

# Reverzibilita hepatopatie PNALD/IFALD při dlouhodobé (domácí) parenterální výživy -je to možné ?

*Petr Wohl*

*CD IKEM*



# ÚVOD

- Vědci prokázali, že .....je lepší bílé víno než červené...a naopak
- Káva pomáhá kognitivním funkcím, ale způsobuje halucinace..
- *Podle studie z roku 2012, publikované na stránkách časopisu Neuropsychopharmacology, může popíjení kávy na pracovišti snižovat produktivitu práce !!!!!*
- Vědci se nemohou dohodnout
- A to platí i v případech PNADL/ IFALD/ PNAC a komplikací DPV...

# DPV ...kontraverzní...

- Poškození jater nastává u **naprosté většiny** nemocných na DPV (Cavicchi 2000, Chan 1999) Pironi L. : 2016: 19-93% vyšší „JT“
- Cca **22%** dosáhne ESLD s vysokou morbiditou a mortalitou (Chan 1999)
- *Od diagnózy ESLD je 2-letá mortalita 100 %*
- Těžké stadium jaterní choroby - **až 50%** dlouhodobě léčených DPV (Cavicchi 2000)
- End-stage liver disease je u více **50% s délkou střeva pod 50 cm** ( $\leq 100$  cm) (Cavicchi 2000)

..... **Salvino 2006 – ESLD – není časté u dospělých na DPV....**

- Včasné zařazení do WL tenkého střeva je příznivým prognostickým faktorem přežití u nemocných na DPV (Spinuchi 2004).....*ale je to správný postup?*
- **NEMOCNÍ NA DPV MAJÍ NEJVĚTŠÍ MORTALITU NA WAITING LISTU ZE**
- **VŠECH ORGÁNOVÝCH TRANSPLANTACÍ (UNOS)**
- *Nejsou data a studie a není EBM*
- **1/3 nemocných není „dobře“ živena ( kvantitativně/ kvalitativně)**
- **1/3 nemocných má právě PNALD..**

# Možné hepatální léze u DPV (PNALD/IFALD/PNAC)

Steatóza

Steatofibróza

Intrahepatální cholestáza s obstrukcí /bez obstrukce

Portalni přemostující fibroza ( DPV..)

Cirrhóza

Jaterní selhání

Akalkulozní cholecystitida

Biliární sludge

Cholelithiáza

Kalkulozní cholecystitida

Histological abnormalities associated with IFALD include  
steatosis,  
portal inflammation,  
portal oedema,  
ductal reaction, ductopenia,  
and portal and perivenular fibrosis

Xth International Small Bowel  
Transplant Symposium, Santa  
Monica, California 2007, categorized

IFALD in children into

1. early/mild,
2. established/moderate
3. late/severe,

Ale není u dospělých!!!!



# Některé otázky....

Za jak dlouho PV k poškození jater dochází ????

CAVE: zejména u kojenců novorozenců relativně velmi rychle ( v týdnech)

Jaký je skutečný výskyt „hepatopatie“ u PV ? ???

Za jak dlouho po prvních známkách laboratorní hepatální léze dojde k prognosticky významným histologickým změnám při PV ?????

Za jak dlouho dojde k End Stage Liver Disease u DPV ?

# Co je pro játra toxické

- Nemožnost Enterální výživy
- Komplikace infúzního přívodu sacharidů
- Komplikace infúzního přívodu tuků
- Komplikace infúzního přívodu proteinů
- Režim PV ( kontinuální vs cyklická vs trvalá)

## Nedostatečná dávka mikronutrientů

- Nadbytek živin (glukóza, tuky, AMK (glycin), vitamin A, Al/Cu/Mn, fytosteroly)
- Deficity živin (cholin, taurin, karnitin, esenciální MK) foskor, molybden, vitamin E, ...

U DPV ....(JPEN 2007).. Normální hladina Fe a Se, mírná elevace Zn, významně zvýšené hodnoty Cu, Manganu, a Chromu !!!! - změna složení standardních přípravku stopových prvků...2015

*Základní onemocnění, sepse, opakované anestezie, ATB, antiarytmika (Cordarone), bakteriální translokace a overgrowth, porucha sekrece žluči*

# známky jaterní toxicity 1

a) Je-li podávána (40-60 kcal/kg/den)

ALP 25-60% a bilirubinu ( 12-30%)

b) Aplikovaná energie 30-40 kcal/kg/den

ALP 15-25 %, bilirubin 5-10 %

c) Jak je to u podávání 30-35kcal/kg/den...a u 20-30 kcal/kg/den...?

Z hlediska doporučené dávky energie ESPEN doporučuje pro nemocné na DPV s intestinálním selháním 20-35 kcal/kg/den, zatímco ASPEN 25 kcal/kg/den nebo 2000 kcal za den.

## Chronická hepatopatie:

ALT/AST nebo ALP  $\geq 1.5$  násobek normy po dobu 6 měsíců (u dětí 6 týdnů) ....ale mohou být i normální hodnoty při PNALD

( Buchman. 2009, Fitzgibbons 2010)



# známky jaterní toxicity 2

- Mírný vzestup ALP a GMT  $\geq$  AST, ALT
- + vzestup konjugovaného bilirubinu



Histologické změny ( i do 30 dnů!!!)

Vysoká dependence na TPN, nemožnost EN, SBS  $\leq$  30-40 cm, rec. sepse.....

- Časná elevace ALT 1,5 -2.5 -3x od normy během 0-3 týdnů (cytokiny, základní choroba, infekce, ATB, poruchy oběhu...)
  - Elevace bilirubinu >10 týdnů.....je to pravda ??
  - Elevace ALP – nejčastější nález..
- Kostní ALP - při dlouhodobé PN (měsíce-roky)
- Cholestáza vs elevace aminotransferáz / Steatoza vs elevace aminotransferáz
- Není jasná studie, která by hodnotila morfologické známky poškození jater v krátkodobém horizontu po zahájení PN

# ESPEN Guidelines HPN - *Clinical Nutrition 9/2009*

**Liver disease in HPN** HPN-associated liver disease is related to the composition of the HPN and to the underlying disease or coexisting liver disease.

The fat/glucose energy ratio should not exceed **40:60** and lipids should comprise no more than **1 g/kg per day**.

All forms of over-feeding should be avoided.

Glucose administration in excess of **7 mg/kg per min**, and continuous HPN are also considered risk factors.

Prevention of chronic **cholestasis** is of utmost importance.

**Infections**, in particular line sepsis must be promptly controlled to help prevent deterioration of any liver abnormalities.

**Všechny body: jako B ( tedy nejsou závěrem na podkladě „ tvrdých dat“ - tedy nebyla dosud provedena jednoznačná randomizovaná studie hodnotící hepatopatii při DPV) Jedna studie byla *prospektivní...2000 Cavicchi***

- ***Doporučený postup nezahrnuje – kontinuitu v kontextu progresu jaterní léze + možnosti timingu transplantace ...***

*Tx léčba není doporučena jako rutinní postup – individuální přístup (case to case) pro vysoce rizikové pacienty ????? - chybí kritéria....*

# Pironi L. : Clin Nutr. 2016 CIF guidelines

- **Prevention/treatment of intestinal failure-associated liver disease**

We recommend for prevention of intestinal failure-associated liver disease that:

- sepsis is prevented and/or managed, if present
- attempts are made to preserve small intestinal length and retain the colon in continuity with
  - small bowel;
  - oral/enteral intake is maintained;
  - PN is cycled;
  - *PN overfeeding is avoided;*
- the dose of soybean-oil based lipid is limited to less than 1 g/kg/day

We suggest for treatment of intestinal failure-associated liver disease:

- to re-consider all the measures to prevent intestinal failure-associated liver disease
- to revise the lipid component of the PN admixture, in order to decrease the total amount and/or to decrease the u6/u3 PUFA ratio
- to revise any potential inflammatory/infective foci

# Popis případu 2011.....

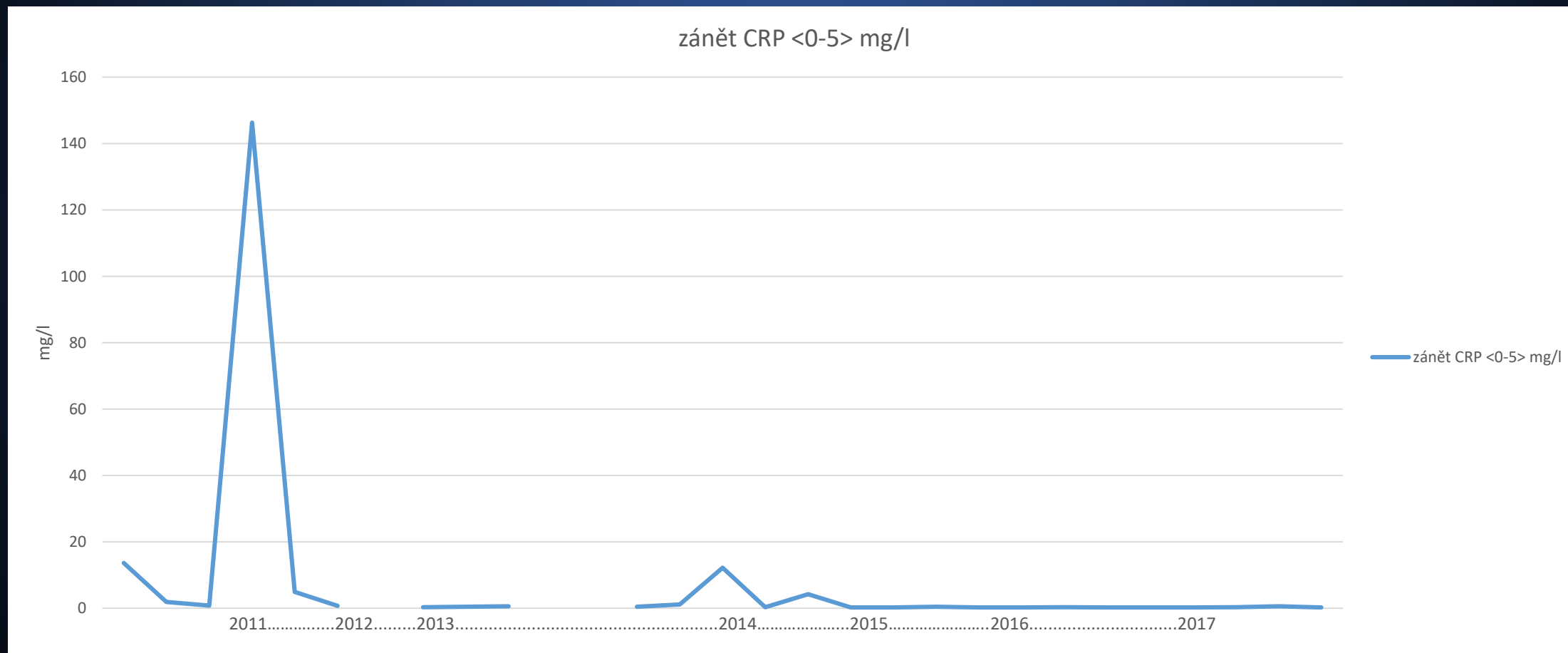
- Pacientka přeložena z nemocnice Most.  
Vstupně hospitalizována na plicním odd. pro oboustrannou bronchopneumonii.  
Od 3.5.2011 průjmy, zvracení.  
8.5. zhoršení stavu, kolaps, hematemesa, masivní enterorhagie, počínající šokový stav při náhlé krevní ztrátě. Domluven překlád na ARO. Přijata z TRN v šokovém stavu, pro masivní enterorhagii provedena urgentní gastroskopie s nálezem již nekrvácejícího prepylorického vředu.  
Pro kompartment syndrom urgentní laparotomie, rozvoj trombocytopenie.  
9.5. Relaparotomie  
15.5. revize DB, resekce tenkého střeva  
17.5 revize dutiny břišní pro **gangrénu tenkého střeva**  
23.5. odpojena od ventilátoru. Pravidelná dechová rehabilitace,  
29.5. hematologické konzilium. Opak. konzil hematologů pro podezření na poruchu srážlivosti-trombofilii.– nakonec neprokázána  
2.6. splenectomie pro abscesy sleziny  
*Pro syndrom krátkého střeva, laparostomii, stav po splenektomii, SIRS přijata k dalšímu chir. řešení.*

- V době propuštění (09.06.2011 do 11.7.2011.)
- Ponechán pouze T dren : zaveden do duodena (slepě zašito – GIT bez continuity), který nelze odstranit a je určen pro drenáž GIT sekretu.
- 2011 - Po dohodě s chirurgem je další dlouhodobou možností jen elektivní transplantace

Nemocná propuštěna do domácí péče s T drénem + centrálním kateřem (zaveden 10.7.2011) k aplikaci domácí parenterální výživy v klinicky stabilizovaném stavu.

- 2011/7-2012/5 - nemocná zcela bez příjmu per os jen 200 ml tekutiny + minimálně enterální výživy formou sippingu
- 5/2012 - Pacientka s ultrakrátkým střevem- zaslepenou D4, s pojistnou duodenostomií, cholecytolithiasou indikována k zrušení duodenostomie a obnovení GIT
- 9.5. provedena okluze duodenální píštěle, duodenotransverzoanastomoza, cholecystektomie a peroperační biopsie jater
- .....5/2012 - DPV cestou *broviacova* katetru + SBS II. Typu v adaptační fázi + biopticky prokázanou jaterní lézí  
:
- Zánětlivá celulizace a cholestáza jako součást postižení jater při sepsi. Interpretace centrolobulárních změn s krvácením a překrvením vyžaduje další klinickou korelaci
- .....2012- 2017 : prakticky nemocná zcela stabilizovaná pracující...nevyžadující žádnou hospitalizaci pro komplikace **plně mobilní na přesnosné pumpě**

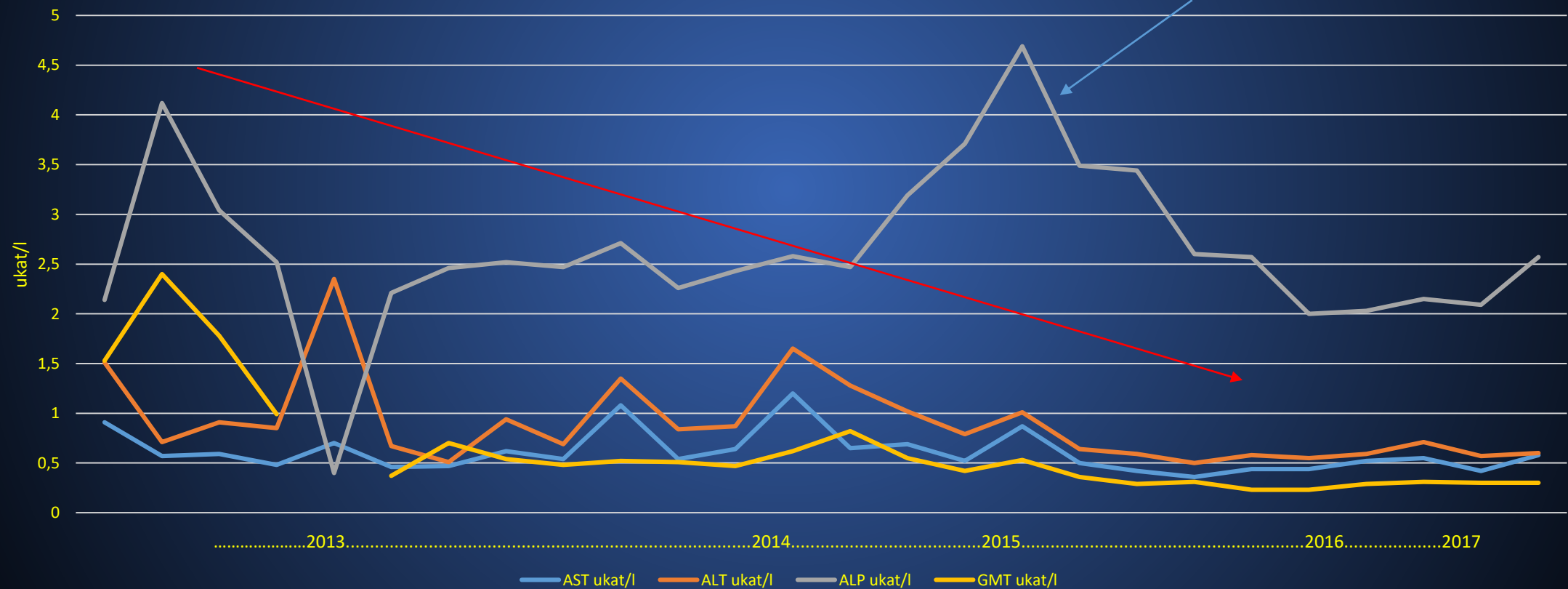
# Nemocná neprodělala za 6 let CRBSI



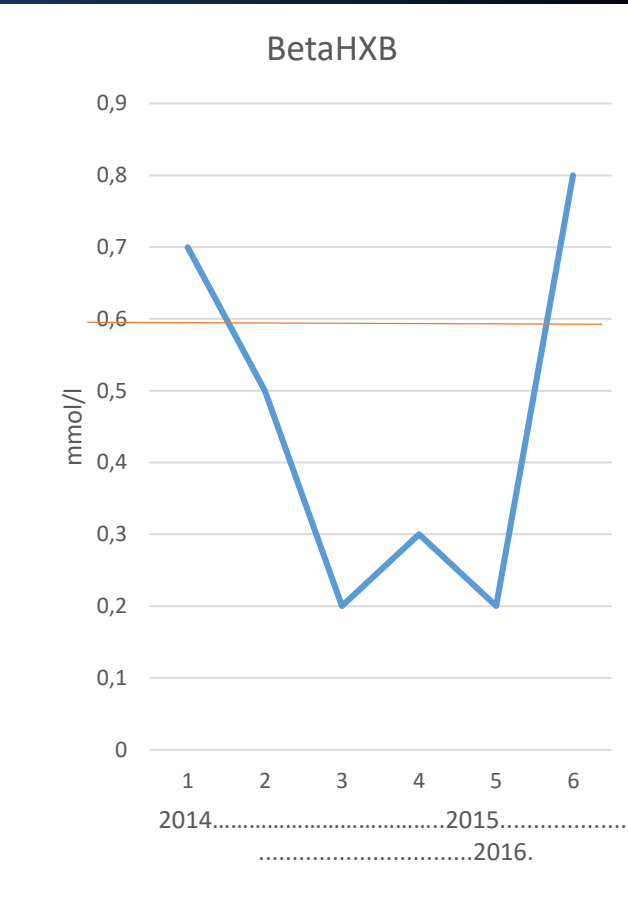
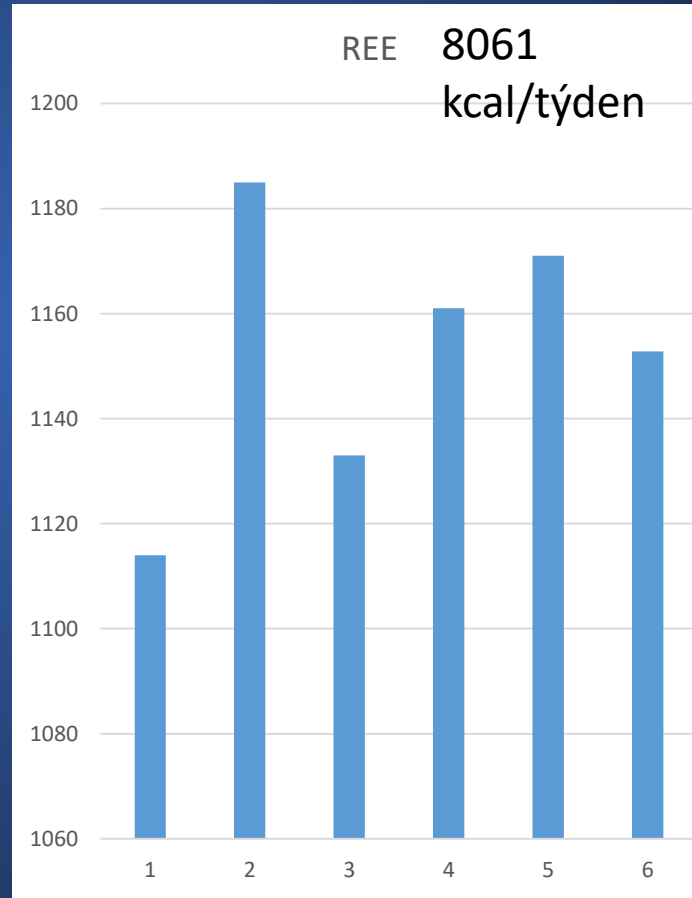
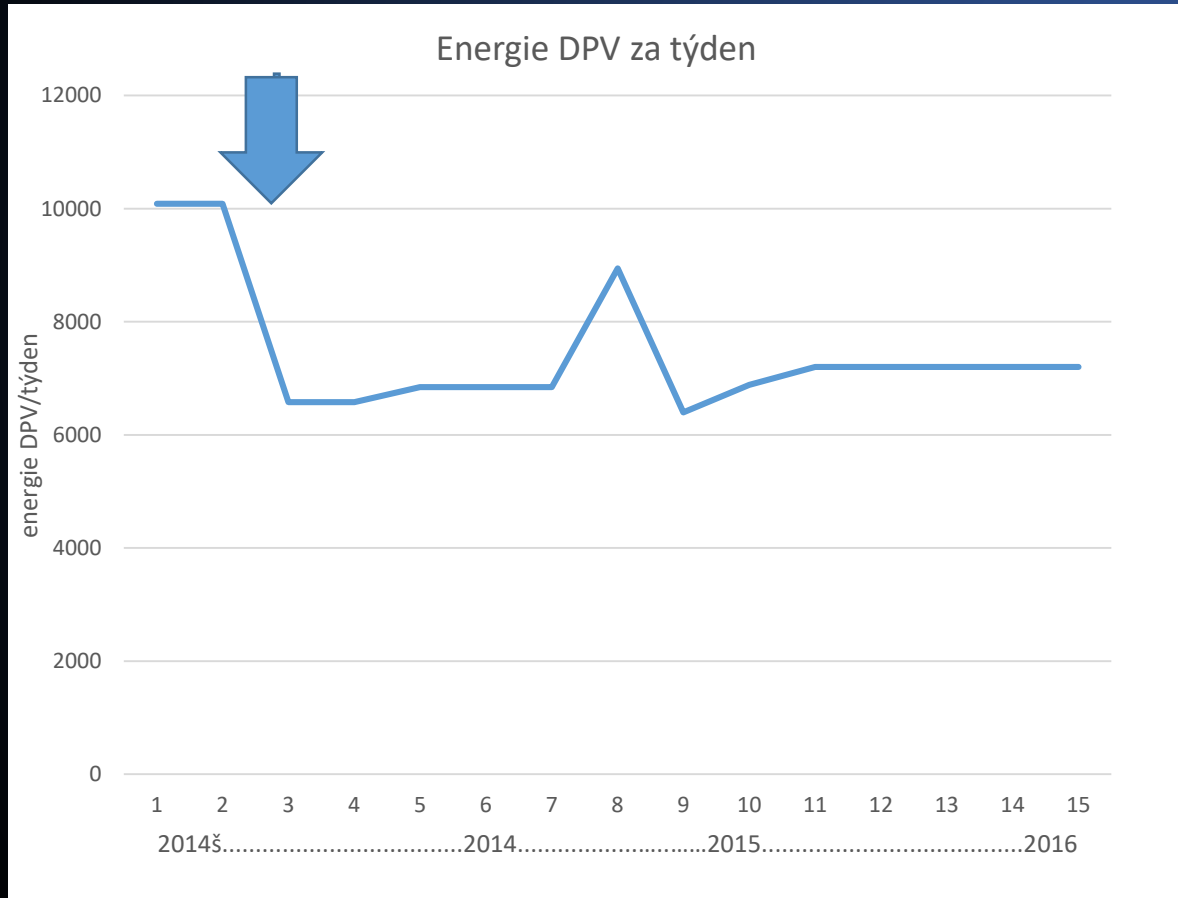
# Laboratorní vývoj JT testů

VYŠŠÍ KOSTNÍ KALP

Změny AST, ALT, GMT, ALP

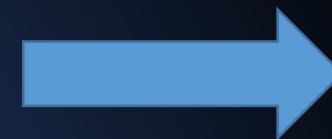


# Postupné snížení energie vs hladina Beta-hydroxybutyrátu – cílená redukce energie při sledování hladiny Beta-hydroxybutyrátu ???

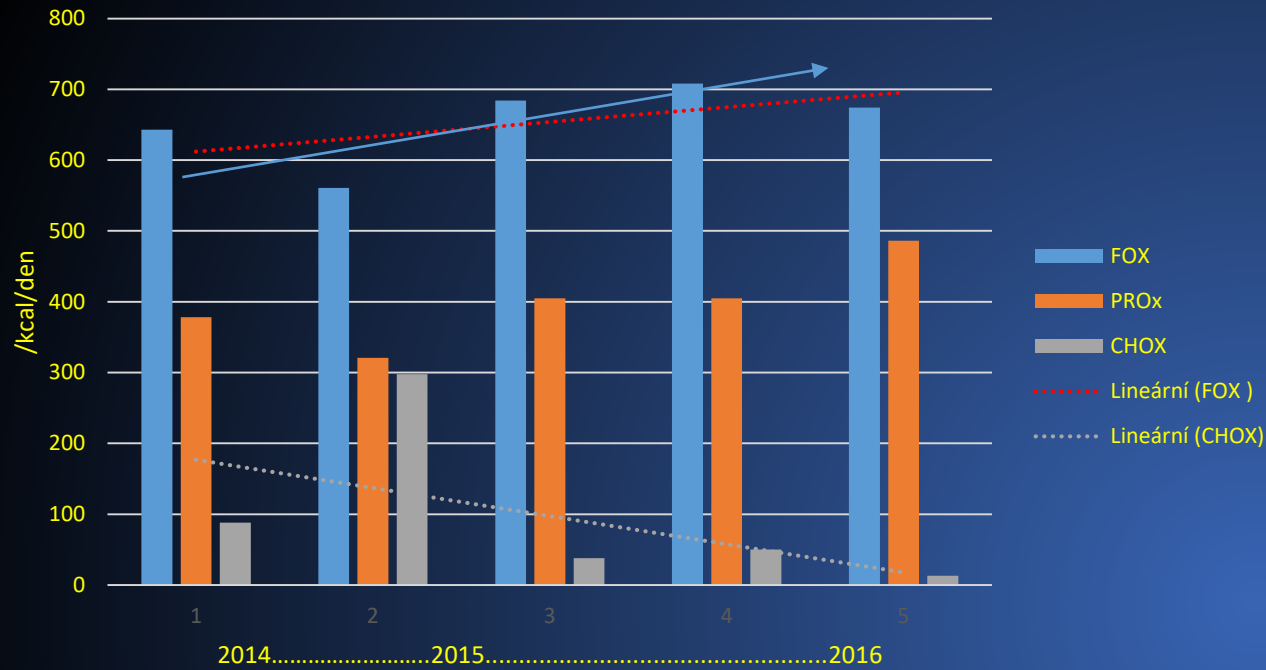




# Změny lačného RQ od 2014- 2016



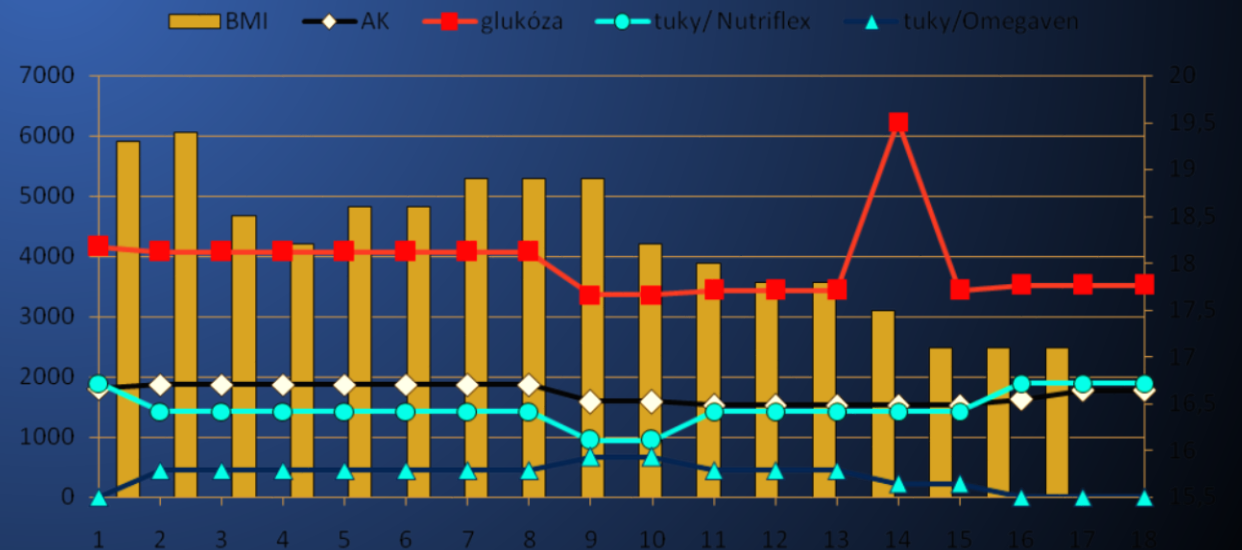
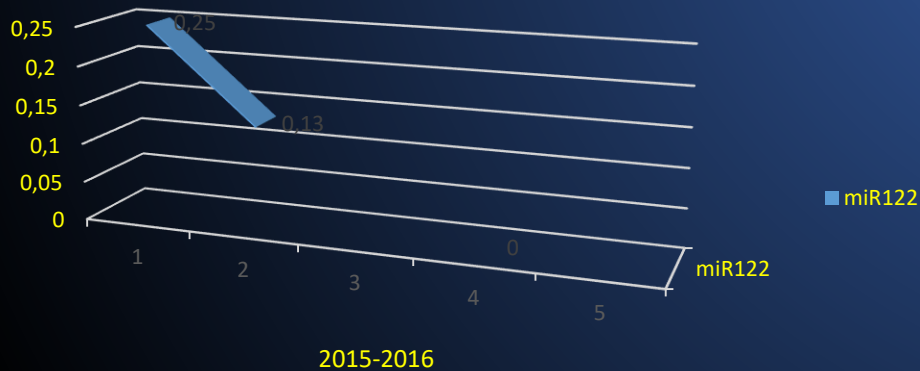
### změny lačné oxidace substrátů



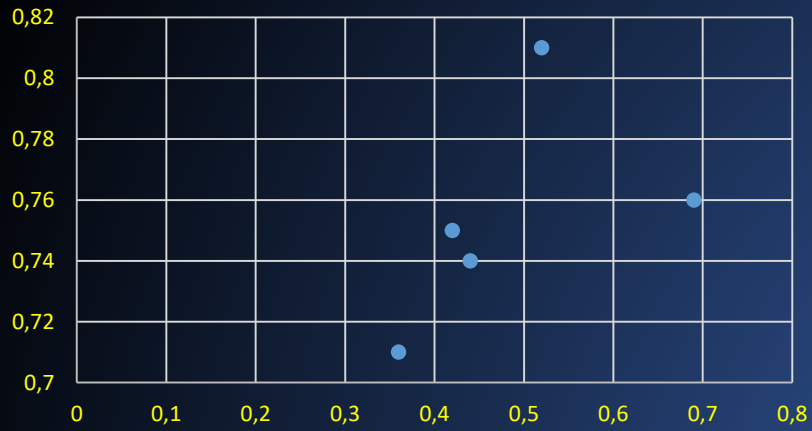
Vzestup lačné oxidace tuků spolu s poklesem miRNA 122 svědčí pro zlepšení metabolické situace hepatopatie „jako u DM 2. typu a DM 1 typu“ – zlepšení metabolické flexibility a využití substrátů na podmínkách nalačno....a navíc....



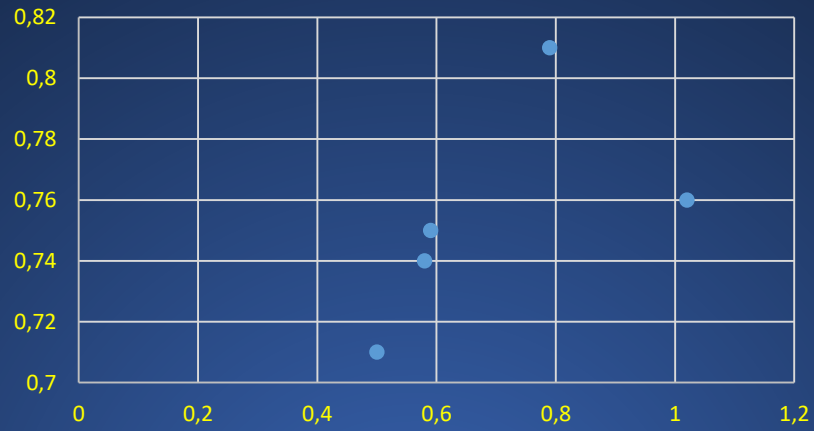
### miR122



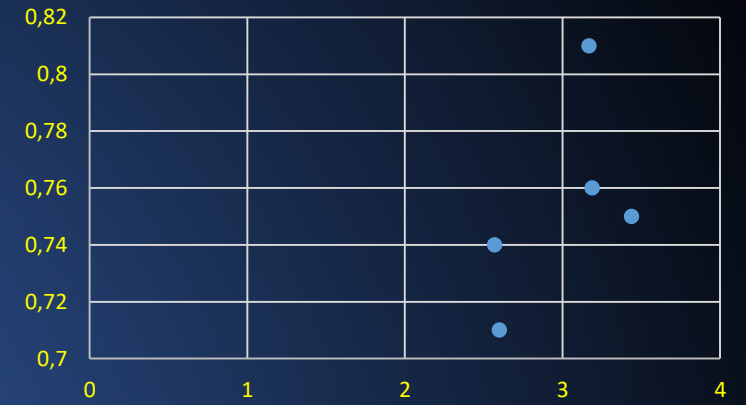
AST vs RQ



ALT vs RQ

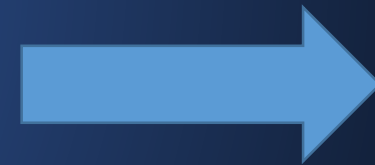
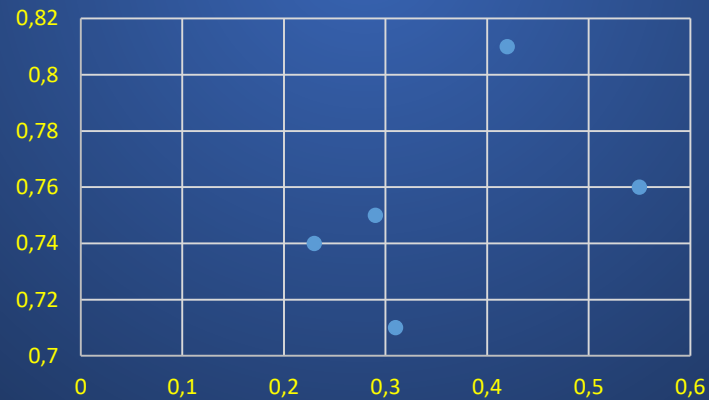


ALP vs RQ

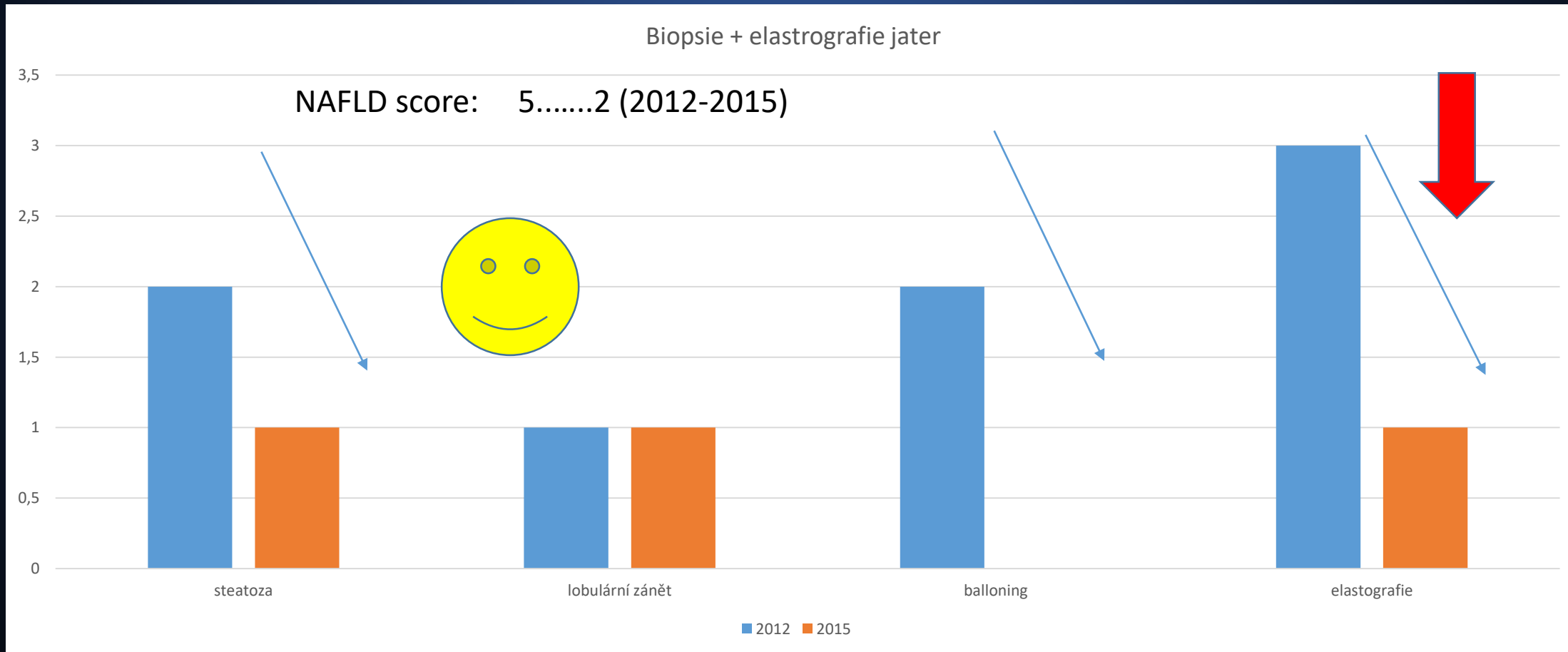


Data sice nelze aplikovat obecně,  
ale... pozitivní korelace mezi  
RQ a AST, ALT, GMT. ALP -  
mohou ukazovat na vztah  
JT a subtrátové utilizace  
Meření 2015-2016

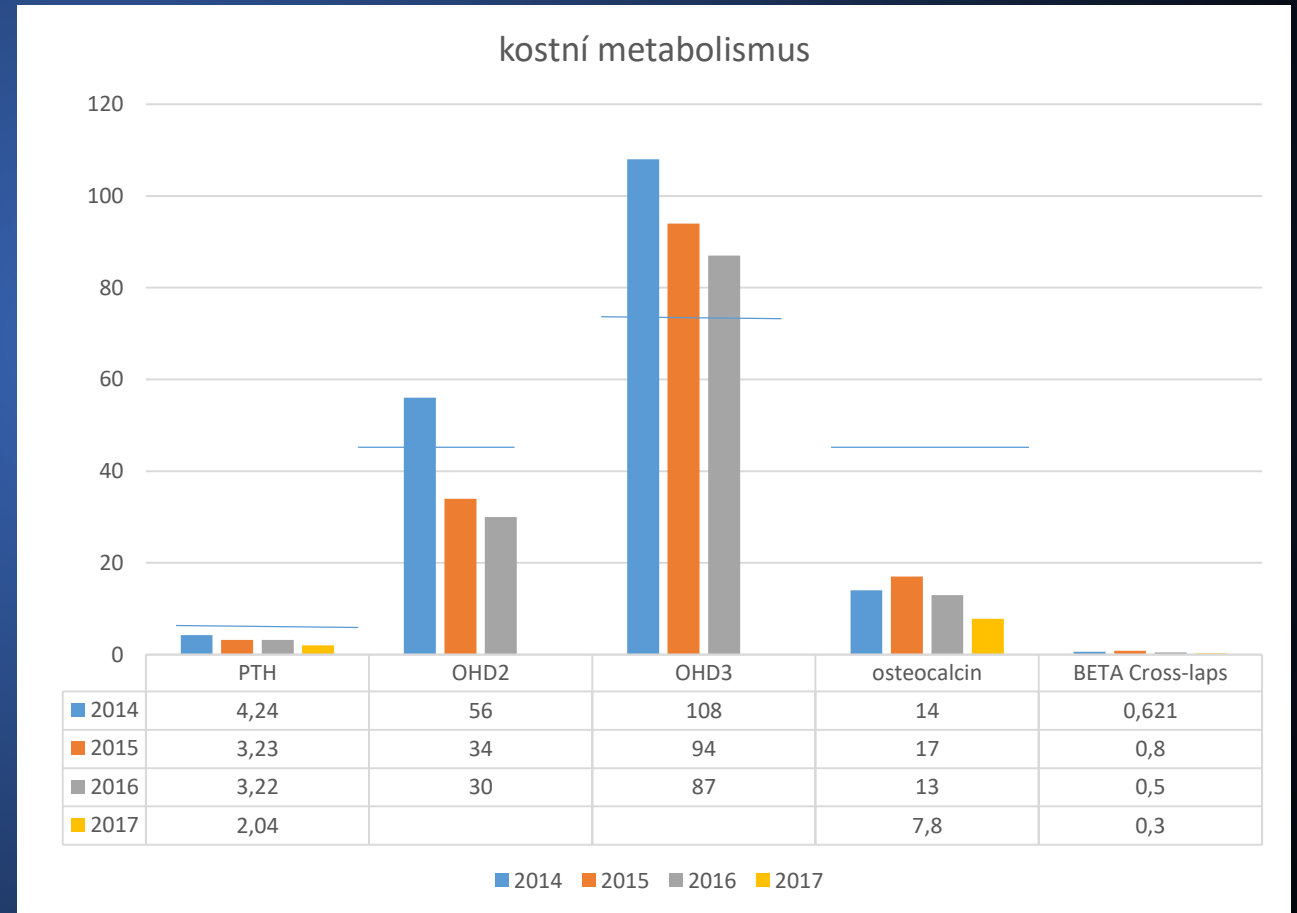
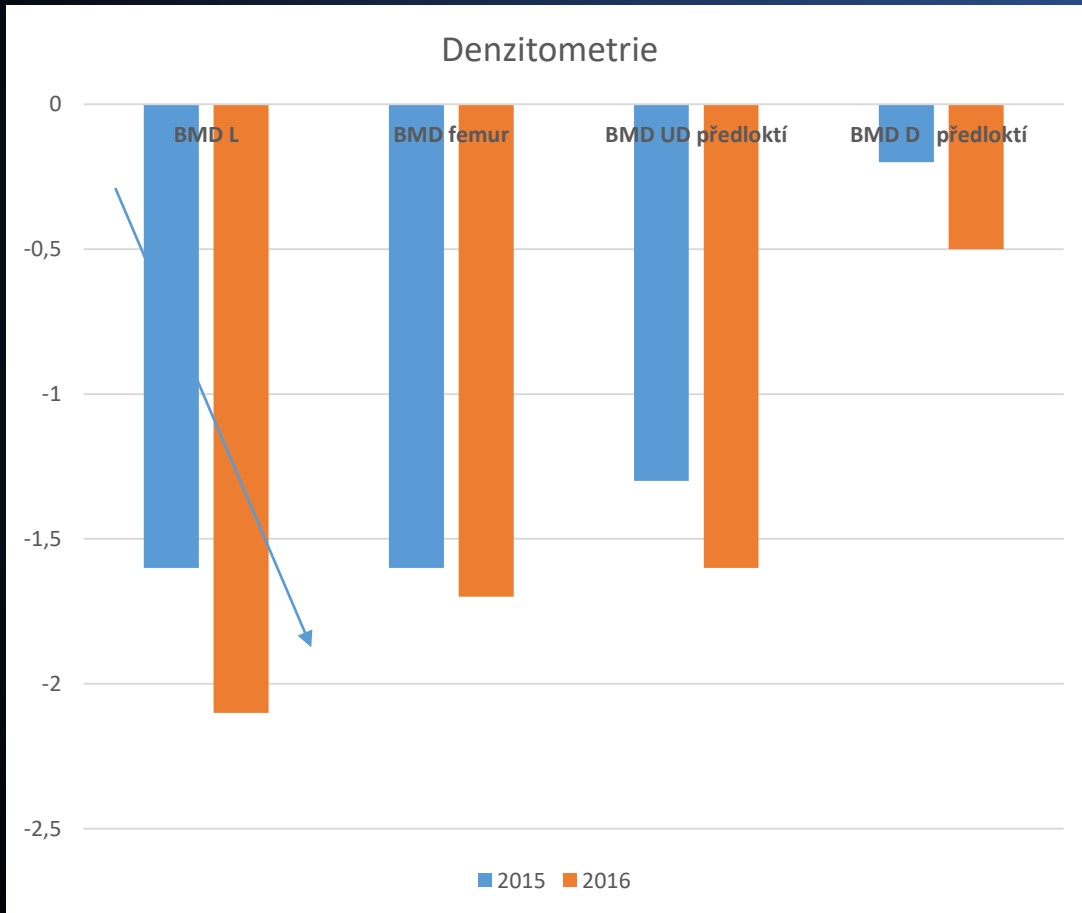
GMT vs RQ



# Zlepšení nálezu biopsie i elastografie



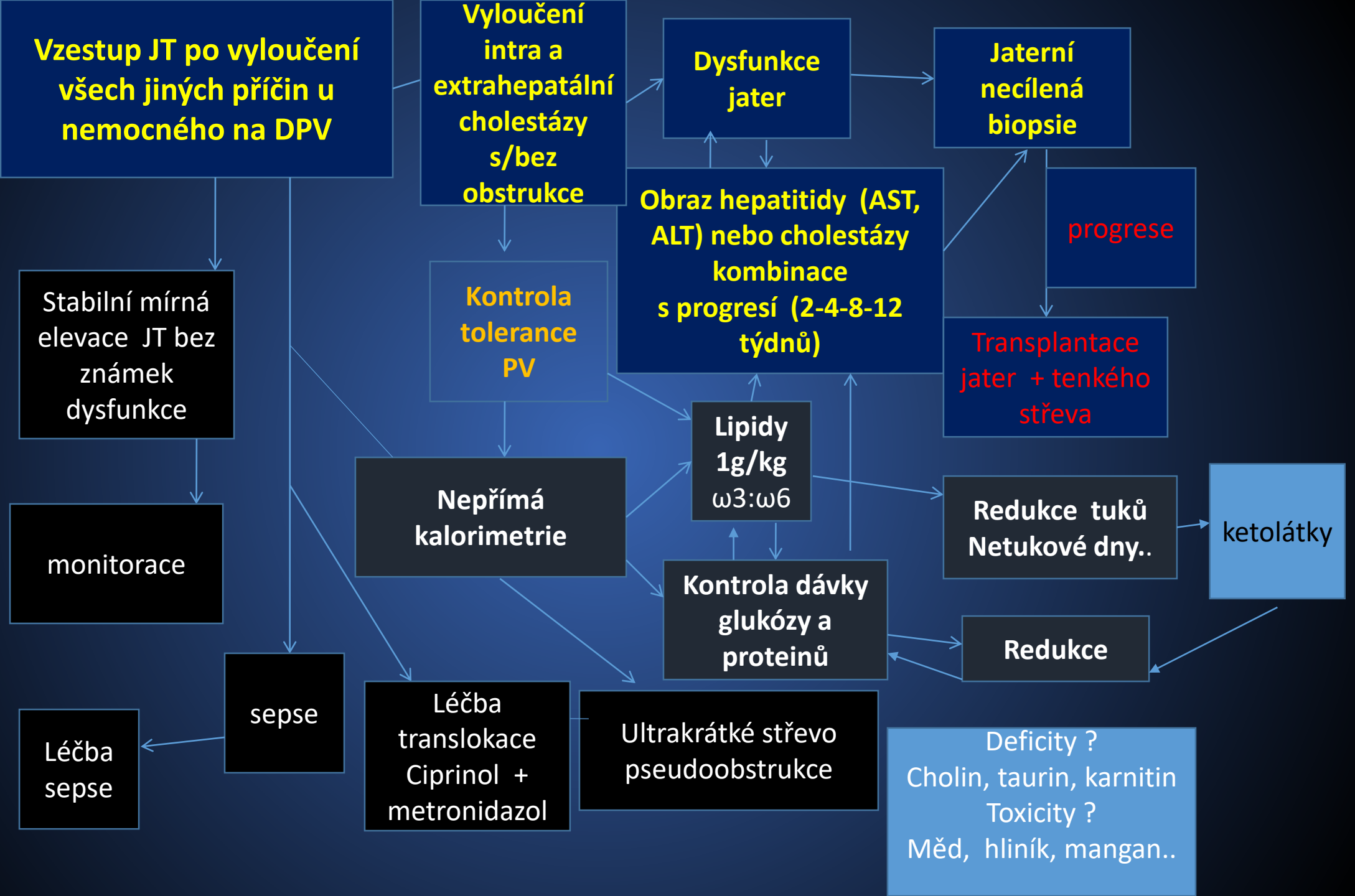
# Kde je hranice léčby PNALD a ostatních komplikací intestinálního selhání !!!!



# Ale ....DEXA 2017 !!

- BMD L páteře je v pásmu osteopenie se 1,2% vzestupem od minulého vyšetření.
- Proximální femury jsou v pásmu osteopenie s 1,6% vzestupem od minulého vyšetření (4/2016).
- Distální předloktí je v normě s 2% vzestupem BMD,
- UD radius je již osteopenický.





Vzestup JT po vyloučení všech jiných příčin u nemocného na DPV

Vyloučení intra a extrahepatální cholestázy s/bez obstrukce

Dysfunkce jater

Jaterní necílená biopsie

Stabilní mírná elevace JT bez známek dysfunkce

Kontrola tolerance PV

Obraz hepatitidy (AST, ALT) nebo cholestázy kombinace s progresí (2-4-8-12 týdnů)

progrese

Transplantace jater + tenkého střeva

monitorace

Nepřímá kalorimetrie

Lipidy 1g/kg ω3:ω6

Redukce tuků Netukové dny..

ketolátky

Kontrola dávky glukózy a proteinů

Redukce

Léčba sepsse

sepsse

Léčba translokace Ciprinol + metronidazol

Ultrakrátké střevo pseudoobstrukce

Deficity? Cholin, taurin, karnitin Toxicity? Měd, hliník, mangan..

# Závěr

- Lze zhodnotit, že přechodná redukce výživy vedla k významnému zlepšení hepatopatie při DPV, která představuje život ohrožující komplikaci DPV
- Nepřímou kalorimetrii navigovaná DPV energie může hrát roli v problému hepatopatie.....
- Problémem je – jaká je cílová hranice redukce energie s ohledem na kostní hmotu !! A PNALD !!
- Ikdyž....poslední DEXA 2017 je mírně lepší i bez navýšení podílu energie ????
- *Dle literatury je 1/3 nemocných na DPV neoptimálně živena a 1/3 nemocných má hepatopatii – zde k budoucím postupům v DPV*
- Nemocná přešla z statického režimu DPV na mobilní DPV v 2014 !!, zde se jistě navýšil podíl energie při zvýšené fyzické námaze
- Naším cílem bylo zkusit se podívat na konkrétní případ nemocné a dalším krokem je definovat jednotlivé faktory, které mohou dát do rovnováhy jednotlivé aspekty nemocných s intestinálním selháním



Děkuji za pozornost

