

Játra-syntéza a přeměna endogenních i cizorodých látek
 mechanismy poškození
 změny membrán
 změny mitochondriální- zejména ALKOHOL
 —> deplece adenosintrifosfátu
 nekróza
 změny cytosolu
 steatóza jater

biotransformace

2 fáze- přidání nebo odebrání specifické funkční skupiny

hlavní reakce- OXIDACE-změna lipotropní substance na hydrofilní- lépe

vylučitelné z organismu

konjugace

energie čerpána z ATP

TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER

k působení toxických látek náchylnější buňky v centru lobulů- dostává se k nim méně kyslíku

prognosticky příznivější centronální nekrózy- nové hepatocyty vznikají periportálně a následně pokračují k centru lalůčku

etiologie

profesionální expozice-inhalační, perkutánní

alkohol

náhodné intoxikace- houby

suicidium- paracetamol

látky rostlinného původu

drogy- zejména i.v- v kombinaci s hepatitidou

hepatotoxicita=poškození jater v důsledku expozice chemické sloučenině, iatrogeni poškození

primární=obligatorní

látky působící přímo-paracetamol, chloroform, arzen

látky působící nepřímo-zasahují do metabolismu hepatocytu- alkohol, metotrexát

sekundární=fakultativní

primární (obligatorní)	sekundární (fakultativní)
poškození je pravidlem	poškození je vzácné (pod 1 %)
dá se předvídat	nedá se předvídat
závisí na dávce	nezávisí na dávce
při vysoké dávce je konstantní	při vysoké dávce je sporadické
latence je krátká	latence široce kolísá
je reprodukovatelné	zčásti reprodukovatelné
dá se dokázat v experimentu na zvířeti	experiment na zvířeti bývá obvykle negativní
jaterní histologie je často charakteristická	histologie je necharakteristická nebo normální

faktory ovlivňující hepatotoxicitu

genetické vlivy

věk-děti- neznalost enzymových systémů

stáří-snížená eliminační schopnost, snížení enzymové aktivity

pohlaví- citlivější ženy, hlavně obezní

těhotenství- změny vazby na proteiny, distribuce, hormonální vlivy

výživa- malnutrice i obezita

alkoholismus

kouření

léky

přidružené choroby- ledviny

průtok krve játry

poškození jater

AKUTNÍ

CHRONICKÉ

ALKOHOL

biotransformace v játrech

3 systémy

alkoholdehydrogenáza mění alkohol na acetaldehyd, který je konvertován aldehyddehydrogenázou na konečný acetylát, ten je dále metabolizován na acetyl-CoA
MEOS-uplatňuje se pouze při vyšších koncentracích alkoholu
jaterní kataláza

dále spojeno se zvýšenou přeměnou pyruvátu na laktát → hyperurikémie, acidoza, hypoglykemie (zpomalení glukoneogeneze a pokles zásoby glykogenu v játrech)
zvýšena tvorba lipoproteinu a cholesterolu
STEATÓZA- zvýšené ukládání tuků v játrech
při dlouhodobém abuzu alkoholu stoupá syntéza mastných kyselin a TAG
zvýšené se uvolňují tuky z periferních tkání a zvýšena syntéza v játrech
reverzibilní

LÉKY

ovlivnění transportu, exkrece a konjugace bilirubinu

rifampicin, antituberkulotikum

cytotoxické poškození-paracetamol

jaterní poškození přímým toxickým účinkem

jaterní poškození sekundární toxicitou

toxická hepatitida s hepatocelulárním poškozením

PARACETAMOL

bezpečný v dávce do 3g/den

předávkování

1.12 hodin nauzea, zvracení, bolest břicha

antidotum-N-acetylcystein

cholestatický typ

CHLORPROMAZIN

steroidní hormony

steatohepatitida

AMIODARON

METABOLICKÉ POŠKOZENÍ JATER

PORFYRIE– poruchy biosyntézy hemu na různých stupních

hromadění porfyrinů nebo jejich prekurzorů v některých tkáních

AKUTNÍ INTERMITENTNÍ PORFYRIE-AD

v kostní dřeni je syntéza hemu neporušená, prekurzory hemu se hromadí pouze v

játrech

abdominální forma-bolest břicha kolikovitěho charakteru, zvracení, zácpa

forma s neurologickými příznaky-bolest hlavy, parezy až plegie, polyneuropatie,

parestzie

forma s psychickými příznaky-změny osobnosti, deprese, dezorientovanost,

halucinace, agresivita, somnolence až koma, nespavost

akutní záchvaty mohou být vyvolány řadou léků – barbituráty, sulfonamidy,

griseofulvin, meprobamát, antikonvulziva, methyldopa, estrogeny, nitrofurantoin, některá anestetika

záchvat může být způsoben také infekční chorobou, estrogeny, hladověním,

stresem, alkoholem

CHRONICKÁ JATERNÍ PORFYRIE- PORFYRIA CUTANEA TARDA

snížená aktivita **uroporfyrinogendekarboxylázy** (UROD) v jaterní tkáni

ke snížení aktivity dochází u nejčastější sporadické formy exogenním

vlivem-alkohol, drogy, toxiny, infekce HCV (vzácněji HBV)

nejčastější porfyrie, výskyt 1:1000, častěji u mužů

klinický obraz

typické kožní příznaky

u většiny nemocných nejvýraznější **hyperpigmentace** na místech

vystavených slunečnímu ozáření (ruce, obličej, krk, ve výstřihu)-kůže nejčastěji zbarvena do červena,

u některých nemocných je zbarvení tmavohnědé

hyperpigmentace se postupně sdružuje s **hypertrichózou**

typickým projevem jsou **puchýře** s čirým nebo bělavým obsahem –

na dorzech rukou, v obličejí, za krkem

puchýře praskají a mění se v mělké ulcerace – pomalu se hojí, mohou se sekundárně infikovat

konečným obrazem je **atrofická kůže** s **jizvami** různé velikosti

kožní fotosenzitivita

snadná zranitelnost kůže
 jaterní poškození různého stupně
 oční změny-konjunktivitida – velice často
 fotofobie, epifora, blefarospasmus, flyktenulózní konjunktivitida,
 scleromalacia perforans

terapie-není kauzální léčba
 v současnosti 2 způsoby efektivní terapie
 opakované **venepunkce**
 terapie malými dávkami některých **antimalarik** (chlorochin)
chlorochin – ovlivňuje metabolismus porfyrinů na několika
 úrovních, tvoří s porfyriny komplex, zvyšuje propustnost membrány hepatocytů pro porfyriny → vyplavování
 do plazmy a vylučování močí
 ovlivňuje i vazbu uroporfyrinu na jaterní
 intracelulární proteiny a je inhibítozem syntézy porfyrinů
 u pacientů se vzácnými komplikacemi terapie chlorochinem
 se podává trimethoprim
 jaterní dieta a zákaz alkoholu
 ochrana kůže i před drobnými poraněními a před přímým slunečním
 zářením

WILSONOVA CHOROBA- AR (13. a 3. chromozom)
 hepatolentikulární degenerace
etiologie-metabolická porucha mědi s postižením jater a CNS
 mutace genu kódujícího transport mědi → snížené vylučování mědi do žluči
 základním defektem je **porucha uvolňování Cu z lyzosomů** při
 enzymatickém efektu

porucha inkorporace mědi do ceruloplazminu
 měď se hromadí v organismu
 po překročení stádační schopnosti jater je měď vychytávána dalšími orgány
 (především CNS, ledviny)
 gen pro Wilsonovu chorobu na 13. chromozomu, pro poruchu ceruloplazminu na 3.
 chromozomu – popsáno více než 200 mutací

patogeneze
 toxické poškození orgánů nakupenou mědí
 poškození jater → cirhóza
 měď se kumuluje v játrech od narození, ale manifestace je nejčastěji mez 5.
 a 50. rokem života, s maximem v druhém desetiletí
 poškození CNS → bilaterální degenerace a rozpad BG
 začíná náhle třesem, dysartrií, poruchami psaní
 později dominuje porucha řeči, dystonie, rigidita, hyperkineze
 nejnapadnější je **hrubý třes**
 v terminálním stádiu neschopnost pohybu, nemocný leží v opistotonu, není
 schopný řeči ani polykání
 poškození periferie rohovky → Kayserův-Fleischerův prstenec (viditelný jen
 štěrbinovou lampou)

terapie
 v dietě vynechat potraviny bohaté na měď: játra, luštěniny, čokoláda, kakao, kokos,
 ořechy, mořské ryby, čaj, káva, petržel, ovesné vločky
 základem je medikamentózní léčba
penicillamin – chelát zvyšující vylučování moči mědi, obtíže ustupují až po
 několikaměsíční léčbě
 podávat vždy s pyridoxinem (zvýšeně se spotřebovává)
 léčba je celoživotní, nesmí být přerušována
 alternativní lék volby: **trientin** (triethylenetetramin – TETA) – méně NÚ
 (časné: dřeňový útlum, proteinurie; pozdní: autoimunitní poruchy – SLE)
 novější terapií je podávání **zinku** – zabraňuje resorpci mědi ze střeva, její negativní
 bilance pak dosahuje až 1 mg/den
 účinek zinku nastupuje opožděně → není vhodný jako vstupní lék
 zinek lze kombinovat s cheláty

transplantace jater – u fulminantních forem mladých nemocných s cirhózou a
 těžkým jaterním selháním nebo v pozdějších stádiích s jaterním selháním (akutní forma m. Wilson)
 HEMOCHROMATÓZA-AR (6.chromozom)
 nadměrné **ukládání železa** do tkání ve formě ferritinu a hemosiderinu
 následné toxické poškození tkání

etiologie
 základní poruchou je **porucha resorpce železa ze střeva**
patogeneze

železo se postupně hromadí v parenchymatózních orgánech – hlavně v játrech, pankreatu, myokardu, endokrinních žlázách

manifestuje se až ve středním věku

klinický obraz

vstupní příznaky nespecifické: hubnutí až kachektizace, slabost

základní charakteristický obraz tvoří triáda

hepatomegalie

kožní **hyperpigmentace**

DM (bronzový)

terapie

dostatek kvalitních bílkovin v potravě

terapie **pravidelnými krevními odběry** – týdně odběr 500 – 1000 ml plné krve,

běžně odebráno 50 – 70 l krve

odběrem 500 ml krve se odstraní 250 mg železa