

JATERNÍ CIRHÓZA A JEJÍ KOMPLIKACE

prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

ÚVOD

Jaterní cirhóza není onemocnění vzácné a stále ho přibývá. Hrozivý je zejména nárůst výskytu u žen. Je rozšířena na celém světě, geografické rozdíly jsou značné (např. i vliv náboženství). Onemocnění postihuje hlavně dospělé v produktivním věku, proto má velký význam nejen pro jedince, ale i pro celou společnost, neboť je velkou ekonomickou zátěží. Cirhotici umírají v průměru o 10 let, dříve než je celkový průměrný věk, ženy často ještě mnohem častěji. Úmrtnost je nejvyšší ve Francii (35 na 100 000, u nás 15 na 100 000 obyvatel).

DEFINICE

Jaterní cirhóza je difuzní chronické (obvykle progredující) onemocnění, u něhož dochází k úplné dezorganizaci lobulární a vaskulární architektury jater.

ETIOLOGIE

virové hepatitidy (B, B+D, C)

alkohol

metabolické poruchy

- hlavně Wilsonova choroba
- hemochromatóza
- porfyrie

cholestáza

vzniká biliární forma cirhózy

kardiální

hlavně u konstriktivní perikarditidy nebo při chronickém selhávání srdce

léky

pozor na podávání vysokých dávek vitamínu A

autoimunní formy (juvenilní cirhóza, hypergamaglobulinemická cirhóza)

poruchy výživy

- malnutrice (střevní by-pass)
- chronické nespecifické záněty střevní

často se kombinuje několik faktorů (typicky alkoholismus a poruchy výživy)

PATOGENEZE

nekrózy hepatocytů (hlavně typu piecemeal nebo bridging)

nodulární přestavba zbývajících ostrůvků hepatocytů v uzly

fibrotizace jako náhrada nekróz i vystupňování novotvorby vaziva

přestavba cévního aparátu v játrech

MORFOLOGICKÁ KLASIFIKACE CIRHÓZY (NEMÁ VĚTŠÍ VÝZNAM)

- mikronodulární (uniformní uzly do velikosti 3 mm)
- makronodulární (uzly velké, postnekrotické, nebo pozdní stadium mikronodulární)
- smíšený typ

HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE

- stanoví pokročilost změn (staging) – časná až pozdní stadia, hlavně podle změn fibrotických
- umožní odhad progresu onemocnění (grading) podle změn nekrotických, zánětlivé infiltrace, tvorby sept

SUBJEKTIVNÍ OBTÍŽE

žádné	zcela latentní průběh
necharakteristické	únava, malátnost, nevykonnost (roste během dne), poruchy nálady, spánku (hlavně inverze spánku)
dyspepsie	pocity plnosti, tlaku v břiše, flatulence, poruchy chuti k jídlu, nauzea, zvracení (alkoholiků), hubnutí, stolice střídavé frekvence a konzistence

tachykardie, pokles TK, sklon k závratím

poruchy potence, libida, menstruačního cyklu u žen

projevy kožní	svědění, ikterus, projevy zvýšené krvácivosti, hyperpigmentace, snadná zranitelnost kůže
bolesti kloubní	hlavně malých kloubů, stěhovavé, ve vlnách
„velké příznaky“	• rostoucí retence tekutin (ascites, otoky) • stupňující se příznaky encefalopatie • stupňující se ikterus • krvácení z jícnových varixů

OBJEKTIVNÍ NÁLEZ

stav výživy	pokles, hlavně vyhubnutí končetin
neuropsychické změny	od lehkých změn nálad, poruch spánku až po dezorientaci a kóma
hlava	• xantelazmata očních víček, ikterus sklér • foetor ex ore („myší zápach“, jako z čerstvě rozříznutých jater)
kůže	ikterus, stopy po škrábání, pavoučkové névy, lakované rty a jazyk, „bílé“ nehty
hrudník	• ztráta ochlupení u mužů (Chvostkův habitus) • gynekomastie u mužů (bolestivé, obvykle souměrné zvětšení) • vysoký stav u ascitu – dušnost
břicho	• obvykle vzedmuté plynatosti a ascitem • kolaterální oběh ve stěně (spíše po stranách břicha) • ascites (průkaz fyzikální až při množství nad 2 l) • hepatomegalie – někdy větší levý lalok, okraj tuhý, ostrý • atrofie jater vzácná • splenomegalie – roste s portální hypertenzí • tvoření se kýl
končetiny	• flapping tremor (třepotavý třes v zápěstí) • zejména na dolních končetinách projevy hemoragické diatézy (petechie) • otoky, zpočátku perimaleolární, k večeru • Dupuytrenova kontraktura častější • vzácně cyanóza, paličkové prsty

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ		
FW	nejčastěji středně zvýšená	
krevní obraz	<i>hypersplenismus</i> : trombocytopenie, leukopenie, anémie	
	<i>anémie</i> : – hypochromní – po krvácení (hlavně z varixů) – makrocytární – u alkoholiků (nedostatek vitamínu B ₁₂ i kys. listové)	
	<i>leukocytóza</i> : – ve stadiu jaterního selhání	– při zánětlivé komplikaci
moč	• pozitivní urobilinogen a urobilin • u ikterů i bilirubin	• častěji známky infekce močových cest
aminotransferázy	vyšší aspartátaminotransferáza (AST) než alaninaminotransferáza (ALT) (často změny nevelké)	
alkalická fosfatáza (ALP) a gama-glutamyltranspeptidáza (GGT)	• zvýšení u biliárních cirhóz a alkoholiků • u ložiskových procesů jater	
bilirubin	• zvýšení u progresu onemocnění (vyloučit obstrukci žlučových cest)	
albumin	postupné snižování	
gamaglobuliny	postupný vzestup, nápadný u autoimunních forem	
IgG	obvykle vzestup	
IgA	vzestup hlavně u alkoholiků	
IgM	vzestup u primární biliární cirhózy	
někdy polyklonální gamapatie		
Quickův test	prodloužen	
antigeny virových hepatitid a jejich protilátky – dle etiologie		
autoprotiátky	u podezření na autoimunní formy	
antimitochondriální látky (AMA)	zvýšení u primární biliární cirhózy	
SPECIFICKÁ VYŠETŘENÍ		
alfa-1-fetoprotein	<i>vzestup</i> : – u hepatocelulárního karcinomu (výrazný)	– u regenerace jater (mírný)
ferritin v séru	vzestup u hemochromatózy či hemosiderózy	
ceruloplazmin	snížen u Wilsonovy choroby	
porfyriny v moči	vzestup u jaterních porfyrií	

POMOCNÁ VYŠETŘENÍ	
ultrasonografie (USG)	opakovaně – nejméně 2 x ročně <i>zachytí:</i> – změny ložiskové (karcinom v cirhóze) – známky portální hypertenze, ascites (200 ml)
počítačová tomografie	hlavně při podezření na karcinom v cirhóze
arteriografie	před chirurgickým zákrokem, transplantací
endoskopie	• jícnu – přítomnost varixů • žaludku a duodena – portální gastropatie, vřed
jaterní biopsie	• hlavně cíleně pod kontrolou USG či rtg u ložisek • při laparoskopii či břišní operaci • transjugulárně při poruchách hemostázy, ascitu, obezitě
magnetická rezonance (MR)	zachytí navíc změny cévní a změny okolních struktur
scintigrafie	jen při podezření na ložiskový proces – hlavě metastatický
DIAGNÓZA	
20 % zcela unikne	objeví se až při sekci
20 % je objeveno náhodně	• preventivní prohlídky • operace v dutině břišní (cholecystektomie)
60% vyhledá lékaře	
DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA	
kompensovaná forma	• chronická aktivní hepatitida • onemocnění jícnu, žaludku, duodena, pankreatu, žlučníku • funkční dyspepsie
dekompensované období	• hlavně tumory peritonea • peritonitidy
PRŮBĚH JATERNÍ CIRHÓZY	
asymptomatický	
kompensovaný	• netypické obtíže • hepatomegalie – pomalý nárůst • splenomegalie – postupný nárůst • ojedinělé příznaky kožní (pavoučkové névy) • bez komplikací
zhoršení stavu po zátěži (infekce, fyzická zátěž, náraz alkoholu)	ikterus, projevy krvácivosti, retence tekutin, může se zcela upravit, nebo pokračovat do dekompenzovaného období
dekompensované období	• metabolicky (ikterus, pokles albuminu, protrombinu) • vaskulárně (s rostoucí portální hypertenzí a jejími důsledky)

PROGNÓZA

záleží na

- pokročilosti jaterních změn
- na etiologii
- na spolupráci nemocného
- na odpovědi na léčbu
- na objevení se komplikací

K odhadu se často používá klasifikace podle Childa a Pugh:

Childova-Pughova klasifikace jaterní cirhózy

počet bodů	1	2	3
stav výživy	výborný	dobrý	špatný
encefalopatie	0	minimální	střední
ascites	0	mírný	větší, ale zvládnutelný
otoky	0	+ -	+
bilirubin v séru (μmol/l)	pod 40	40–50	nad 50
albumin v séru (g/l)	nad 35	30–35	pod 30
Quickův test (INR)	1,17	1,17–1,36	nad 1,36
hodnocení	A – 5–6 bodů; B – 7–9 bodů; C – 10–15 bodů		

Ke sledovaným kritériím se doporučuje zařadit ještě kreatinin a močovinu v séru k odhalení hrozících změn renálních.

KOMPLIKACE

Rozvíjejí se postupně a s pokračujícími změnami jater, ale mohou být i prvním příznakem. Mnohé jsou závažnější, než samotné změny jaterní. Uvedeme jen krátký přehled:

Mimojaterní

portální hypertenze

- jaterní cirhóza je příčinou 90 % případů
- důsledky: vznik kolaterálního oběhu – riziko krvácení z gastroezofageálních varixů
- splenomegalie – hypersplenismus
- (spoluúčast na vzniku ascitu a encefalopatie)

ascites

encefalopatie

(všechny neuropsychické změny)

infekční komplikace

- dýchacího ústrojí
- močových cest
- spontánní bakteriální peritonitida
- septikémie
- tuberkulóza plic, peritonea
- mykózy

onemocnění zažívacího traktu

- peptický vřed (zvýšená citlivost na kyselinu acetylsalicylovou)
- zvýšení gastroezofageálního refluxu (ascites)
- chronická gastritida, pankreatitida
- sklon k průjmu
- snadné tvoření kýl

onemocnění biliárního traktu	častější: – cholelitiáza (pigmentová) – cholecystitida (chronická)	
projevy poruchy hemostázy	krvácení do kůže, ze sliznic, gynekologické	
kostní osteopenie	• hlavně u forem s cholestázou	• častější fraktury (i obratlů)
poruchy metabolismu sacharidů	porucha glukózové tolerance, inzulinové rezistence, častější diabetes mellitus	
endokrinní poruchy	• hypogonadismus • hyperaldosteronismus	• poruchy menstruačního cyklu
Jaterní		
jaterní selhání	selhání většiny funkcí jater, hlavně syntetických a biotransformačních	
hepatorenální syndrom	přidružení selhání ledvin	
hepatocelulární karcinom v cirhóze		
TERAPIE		
I. KOMPENZOVANÉ OBDOBÍ		
1. získat důvěru nemocného	• jeho aktivní přístup ke spolupráci • vysvětlit, že jde o opatření chronická, často doživotní, ale že mohou být rozumná a nemusí výrazně ovlivňovat kvalitu života nemocného	
2. sport rekreačně, ne do únavy; vědomě vkládat odpočinek		
3. dieta	• dostatek energetických zdrojů – 8–12 MJ (2 000–3 000 kcal/den) • dle individuální snášenlivosti • volit vhodné technologie: vaření, dušení, úprava na grilu, teflonu složení: – bílkoviny 15 % (1,2 g/kg den), dostatek mléčných – sacharidy 55–60 % – tuky 25–30 % – ovoce a zeleniny co nejvíce, čerstvé	
4. alkohol	• absolutně zakázán u alkoholiků • u ostatních možno 20 g alkoholu denně	
5. vitamíny – nedostatek (hlavně u alkoholiků)	• skupina B, C, u cholestáz A, D, E, K, u poruch hemostázy K vitamin parenterálně, podávat spíše malé dávky, provlekle	
6. hepatoprotektiva	• zasahují hlavně do metabolismu hepatocytů a membrán • podáváme hlavně v době zvýšené zátěže (interkurentní infekce, podávání dalších léků) • často je střídáme po několika týdnech • preparáty hlavně: – esenciální fosfolipidy (Essentiale forte N – 3 měsíce 3×2, pak 3×1) – silymarin v dávce 420 mg/den na začátku, pak 210 mg/den (Flavobion, Legalon, Simepar)	

7. žlučové kyseliny	• hlavně u cholestatických forem • mění vlastnosti žluče (je tekutější), chrání membrány • jen kyselinu ursodeoxycholovou (Ursosan, Ursofalk) v dávce 8–10 mg/den, v rozložení 1-0-2 cps
8. metabolity methioninu	• dodávají metylové skupiny pro metabolické pochody • hlavně u cholestatických forem • (Transmetyl 1 200 mg/den po několik měsíců)
9. léky mající snižovat fibrotizaci v játrech	• kolchicin (5 × týdně 1 mg/den) • D-penicillamin 600–1 500 mg/den (vždy s pyridoxinem) – pozor na časté nežádoucí účinky! • chlorochin (Delagil) 250 mg/den (kontroly oční)
10. anabolika	Superanabolon 1–2 × 1 amp. i. m. týdně
11. symptomatická léčba – dyspepsie	pankreatické extrakty, léky upravující motilitu trávicího traktu

Léčba dle etiologie

Lépe svěřit do péče odbornému pracovišti.

autoimunní formy	kortikoidy, imunosupresiva
virové formy	• interferony (dnes hlavně pegylované formy) • lamivudin u hepatitidy B, ribavirin u hepatitidy C
Wilsonova choroba	D-penicillamin s pyridoxinem
hemochromatóza	odběry krevní (500 ml týdně)
porfyrie	antimalarika (Delagil, 2 × týdně 125 mg = 1/2 tbl. !)
biliární	hlavně kyselina ursodeoxycholová

Lázeňská péče: jen u nemocných s nepokročilou jaterní cirhózou, bez známek dekompenzace nebo zvýšené biochemické aktivity.

II. DEKOMPENZOVANÉ OBDOBÍ

1. přísně individuální postup
2. hlavní se stává léčba symptomatická, která má zvládnout nejdůležitější komplikace
3. pečlivě nemocného sledovat – včasná hospitalizace hlavně při hrozící jaterní nedostatečnosti, krvácení do zažívacího traktu
4. zvážit vhodnost jaterní transplantace

PRACOVNÍ SCHOPNOST

1. kompenzované období	schopen lehčí práce v příznivém prostředí (ne tam, kde jsou hepatotoxické látky, snadný přístup k alkoholu)
2. dekompenzované období	obvykle trvale práce neschopen

PREVENCE**boj proti hepatotropním virům**

hygiena, očkování proti HBV

protialkoholní opatření**léčit včas jaterní onemocnění**

stabilizovat je např. ve stadiu chronické hepatitidy

HLAVNÍ PŘÍČINY SMRTI

krvácení do zažívacího traktu (z gastroezofageálních varixů)

hepatocelulární karcinom v cirhóze

jaterní insuficience (často jako důsledek komplikace)

PRŮBĚŽNÉ SLEDOVÁNÍ NEMOCNÉHO**Sledovat při každém vyšetření****objektivně**

stav výživy – hlavně úbytek svalové hmoty končetin

ikterus

známky encefalopatie

ascites

laboratorně

hladinu sérového bilirubinu

prodlužování Quickova testu

pokles albuminu v séru

hyponatrémii

vzestup gamaglobulinu

Literatura

1. Brodanová M. Hepatology v praxi. Galén Praha 1997: 380.
2. Brodanová M, Vaňásek T. Jaterní cirhóza. Postgrad med 2001; 8: 901–908.
3. Brodanová M. Jaterní cirhóza. Lékařské listy 2002; 51–52: 19–23.
4. Diagnosis and management of liver disease. Ed. Kirsch R, Robson S, Trey CH. Capman and Hall Medical. London 1995: 327.
5. Diseases of the liver, 8th edition. Ed. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Lippencott-Raven Philadelphia 1999: 1502.
6. Hepatology. A textbook of liver diseases. Ed Zakim D, Boyer TD. WB Saunders Philadelphia 1996: 1632.
7. Galambos JT. Cirrhosis. Volume XVII in the series: Major problem in internal medicine. WB Saunders Comp Philadelphia London Toronto 1979: 376.
8. Kuntz E. Diagnostik der Leberkrankheiten. Deutsche Artzte Verlag Koln 1980: 128.
9. Oxford textbook of clinical hepatology. Vol 1+2. Ed McIntyre N, Benhamou JP, Bircher, j Rizzetto M, Rodes J. Oxford University Press 1991: 1550.