

Od úrazu k cirhóze pečene

MUDr. Tibor Silný¹, MUDr. Iveta Čierna, PhD.¹, MUDr. Jaroslav Bibza, PhD.²

¹2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Klinika detskej chirurgie LF UK a DFNSP, Bratislava

Naša kazuistika poukazuje na „tichý“ priebeh autoimunitnej hepatitídy s odhalením ochorenia v cirhotickom štádiu. Zvýšené krvácanie pri náhodnom úraze bolo prvým príznakom. Úvodné laboratórne nálezy koagulopatie a hepatopatie nás nasmerovali v ďalšej diagnostike. Imunosupresívnou liečbou sme dosiahli klinickú i laboratórnu remisiu.

Kľúčové slová: autoimunitná hepatitída, cirhóza pečene, koagulopatia.

From injury to hepatic cirrhosis

We introduce a case of „silent“ autoimmune hepatitis revealed in the cirrhotic stage. At the beginning was an accidental injury with prolonged bleeding. Laboratory signs of coagulopathy and hepatopathy were indicators for estimating of the true diagnosis. We were successful with immunosuppressive treatment.

Key words: autoimmune hepatitis, cirrhosis of the liver, coagulopathy.

Úvod

Autoimunitná hepatitída (AIH) je chronické zápalové postihnutie pečene nejasnej etiológie, histologicky s dominantnou periportálnou infiltráciou a fibrotickou prestavbou, laboratórne so zvýšenými imunoglobulínmi a pozitívnymi autoprotilátkami. Neexistuje špecifický klinický ani laboratórny príznak, treba vylúčiť iné príčiny hepatopatie (12).

Výskyt autoimunitných ochorení má za posledné desaťročia stúpajúcu tendenciu, z nich AIH patrí skôr k zriedkavým, s vyšším výskytom v USA a Európe. Incidencia sa udáva 0,2 – 1,2 : 100 000, prevalencia 5 – 17 : 100 000. Nie je vylúčené, že uvedené čísla predstavujú iba vrchol ľadovca. AIH sa vyskytuje u oboch pohlaví so 75 % prevahou žien. Postihuje všetky vekové skupiny, ale s vrcholmi medzi 10. – 30. a 50. – 65. rokom života (5, 14).

Etiopatogenéza AIH nie je presne známa, predpokladá sa vplyv exogénnych faktorov (vírusy, lieky, potraviny apod.) u geneticky predisponovaných jedincov na spustenie imunitných mechanizmov. Z vírusov sa často obviňuje Epstein-Barrovej vírus, cytomegalovírus, morbily, vírusy hepatitíd. V prípade hepatitídy C sa potvrdila molekulová podobnosť vírusu s cytochrómom P-450 2D6, ktorý je cieľovým terčom tzv. LKM 1 autoprotilátok (5).

Kazuistika

12-ročná pacientka, doteraz zdravá, utrpela ľahký úraz III. prsta ľavej ruky. Rana sa po úraze nehojila a výrazne krvácala. Hemokoagulačné vyšetrenie poukázalo na patologické hodnoty protrombínového času, zvýšené boli pečeneové transaminázy. Na základe uvedených laboratórnych vyšetrení bolo vyslovené podozrenie na ochorenie pečene, pacientka bola odoslaná za účelom diferenciálno-diagnostického doriešenia na našu kliniku.

Perinatálne obdobie bolo bez komplikácií, z anamnézy sme nezistili zvýšenú chorobnosť, bola v dispenzarizácii alergologickej ambulancie pre polinózu. Pri prijatí neudávala žiadne ťažkosti, ale na ciele otázky pripúšťala zvýšenú únavnosť a nechutenstvo v posledných týždňoch, čomu však nevenovala pozornosť. V úvode hospitalizácie v rámci fyzikálneho vyšetrenia bol zistený subikterus kože a sklér, palmárny erytém na dlaniach a výrazná hepatomegália + 4 cm, pečeň presahovala stredovú čiaru až pod ľavý rebrový oblúk.

V laboratórnych parametroch bola prítomná anémia (Hb 95 g/l), hraničná leukopénia (3,9) s normálnym diferenciálnym leukogramom. Zaznamenali sme predĺžený Quickov čas (62 %, INR: 1,33), zvýšené koncentrácie bilirubínu (cBi 60,7, pBi 51,2 umol/l) a elevované hepatálne testy (AST 13,68, ALT 5,0 ukat/l) s nízkou cholinesterázou (35 ukat/l).

Pozoruhodné boli zvýšené koncentrácie bielkovín v sére (121,8 g/l), výrazná hypergammaglobulinémia (IgG 68,38, IgM 2,78, IgA 8,09 g/l) a elevované cirkulujúce imunokomplexy (227 j).

Výsledky svedčili o autoimunitnej etiológii hepatopatie, čo potvrdil aj výsledok pozitívnych antinukleárných protilátok a protilátok proti hladkému svalu (ANA++++, a-SMA +++). Sérologické vyšetrenia na hepatotropné infekčné patogény (a-HAV, HBsAg, a-HCV) boli negatívne. Sonograficky bola potvrdená hepatosplenomegália s obrazom periportálnej fibrózy a rozšírením v. portae. Na základe klinického obrazu, priebehu ochorenia a výsledkov laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení sme u pacientky predpokladali už cirhotickú prestavbu pečene, a preto sme indikovali laparoskopickú biopsiu pečene. Makroskopicky sa pri laparoskopii zistila mnohousťová cirhotická prestavba pečene (obrázok 1). Bioptické vzorky pečene stanovili

Pediatr. prax, 2011, 12 (1): 31–32

diagnózu chronickej hepatitídy s ťažkým stupňom zápalovej aktivity v štádiu cirhózy, stupeň 6. Endoskopické vyšetrenie potvrdilo prítomnosť portálnej hypertenzie, pažerákové varixy a kongesciu sliznice žalúdka.

Stav sme hodnotili ako novodiagnostikovanú autoimunitnú hepatitídu typ 1 zachytenú v štádiu cirhózy. Po nasadení imunosupresívnej liečby prednizónom (1,5 mg/kg/deň) a azatioprínom (1,5 mg/kg/deň) nastala rýchla úprava klinických príznakov aj laboratórnych výsledkov. Pacientka preventívne podstúpila opakované sklerotizácie pažerákových varixov. Zostáva na udržiavacej imunosupresívnej liečbe a v sledovaní detského gastroenterológa. Prognóza pri cirhotickom štádiu zostáva neistá.

Diskusia

Autoimunitná hepatitída je „zákerne“ ochorenie, ktoré sa začína ticho a plazivo bez varovných klinických príznakov. Často sa zistí náhodné zvýšenie transamináz pri preventívnej prehliadke alebo v rámci iných vyšetrení. Ak sa včas zachytí, dá sa dobre liečiť a držať pod kontrolou pomocou imunosupresívnej liečby, aby neprogredovalo poškodenie pečene. V našom prípade však

Obrázok 1. Laparoskopický obraz cirhózy pečene 12-ročnej pacientky s AIH typ 1



až úraz a výrazné neadekvátne krvácanie viedlo k vyšetreniu laboratórnych parametrov a k zisteniu diagnózy autoimunitnej hepatitídy, bohužiaľ už neskoro, v štádiu cirhotickej prestavby s portálnou hypertenziou. Nezistili sme ako dlho prebiehal proces autoimunitného ochorenia, nakoľko pacientka nemala pred úrazom vyšetrené hepatálne testy.

AIH môžeme rozdeliť podľa imunoserologických markerov, genetickej predispozície, klinického obrazu a liečebnej stratégie nasledovne (2, 3, 9):

- **AIH typ 1** – tvorí až 80 % všetkých AIH, charakteristický je výskyt ANA (antineutrofilných protilátok), SMA protilátok (proti látky proti hladkému svalu). Typická je asociácia HLA A1, B8, DR3 či deficit C4 zložky komplementu. Asociácia DR4 sa spája s vyšším výskytom pridružených autoimunitných ochorení. AIH typ 1 má väčšinou pozvoľný priebeh a často sa klinicky odhalí až v štádiu cirhózy, tak ako to bolo u našej pacientky.
- **AIH typ 2** – je typická pre detský vek, často začína už pred 10. rokom života. U dospelých predstavuje len cca 5 % všetkých AIH. Zisťujeme prítomnosť LKM protilátok (proti pečeňovým a obličkovým mikrozómom). LKM sa vyskytujú aj pri hepatitíde C, ktorá súčasne môže spúšťať autoimunitné pochody. Pre stratégiu liečby je preto dôležité v úvode vylúčiť vírusovú hepatitídu C. Pri AIH type 2 je ešte silnejšia väzba na ženské pohlavie, častejšie sú extrahepatálne autoimunitné ochorenia. Klinicky sa správa agresívnejšie, častejšie je obraz akútnej hepatitídy s možným vyústením až do fulminantnej hepatitídy. Ochorenie horšie odpovedá na imunosupresívnu liečbu s častejšími relapsami, má vyššiu tendenciu progredovať do cirhózy.
- **AIH typ 3** – mnohí autori tento typ zaraďujú pod AIH typ 1, ale typické sú protilátky SLA (proti látky proti solubilnému pečeňovému antigénu) a LP (pečeň pankreas protilátky). Genetická asociácia pri AIH 3 nie je známa.

V literatúre sa stretávame aj s **variantnými formami** AIH, kedy sa vyskytuje zmiešaný pro-

fil protilátok, čomu často zodpovedá aj netypický klinický a laboratórny obraz ochorenia (5). Diferenciálno-diagnosticky treba pamätať na tzv. prekryvné (overlap) syndrómy. AIH sa často kombinuje s primárnou biliárnou cirhózou (PBC) alebo sklerotizujúcou cholangitídou (PSC) (4). MRCP vyšetrenie u našej pacientky vylúčilo PSC.

Klinický obraz AIH býva variabilný, často s plazivým priebehom. Asi 20 – 30 % ochorení začína pod obrazom akútnej hepatitídy (najmä AIH typ 2), čo môže vyústiť až do fulminantného zlyhania pečene. Príznaky autimunitnej hepatitídy sú nešpecifické – únava, nechutenstvo, brušný diskomfort, poruchy menštruačného cyklu, artralgia, ikterus či úbytok na hmotnosti. Fyzikálnym vyšetrením zisťujeme ikterus, hepatosplenomegáliu, pavúčikové névy, ascites (3, 12). Varovným signálom môže byť kožné a slizničné krvácanie či ťažšie zvládnuteľné krvácanie pri poraneniach. Okrem postihnutia pečeňového parenchýmu sa pri AIH vyskytujú aj systémové príznaky. K pridruženým autoimunitným ochoreniam patria nešpecifické črevné zápaly, celiakia, tyreopatie, diabetes mellitus, hemolytická anémia, trombocytopenická purpura, artritídy či vitiligo alebo alopecia (2, 14).

Kauzálna liečba AIH nie je známa, základom je nešpecifická imunosupresívna liečba. V liečbe sa používajú kortikosteroidy (Prednison) a imunosupresíva (Azathioprin). Menej skúseností v liečbe detskej AIH je s cyklosporínom, takrolimom či mykofenolátom. U pacientov refraktérnych na liečbu alebo v štádiu cirhózy môže byť úspešná transplantácia pečene (12). Základnou stratégiou liečby je dosiahnuť remisiu, ďalej zabrániť relapsu ochorenia a pritom minimalizovať nežiaduce účinky liečby. Neexistujú pritom štandardné odporúčania na dĺžku trvania liečby, pri predčasnom ukončení liečby sa zvyšuje riziko relapsu ako aj progresie ochorenia do cirhózy.

Záver

Autoimunitná hepatitída je chronické zápalové ochorenie pečene, ktoré, ak je včas zachytené a adekvátne liečené, môže mať dobrú prog-

nózu. K včasnému odhaleniu by mohli prispieť aj preventívne prehliadky v pediatrických ambulanciách, kde sa v rámci vyšetrenia laboratórnych parametrov zachytia zvýšené transaminázy a pri fyzikálnom vyšetrení odhalí hepatomegália (7).

Prognóza neliečenej aktívnej AIH je zlá, viac ako 60 % neliečených pacientov zomiera do 5 rokov. Naopak, liečbou navodená remisia AIH znižuje riziko prechodu ochorenia do cirhózy na menej ako 12 %. Na druhej strane, až 80 % pacientov vyžaduje dlhodobú, často celoživotnú imunosupresívnu liečbu (6).

Literatúra

1. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. Review. Gut 2001; 49: 589–594.
2. Buc M. Autoimunitné choroby pečene. Gastroenterológia pre prax 2004; 3: 39–44.
3. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis – approach to diagnosis. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 234–240.
4. Deděk P. Autoimunitní onemocnění jater v dětském věku – část I. Čes.-slov. Pediatr 2010; 65: 694–705.
5. Gurtler L. Autoimunitné hepatitídy. Gastroenterológia pre prax 2009; 8: 123–128.
6. Hejda V. Dlhodobé výsledky liečby AIH – rizikové faktory relapsu ochorenia. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2009; 63: 148–149.
7. Horák J. Autoimunitní hepatitída. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright 2002, ČLS JEP. Dostupné na [www: <http://www.cls.cz>](http://www.cls.cz).
8. Irving KS, Sen D, Tahir H. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with SLE-a retrospective review of cases. Oxford Journals Rheumatology 2007; 46: 1171–1173.
9. Skladaný L. Autoimunitná hepatitída. Interná medicína 2002; 2: 427–432.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. What is different from adult AIH. Seminars in liver disease 2009; 29: 297–306.
11. Muratori P, Granito A. The serological profile of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1420–1425.
12. Tenfel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2009; 15: 1035–1041.
13. Vergani D, Bogdanos D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterology 2008; 21: 3374–87.
14. Wolf DC. Autoimmune hepatitis. eMedicine. Expert Rev Gastroenterol 2009; 3: 269–291.

MUDr. Tibor Silný

2. detská klinika LF UK a DFNsP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
T.Silny@seznam.cz

Tlačová správa

Nový interaktívny sprievodca slovenskými pôrodnicami

V súčasnosti je na Slovensku 55 pôrodnických a novorodeneckých oddelení. Internetový magazín www.rodinka.sk pripravil v spolupráci s Health Policy Institute projekt interaktívnej stránky www.sprievodcaporodnicami.sk, ktorá je v prevádzke od 10. 2. 2011 a ktorá mapuje ponuku slovenských pôrodníc, kvalitu nimi poskytovaných služieb a spokojnosť klientov.

Súčasnouťou tohto portálu je **dotazníkový prieskum**, ktorého cieľom bolo získať čo najaktuálnejšie informácie o súčasnej ponuke služieb ponúkaných jednotlivými zdravotníckymi zariadeniami. Základný prieskum

prebiehal od septembra 2010. Vyplnenie dotazníka bolo pre oddelenia dobrovoľné a k februáru 2011 odpovedalo 46 z 55 pôrodníc. Výsledkom je súhrn informácií, ktoré vypovedajú o súčasnom stave pôrodníc na Slovensku. Cieľom je obsiahnuť všetky pôrodnice na Slovensku.

Na portáli má každé gynekologicko-pôrodnické oddelenie vypracovaný profil na základe nimi poskytnutých údajov, ktorý majú možnosť pôrodnice pravidelne aktualizovať, aby informácie boli vždy aktuálne. Služby pôrodníc môžu na portáli nezávisle hodnotiť aj mamičky.