

Hepatitisi u dječijoj dobi uzrokovani primarno hepatotropnim virusima

DR. REFET GOJAK, INFEKTOLOG, KCUS

DR. MELIKA MELUNOVIĆ, PEDIJATAR, KCUS

PRIM.DR. EDINA KOVAČ-VIDAKOVIĆ, PEDIJATAR-GASTROENTEROLOG, KCUS

PRIM.DR. JELENA FIRESKU-GOVEDARICA, INFEKTOLOG, UB FOČA

Hepatitis – zapaljenje/upala jetrenog parenhima

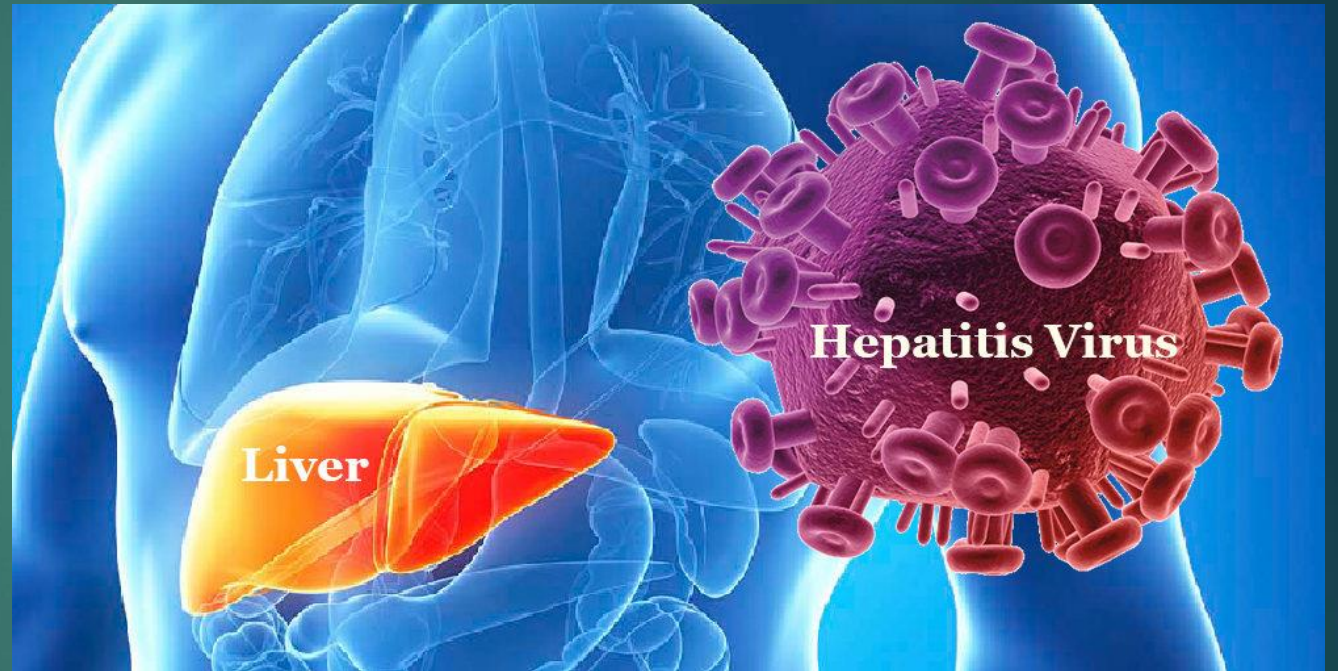
Etiologija

▶ Infektivna

- ▶ Virusi
- ▶ Bakterije
- ▶ Gљivice
- ▶ Paraziti

Neinfektivna

- ▶ Lijekovi
- ▶ Toksini
- ▶ Autoimuni hepatitis itd.



Virusni hepatitis

- ▶ Primarno hepatotropni virusi (A, B, C, D, E, G)
- ▶ Sekundarno hepatotropni virusi (EBV, CMV, HSV)
- ▶ Drugi virusi (Adeno, Astro, Noro i sl.)

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Vrijeme inkubacije	2-7 sedmica, najčešće 4 sedmice	6-23 sedmice, najčešće 17 sedmica	2-25 sedmica, najčešće 7-9 sedmica	2-8 sedmica	2-9 sedmica, najčešće 6 sedmica
Način prenošenja	zaražena voda i hrana, prljave ruke, izmet, krv i tjelesne tekućine	širi se spolnim putem kod heteroseksualnih i homoseksualnih odnosa, putem krvi i krvnih pripravaka, nesterilnim iglama, preko inficirane majke na dijete , tetovaža i piercinga	krvi i krvnih pripravaka, i tjelesnih tekućina zaražene osobe, nesterilnim iglama, tetovažama i piercingom, rjeđe spolnim putem i preko inficirane majke na dijete	krvi i krvnih pripravaka, i tjelesnih tekućina zaražene osobe, nesterilnim iglama	isto kao kod hepatitisa A
Simptomi	djeca obično imaju slabije izražene simptome nego odrasli, žutica, umor, bol u stomaku, gubitak apetita, mučnina, proljev, temperatura i groznica	mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, žutica, umor, gubitak apetita, bol u zglobovima; oko 30% oboljelih nema nikakve znakove bolesti	u većini slučajeva nema simptoma ili su vrlo blagi i nespecifični (bolovi u zglobovima i mišićima) žutica, umor, tamna mokraća, bol u stomaku, gubitak	simptomi slični kao kod hepatitisa B	slabost, mučnina, bol u stomaku, žutica
Rizik razvoja hronične bolesti jetre	Ne postoji (prolongirane hoestatske forme)	Visok	Vrlo visok	Visok	Ne postoji

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tretman u akutnoj fazi bolesti	Simptomatska i suportivna	Simptomatska i suportivna Entekavir, tenofovir	Simptomatska i suportivna	Simptomatska i suportivna	Simptomatska i suportivna
Vakcina	DA	DA	NE	DA	NE
Rizik od oboljevanja	ukućani i seksualni partneri kao i osobe koje žive u blizini oboljele osobe, putnici u zemlje sa visokom prevalencijom, promiskuitetne osobe i intravenski korisnici droga	djeca rođena od inficirane majke, osobe koje često mijenjaju seksualne partnere, intravenski korisnici droga, zdravstveni radnici, osobe na hemodijalizi, hemofiličari	osobe koje su primale krv i krvne pripravke prije 1995.god. zdravstveni radnici, intravenski korisnici droga, osobe na hemodijalizi, hemofiličari, osobe koje često mijenjaju seksualne partnere, djeca rođena od inficirane majke	intravenski korisnici droga, osobe koje su imale seksualni kontakt sa HDV inficiranom osobom	putnici u zemlje sa visokom prevalencijom, pogotovo trudnice
Prevenција	vakcina, higijena, pranje ruku nakon nužde i mijenjanja pelena, prije pripreme hrane	vakcina, higijena, pranje ruku nakon nužde i mijenjanja pelena, prije pripreme hrane	izbjegavanje rizičnog seksualnog ponašanja, liječenje narkomana, korištenje sterilnih igala, oprez kod tetoviranja i piercinga	isto kao kod hepatitisa B	higijena, pranje ruku nakon nužde i mijenjanja pelena, prije pripreme hrane



Klinički tok :

- ▶ Akutni, subakutni, hronični
- ▶ Subklinički, anikterični
- ▶ Fulminantni sa letalnim ishodom

Klinički sindromi

- ▶ Sindrom bilijarne retencije
- ▶ Sindrom hepatocelularne nekroze
- ▶ Sindrom insuficijencije jetrene ćelije

Sindrom bilijarne retencije

- ▶ Hepatobilijarna funkcija
- ▶ Sindrom bilijarne retencije
- ▶ Etiološki faktori hiperbilirubinemije
 - ▶ Hiperprodukcija bilirubina
 - ▶ Poremećaj zahvata i konjugacije
 - ▶ Poremećaj lučenja bilirubina u žuč
 - ▶ Poremećaj lučenja bilirubina u duodenum

Markeri bilijarnog statusa

- ▶ Konjugovana hiperbilirubinemija
- ▶ Prisustvo bilirubina u urinu
- ▶ Urin tamne boje
- ▶ Urobilinogen smanjen ili odsutan
- ▶ Slabije prebojen feces ili aholičan
- ▶ Elementi holestaze

Sindrom hepatocelularne nekroze


- ▶ Dva stadijuma:
 - ▶ Nekrobioza
 - ▶ Nekroza

Biohemijski markeri hepatocelularne nekroze

- ▶ AST
- ▶ ALT
- ▶ LDH
- ▶ Gama GT



U kliničkoj praksi se preporučuje praćenje AST i ALT

- ▶ < 3x blagi porast, umjerena hiperfermentemija
 - ▶ > 3x do 20x, srednja hiperfermentemija
 - ▶ > 20x do 100x, izražena hiperfermentemija
 - ▶ > 100x, enormna hiperfermentemija
- 

ODNOS AST/ALT

- ▶ <1 , De Ritis koefecijent, svi virusni hepatitisi
- ▶ Povećanje koeficienta, alkoholni hepatitis; Raynaudov sindrom
- ▶ >2 teska oboljenja jetre, ciroza

Gama GT

Sindrom insuficijencije jetrene ćelije

- ▶ Poremećaj proteinskih frakcija
- ▶ Izmjena faktora koagulacije

Markeri:

- ▶ Hipoproteinemija
- ▶ Hipoalbuminemija
- ▶ Smanjen protrombinski indeks
- ▶ Smanjeni pojedini faktori koagulacije
- ▶ Povećanje gama globulina
- ▶ Izmijenjen bilans lipida
 - ▶ Masna jetra
 - ▶ Smanjenje holesterola
- ▶ Povećanje proteina akutne faze (CRP)

Prikaz slučaja

- ▶ Pacijent P.M.
 - ▶ 2010. god.
 - ▶ Ljubinje
-
- ▶ UB Foča 7-8.11.2017. god
 - ▶ Dg.Hepatitis acuta virosa suspecta; Insuffitientio hepatis acuta

Epikriza

- ▶ hospitalizovan zbog žutila kože i vidljivih sluznica i visokih vrijednosti serumskih transaminaza >100x
- ▶ Dan pred prijem imao visoku T oko 38 C, roditelji primijetili taman urin, i žalio se na bolove u predjelu želuca
- ▶ Prethodnih dana bio prehladen, grlobolja, uzimao antipiretike

Iz anamneze: prvo dijete iz prve uredne trudnoće, porod u terminu, redovno vakcinisan, negiraju alergije na lijekove. Brat ima Daunov sindrom.

Epidemiološki: uslovi stanovanja uredni, gradski vodovod, negira kontakte sa životinjama, brat prethodno bio prehladen.

Iz statusa:

- ▶ Ikteričan, eupnoičan, eukardičan, acijanotičan.
- ▶ Trbuh mekan bezbolan, jetra se palpira za 2 pp, pod DRL
- ▶ Slezena se palpira na LRL
- ▶ Ostali klinički nalaz uredan.

Er x10 ¹² /L	4,8	AST U/L	2600	Uk.proteini g/L	64
Hgb g/L	129	ALT U/L	3700	Albumini g/L	41
Hct %	38	BILrubin umol/L	162	Globulini g/L	23
MCV fL	79,9	Dir.	94		
Tr x10 ⁹ /L	167	Ind.	68		
L	8,26	Šuk mmol/L	3,0	serologija EBV	IgM neg.
CRP mg/L	1,2	Urea mmol/L	2,1		
SE /sat	5	Kreatin umol/L	85		
PV	16"	AP U/L	246		
PT index %	57	GGT U/L	167	urin	ikteričan
INR	1,37	LDH U/L	791	protein	0,15
		CK U/L		Kritali bil	+++

	prijem	otpust		prijem	otpust		prijem	otpust
Er x10 ¹² /L	4,4	4,5	AST U/L	2311	1294	Uk.pr. g/L	62	
Hgb g/L	121	124	ALT U/L	2716	1633	Alb.g/L	33	
Hct %	37	39	Billrubin umol/L	195	283	Glob. g/L	29	
MCV fL	82	86	Dir.	138	199	a1	0,03	
Tr x10 ⁹ /L	151	196	Ind.	57	84	a2	0,08	
L	4,4	6,2	Šuk mmol/L	6,4	3,0	β	0,12	
CRP mg/L	1,7	2,2	Urea mmol/L	2,3	2,7	Υ	0,23	
SE /sat	4		Kreatin umol/L	47	44			
			AP					
aPTT	36,1	42,5	GGT u/L			urin	ikteričan	
INR	1,37	1,39	LDH U/L	667	414	protein	0,5	
Fibr. g/L	2,2	2,6	CK U/L	24	16	Kritali bil	+++	

Inf.kl.
KCUS

Na, K, Ca, Cl, Amilaze, lipaze, acidobazni status, Amonijak : u referentnim granicama


- ▶ Anti HAV IgM i IgG neg;
- ▶ Anti HEV IgM neg (Banja Luka)
- ▶ **Anti HBs poz;** HBsAg neg; Anti HBc IgM neg;
- ▶ Anti HCV neg.

Eho abdomena: Distendirana holecista, zadebljan zid ž.kese, diskretan perifokalni edem. Slezena b.o, mala količina sl. tečnosti u maloj zdjelici.

Terapija: Inf 5% glukoze 500 ml iv; Ampicilin 4x 30mg/kg iv; Hepatyl 3x1 caps; Portolac 15 ml x2; Vitamin K 1x5mg iv.

Pedijatar gastroenterolog

- ▶ MRI abdomena, ANA, AMA, ASMA, C3;C4, pANKA, cANKA, Celuloplazmin, alfa1 antitripesin, CU u serumu i mokraći
- ▶ Stolice na viruse
- ▶ Serologija na Adenovirus i HSV

- 
- ▶ Klinički, od prijema afebrilan, trbuh mekan bezbolan, jetra se palpira 2 pp, slezena na RL. Prvih 6 dana 1 do 2x povrati, ikteričan, stolica formirana urednog kolorita, urin taman. U daljem toku ne povraća, devetog dana hospitalizacije imao epistaksu, kad se i premješta na pedijatriju radi dalje dijagnostike.



Pedijatrija KCUS

16.11. do 13.12.2017.

- ▶ Liječen simptomatsko suportivnom terapijom, primao 1x 100ml 20% albumine i 2x SSP.
- ▶ MRI abdomena, uredan
- ▶ MRCP, bez patomofoloških promjena na bilijarnom traktu
- ▶ **Biopsija jetre**

	22.11.		22.11.		22.11.
Er x10 ¹² /L	4,1	AST U/L	823	Uk.pr. g/L	57
Hgb g/L	129	ALT U/L	870	Alb.g/L	34
Hct %	38	BIlRubin umol/L	220	Glob. g/L	23
MCV fL	82	Dir.	185	a1	0,03
Tr x10 ⁹ /L	240	Ind.	35	a2	0,08
L	4,1	Šuk mmol/L	5,4	β	0,12
CRP mg/L	3,2	Urea mmol/L	6,1	Υ	0,23
SE /sat	5	Kreatin umol/L	44		
		AP			
aPTT	54	GGT u/L	58	urin	ikteričan
INR	2,0	LDH U/L	208	protein	0,5
Fibr. g/L	2,2	CK U/L	24	Kritali bil	+++

Pedijatrija
KCUS

- 
- 
- ▶ HSV IgG 1: 2269 +; IgM: neg
 - ▶ **CMV IgG 1: 31229 +; IgM 0,373 +; (do-200 ZR);**
 - ▶ EBV IgG i IgM: neg
 - ▶ Astro, Adeno, Nora i Rota virus: neg.
 - ▶ Markeri autoimunog hepatitisa svi: neg.

PATOHISTOLOŠKI IZVJEŠTAJ

Prezime (ime oca) i ime: [REDACTED]

JMBG 2810010154219

Godina rođenja: 2010.(.)

sadno-hercegovački kanton

Broj bolničkog protokola:

Šalje: KLINIKA ZA RADIOLOGIJU

Odgovorni ljekar: Mr.sc.med.dr.Vesnić.

Materijal: Igljena biopsija jetre.

Uputna klinička dijagnoza: Suap.autoimuni hepatitis

Tehnike: PAS - diastaza	1 komada
Retikulin gomori	1 komada
Trichrom Masson	1 komada
Perls	1 komada
CD38	1 komada
Cytokeratin 7	1 komada
HE	2 komada

Patohistološka dijagnoza: Vidjeti opis.

Makroskopski nalaz: Materijal upućen kao "igljena biopsija jetre" čine 4 cilindrična uzorka tkiva sivkaste boje, dužine 17; 13; 11 i 6 mm.
Uzorcima se preuzmu u 2 kalupa bez rezerve.

Opis: Mikroskopski, vidimo cilindrične uzorke jetrenog parenhima sa 20-ak potpunih i nepotpunih portalnih prostora u kojima se vidi bogat upalni infiltrat limfocita, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita, te izražena slika interface hepatitisa. Upalni infiltrat fokalno infiltrira epitel pojedinih žučnih vodova. Također se u sinusoidama vidi upalni infiltrat kao i slika litičkih i konfluentnih nekroza. Hepatociti poredani pretežno u bihepatocitne grede i rozetolike, sa slikom balonske degeneracije, nekroze, a vidljiva je i slika kanalikularne holestaze. Specijalno bojenje Trichrom-Masson pokazuje vezivne tračke koji se iz portalnih prostora šire između hepatocita, a fokalno i nepotpuno portocentralno premošćavanje. Specijalno bojenje PAS je bilo negativno, Perls ne uspijeva, a Gomori pokazuje fokalni slom retikulinske mrežice. Imunohistohemijska analiza markerom CMV je bila negativna, CD38 negativna, a CK7 fokalno pokazuje dukturnu rekciju. Morfološka slika konzistentna sa akutnim hepatitisom, a diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze infektivni i toksični hepatitis.

Patolog: Dr Aleksandra Đuran

Odgovorni tehničar: [REDACTED] Odgovorni tehničar imunohistohemije: [REDACTED]

Usluge:	337004 Biopsija punkata organa i endoskopskih uzoraka	1 komada
	337005 Biopsija specijalnih metoda bojenja sa ekspertizom	4 komada

- ▶ Imunohistohemijska analiza markerom CMV je negativna
- ▶ Morfološka slika konzistentna sa akutnim hepatitisom, diferencijalno dijagnostički infektivni ili toksični hepatitis.

CMV hepatitis

- ▶ Prethodna prehlada, grlobolja
- ▶ Serologija



} PCR CMV
DNA

Toksični hepatitis

- ▶ Naknadni podaci, uzimao Dalsy i paracetamol sirup
- ▶ Familijarna anamneza (Down sindrom),

} ??

Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. **Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report.** Acta Paediatrica. 2009 May 1;98(5):903-5.

- 
- 
- ▶ Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. **Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report.** Acta Paediatrica. 2009 May 1;98(5):903-5.
 - ▶ 5 godišnji dijete
 - ▶ Febrilno stanje
 - ▶ Ibuprofen, acetaminofenon
 - ▶ Bubrežna i jetrena insuficijencija
 - ▶ Mikrozomalni enzim CYP2C8
 - ▶ Simptomatska terapija
 - ▶ Opraovak 60 dana

	12.12.		12.12.		12.12.
Er x10 ¹² /L	4,7	AST U/L	34	Uk.pr. g/L	71
Hgb g/L	117	ALT U/L	49	Alb.g/L	40
Hct %	37	BiLrubin umol/L	41	Glob. g/L	31
MCV fL	78	Dir.		α1	0,03
Tr x10 ⁹ /L	229	Ind.		α2	0,09
L	4,4	Šuk mmol/L	3,9	β	0,15
CRP mg/L	2,2	Urea mmol/L	4,6	Υ	0,17
SE /sat		Kreatin umol/L	40		
		AP			
aPTT	35,2	GGT u/L	96	urin	bistar
INR	1,2	LDH U/L	195	protein	neg
Fibr. g/L	3,0	CK U/L	27	Kritali bil	--

Pedijatrija
KCUS

...nakon 40 dana bolesti



HVALA NA PAŽNJI :D