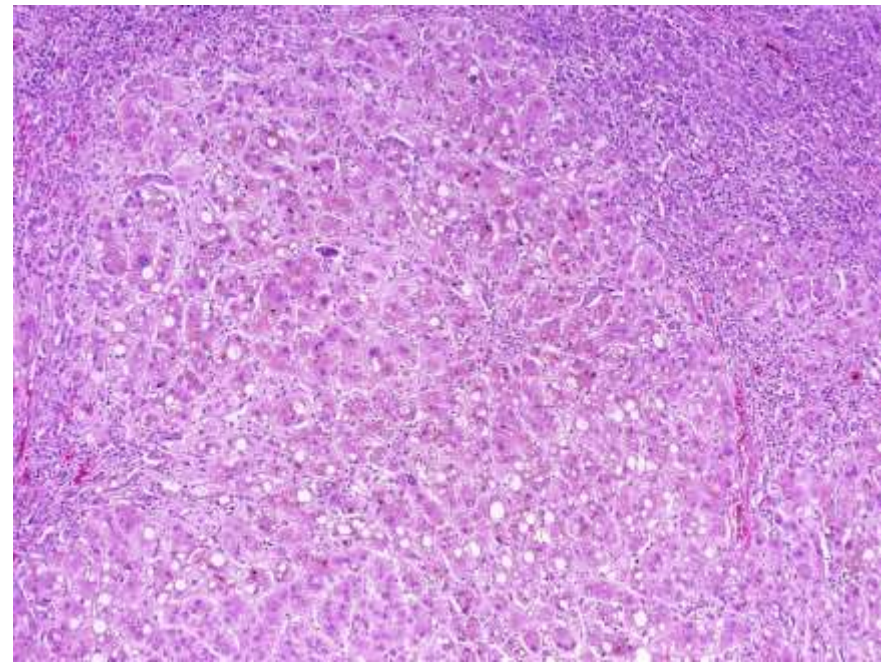
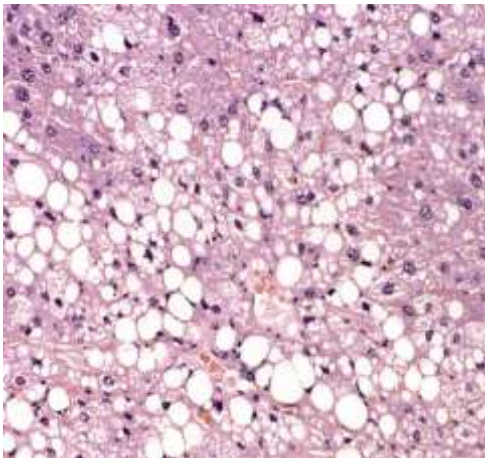
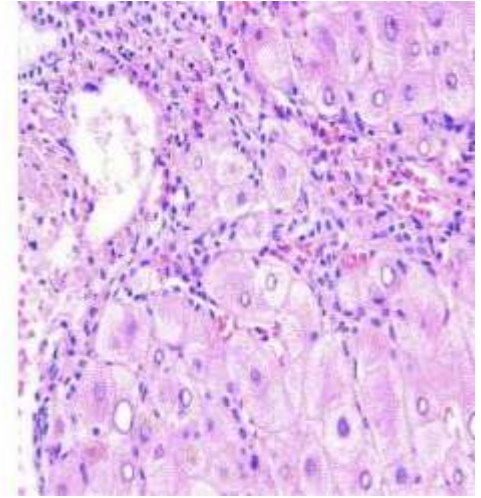
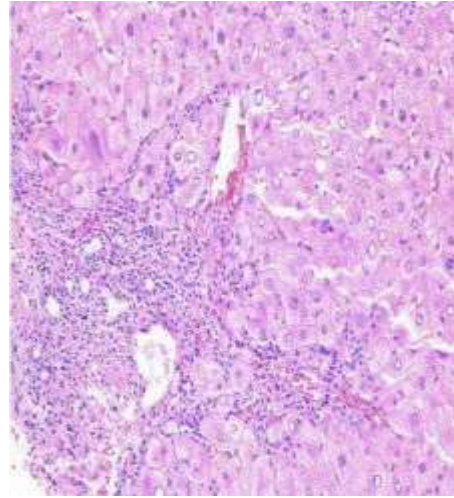
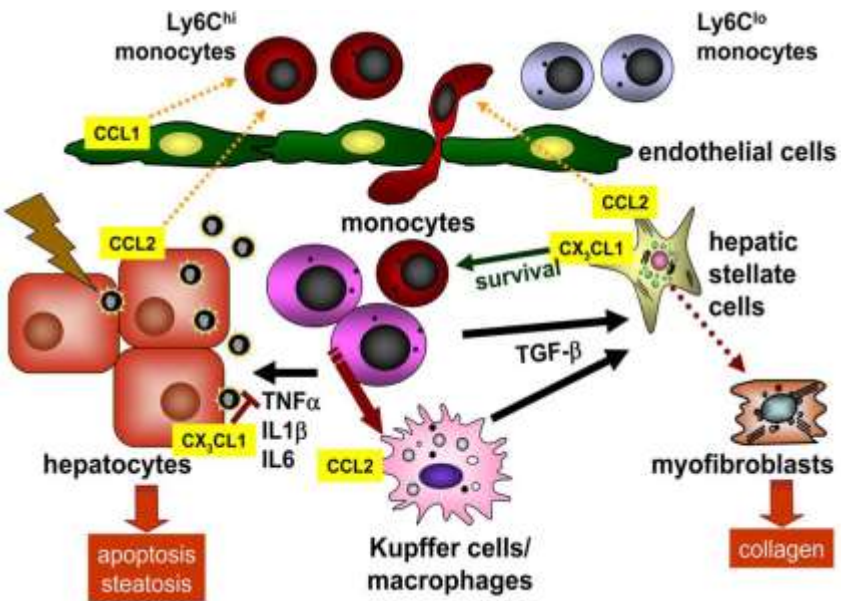
enzymopathie
defektní transportér
cholangiopathie

neznámé geny
pro interakci s léky
nutrienty
imunitními podněty

vývoj cirhotické léze



vývoj cirhotické léze



chronická jaterní onemocnění

věk manifestace (roky)

0 – 1

obraz neonatální cholestázy

biliární atrézie

metabolické vady

deficit ATT

tyrozinémie,

galaktozémie

a další

idiopatická neonatální hepatitida

PFIC 1,2

Alagille sy

cystické dilatace ŽC

cystická fibróza

1 - 10

cystické dilatace ŽČ

AIH

ASC

NAFLD

Wilsonova nemoc

metabol. vady

HBV,HCV

11 - 18

NAFLD

AIH

ASC

PSC

Wilsonova nemoc

cystické dilatace ŽČ

HBV,HCV

metabol.vady

PFIC3

specifika chronické jaterní léze

bezpříznakové období

→ týdny → měsíce

→ roky

X

nespecifické příznaky

únava, nevykonnost, nechutenství,

nadýmání, pobolívání- tlaky v pravém podžebří

pavoučkové nevy

specifika chronické jaterní léze

„PRVNÍ“ příznak

je projevem závažné jaterní léze

! přesto ještě mnohdy nealarmuje !

neprospívání

petechie, sufuze, epistaxe

subikterus ... ikterus

velké břicho

otoky DK, ascites

melena, HEMATEMÉZA

specifika chronické jaterní léze

náhodně x cíleně zjištěné

 AST, ALT



AST,ALT,GMT,ALP

celkový a konjugovaný bilirubin

CK

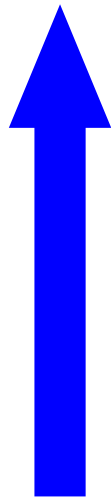
chronická jaterní onemocnění



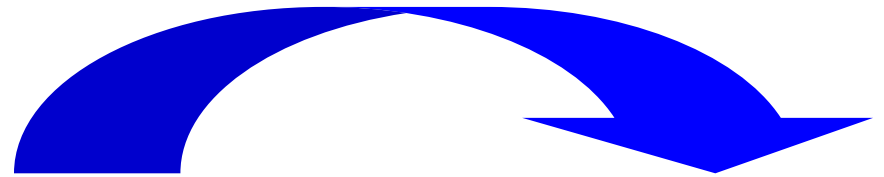
AST, ALT

nemusí znamenat jaterní lézi

+



CK, myoglobin

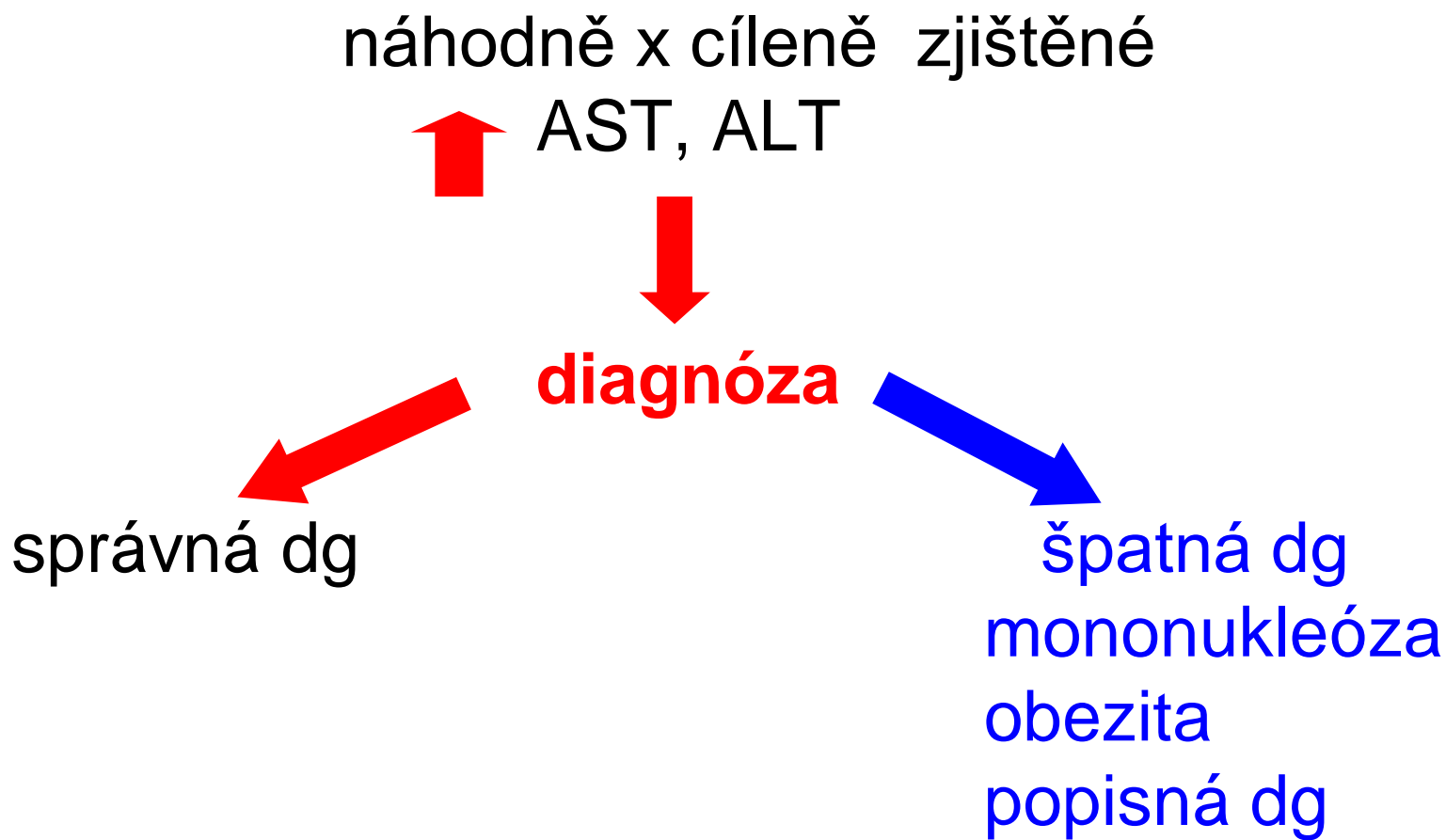


MYOPATIE

vyšetření hepatopatie nejasné etiologie

- FW, CRP
- KO a diff, retikulocyty, Coombsův test
- APTT, Quick, fibrinogen, D dimery + protein C, S, APC resistance, lupus antikoagulans
- výtěr krk, nos, stolice, moč a sed., bakteriurie, stolice na Ok
- ASLO
- EBV, CMV, HSV, Parvoviry B19, HVZ, HHV6, toxoplasmoza, coxackie, adenoviry, enteroviry
- PCR EBV, CMV
- metabol. vady
- serologie hepatitidy A, B, C celá
- biochemie: Na, K, Cl, Ca, P, Cu, Fe, vazebná kapacita, ferritin, transferin, ceruloplasmin, Zn
- bilirubin a konj., ALP, AST, ALT, LD, CK, GMT, CHE
- albumin, bílkovina, cholesterol, triglyceridy, urea, kreatinin, kys. močová
- IgA, G, M, E
- amyláza, lipáza
- alfa 1 antitrypsin, AFP
- homocystein, paraprotein
- FT3, 4, TSH protilátky ke štítné žláze
- amoniak, laktát, glykémie nalačno
- Astrup
- odpady v moči: Cu za 24 hodin (lahev od Dobré vody bez příchuti)
- imunologie: buněčná základní
- HLA B 27, C3, C4, IK
- ANA, dsDNA, ASMA, AMA, LKM, ENA, RF, F actin
- EMA, anti tTG (= tkáňová transglutamináza)
- ASCA, HP, kardiolipin
- celkové žlučové kyseliny – před podáním Ursosalku – Hepatologická laboratoř
Centrální výzkumné laboratoře
ÚKBLD VFN a 1: LF UK, Na Bojišti 3 120 00 Praha 2
- oční: přední segment – zvl. KF prstenec
- sonografie s dopplerem portální oblasti
- (potní test)
- dle výsledků **JATERNÍ BIOPSIE x ERCP x MRCP x MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ**

specifika chronické jaterní léze



nejasné jaterní onemocnění



!

? možnost ?

WILSONOVA
nemoc

Wilsonova nemoc

AR dědičné onemocnění

prevalence 1 : 30 000



Cu je patologicky akumulována

játra, nervový systém

rohovka , ledviny

další tkáně

Wilsonova nemoc

progresivní akumulace Cu



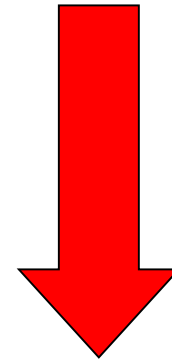
buněčná toxicita



FATÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

Wilsonova nemoc

**včasná
diagnóza + terapie**



plnohodnotný život

gen pro Wilsonovu nemoc

13.chromozóm

> 300 mutací

produkt genu: ATP-aza 7B

lokalizovaná v Golgiho aparátu
HEPATOCYTU

 transportér pro Cu

inkorporace Cu do ceruloplasminu

vazba Cu na metalothioniny

eliminace Cu do žluči



gen pro Wilsonovu nemoc 13.chromozóm

> 300 mutací

u české populace

mutace

frekvence %

H1069Q

57

340delC

3,5

W779X

2,75

R778G

2,0

1340del14

1,25

metabolismus Cu

resorbce **50%** přijatého **Cu**
v horní části **tenkého střeva**

1,5 – 3 mg /den

ALBUMIN - Cu



hepatocyt

CERULOPLASMIN



EXKRECE ŽLUČÍ



CERULOPLASMIN

0,2 – 0,4 g/l



WILSONOVA NEMOC

95% homozygotů

20% heterozygotů WN

malnutrice

exudativní enteropathie

nefrotický syndrom

jaterní selhání

heredit. hypoceruloplasmie

MENKESOVA CHOROBA

NOVOROZENCI



estrogenní terapie

těhotenství

zánět

jaterní léze



fulminantní

steatóza
steatofibróza
chronická aktivní hepatitida
cirhóza

JATERNÍ SELHÁNÍ



chronické

obsah Cu v jaterní tkáni

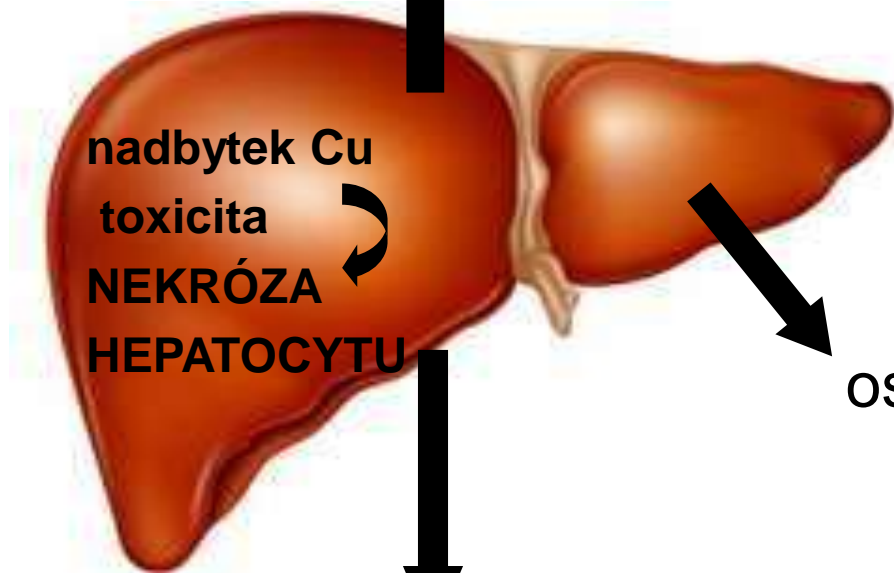
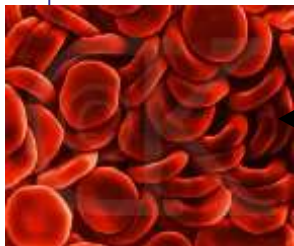
dospělý organismus 100 – 150 mg Cu
v játrech 10% z celkové Cu

(ostatní v ceruloplasminu)

resp. < 40 ug Cu /g sušiny jaterní tkáně

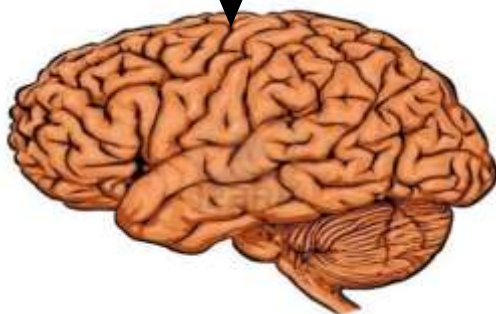
Wilsonova nemoc

> 250 ug Cu /g sušiny jaterní tkáně



nadbytek Cu
toxicita
NEKRÓZA
HEPATOCYTU

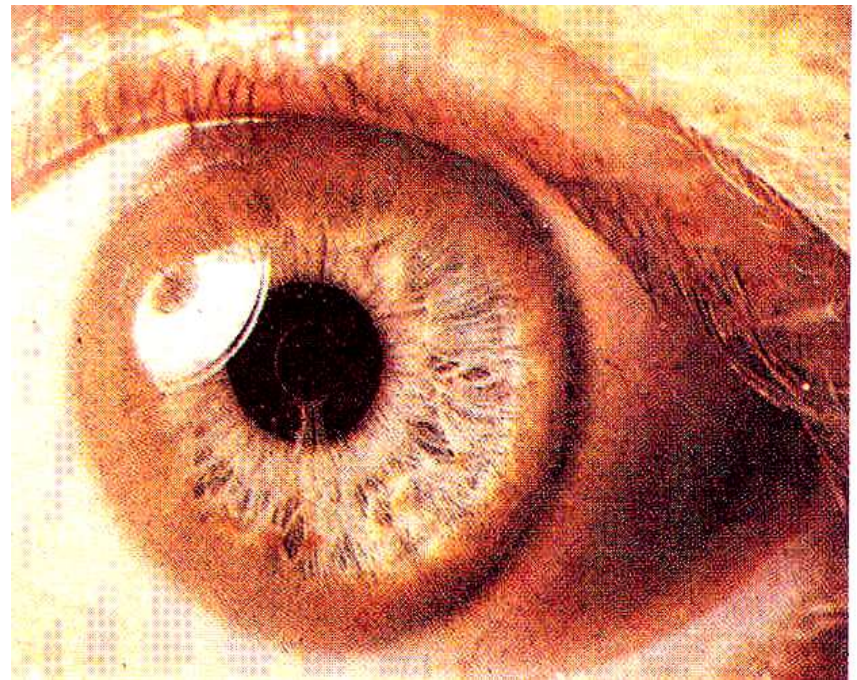
ostatní tkáně



Kayser – Fleischerův prstenec

kruhovitá depozita mědi v rohovce v Descemet. m.

- **Wilsonova nemoc**
v 50% jaterní formy
(vzácně u dětí)
v 100% neurolog. a
psychiatrické formy
- primární biliární cirhóza
- krytogenní cirhóza
- intrahepatální cholestáza



diagnostika

pozitivní rodinná anamnéza zvl. sourozenci

nález v biochemismu – náhodně při infektu

kontakt s virovou hepatitidou

příznaky hepatopatie



biochemismus –

nález dle věku

míry jaterní léze

AST, ALT

mírně zvýšené

GMT, ALP

norma x mírně zvýšené

bilirubin

norma x mírně zvýšený

diagnostika

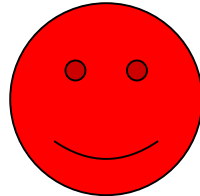
	norma	WILSON
K-F prstenec	není	přítomen není u dětí
ceruloplasmin g/l	> 0,2	< 0,2
odpad Cu v moči/24h umol/l	< 1,25	> 3,0
dtto po penicilaminu	< 25	➤25
Cu v sušině jaterní tkáně ug/g	15 - 50	➤250
<i>sérový Cu umol/l</i>	11– 24	
<i>volná Cu v séru umol/l</i>	< 1,6	> 7

diagnostika

jáaterní biopsie

- Cu v sušině
- histologický morfologický nále

molekul.genet. průkaz **mutací ATP7B genu**

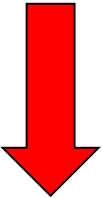




Skórovací schéma WN (≥ 4 body)

Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003, 23, 139 – 142

test	body	test	body
Cu v játrech < 50 ug/g 50 – 250 ug/g > 250 ug/g	-1 1 2	sérový ceruloplasmin normální > 0,2g/l 0,1 -0,2 g/l < 0,1g/l	0 1 2
pozitivita reakce s rhodaninem v jaterní tkáni negativní pozitivní	0 1	KF prstenec přítomen nenalezen	2 0
mutační analýza 2 patogenní mutace 1 patogenní mutace nenalezena mutace	4 1 0	neurologické příznaky výrazné mírné chybí	2 1 0
Cu v moči normální (< 0,9 umol/24 hodin x < 100 ug/24 hodin) 1 – 2 x > horní hranice normy > 2x > horní hranice normy ! ale > 5x > horní hranice normy po penicilaminovém testu	0 1 2 2	hemolytická anemie s negativním Coombsovým testem přítomna chybí	1 0

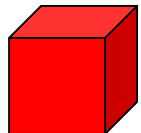
novorozenci

 ceruloplasmin
v seru +  obsah Cu
v játrech


hodnoty u dospělých
cca v 1. roce života

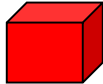
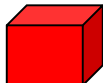
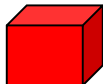


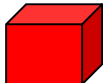
klinické projevy

 **asymptomatická forma** - limitována věkem

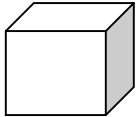
 **symptomatická forma**
- symptomy **játerní**
neurologické
psychiatrické

 **fulminantní forma**

fulminantní jaterní selhání

-  anamnéza: věk - druhá dekáda
chlapci : dívky 1 : 2
-  klinika: ikterus, encefalopathie
+ další symptomy jaterního selhání
+ renální selhání
K- F prstenec v 50%
-  laboratoř: **hemolytická anemie Coombs neg.**
 -  ceruloplasmin, albumin, CHE
 -  ALT, AST, GMT
 - INR, amoniak, volný Hb, Cu v moči**
-  terapie: urgentní Tx jater

terapie



farmakoterapie
chelační činidla

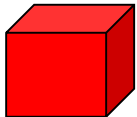
D- penicillamin – *Metalcaptase*

trietien

BAL (British anti Lewisite, dimecaprol)

amoniumtetrathiomolybdat

zinek acetát, zinek sulfát



transplantace jater – chronické jat.selhání
- fulminantní jat.selhání

