

Choroby wątroby u dzieci

Katarzyna Karolewska-Bochenek

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci

WUM

Choroby wątroby

- najczęstsze objawy:

- ▶ nieprawidłowe enzymy wątrobowe
- ▶ Żółtaczka
- ▶ zapalenie wątroby
- ▶ cholestaza
- ▶ ONW
- ▶ PNW

Podwyższone enzymy wątrobowe



EUS – endosonografia
MRCP – cholangiografia rezonansu magnetycznego
ERCP – cholangiopankreatografia wsteczna
PTC – przezskórna cholangiografia przezwątrobowa

Ostra niewydolność wątroby- u dzieci

1. żółtaczka

2. zaburzenia krzepnięcia

↑ INR, ↑ czas prot, ↓ poz V, VII

3. wyklucz inne przyczyny krzepnięcia

4. podaj wit K parenteralnie **5-10 mg**

Zapalenie wątroby- zakażenia

- ▶ **wirusy hepatotropowe:** HAV, HBV, HCV, HBV i superinfekcja cz. delta , HEV
- ▶ **wirusy niehepatotropowe:** CMV, HSV, EBV, VZV, adeno, ECHO, Coxsackie, parwowirus b 19, HIV i inne
- ▶ **bakteryjne i pasożytnicze:** posocznice, zum, listerioza, toxoplazmoza, TBC

Zapalenie wątroby- zatrucia (toksyny, leki)

Leki: acetaminofen, leki p-gruźlicze: isoniazyd, ryfampicyn, NLPZ, halotan, 3 cykliczne antydepresanty , metyldopa, fenytoina, tetracykliny, antybiotyki

Toksyny: amanityna (muchomor srom.), CCl_4 związki fosforowe, herbicydy, insektycydy,

Zapalenie wątroby- przyczyny metaboliczne

Okres niemowlęcy:

hemochromatoza noworodkowa,

galaktozemia, tyrozynergia,

mukowiscydoza

cytopatie mitochondrialne,

rodzinny zespół hemofagocytarny

Zapalenie wątroby- przyczyny metaboliczne

Dzieci starsze:

- ▶ tyrozynergia,
- ▶ autoimmunologiczne z. wątroby – AIH
- ▶ choroba Wilsona
- ▶ niedobór α 1 antytrypsyny - ATD
- ▶ stłuszczenie wątroby-NAFLD

Niedobór α -1-AT

- ▶ najczęstsza metaboliczna przyczyna uszkodzenia wątroby:

1 : 600 - 1 : 2 000 żywo urodzonych

- ▶ AR – mutacja genu Pi na chr. 14q31-32.2

- ▶ schorzenia wątroby mutacje związane z

allelelem Z, M_{malton}, M_{duarte}

Niedobór α -1-AT

- ▶ przedłużająca się żółtaczka u niemowląt
- ▶ idiopatyczne zapalenie wątroby
- ▶ \uparrow ALAT, ASPAT we wczesnym dzieciństwie
- ▶ NT wrotne u dzieci i młodzieży
- ▶ NW u dzieci i młodzieży
- ▶ marskość kryptogenna u dorosłych
- ▶ rak wątrobowo-komórkowy u dorosłych

Niedobór α -1-AT

Cholestaza w okresie niemowlęcym

90% cholestaza ustępuje
utrzymuje się

10% cholestaza

Marskość wątroby < 3 r.ż

50% progresja
do marskości wątroby

Próby wątrobowe N lub ↑

Ryzyko rozedmy płuc

Niedobór α -1-AT

problemy okresu dojrzewania i wieku dorosłego

- ▶ rozedma płuc
- ▶ przewlekłe zapalenie wątroby
- ▶ skrycie przebiegająca marskość wątroby
- ▶ rak wątrobowokomórkowy

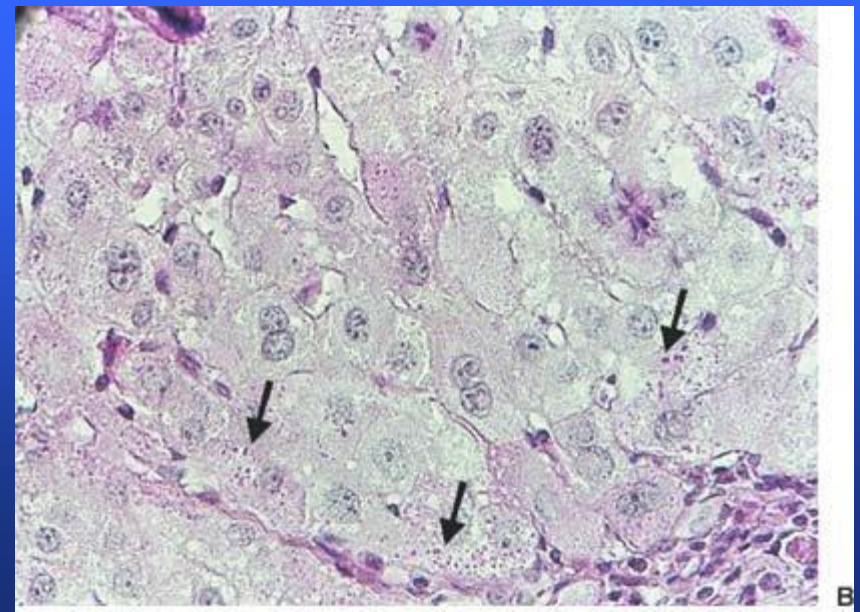
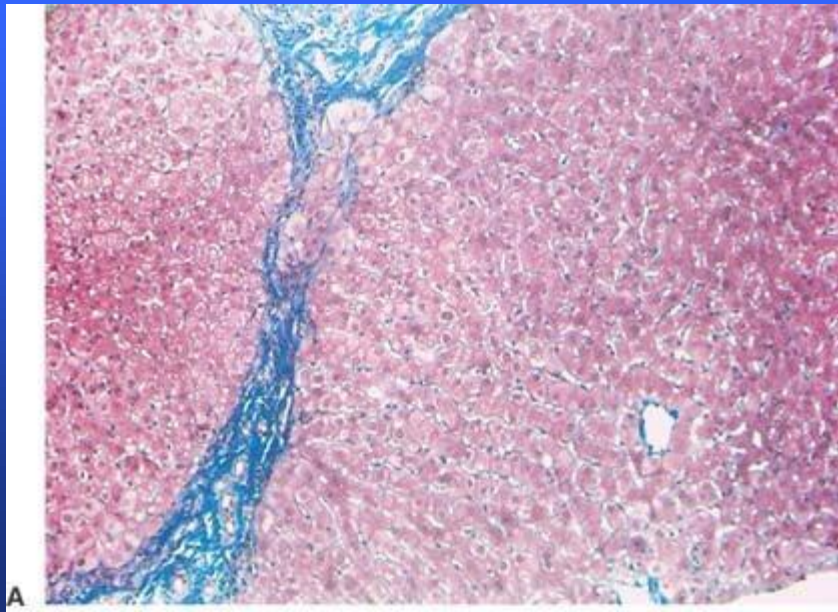
U dorosłych - powolny przebieg i wysokie ryzyko raka wątrobowokomórkowego w marskiej wątrobie.

Niedobór α -1-AT

- ▶ 10 % noworodków z cholestazą
- ▶ żółtaczka < 4 m. ż. (gł. 2 - 3 t.ż.)
- ▶ bilirubina zwykle 4 - 21 mg%

Niedobór α -1-AT - rozpoznanie

- ▶ \downarrow α -1-globulin w proteinogramie
- ▶ \downarrow α -1-AT w surowicy
- ▶ Fenotyp ZZ i ZM
- ▶ Ziarnistości PAS (+) w biopsji wątroby + marskość



Niedobóru α -1-AT - leczenie

- ▶ wczesne rozpoznawanie i leczenie alergii, karmienie piersią
- ▶ **marskość wątroby**: przeszczep (1 rok- 90%; 5 lat – 80%)
- ▶ przeszczep hepatocytów?
- ▶ zakaz palenia biernego i czynnego
- ▶ AAT w aerozolu
- ▶ przeszczep płuca (5 lat – 60%)
- ▶ terapia genowa?

AIH

autoimmunologiczne zapalenie wątroby

- ▶ K : M = 4-5:1
- ▶ 10% przewlekłych zapaleń wątroby
- ▶ dzieci i dorośli do 30 r.ż. i 5-6 dekada życia
- ▶ HLA-DR3, DR52, DR4

AIH - objawy

- Osłabienie
- Brak łaknienia
- Ostre zapalenie wątroby - 10%
- Trądzik
- Brak miesiączki
- Bóle stawowe
- Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
- Marskość w chwili rozpoznania

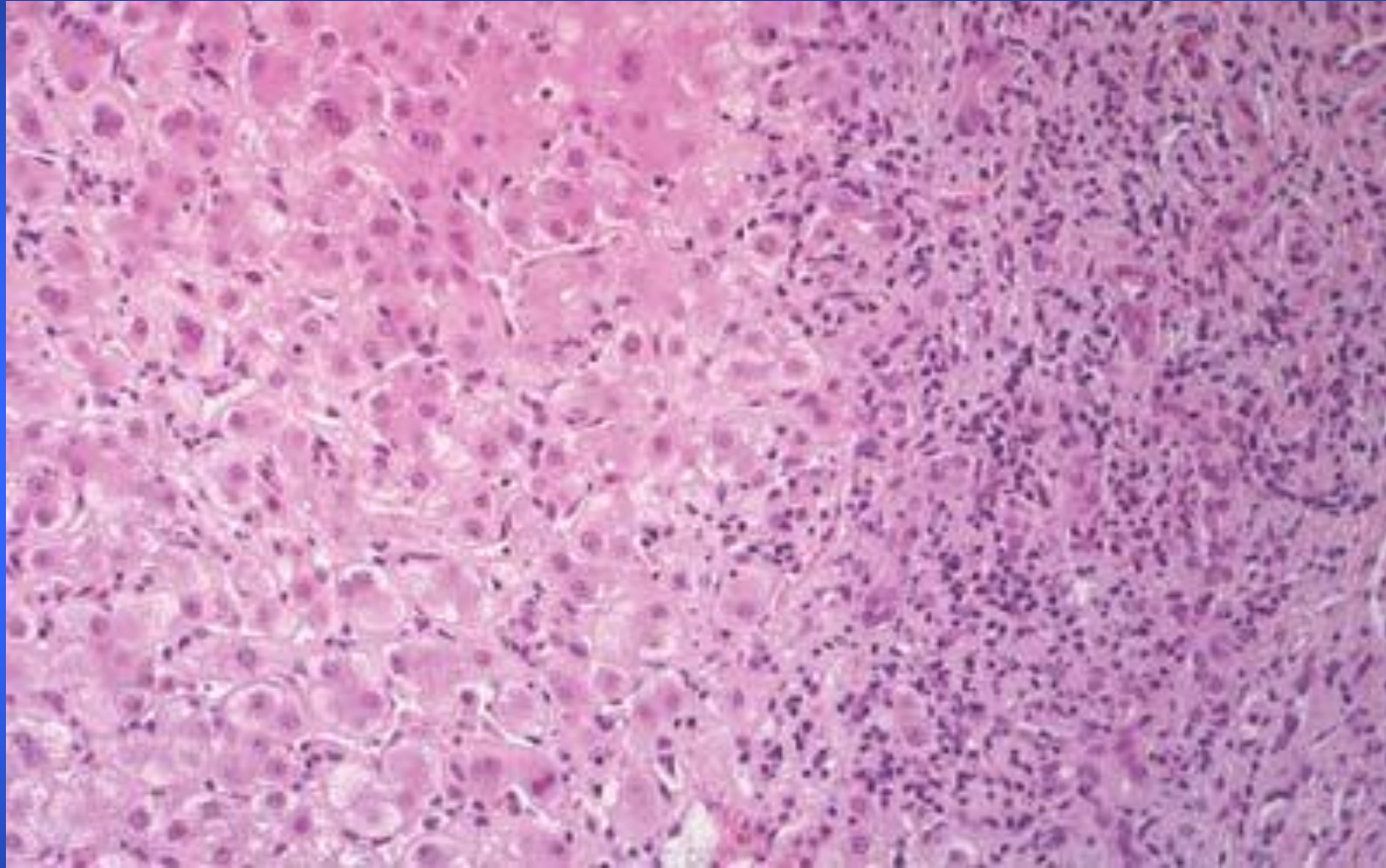
AIH - objawy

- ▶ ↑ białko i gamma globuliny
- ▶ transaminazy w okolicach 100;
ALT > AST
- ▶ ↓ albuminy i ↑ płytki = zagrażająca marskość
- ▶ Typ I: ANA, ASMA
- ▶ Typ II: anty LKM1 (najczęstszy u dzieci)
- ▶ Typ III: anty SLA

AIH – kryteria rozpoznawania

- ▶ \uparrow ALT i AST 3-20 x n. > 6 mies.
- ▶ 1,5 x podwyższone gamma-globuliny
- ▶ Brak: cech zakażenia wirusowego, zatrucia etanolem, hemochromatozy, ch. Wilsona, niedoboru alfa-1-AT
- ▶ Zespoły nakładania z PSC i PBC

Histopatologia w AIH



Martwica kęsowa - naciek limfocytarny w przestrzeniach wrotnych i w miąższu z włóknieniem o różnym nasileniu

Leczenie AIH

- ▶ **I. początkowe:** prednizon 2mg/kg maks. 60mg/dobę - monoterapia lub 30mg/dobę + AZA do 2 mg/kg/dobę
w ↑ – nie zaczynać od AZA - hepatotoksyczność
- ▶ ↓ dawki o 2,5-5mg/1-3 mies. jeśli ALT < 1,5 x n.

Leczenie AIH cd.

- ▶ **I. podtrzymujące:** min. dawka prednizolonu i/lub aza, by $ALT < 1,5 \times n$.
- ▶ **zakończenie terapii gdy:** $ALT < 1,5 \times n$ przez 1-2 lat +/- biopsja wskazuje na brak aktywności
- ▶ **nawrót:** leczenie jak początkowe
- ▶ **brak efektu:** duże d. prednizolonu; cyc A lub LTX

Ch. Wilsona

- ▶ Dziedziczenie: AR
- ▶ 1 : 30000; M = K
- ▶ Mutacja dotycząca błonowego ATP, ATP7B, wiążącego miedź (60 mutacji)
- ▶ Upośledzenie wydzielania **Cu** z hepatocytu do żółci i zaburzony transport z **ceruloplazminą**
- ▶ Objawy wątrobowe wcześniej ok. 10-14 r. ż., niż neurologiczne 19-24 r. ż.

Kiedy podejrzewać ch. Wilsona u dziecka < 3 lat?

- ▶ OZW
- ▶ ONW
- ▶ PZW
- Marskość wątroby
- Nadciśnienie wrotne
- Do 6 m.ż. nie można ani wykluczyć ani potwierdzić ch. Wilsona
 - Podwyższone stężenie Cu w wątrobie
 - Fizjologicznie niska ceruloplazmina

Ch. Wilsona – pierwsze objawy

- ▶ Hepatomegalia
- ▶ ↑ transaminaz –gł. wykrywany przypadkowo
- ▶ hiperbilirubinemia
- ▶ ONW
- ▶ Piorunująca NW

Ch. Wilsona – objawy neurologiczne

- ▶ drżenie zamiarowe
- ▶ dyzartria
- ▶ dystonia
- ▶ pogorszenie wyników w szkole
- ▶ zmiany zachowania

Ch. Wilsona –rozpoznanie skala Ferency

1. Cu w moczu	punkty
•Prawidłowa	0
•1-2x N	1
•>>2xN	2
•Prawidłowa, ale >>5x N	2
2. Cu w wątrobie (bez cholestazy)	
-prawidłowa	(-1)
<5x N	1
>5x N	2
(+) rodanina	1

Ch. Wilsona –rozpoznanie skala Ferency cd.

3. Ceruloplazmina w surowicy (nefelometrycznej)

- prawidłowa	0
- 10-20	1
<10	2

4. Ocena mutacji genetycznych

mutacja na obu chromosomach 4

mutacja na jednym chromosomie

brak mutacji 0

5. Objawy

Pierścien K-F 2

Ch. Wilsona – rozpoznanie skala Ferency

6. Objawy pozapiramidowe

- ciężkie 2
- łagodne 1
- brak 0

7. Niedokrwistość hemolityczna z ujemnym

o. Coombsa (+ wysokie stęż. Cu w surowicy)

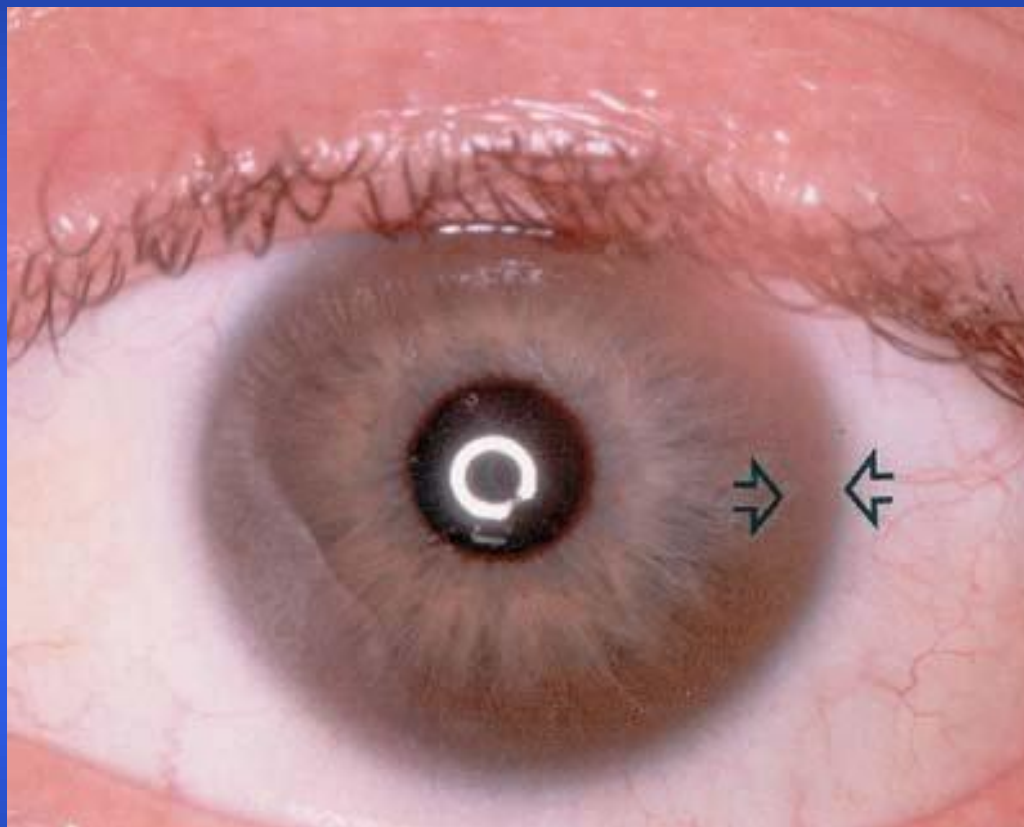
- obecne 1
- brak 0

Całkowita punktacja : 4 i > pewne rozpoznanie

2-3 prawdopodobne rozpoznanie

0-1 ma ło prawdopodobne rozpoznanie

Pierścień Keiser-Fleischera



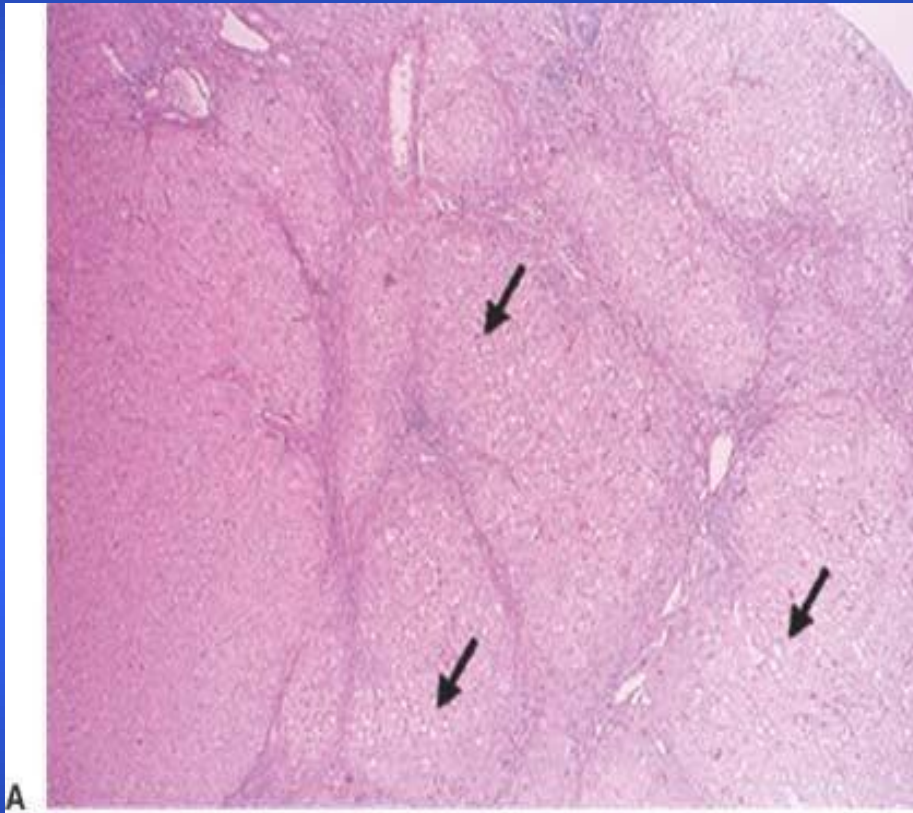
Pierścień Keiser - Fleischera – może być nieobecny u 15-50% chorych ze zmianami w wątrobie

Nie ma tego pierścienia tylko u 5% z objawami neurologicznymi

Wątroba w ch. Wilsona

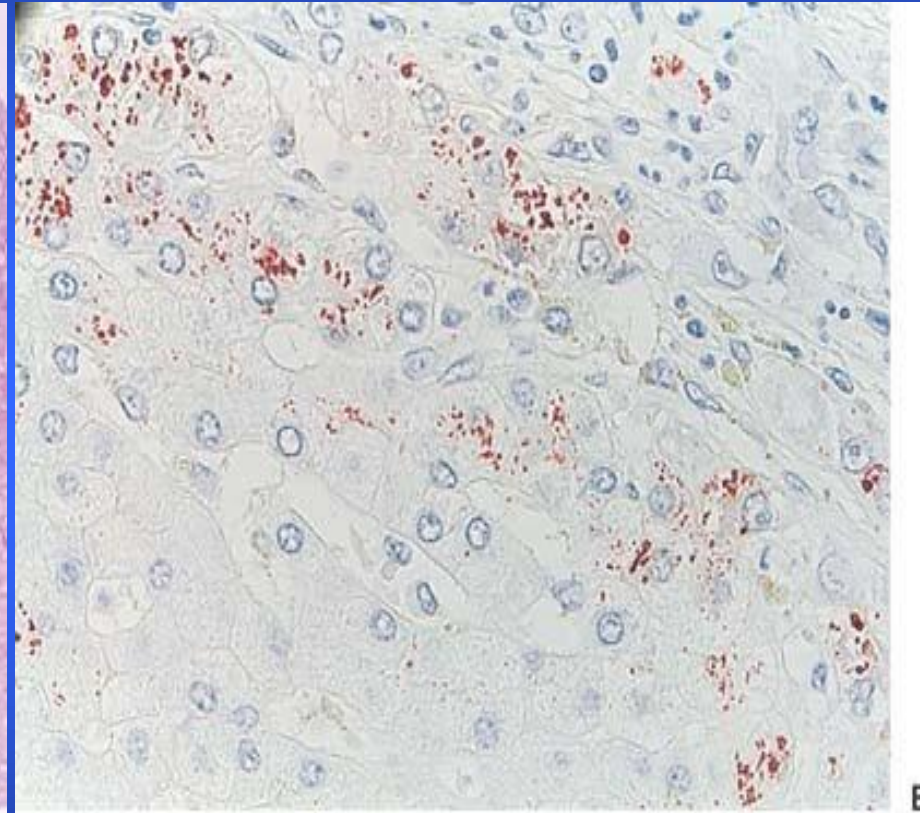


Ch. Wilsona – biopsja wątroby niecharakterystyczna



A

Marskość z guzkami regeneracyjnymi i
stłuszczeniem wielokropelkowym



B

Barwienie rodaniną na obecność
białkowych kompleksów miedzi

Ch. Wilsona - leczenie

- ▶ Penicylamina
- ▶ Trientine
- ▶ Cynk
- ▶ LTX w ONW i PNW



Żółtaczka

- ▶ ↑ bilirubiny > 1,2 mg/dl,
- ▶ bil. związana: < 20% wolnej (0,1-0,4 m/dl)
- ▶ **przedwątrobowa**: ↑ wolnej, pośredniej, niezwiązanej (jaśniejszy odcień skóry)
- ▶ **wątrobowa**: ↑ wolnej i związanej
- ▶ **pozwątrobowa (zaporowa)**: ↑ związanej, bezpośredniej, sprzężonej (ciemniejszy odcień skóry)

Podział żółtaczek

• Przedwątrobowa

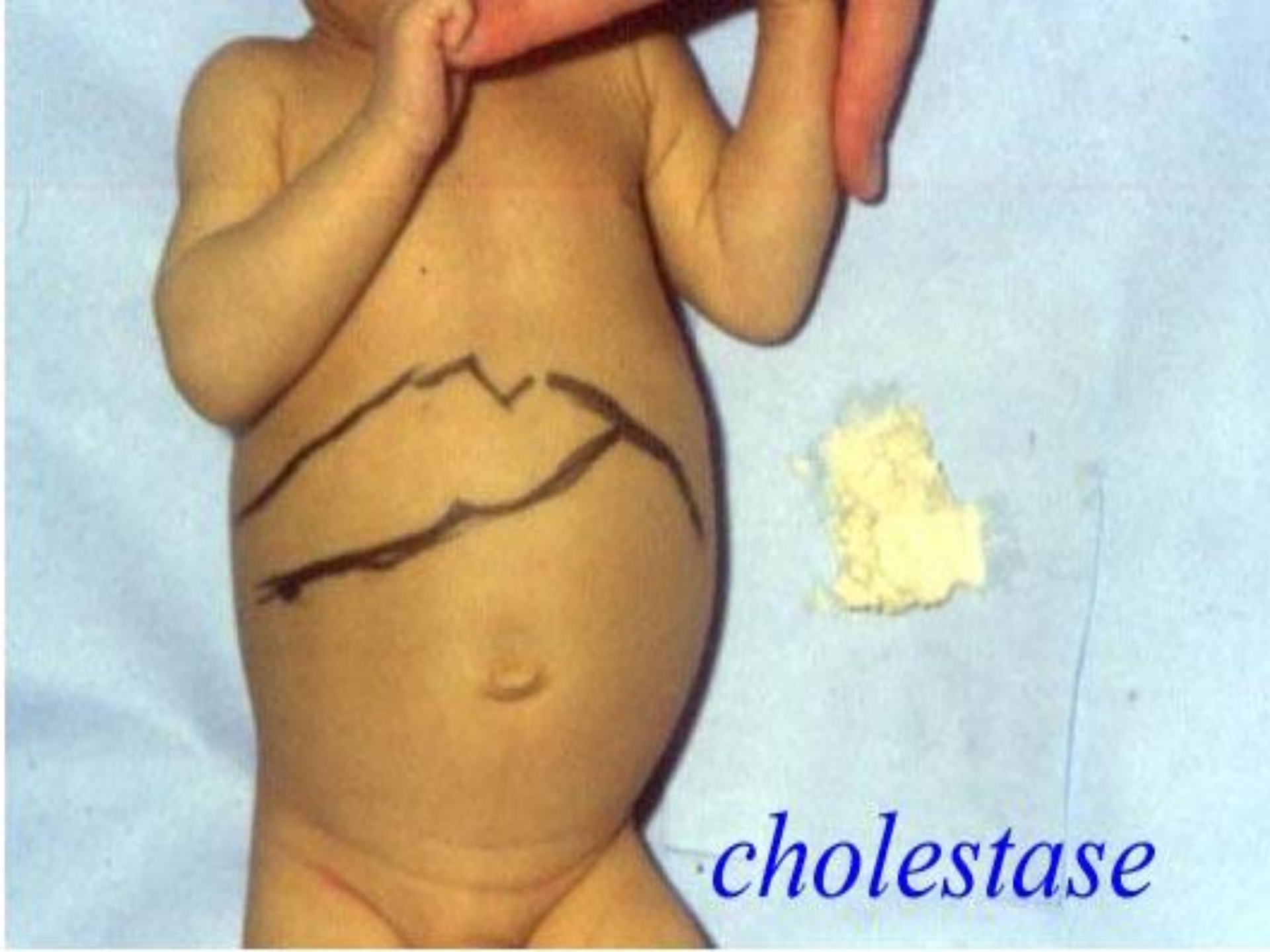
- Nadmierna produkcja bilirubiny w stosunku do możliwości wątroby w jej sprzęganiu i wydalaniu
- Hemoliza, nieefektywna erytropoeza, z. Gilberta, Crigler-Najjara
- Mocz normalny, kał ciemny, urobilinogen w moczu wzmożony

• Wątrobowa

- Uszkodzenie komórek (trucizny, zapalenie) – zaburzone sprzęganie i wydalanie
- Zaburzenia funkcji transferazy glukuronowej
- Zaburzone wydzielanie sprzężonej bilirubiny do kanalików
- Mocz ciemny, kał odbarwiony, świąd

• Pozawątrobowa

- Blok w odpływie żółci wewnątrzwątrobowy
 - PBC, PSC + te same co w wątrobowych
- Blok w odpływie zewnątrzwątrobowy
 - Kamica, nowotwór, pow. węzły
- Mocz ciemny, kał odbarwiony, świąd



cholestase

Cholestaza

- ▶ ↓ wydzielania żółci przez kk. wątrobowe i/lub zaburzone wydz. żółci do XII-cy
- ▶ bil. całk. > 5mg/dl, bil. bezp.> 20% bil. całk.
- ▶ ↑ stęż. KŻ we krwi i/lub ALP i/lub GGTP

Wykładniki cholestazy

- ▶ ↑ bilirubiny
- ▶ ↑ ALP
- ▶ ↑ GGTP
- ▶ ↑ 5-nukleotydazy
- ▶ ↑ KŻ

Różnicowanie cholestazy zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych

	Ch. zewnątrzwątrobową	Ch. wewnątrzwątrobową
Stolec	odbarwione	zabarwione
GGTP	Zw. > 500U/l	zmienne
Pęcherzyk żółciowy w usg	z reguły brak	obecny
Scyntygrafia wątroby – przechodzenie znacznika	brak	obecne
Proliferacja dróg żółciowych	obecna	brak

Cholestaza u noworodków i niemowląt

- ▶ Zapalenie wątroby 35%
- ▶ Atrezja dróg żółciowych 30%
- ▶ Niedobór α -1-AT 7-10%
- ▶ Uwarunkowane genetycznie
wewnątrzwątrobowe cholestazy rodzinne 3-5%

Cholestaza wewnątrzwątrobowa

▶ Uszkodzenie kk. wątrobowych

- Ch. infekcyjne
- Zaburzenia metaboliczne i genetycznie uwarunkowane
- Inne
 - Toksyny
 - Leki
 - TPN

▶ Uszkodzenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

Cholestaza
zewnątrzwątrobowa

Cholestaza wewnątrzwątrobowa

infekcje

metabolizm

inne

**Atrezja dróg
żółciowych**

Torbiel p.ż.w.

Zwężenie p.ż.w

Kamica p.ż.w

TORCH

Zakażenie
ukł
moczowego

Sepsa

Kiła

Coxsackie

Hepatitis B

Niedobór

alfa1-

antytrypsyny

Mukowiscydoza

Galaktozemia

Tyrozynemia

Fruktozemia

Glikogenozy

Zaburzenia

syntezy kwasów
żółciowych

**Idiopatyczne
zapalenie
wątroby**

z.Allagile'a

Trisomie

17,18,21

Indukowana

całkowitym

żywieniem

pozajelitowym

Podkreślone przyczyny ok.70%

Wewnątrzwątrobowe cholestazy rodzinne uwarunkowane genetycznie

- ▶ Postępująca rodzinna cholestaza
wewnątrzwątrobowa PFIC typ 1, 2, 3
- ▶ Łagodna nawracająca cholestaza
wewnątrzwątrobowa (BRIC)
- ▶ Zespół Alagille'a
- ▶ Zespół Aagenesa

BILIRUBINA

Norma: całkowita < 1 mg%

reakcja van den Bergha	pośrednia	bezpośrednia
obecność w moczu	(-)	(+)
obecność w żółci	(-)	(+)
	toksyczna dla OUN	nietoksyczna dla OUN

hyperbilirubinemia bezpośrednia > 20% bilirubiny całkowitej
(powyżej 1 mg% przy bilirubinie całkowitej < 5 mg%)

Przyczyny cholestazy u niemowlat

Neonatal hepatitis

Idiopathic NH

Viral NH

CMV

Herpes

Rubella

Reovirus

Adenovirus

Enteroviruses

Parvovirus B19

Paramyxovirus

Hepatitis B

HIV

Bacterial sepsis

UTI

Syphilis

Listeriosis

Toxoplasmosis

Tuberculosis

Malaria

Cholangiopathies

Biliary atresia

Choledochal cysts

Nonsyndromic paucity

Alagille syndrome

Sclerosing cholangitis

Spontaneous duct perforation

Caroli disease

Congenital hepatic fibrosis

Bile duct stenosis

Other

Inspissated bile/mucus

Cholelithiasis

Tumors

Masses

Cholestatic syndromes

PFIC

Type 1 Byler P-type ATPase

Type 2 Canalicular bile acid T

Type 3 MDR3 deficiency

Agenesis cholestasis

lymphedema

N. Am. Indian cholestasis

Nielsen Greenland
Eskimo cholestasis
Benign recurrent
intrahepatic
cholestasis
Dubin–Johnson
MRP2 cMOAT
deficiency
Rotor syndrome

Metabolic disorders

α 1-antitrypsin
deficiency
Cystic fibrosis
Neonatal iron
storage disease
Endocrinopathies
Hypopituitarism
Hypothyroidism
Amino acid
disorders
Tyrosinemia
Hypermethionemia

Mevalonate kinase
deficiency
Lipid disorders
Niemann-Pick A, B
Niemann-Pick C
Gaucher
Wolman
Cholesterol ester
storage ds
Urea cycle disorders
Arginase deficiency
Carbohydrate
disorders
Galactosemia
Fructosemia
Glycogen storage IV
Mitochondrial
disorders
Oxidative
phosphorylation
Peroxisomal disorders
Zellweger
Infantile refsum

Other enzymopathies

Bile acid synthetic
disorders
3 β -hydroxysteroid
dehydrogenase/i
D4-3-oxosteroid 5 β -
reductase
Oxosterol 7 α -hydroxylase
Toxic
Drugs
Parenteral alimentation
Aluminum

Miscellaneous associations

Shock/hypoperfusion
Histiocytosis X
Neonatal lupus
erythematosus
Indian childhood cirrhosis
Autosomal trisomies 17,
18, 21
Graft v host disease

Cholestaza zewnątrzwątrobowa

Uszkodzenie dróg żółciowych lub ich niedrożność

- Atrezja
- Zwężenie
- Torbiele
- Kamica dróg żółciowych i pęcherzyka
- Guzy w obrębie jamy brzusznej

Mukowiscydoza

- ▶ 1 : 2500 żywo urodzonych
- ▶ dziedziczenie:AR
- ▶ objawy z p. pok, u. oddechowego, rozrodczego, wewnątrzwydzielniczego, kostno-stawowego itp.

Mukowiscydoza

▶ Okres wczesnodziecięcy

- Przedłużająca się żółtaczka okresu noworodkowego
- Upośledzenie drożności dróg żółciowych – czopowanie się gęstym śluzem
- Mały pęcherzyk

▶ Okres późniejszy

- Stłuszczenie wątroby
- Kamica
- Marskość żółciowa wątroby
- Cholangiocarcinoma
- PSC

Atrezja dróg żółciowych

- ▶ destrukcja przewodów żółciowych - zapalna?
- ▶ 1 : 8 000 – 1 : 20 000 żywo urodzonych
- ▶ 90% dzieci nie leczonych umiera przed 3 r.ż.
- ▶ leczenie - operacja m. Kasai
(hepatoprotostomia)

Atrezja dróg żółciowych

Anomalie towarzyszące

Polisplenia, asplenia, podwójna śledziona

Wady żyły wrotnej

Przełożenie trzew

Trzustka obrączkowata

Wielotorbielowatość nerek

Atrezja XII-cy, przełyku

Wady serca

Atrezja dróg żółciowych

Rozpoznanie: szybko!!! – b.ważne

▶ najczęstsza przyczyna cholestazy: 1/3 przypadków

bilirubina zwykle 5-15mg% (ok. 50% - 80% bezpośredniej)

▶ objawy kliniczne (niespecyficzne)

zdrowe, dobrze odżywione niemowlę

- **stolce** zwykle **acholiczne**, mogą zawierać barwniki żółciowe

- mocz - barwa ciemnego piwa

▶ badania lab. - niespecyficzne

Rozpoznanie

- ▶ **histopatologia wątroby:** proliferacja i stan zapalny dróg żółciowych, włóknienie wrotne
- ▶ **radioizotopowa scyntygrafia wątroby** ze znakowanym Tc - brak widocznego odpływu substancji do dwunastnicy - coraz rzadziej
- ▶ **śródooperacyjna cholangiografia** - wstrzyknięcie środka cieniującego do pęcherzyka żółciowego - brak odpływu kontrastu do XII-cy

10 przykazań jak nie przeoczyć atrezji dróg żółciowych

1. Uważaj, że przyczyną cholestazy u niemowlęcia jest atrezja dróg żółciowych, dopóki definitywnie tego nie wykluczysz.
2. Zapytaj matkę o kolor stolca dziecka.
3. Pamiętaj, że diagnostyka musi być szybka.
4. Nie myśl, że przyczyną cholestazy jest karmienie piersią.
5. Nie myśl, że prawidłowy rozwój dziecka wyklucza atrezję dróg żółciowych.

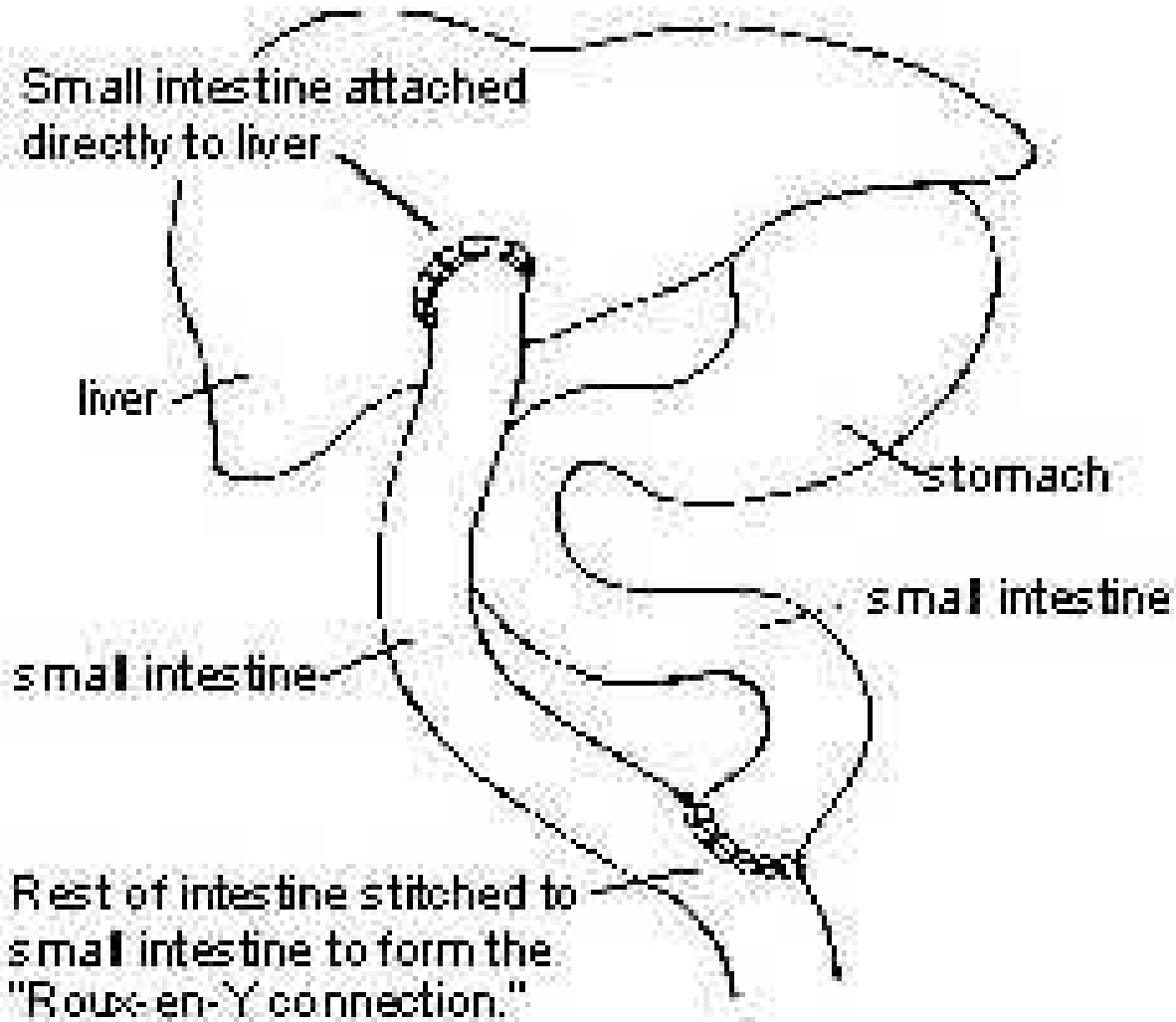
10 przykazań jak nie przeoczyć atrezji dróg żółciowych

6. Nie przerywaj dociekań, nawet gdy znajdziesz dodatnie wykładniki zakażenia CMV.
7. Nie myśl, że stężenie bilirubiny jest zawsze wysokie w atrezji dróg żółciowych.
8. Nie oczekuj zbyt dużo od badania USG.
9. Zrób biopsję wątroby, gdy diagnoza jest niepewna.
10. Skieruj dziecko na cholangiografię śródoperacyjną jeśli nie możesz wykluczyć atrezji dróg żółciowych, a czas ucieka...

Leczenie atrezji dróg żółciowych

- **Zabieg Kasai** – zespolenie wątrobowo-wrotno-jelitowe
 - przed 6 tyg. życia 77-86% skuteczności
 - 60-90 dzień 41-59% skuteczności
 - 90-120 dzień 22-28% skuteczności
- Profilaktyka i leczenie wstępujących zakażeń dróg żółciowych
- **Brak efektu leczenia:** przeszczep wątroby

Kasai Procedure



Cholestaza u dzieci starszych

- Choroby infekcyjne/toksyczne
- Niedobór α -1-AT
- PFIC-3
- Ch. Wilsona
- AIH (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
- PSC (stwardniające zapalenie dróg żółciowych)
- Zespoły nakładania

Leczenie objawowe cholestazy

Leczenie dietetyczne (MCT)

- Witaminy i pierwiastki śladowe

A: 10000 - 15 000 j.m/d,

D3: 1 - 5 ug/kg/d

E: 50- 400 j.m/d,

K: 2.5 - 10 mg/tydzień

Wapń: 50 mg/kg/d

Cynk 1 mg/kg/d

- Kwas ursodezoksycholowy - UDCA: 10 - 45 mg/kg/d
- Rifampicyna 5-10 mg/kg/d
- Szczepienia ochronne

Dziękuję