

Akutno zatajenje jetre u djece

Rojnić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:760064>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matea Rojnić

AKUTNO ZATAJENJE JETRE U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matea Rojnić

AKUTNO ZATAJENJE JETRE U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Komentor rada: Kristina Baraba Dekanić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.

2. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

3. doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 2 slike, 2 tablice, 30 literaturnih navoda.

ZAHVALE:

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med. i komentorici Kristini Baraba Dekanić, dr.med. na povjerenju te pomoći i savjetima koji su vodili prema uspješno napisanom diplomskom radu.

Posebne zahvale mojoj divnoj obitelji, prijateljima i dečku na pruženoj podršci i strpljenju tijekom proteklih šest godina.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	3
3.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA	3
3.2. PATOFIZIOLOGIJA NAJČEŠĆIH UZROKA.....	8
3.2.1. PARACETAMOL	8
3.2.1.1. KLINIČKA SLIKA	8
3.2.1.2. DIJAGNOSTIKA	9
3.2.2. WILSONOVA BOLEST	11
3.2.2.1. KLINIČKA SLIKA	12
3.2.2.2. DIJAGNOSTIKA	14
3.2.2.3. LIJEČENJE	15
3.2.3. DEFICIT α 1-ANTITRIPSINA	16
3.2.3.1. KLINIČKA SLIKA	16
3.2.3.2. DIJAGNOSTIKA	18
3.2.4. HEPATITIS B VIRUS.....	19
3.2.4.1. KLINIČKA SLIKA	21
3.2.4.2. DIJAGNOSTIKA	23
3.5. LIJEČENJE BOLESNIKA	24
4. RASPRAVA.....	27
5. ZAKLJUČCI	29
6. SAŽETAK.....	30
7. SUMMARY.....	31
8. LITERATURA	32
1. ŽIVOTOPIS.....	37

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:

AZJ – akutno zatajenje jetre u djece

INR (engl. international normalized ratio) – međunarodni normalizirani omjer

PALFSG (engl. Pediatric Acute Liver Failure Study Group) – Grupa za proučavanje akutnog zatajenja jetre u djece

HIV (engl. human immunodeficiency virus) – virus humane imunodeficijencije

DNA (engl. deoxyribonucleic acid) – deoksiribonukleinska kiselina

HAV – hepatitis A virus

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HDV – hepatitis D virus

HSV – herpes simplex virus

HLH – hemofagocitna limfocitocitoza

APAP – acetil-para-aminopfenol

CYP 2E1 – citokrom P-450 2E1

CYP 1A2 – citokrom P-450 1A2

NAPQI - N-acetil-p-benzokinon imin

GSH -glutation

NAC – N-acetilcistein

ATP7B – adenzin 3 fosfat proteza koja prenosi bakar beta

AAT (engl. alpha-1 antitrypsin) – α 1-antitripsin

AATD (engl. alpha-1 antitrypsin deficiency) – deficit α 1-antitripsina

NE – neutrofilna elastaza

KOPB – kronično opstruktivna plućna bolest

ATS (engl. American Thoracic Society) – Američko torakalno društvo

RFLP (engl. restriction fragment length polymorphism) – polimorfizam duljine restrikcijskih fragmenata

HBsAg (engl. hepatitis B surface antigen) – površinski antigen virusa hepatitisa B

HBcAg (engl. hepatitis B core antigen) – antigen jezgre virusa hepatitisa B

HBeAg (engl. hepatitis B e antigen) – E antigen hepatitisa B

anti – HBs – hepatitis B protutijela na HBsAg

anti – HBe – hepatitis B protutijela na HBeAg

anti – HBc – hepatitis B protutijela na HBcAg

HBIG – hepatitis B imunoglobulin

HBV DNA – deoksiribonukleinska kiselina virusa hepatitisa B

HCC (engl. hepatocellular carcinoma) – hepatocelularni karcinom

SSP – svježe smrznuta plazma

IFN - interferon

1. UVOD

Akutno zatajenje jetre u djece (AZJ), rijetko je, ali po život opasno stanje koje se javlja u djece često bez prethodnog oboljenja jetre. Predstavlja brzoprogresivni sindrom, koji osim što dovodi do oštećenja jetre, dovodi i do oštećenja drugih organskih sustava. Rijetkost bolesti, sa svojom ozbiljnošću i heterogenošću, predstavlja jedinstvene kliničke izazove za liječnike pedijatre. Etiologija AZJ varira ovisno o dobi. Nažalost, u većini slučajeva uzrok ostaje nedefiniran. Najčešći uzročnici AZJ su metaboličke i infektivne bolesti. Ujedno, AZJ uzrokovano lijekovima poput acetaminofena čini ukupno tri četvrtine ukupnih slučajeva zatajenja jetre uzrokovano lijekovima (1). Od preostalih uzroka, to mogu biti brojni autoimunosni mehanizmi, kao i hipoperfuzija jetre uzrokovana ekstrahepatičnim stanjima te neke maligne bolesti poput leukemije (2). Akutno zatajenje jetre u djece se obično javlja s nespecifičnim prodromom promjenjivog trajanja sa značajkama koje mogu uključivati nelagodu u trbuhu i slabost sa ili bez vrućice. S izuzetkom akutnog gutanja (npr. gljive, acetaminofen), precizan početak bolesti rijetko se identificira. Upravo zato što su nespecifični, često se smatraju prolaznima pri čemu se odgađa liječnička pomoć. U nedostatku žutice ili drugih klinički evidentnih znakova disfunkcije jetre poput koagulopatije ili jetrene encefalopatije, dijete može dobiti empirijski tretman za ublažavanje simptoma, no ipak neka se djeca nesumnjivo oporave i prije nego se prepozna AZJ. Međutim, ukoliko postoje klinički znakovi ozljede jetre ili encefalopatije ili ako se otkrije krvna slika koja otkriva disfunkciju jetre, sindrom akutnog zatajenja jetre može biti klinički definiran (2,3). Važno je ispitati povijest bolesti djeteta, obiteljsku i epidemiološku anamnezu, učiniti detaljni fizikalni pregled kako bi se uočili svi znakovi koji upućuju na dijagnozu, napraviti laboratorijske pretrage te sukladno svemu tome odlučiti o daljnjoj dijagnostici i liječenju djeteta s AZJ.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada ukazati je na važnost i načine pravovremene dijagnostike i liječenja određenih stanja i bolesti koje mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre, progresivnog kliničkog sindroma koji je karakteriziran naglim nastankom jetrene disfunkcije te značajnim morbiditetom i mortalitetom. Iako je etiologija AZJ mnogobrojna, sumnja na određeni uzrok i dijagnostika u tom smjeru mogu spasiti život bolesnika. Važno je stoga biti upoznat s najčešćim uzrocima AZJ i načinima liječenja kako bi se povećala stopa preživljenja i potpune regeneracije jetre. Ujedno, u ovom radu naglašavaju se postupci kojima se postiže stabilizacija bolesnika kada je funkcija jetre znatno oštećena. Tim postupcima se održava vitalno stanje bolesnika do moguće transplantacije koja je, u većine slučajeva, jedina terapija.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Incidencija AZJ u svim dobnim skupinama u razvijenom svijetu je rijetka je i iznosi 10 slučajeva na milijun (4). U Sjedinjenim Američkim Državama se procjenjuje da se svake godine prijavi 1600 slučajeva AZJ (4). U zemljama u razvoju točna incidencija nije poznata, ali se procjenjuje da je viša zbog povećane stope infekcija.

Razvijeni su kriteriji za AZJ koji se razlikuju od onih u odraslih. Također, važno je razlikovati AZJ od akutne ozljede jetre u djeteta s već postojećom bolešću jetre. Kao takva, najnovija definicija AZJ zahtijeva odsutnost od ranije poznate bolesti jetre u prethodnih osam tjedana od pojave stanja, koagulopatiju koja se ne ispravlja primjenom vitamina K, dokaz hepatocelularne ozljede i/ili međunarodni normalizirani omjer (INR) $\geq 1,5$ s dokazom encefalopatije ili INR $\geq 2,0$ sa ili bez dokaza encefalopatije (4).

Etiologija AZJ može biti infektivna, imunološka, metabolička i povezana s toksinima i lijekovima. U ranijim studijama, više od 50 posto bolesnika nije imalo dokazanu etiologiju AZJ te je kategorizirano kao neodređeno (2). Srećom, poboljšanja u dijagnostičkim procesima rezultirali su manjim udjelom neodređenih dijagnoza te, sukladno tome, specifičnijem liječenju i boljoj prognozi. Širom svijeta, uzroci AZJ variraju ovisno o dobnj skupini i regiji (2).

U tablici 1. navedeni su uzroci i bolesti po dobnim skupinama:

ETIOLOGIJA	BOLEST
<i>NOVOROĐENČAD i DOJENČAD</i>	
Infektivni	herpesvirusi (HSV), adenovirusi, echovirusi, hepatitis B virus, sepsa
Metabolički	galaktozemija, tirozinemija, gestacijska aloimuna jetrena bolest, mitohondrijske bolesti
Ishemija	prirodne srčane mane, miokarditis, asfiksija
<i>STARIJA DJECA</i>	
Infektivni	hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis E virus, herpesvirusi (HSV), sepsa
Lijekovi	paracetamol (75%), valproat, karbamazepin, izonijazid, tetraciklini
Toksini	Amanita phalloides, fosfor, otapala, ugljikov tetraklorid
Metabolički	Wilsonova bolest, deficit α 1-antitripsina
Autoimuni	autoimuni hepatitis (tip II)
Ishemija	prirodne srčane greške (operacije), miokarditis, Budd-Chiari
Ostali uzroci	leukemije, limfomi, hemofagocitna limfocitocitoza

Tablica 1. Uzroci i bolesti akutnog zatajenja jetre u djece po dobnim skupinama

Simptomi ozljede jetre uzrokovani lijekovima mogu oponašati akutne i kronične bolesti jetre. Vjerojatnost da će pojedini lijek uzrokovati ozljedu jetre kreće se od 1/10 000 do 1/100 000. Za neke lijekove, incidencija je puno viša i iznosi 100/100 000, kao što je to kod klorpromazina i izoniazida (5). Acetaminofen (N-acetil-p-aminofenol; paracetamol) se široko koristi u djece za snižavanje tjelesne temperature i ublažavanje boli. Međutim, paracetamol ima usku terapijsku širinu te kronična primjena može rezultirati značajnim hepatotoksičnim učincima. Ozljeda jetre uzrokovana drugim lijekovima i toksinima osim acetaminofena utvrđena je u manje od 3% slučajeva zabilježenih u Grupi za proučavanje AZJ (eng. *Pediatric Acute Liver Failure Study Group, PALFSG*) registru (2). Velika većina tih slučajeva zabilježena je djece starije od 10 godina. Agensi s predvidljivom hepatotoksičnošću ovisnom o dozi poznati su kao intrinzični hepatotoksini i uključuju industrijska otapala i toksin gljiva. Izloženost djece gljivama koje sadrže amatoksin

rijetko uzrokuje ozbiljnu hepatotoksičnost zbog ograničene količine toksina dostupnih u maloj količini gljiva koju djeca obično konzumiraju (6). Kod djece su prijavljene idiosinkratične reakcije, odnosno nasljedno uvjetovane neočekivane reakcije preosjetljivosti na neki lijek, koje mogu uzrokovati akutno zatajenje jetre. Neki od tih lijekova su antiepileptici poput valproata, fenitoina, karbamazepina, lamotrigina i felbamata, antimikrobni lijekovi poput minociklina, amoksicilin-klavulanska kiseline, azitromicina, roksitromicina i nitrofurantoina, brojni antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju virusa humane imunodeficijencije (HIV), zatim kemoterapeutici poput ciklofosfamida i dakarbazina te ostali lijekovi poput antiaritmika amiodarona i antidepresiva trazodona (7). Te se reakcije javljaju u oko 0,01 do 1% osoba koje uzimaju lijek. Rekreativna konzumacija droga, osobito kokaina i ekstazija povezana je s akutnim zatajenjem jetre u tinejdžera pa čak i u mlađe djece koja žive u okruženjima gdje su te supstancije dostupne(2).

Oštećenje jetre uslijed metaboličkih bolesti ne zadovoljava kriterije AZJ, budući da bolest može biti simptomatska i poznata i prije oštećenja jetre. Sveukupno, metaboličke bolesti čine najmanje 10% slučajeva AZJ u djece u Sjevernoj Americi i Europi (2).

Navedene su bolesti prikazane u tablici 2.:

Dob	Bolest
< 6 mjeseci	galaktozemija
	Niemann-Pickova bolest tipa C
	tirozinemija
	poremećaj glikozilacije
	mitohondrijske bolesti*
7 mjeseci – 4 godine	mitohondrijske bolesti*
	tirozinemija
	nasljedna intolerancija fruktoze
	defekti ciklusa ureje
5 – 18 godina	Wilsonova bolest
	mitohondrijske bolesti*
*Mitohondrijske bolesti uključuju defekte oksidacije masnih kiselina, defekte respiratornog lanca i deplecije ili oštećenja mitohondrijske DNA. Na mitohondrijske bolesti, posebice Alpers-Huttenlocherova bolest (uzrokovana <i>POLG</i> mutacijama), trebalo bi posumnjati u bolesnika u kojih je prepoznata toksičnost valproata.	

Tablica 2.:Metaboličke bolesti koje mogu uzrokovati akutno zatajenje jetre (2)

Zarazne bolesti mogu u mnogim slučajevima prethoditi AZJ. Viruse hepatitisa teško je etiološki povezati s oštećenjem jetre, no na njih treba posumnjati u slučajevima nespecifične kliničke slike. Za virus hepatitisa A (HAV), virus hepatitisa B (HBV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus, adenovirus i enteroviruse je dokazano da mogu uzrokovati AZJ. No, nisu svi slučajevi AZJ testirani na viruse pa se prava incidencija ne može u potpunosti potvrditi. Hepatitis A u razvijenim zemljama, u pravilu, nije uzrok težih oštećenja jetre kao što je to u zemljama u razvoju gdje je izražena visoka stopa HAV infekcije u populaciji. U Sjevernoj Americi i Europi postotak slučajeva AZJ zbog hepatitisa A virusa iznosi samo 0,8% (8). Slično, akutna infekcija HBV-om koja može rezultirati akutnim zatajenjem jetre neuobičajena je u pedijatrijskoj populaciji zapadne Europe i Sjeverne Amerike, gdje HBV nije endemičan. Međutim, u područjima gdje je HBV endemičan, uzrokuje do 20% AZJ (2,8). Herpes simplex virus (HSV) najčešće pogađa dojenčad i

novorođenčad, ali može zahvatiti sve dobne skupine. Budući da je HSV spolno prenosiva bolest, treba ga uzeti u obzir i kod spolno aktivnih adolescenata (2,9). Infektivni uzročnici, osim virusa, rijetko su zabilježeni kao etiološki čimbenici AZJ. Unatoč rijetkosti pojave treba ih pažljivo razmotriti u slučaju sumnje jer su potencijalno lječivi. Spirohetalna infekcija može utjecati na funkciju jetre i uzrokovati teški hepatitis, čak i zatajenje jetre. Leptospiroza se, također, spominje kao rijedak uzrok zatajenja jetre. U endemskim područjima *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Plasmodium falciparum* i *Entamoeba histolytica* mogu uzrokovati AZJ. U novorođenčadi sva teža septička stanja mogu dovesti do AZJ, pri čemu se ističe infekcija bakterijom *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Od bakterijskih uzročnika se u dojenčadi ističu enterokoki i Gram-negativni bacili poput *Escherichie coli* ili *Proteusa* (2,10).

Što se tiče autoimunih bolesti koje mogu uzrokovati AZJ, treba izdvojiti autoimuni hepatitis, no klinički značaj autoimunih biljega nije još u potpunosti razjašnjen (2,11). Od sindroma koji se rjeđe pojavljuju, a mogu uzrokovati AZJ važno je spomenuti hemofagocitnu limfohistiocitozu (HLH). Ovaj sindrom podrazumijeva imunološku disfunkciju karakteriziranu aktivacijom ili proliferacijom monocitno-makrofagnog sustava koja može rezultirati teškom multisustavnom bolesti. Najčešća incidencija pojavljivanja je u dojenčadi mlađoj od tri mjeseca (2,12).

Hipoperfuzija jetre može rezultirati ishemijskih hepatitisom i, posljedično, akutnim zatajenjem jetre. Nastaje kao rezultat sustavne hipotenzije s multiorganskom disfunkcijom zbog šoka, sepse, srčane disfunkcije ili lijekova. Do hipoperfuzije jetre može doći i kod Budd-Chiari sindroma, venookluzivne bolesti ili uporabe vazokonstriktora poput kokaina ili metamfetamina. Zatajenje jetre može biti manifestacija i sustavnih stanja poput leukemije ili celijakije (2).

3.2. PATOFIZIOLOGIJA NAJČEŠĆIH UZROKA

3.2.1. PARACETAMOL

Paracetamol, odnosno acetaminofen (N-acetil para-amino fenol, para-cetamol ili APAP), kao lijek se koristi svakodnevno u djece kao antipiretik i analgetik. Paracetamol je siguran i dobro podnošljiv lijek kada se dozira strogo prema uputama. Ukoliko se paracetamol koristi u terapiji kroničnih bolesti često i dugotrajno ili se pak akutno primjeni u prevelikoj dozi, može doći do predoziranja pri čemu dolazi do izražaja njegov hepatotoksični učinak. S obzirom na učestalost primjene navedenog lijeka, trovanje acetaminofenom je vodeći uzrok akutnog zatajenja jetre u djece.

U terapijskim dozama, primarni putevi eliminacije acetaminofena su sulfatna i glukuronidna konjugacija. Tim procesima nastaje netoksični metabolit koji se izlučuje u žuč te potom eliminira iz tijela. Kod trovanja acetaminofenom, veći dio APAP-a podliježe oksidaciji – prvenstveno putem citokroma P-450, odnosno CYP 2E1 i CYP 1A2 pri čemu nastaje N acetilpara-amino benzokinon imin (NAPQI). NAPQI je hepatotoksični biokemijski oksidant. NAPQI se veže na sulfhidrilne skupine cisteina koji je sastavni dio glutaciona (GSH) – antioksidansa koji služi za sprječavanje štetnog djelovanja slobodnih radikala i peroksida. GSH potom detoksificira NAPQI pri čemu se sam GSH troši. Kada se intracelularne zalihe GSH potroše, NAPQI se kovalentno veže na proteine cisteinskih ostataka, kao što su jetreni enzimi, tvoreći adukte APAP proteina koji se u dijagnostici mogu kvantificirati. Međutim, test je dostupan samo u nekoliko laboratorija, a dijagnostička izvedba testa nije jasno definirana i stoga se ne koristi u svakodnevnoj praksi (13,14).

3.2.1.1. KLINIČKA SLIKA

Početne manifestacije akutnog trovanja acetaminofenom u djece i adolescenata često su blage i nespecifične. Bitno je na temelju anamneze posumnjati na moguće trovanje acetaminofenom kako

bi se smanjio naknadni morbiditet i mortalitet primjenom N-acetilcisteina (NAC), antidota za acetaminofen, koji je naučinkovitiji ako se primjenjuje unutar osam do 10 sati od intoksikacije. Klinički tijek akutnog izlaganja jednokratnoj dozi često se dijeli u četiri stupnja. U prvom stadiju (prva 24 sata od predoziranja) bolesnici su većinom asimptomatski s eventualnom mučninom i povraćanjem. Pri velikim dozama može doći do letargije i malaksalosti. U drugom stadiju (24 do 72 sata od intoksikacije) javlja se bol pod desnim rebrenim lukom, povišenje jetrenih enzima i produljenje protrombinskog vremena (PT) i INR-a te u težim slučajevima i znakovi nefrotoksičnosti – povišenje ureje i kreatinina u krvi, oligurija, a mogu se javiti i simptomi pankreatitisa uz povišene serumske amilaze i lipaze. U trećem stadiju (72 do 96 sati od intoksikacije) može doći do zatajenja jetre, zatajenja bubrega ili multiorganskog zatajenja te do smrti. U četvrtom stadiju (4 do 14 dana od intoksikacije) dolazi do oporavka. Znakovi i simptomi kronične intoksikacije acetaminofenom su podmukli u početku, također često nespecifični te ih je lako zamijeniti s nekim virusnim stanjima(14).

3.2.1.2. DIJAGNOSTIKA

Budući da je većina djece i adolescenata s akutnim predoziranjem acetaminofenom asimptomatska, anamneza izloženosti lijeku uvelike određuje daljnje postupanje. Detaljno se odmah treba pokušati utvrditi maksimalnu moguću dozu, način primjene lijeka te eventualne podliježeće rizike hepatotoksičnosti poput gladovanja ili istovremene primjene drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri. Važno je saznati da li primijenjeni lijek sadrži i druge tvari u kombinaciji poput acetaminofena s kodeinom ili oksikodonom, ili nekim antihistaminikom, odnosno je li primijenjeni lijek produženog oslobađanja. Dodatni su čimbenici rizika odgođena medicinska skrb i mlađa dob. Anamneza treba uključivati što je moguće više pojedinosti o primjeni lijeka – kada je lijek primijenjen, na koji način, koliko paracetamola je uneseno – koncentracija i

količina lijeka, je li bolesnik uzimao acetaminofen redovito i višednevno, je li konzumiranje bilo namjerno u želji za samoozljeđivanjem. Izrazito je bitno detaljno preispitati eventualne simptome. Kod akutnih trovanja acetaminofenom, konsenzus smjernica koje je razvila Američka udruga centara za kontrolu trovanja na temelju opservacijskih studija kazuje da bi djecu i adolescente trebalo uputiti na hitni prijem ukoliko su bili izloženi 200 mg/kg ili 10 g paracetamola akutno ili tijekom 24 sata, ako je došlo do konzumacije nepoznate količine acetaminofena ili konzumacije s namjerom samozljeđivanja te ako je poznata izloženost acetaminofenu sa znakovima toksičnosti poput povraćanja, boli u desnom gornjem kvadrantu te promijenjenog mentalnog statusa (15). Hepatotoksičnom dozom paracetamola smatra se svaka doza veća od 100 mg/kg. S obzirom da djeca s akutnim predoziranjem acetaminofenom dođu k liječniku ubrzo nakon konzumacije te su većinom asimptomatska njihov je fizikalni pregled najčešće uredan. Pregled djece s intoksikacijom acetaminofenom trebao bi uključivati procjenu encefalopatije, žutice, bolova u desnom gornjem kvadrantu, povećanja i/ili osjetljivosti jetre te mogućih krvarenja. Budući da se kliničke manifestacije trovanja acetaminofenom javljaju u različitim fazama, pregled se mora ponavljati. Što se tiče kronične intoksikacije acetaminofenom, kronično uzimanje neprikladno visokih doza podrazumijeva više od 90 mg/kg dnevno, odnosno više od 15 mg/kg svaka 4 sata dulje od jednog dana (2,14).

Nakon pregleda potrebno je bolesniku napraviti laboratorijsku obradu. Ukoliko su povišene jetreni enzimi - alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST), bolesniku treba izmjeriti bubrežnu funkciju i INR. Povišenje transaminaza ukazuje na ozljeđu jetre bez obzira na koncentraciju acetaminofena u serumu te je potrebno osigurati liječenje NAC-om. N-acetilcistein primjenjuje se oralno ili intravenski. Oralno se primjenjuje 140 mg/kg nakon čega slijedi 17 doza 70 mg/kg svaka 4 sata. Intravenski se daje u tri doze. U bolesnika mase manje ili jednake 20 kg

početna doza je 150 mg/kg razrijeđeno 3 mL/kg intravenski tijekom 60 minuta. Zatim je druga doza 50 mg/kg razrijeđeno u 7 mL/kg intravenski tijekom 4 sata što je 12,5 mg/kg NAC na sat. Treća doza je 100 mg/kg razrijeđeno u 14 mL/kg intravenski tijekom 16 sati što je 6,25 mg/kg NAC na sat. Ukoliko bolesnik ima više od 20 kg, a manje od 40 kg doziranje je drugačije. Početna doza je tada 150 mg/kg razrijeđeno u 100 mL intravenski tijekom 60 minuta. Druga doza je 50 mg/kg razrijeđeno u 250mL intravenski tijekom 4 sata što je 12,5 mg/kg NAC na sat. Treća doza je 100 mg/kg razrijeđeno u 500 mL intravenski tijekom 16 sati što je 6,25 mg/kg NAC na sat. U bolesnika za koje se očekuje da će, na temelju anamneze i početne koncentracije acetaminofena u serumu, razviti toksičnu ozljedu jetre, dodatni laboratorijski testovi uključuju ponovnu provjeru koncentracija transaminaza, elektrolita, ureje i kreatinina uz acidobazni status i praćenje PT i INR (14,16).

3.2.2. WILSONOVA BOLEST

Wilsonova bolest ili hepatolentikularna degeneracija je genetski poremećaj metabolizma bakra s autosomno recesivnim uzorkom nasljeđivanja. Mutacije se događaju u ATP7B genu koji kodira intracelularni transportni protein bakra ATP7B, na kromosomu 13. Incidencija je otprilike jedan slučaj na 30 000 živorođenih u većini populacija. Poremećaj izlučivanja bakra dovodi do nakupljanja bakra u nekoliko organa, prvenstveno u jetri, mozgu i oku. Tijekom vremena jetra se progresivno oštećuje i propada. Mali postotak bolesnika, otprilike 5%, razvije akutnu ozljedu koja napreduje do akutnog zatajenja jetre. Osim toga, bolesnici mogu razviti teške neurološke i psihijatrijske komplikacije (17-19).

Bakar koji se u tijelo unosi hranom apsorbira se u želucu i dvanaesniku, zatim cirkulira u krvi vezan za albumine i ceruloplazmin te ga preuzimaju različita tkiva. Dnevna potreba za bakrom je približno 0,75 mg, a višak bakra se izlučuje u žuč. Transport bakra unutar hepatocita reguliran je

već spomenutim unutarstaničnim proteinom ATP7B koji je zaslužan i za ugradnju bakra u apoceruloplazmin pri čemu u jetri nastaje ceruloplazmin. Ceruloplazmin je zaslužan transport bakra u krvi te je važan kod metabolizma željeza. Kod Wilsonove bolesti dolazi do smanjene ugradnje bakra u apoceruloplazmin pri čemu je smanjena koncentracija ceruloplazmina u cirkulaciji te je smanjen i transport bakra iz jetre u žuč što dovodi do viška bakra u tkivima. Poremećaji u transportu bakra zbog ATP7B mutacija rezultiraju prekomjernom akumulacijom bakra unutar hepatocita. Višak bakra je u početku raspoređen po citoplazmi, no s progresivnom akumulacijom dolazi do ozljede hepatocita. Povećan sadržaj bakra u jetri u kombinaciji s oštećenjem hepatocita dovodi do oslobađanja bakra u krv. To dovodi do povećanja koncentracije slobodnog bakra u serumu, iako ukupne razine bakra u serumu možda neće biti povišene zbog smanjene koncentracije ceruloplazmina (18). Međutim, u uvjetima akutnog zatajenja jetre zbog Wilsonove bolesti, razine bakra u serumu mogu biti izrazito povišene jer ozljeda jetre i smrt stanica uzrokuju masivno oslobađanje bakra koji podiže ukupnu razinu bakra u serumu. Zbog povećanja koncentracije slobodnog bakra u serumu dolazi do povećanog izlučivanja bakra putem bubrega, no bubrezi nisu u mogućnosti u potpunosti nadoknaditi smanjeno izlučivanje putem žuči što onda dovodi i do oštećenja bubrega kao i do taloženja bakra u drugim tkivima poput središnjeg živčanog sustava (18).

3.2.2.1. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije Wilsonove bolesti su pretežno jetrene, zatim neurološke i psihijatrijske. Mogu se pojaviti različite kombinacije simptoma pri čemu je kliničaru teško na temelju kliničke slike utvrditi etiologiju. Prosječna dob pojave Wilsonove bolesti je od 5 do 35 godina. Kod djece se većinom inicijalno dijagnosticira bolest jetre u dobi od 9 do 13 godina te se Wilsonova bolest potvrdi u 8 do 10% djece s aktivnim kroničnim hepatitisom (17). Djeca kod kojih je

dijagnosticirana Wilsonova bolest putem probira zbog pozitivne obiteljske anamneze često su asimptomatska. U djece se većinom prvo pojavljuju hepatičke manifestacije, dok se kod adolescenata i odraslih u pravilu prvo jave neurološki simptomi. Kod većine bolesnika bolest jetre sporo progredira do razdoblja adolescencije kada je veći rizik za razvoj komplikacija poput ciroze ili akutnog zatajenja.

Jetrene manifestacije variraju od asimptomatskih biokemijskih abnormalnosti do akutnog hepatitisa i akutnog zatajenja jetre, kroničnog hepatitisa i ciroze. U većini slučajeva je već kod postavljanja dijagnoze prisutan određen stupanj bolesti jetre. Znakovi i simptomi u bolesnika s Wilsonovom bolešću razlikuju se ovisno o stupnju oštećenja jetre. Oboljeli od Wilsonove bolesti mogu biti asimptomatski u stanjima steatoze, kroničnog hepatitisa ili kompenzirane ciroze. Kayser-Fleischerovi prstenovi, odnosno zelenkasti prstenovi koji nastaju zbog finih, pigmentiranih, zrnatih naslaga bakra u Descemetovoj membrani u rožnici, vidljivi su u 98% bolesnika s neurološkim manifestacijama, ali samo u 50% bolesnika s jetrenim manifestacijama (17). Žutica se pojavljuje u bolesnika s akutnim hepatitisom, akutnim zatajenjem jetre, s hemolitičkom anemijom i cirozom. Kod uznapredovale ciroze s portalnom hipertenzijom prepoznatljivi znakovi su ascites i splenomegalija, a ako postoje i varikoziteti, može doći do krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta. Kod AZJ, uz već spomenutu žuticu, u fizikalnom pregledu pronalazi se i hepatomegalija koja može biti prisutna i kod akutnog ili kroničnog hepatitisa. Promjene mentalnog statusa zbog jetrene encefalopatije javljaju se kod AZJ, ciroze s insuficijencijom jetre i kod portosustavnog „šanta“. Bolesnici s Wilsonovom bolešću mogu razviti akutni hepatitis koji se ne razlikuje od akutnog virusnog hepatitisa, s povišenim razinama transaminaza, žuticom i bolovima u truhu. U nekih bolesnika navedeni se simptomi mogu spontano povući iako je Wilsonova bolest još uvijek prisutna i zahtijeva liječenje, dok se kod

drugih stanje može brzo pogoršati te može doći do AZJ. Akutno zatajenje jetre odnosi se na brz, obično unutar 8 do 12 tjedana, razvoj teške akutne ozljede jetre s poremećenom sintetskom funkcijom, koagulopatijom i encefalopatijom u osobe koja je prethodno imala normalnu jetru. Otprilike 5% bolesnika koji razviju AZJ zbog Wilsonove bolesti trebaju hitnu transplantaciju jetre. Što se tiče neuroloških manifestacija Wilsonove bolesti, one su mnogobrojne što predstavlja dodatni izazov kod dijagnoze bolesti. Neurološki simptomi mogu biti vrlo suptilni ili mogu biti brzo progresivni te dovesti do invalidnosti tijekom nekoliko mjeseci. U bolesnika s dijagnosticiranom cirozom neurološke se manifestacije mogu zamijeniti s jetrenom encefalopatijom. Neke od češćih neuroloških manifestacija uključuju dizatriju, ataksiju, distoniju, tremor i parkinsonizam. Psihijatrijske manifestacije Wilsonove bolesti uključuju depresiju, narušen uspjeh u školi, promjene osobnosti, razdražljivost, impulzivnost, labilno raspoloženje, seksualni egzibicionizam, neprimjereno ponašanje, distimiju, bipolarni afektivni poremećaj i psihozu. Ostale manifestacije Wilsonove bolesti koje su rjeđe uključuju Fanconijev sindrom, nefrolitijazu, artropatiju, gigantizam, kardiomiopatiju, miopatiju, hipoparatiroidozu, pankreatitis, impotenciju, neplodnost i različite dermatološke poremećaje (17).

3.2.2.2. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza Wilsonove bolesti počinje prepoznavanjem kliničkih značajki koje upućuju na bolest ili identifikacijom putem probira kod pozitivne obiteljske anamneze. Na Wilsonovu bolest treba posumnjati i kod pedijatrijskih bolesnika s kliničkim značajkama koje upućuju na autoimuni hepatitis, osobito ako nema odgovora ili je neadekvatan odgovor na standardne tretmane autoimunog hepatitisa kortikosteroidima.

Potrebno je učiniti biokemijske testove jetre, kompletnu krvnu sliku uz mjerenje razine ceruloplazmina u serumu. Značajke uočene u bolesnika s AZJ zbog Wilsonove bolesti uključuju

Coombs-negativnu hemolitičku anemiju koja nastaje kao rezultat učinaka viška bakrenih iona na membranu eritrocita u cirkulaciji. Zbog toga i hemoglobin može biti snižen. Serumske transaminaze su obično manje od 2000 IU/L, a omjer AST i ALT često je veći od 2. Alkalna fosfataza može biti normalna ili snižena, a omjer alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina je obično manji od 4. U krvi se može pronaći niska razina mokraćne kiseline i povišeni serumski bakar iznad 200 mg/dL. Nastala koagulopatija većinom ne reagira na vitamin K te se razvija brzoprogresivno zatajenje bubrega. Razine ceruloplazmina manje su pouzdane za dijagnosticiranje AZJ zbog Wilsonove bolesti jer je ceruloplazmin ujedno i reaktant akutne faze koji se onda može povisiti ili sniziti zbog teške jetrene sintetske disfunkcije.

Svakako treba učiniti oftalmološki pregled i 24-satno izlučivanje bakra u mokraći. Razvijen je sustav bodovanja koji pomaže u određivanju potrebe za nastavkom dijagnostičkog testiranja i utvrđivanju sigurnosti dijagnoze Wilsonove bolesti. Sustav uključuje Kayser-Fleischerove prstenove, neuropsihijatrijske simptome, Coombs-negativnu hemolitičku anemiju s visokim sadržajem bakra u serumu, bakar u urinu u odsutnosti akutnog hepatitisa, kvantitativno mjerenje bakra u jetri, ceruloplazmin u serumu te analizu mutacija (17). Dodatna ispitivanja, kao što je biopsija jetre, mogu biti potrebna ako su početne pretrage nepotpune za konačnu dijagnozu.

3.2.2.3. LIJEČENJE

U bolesnika s Wilsonovom bolešću potrebna je cjeloživotna terapija, a liječenje obuhvaća uklanjanje nakupljenog bakra u tkivu i sprječavanje njegove reakumulacije. Uklanjanje bakra u početnom tretmanu provodi se hemodijalizom, peritonealnom dijalizom i hemofiltracijom. Za dugotrajno uklanjanje bakra koriste se kelatori poput D-penicilamina i trientina. Oralni cink sprječava apsorpciju bakra. Kako bi se dodatno spriječilo nakupljanje bakra u tijelu, bolesnici s Wilsonovom bolešću trebali bi biti na dijeti s malo bakra. Transplantacija jetre je većinom jedina

opcija za bolesnike s AZJ i za one s dekompenziranom bolešću jetre koja ne reagira na terapiju lijekovima (19).

Prognoza preživljavanja u bolesnika koji se liječe je dobra. U bolesnika bez uznapredovale bolesti jetre, očekivani životni vijek je normalan. Razlog smrti u bolesnika s Wilsonovom bolešću je većinom bolest jetre – ciroza ili akutno zatajenje jetre, no smrt može nastupiti i zbog progresivne neurološke bolesti. Bolesnici koji razviju AZJ zbog Wilsonove bolesti imaju stopu smrtnosti od 95% bez transplantacije jetre (19).

3.2.3. DEFICIT α 1-ANTITRIPSINA

Deficit α 1-antitripsina (eng. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency* - AATD) rijetka je autosomno kodominantna nasljedna bolest koju karakterizira niska razina cirkulirajućeg α 1-antitripsina (AAT), inhibitora serinske proteaze kojeg sintetiziraju i luče većinom hepatociti. Uloga AAT je zaštita plućnog tkiva od oštećenja uzrokovanog proteolitičkim enzimima poput neutrofilne elastaze (NE). Zbog mutacija gena na 20. kromosomu koji je odgovoran za protein AAT, može doći do pogrešnog savijanja i polimerizacije proteina koji se onda nakuplja u endoplazmatskom retikulumu hepatocita i dovodi do oštećenja hepatocita i kronične bolesti jetre u nekih osoba. Iako se velik dio pogrešno savijenog proteina eliminira iz tijela, dio se pravilno savija i izlučuje u cirkulaciju. Kao posljedica navedenog, u cirkulaciji bolesnika s AATD nalaze se niže razine AAT, što rezultira nesposobnošću da se učinkovito inhibira NE. To dovodi do destrukcije parenhima pluća i razvoja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Uz bolesti pluća i jetre, AATD može uzrokovati i bolesti kože te eventualno drugih organa poput bubrega (20-22).

3.2.3.1. KLINIČKA SLIKA

S respiratorne točke gledišta, AATD je općenito stanje koje se javlja kod odraslih tako da obično nema značajnih kliničkih razlika između djece sa ili bez AATD-a. Pedijatri bi u te djece trebali

nastojati spriječiti respiratorne infekcije i kontrolirati znakove ili simptome bronhalne hiperreaktivnosti primjenom odgovarajućih cjepiva indiciranih za dob djeteta, uključujući hepatitis B, pneumokokno cjepivo i godišnju gripu.

Iako se bolest jetre povezana s AATD može pojaviti u bilo koje životno doba, AATD je najčešći uzrok metaboličke bolesti jetre u pedijatrijskih bolesnika i druga najčešća indikacija za transplantaciju jetre nakon bilijarne atrezije. Klinički tijek bolesti jetre povezane s AATD vrlo je varijabilan. Većina dojenčadi s homozigotnim AATD je asimptomatska i klinički se oporavlja u ranom djetinjstvu; međutim, oko 10-50% razvije određeni jetreni poremećaj poput neonatalnog hepatitisa, ciroze ili čak hepatocelularnog karcinoma. Rezultati švedske studije probira novorođenčadi pokazali su da je rizik od po život opasne bolesti jetre u djetinjstvu približno 5% (20). Sumnju na AATD trebalo bi postaviti u sve dojenčadi s perzistentnom nekonjugiranom hiperbilirubinemijom, povišenim transaminazama, sindromom neonatalnog hepatitisa, u starije djece s kroničnom bolešću jetre, cirozom ili portalnom hipertenzijom te kod pozitivne obiteljske anamneze (20).

Što se tiče početka bolesti u djetinjstvu, u već gore navedenoj švedskoj studiji je utvrđeno da se oštećenje jetre u novorođenčadi najčešće manifestira kao neonatalni hepatitis s kolestazom koja započinje između četvrtog dana i četvrtog mjeseca života i traje do 12 mjeseci. Ostale kliničke slike novorođenčadi uključuju hepatomegaliju s povišenim razinama transaminaza bez hiperbilirubinemije, ascites i pupčano, površinsko i intrakranijalno krvarenje. Kod novorođenčadi s neonatalnim hepatitisom postoji određeni rizik od razvoja ciroze i posljedično smrti zbog komplikacija ciroze. Rana prezentacija bolesti jetre povezane s AAT tijekom neonatalnog razdoblja nije nužno povezana s lošijom prognozom u usporedbi s kasnijom prezentacijom tijekom djetinjstva. Također u djece se može prezentirati i klinički oblik deficita AAT s povišenim

razinama transaminaza uz dobro opće stanje i bez prethodnog neonatalnog hepatitisa. Odrasli mogu razviti kronični hepatitis, cirozu ili hepatocelularni karcinom s početkom u odrasloj dobi, bez prethodne bolesti jetre u djetinjstvu. Muški spol, metabolički sindrom i pretilost identificirani su kao čimbenici rizika za napredovanje bolesti jetre u odrasloj dobi među bolesnicima s teškim nedostatkom α 1-antitripsina. Rizik za hepatocelularni karcinom veći je u muškaraca nego u žena te se može pojaviti i u odsutnosti prateće ciroze (22).

Glavna dermatološka manifestacija AATD, iako rijetka, je nekrotizirajući panikulitis, odnosno upala potkožnog masnog tkiva. Druge moguće dematološke manifestacije uključuju sustavni vaskulitis, psorijazu, urtikariju i angioedem. Postoji povezanost između AATD i vaskularne bolesti, upalne bolesti crijeva, glomerulonefritisa i vaskulitisa, iako etiološka povezanost nije razjašnjena (22).

3.2.3.2. DIJAGNOSTIKA

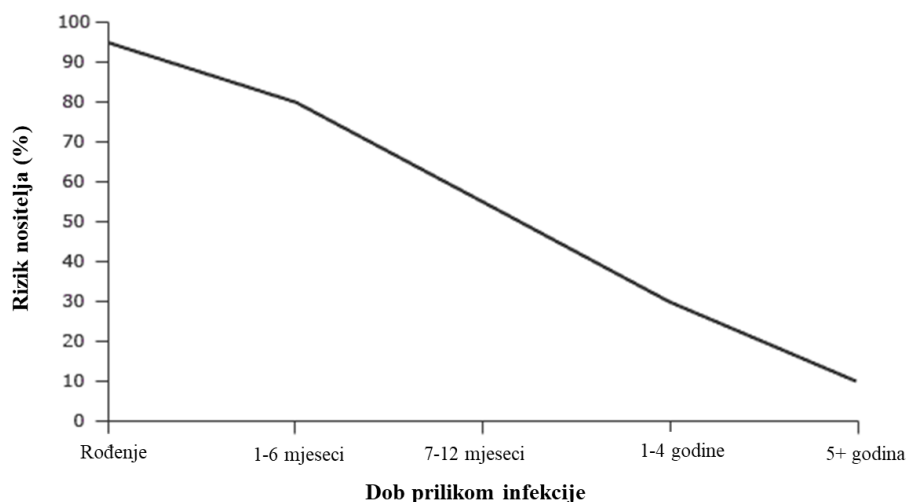
Smjernice Američkog torakalnog društva (eng. *American Thoracic Society, ATS*) predlažu rutinsku procjenu testova funkcije jetre u bolesnika s poznatim nedostatkom AAT i plućnim bolestima poput kronične opstruktivne bolesti pluća, ali procjena se vrši i u bolesnika s neobjašnjivom kroničnom bolešću jetre, nekrotizirajućim panikulitisom, granulomatozom s poliangitisom, neobjašnjivom bronhiektazijom ili kod bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom (21). Uz povišene razine transaminaza u serumu poput nalaza povišenog ALT-a više od 70 U/L, može se pronaći i ultrazvučni prikaz jetre koji odgovara fibrozi ili cirozi. Također, u bolesnika s AATD, čest je nalaz smanjenog broja trombocita manje od 174×10^9 . Zaključno, konvencionalni testovi funkcije jetre, broj trombocita i ultrazvuk abdomena predstavljaju učinkovit probir na teške bolesti jetre među rizičnim osobama. U bolesnika s nedostatkom AAT i utvrđenom cirozom preporuča se ciljano testiranje na hepatocelularni karcinom uz ultrazvučni

pregled jetre svakih šest mjeseci (20,22). Dijagnoza teškog nedostatka AAT potvrđuje se dokazivanjem razine u serumu ispod 11 $\mu\text{mol/L}$, kada se procjenjuje da nema dovoljno AAT za zaštitu pluća te postoji rizik za razvoj emfizema, u kombinaciji s fenotipom ili genotipom AATD. Ako je razina AAT u serumu niska, preporučuje se izmjeriti elektroforetsku mobilnost AAT proteina te odrediti specifičnu varijantu ili fenotip AAT. Zatim se, uz pomoć molekularnih tehnika, napravi i genotipizacija za najčešće varijante. Genotipizacija lokusa inhibitora proteaze provodi se na uzorku krvi korištenjem tehnologije lančane reakcije polimeraze (PCR) ili polimorfizma duljine restrikcijskih fragmenata (RFLP). U vrijeme upale, razine AAT u serumu se mogu precijeniti budući da je α 1-antitripsin ujedno i reaktant akutne faze (21).

3.2.4. HEPATITIS B VIRUS

Zaraza virusom hepatitisa B (HBV) predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Usprkos prevenciji cijepljenjem, HBV je i dalje čest uzrok smrtnosti među djecom i odraslima. Virus hepatitisa B pripada obitelji hepadnavirusa, sastoji se od vanjske lipoproteinske ovojnice koja sadrži površinski antigen hepatitisa B (HBsAg) i unutarnje nukleokapside koja se sastoji od jezgrenog antigena hepatitisa B (HBcAg) te genoma kojeg predstavlja kružna dvolančana deoksiribonukleinska kiselina (DNA). Prijenos s majke na dijete intrauterino ili tijekom poroda je prevladavajući način prijenosa u područjima visoke prevalencije. Horizontalni prijenos, osobito u ranom djetinjstvu, predstavlja većinu slučajeva kronične infekcije HBV-om u područjima srednje prevalencije, dok su nezaštićeni seksualni odnosi i intravensko uzimanje droga kod odraslih glavni putovi širenja u područjima niske prevalencije. Stjecanje HBV-a tijekom dojenačke dobi ili ranog djetinjstva povezano je s povećanim rizikom od razvoja kronične HBV infekcije u usporedbi s infekcijom kasnije u životu. Otprilike 25% ljudi zaraženih kroničnom HBV infekcijom tijekom dojenačke dobi budu asimptomatski do pojave ciroze ili tumora jetre. Širok raspon prevalencije

kronične HBV infekcije uvelike je povezan s razlikama u dobi infekcije, što je obrnuto povezano s rizikom od kroničnosti što se vidi na slici 1. (23,24).



Slika 1.:Rizik za razvoj kroničnog hepatitisa B s obzirom na dob prilikom infekcije (24)

Patogeneza bolesti jetre povezane s HBV uvelike je posljedica imunološki posredovanih mehanizama. U nekim okolnostima HBV može uzrokovati izravnu citotoksičnu ozljedu jetre. Općenito se smatra da je bolest jetre povezana s HBV-om u vezi sa citoksičnim T stanicama posredovanom lizom inficiranih hepatocita. Vjeruje se, sukladno tome, da je fulminantni hepatitis B u biti posljedica masivne imunološki posredovane lize inficiranih stanica što objašnjava zašto mnogi bolesnici s fulminantnim hepatitisom B nemaju dokaza o replikaciji HBV-a u trenutku prezentacije (23). Osim što potiču ozljedu jetre, T-stanice i protutijela koje stvori tijelo domaćina kao odgovor na HBV infekciju, pomažu u kontroli infekcije. Jednom studijom je opaženo da se potpuna eradikacija HBV-a rijetko događa nakon oporavka od akutnog hepatitisa i da tragovi virusa mogu održavati odgovore T i B stanica desetljećima nakon kliničkog oporavka, što zauzvrat drži virus pod kontrolom i održava visoke razine anti-HBs protutijela (23).

Cijepljenje protiv virusa hepatitisa B prije izlaganja najbolji je način prevencije infekcije HBV-om. U većini zemalja preporučuje se univerzalno cijepljenje novorođenčadi. Cijepljenje bi također

trebalo osigurati pojedincima koji nisu imuni na HBV, a koji su pod visokim rizikom od izloženosti ili lošeg ishoda bolesti poput zdravstvenog osoblja, kontakata u kućanstvu, homoseksualaca ili HIV-bolesnika. Profilaksa nakon izlaganja radi sprječavanja HBV infekcije treba se razmotriti za osobe koje su bile izložene i potencijalno se mogle zaraziti HBV-om. Izloženim osobama smatraju se one koje su bile izložene perkutano ugrizom ili ubodom igle, ako je osoba bila u kontaktu s krvlju ili drugim infektivnim izlučevinama bolesnika koji je HbsAg pozitivan ili čiji je HBsAg status nepoznat. Novorođenčad rođena od majki koje su HbsAg pozitivne trebaju primiti aktivnu i pasivnu imunizaciju, tj. cjepivo protiv hepatitisa B i imunoglobulin protiv hepatitisa B – HBIG i to što je prije moguće, najbolje unutar 12 sati od rođenja (25).

3.2.4.1. KLINIČKA SLIKA

Spektar kliničkih manifestacija HBV infekcije varira i kod akutne i kod kronične bolesti. Tijekom akutne faze manifestacije se kreću od subkliničkog ili anikteričnog hepatitisa do ikteričnog hepatitisa i u nekim slučajevima, fulminantnog hepatitisa. Tijekom kronične faze, manifestacije se kreću od asimptomatskog nositelja do kroničnog hepatitisa, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Ekstrahepatične manifestacije također se mogu pojaviti i kod akutne i kod kronične infekcije. Stopa progresije iz akutne u kroničnu HBV infekciju je približno 90% za perinatalno stečenu infekciju, 20 do 50% za infekcije u dobi od jedne do pet godina i manje od 5% za stečene infekcije u odrasloj dobi (25).

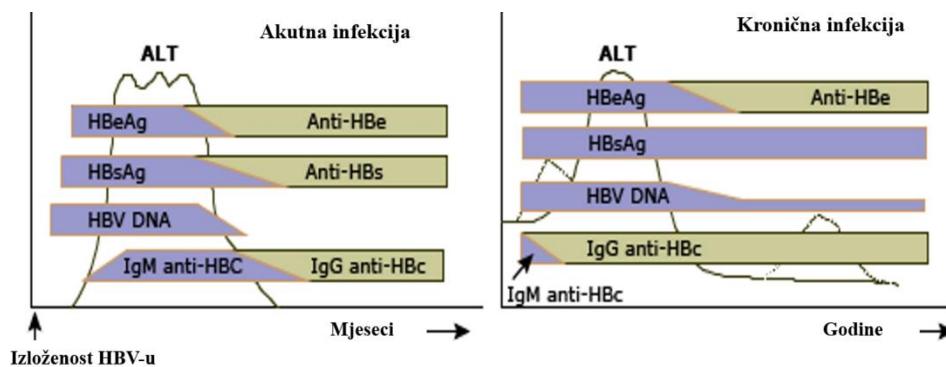
Kliničke manifestacije akutne HBV infekcije u djece slične su onima u odraslih. Razdoblje inkubacije traje jedan do četiri mjeseca. Simptomi su anoreksija, mučnina, žutica i nelagoda ispod desnog rebrenog luka. Neki bolesnici imaju produljen umor čak i nakon normalizacije koncentracija transaminaza u serumu. Fulminantni hepatitis je rijedak, ali se može dogoditi, posebice u dojenčadi rođenih od majki s HbeAg negativnim i HbsAg pozitivnim hepatitisom.

Gianotti-Crosti sindrom, karakteriziran papuloznim dermatitisom lica, ekstremiteta i trupa i limfadenopatijom, javlja se u dojenčadi i male djece s akutnom HBV infekcijom pri čemu može biti jedini klinički znak bolesti. No, navedeni sindrom nije specifičan za HBV infekciju, može se vidjeti i kod drugih oblika virusne infekcije.

Što se tiče kronične infekcije, većina djece je asimptomatska, normalno raste i razvija se. Neka djeca primjećuju umor i nejasnu nelagodu ispod desnog rebrenog luka. Kronična HBV infekcija u nekih bolesnika je povezana s ekstrahepatičnim manifestacijama poput poliarteritis nodosa ili glomerulonefropatije, posebice membranoproliferativnim glomerulonefritisom. Osobe s perinatalno stečenom kroničnom HBV infekcijom obično ulaze u imunološki tolerantnu fazu iz koje onda prelaze u imunološki aktivnu fazu, a zatim u neaktivno kronično stanje HBV-a. Težina ozljede jetre ovisi o duljini imunološki aktivne faze. Djeca u imunološki aktivnoj fazi izložena su riziku od progresivne bolesti jetre te je tada najbolje započeti liječenje. U fazi neaktivnog kroničnog hepatitisa B, kada je HBeAg negativan, može doći do reverzije u HBeAg-pozitivnu imunološki aktivnu fazu, tako da ti bolesnici ostaju pod rizikom od komplikacija HBV-a kao što je hepatocelularni karcinom. U bolesnika s kroničnom HBV infekcijom, može se tijekom djetinjstva razviti i ciroza jetre. Rizik za razvoj ciroze je veći u bolesnika s koinfekcijama s hepatitis C virusom (HCV), hepatitis D virusom (HDV) ili virusom humane imunodeficijencije (HIV) i za one s HBV genotipom C. Hepatocelularni karcinom u djece opisan je u onih bolesnika koji su bili podvrgnuti ranoj HBeAg serokonverziji, bilo spontano ili liječenjem, što ukazuje da postoji rizik za HCC čak i nakon prestanka replikacije virusa. Važno je naglasiti i da koinfekcija HCV-om i HBV-om povećava rizik za progresivnu bolest jetre, za HCC i za reaktivaciju HBV-a tijekom liječenja HCV (8).

3.2.4.2. DIJAGNOSTIKA

Prilikom dijagnosticiranja eventualne HBV infekcije treba uzeti detaljnu anamnezu i ispitati čimbenike rizika poput infekcije HCV i/ili HIV zbog moguće koinfekcije s HBV, konzumiranja alkohola, pozitivne obiteljske anamneze na HBV infekciju, bolesti jetre ili HCC. Fizikalnim pregledom treba procijeniti znakove kronične bolesti jetre poput teleangiektazija, palmarnog eritema, hepatosplenomegalije, žutice, ascitesa, edema i iscrpljenosti. Zatim se učini rutinska laboratorijska pretraga koja uključuje kompletnu krvnu sliku s albuminom i protrombinskim vremenom. Nizak broj trombocita može upućivati na cirozu, a niski albumini ili produljeno protrombinsko vrijeme upućuju na disfunkciju jetre. Potrebno je učiniti i biokemijske testove jetre – ALT, AST, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu uz testove za replikaciju HBV. Probir na HBV infekciju treba provesti testiranjem na površinski antigen hepatitisa B – HBsAg i antitijela na hepatitis B – anti-HBs. Negativan HBsAg i negativna anti-HBs protutijela isključuju HBV infekciju. Ti bolesnici nisu imuni i trebali bi se cijepiti. Kod pozitivnih anti-HBs protutijela, ali negativnog HBsAg isključuje se HBV infekcija te se potvrđuje da je osoba imuna. Pozitivan HBsAg znači da je u tijelu prisutna infekcija HBV-om. Infekcija HBV povezana je s karakterističnim promjenama u serumskim razinama HBV antigena i antitijela. Na slici 2. navedeni su markeri koji se koriste za definiranje različitih kliničkih faza HBV infekcije.



Slika 2.: Serološki odgovori na infekciju virusom hepatitisa B (8)

Na lijevoj strani slike 2. vide se markeri akutne HBV infekcije. Akutnu infekciju u početku karakterizira prisutnost HBeAg, HBsAg i HBV DNA počevši od pretkliničke faze. IgM anti-HBc pojavljuje se rano u kliničkoj fazi; kombinacija ovih protutijela i HBsAg postavlja dijagnozu akutne infekcije. Vidi se i postepeni, ali znatan skok ALT-a od početka infekcije. Oporavak je popraćen normalizacijom ALT-a u serumu, nestankom HBV DNA, HBeAg u anti-HBe serokonverzija, a potom HBsAg u anti-HBs serokonverzija te prijelaz IgM na IgG anti-HBc. Dakle, prethodnu infekciju karakteriziraju anti-HBs i IgG anti-HBc protutijela (8).

Na desnoj strani slike 2. vide se markeri kronične HBV infekcije. Kroničnu infekciju karakterizira postojanost HBeAg, HBsAg i HBV DNA u cirkulaciji. Anti-HBs se ne pronalazi. Dolazi do serokonverzije HBeAg u anti-HBe. IgG anti-HBc prevlada tako da IgM anti-HBc gotovo ni nema. ALT može biti više puta povećan tijekom kronične infekcije HBV-om. Ukoliko imamo kombinaciju povišenog ALT-a i IgG anti-HBc, zasigurno se radi o kroničnoj, a ne akutnoj infekciji s obzirom da u kroničnoj infekciji imamo samo IgG, a ne IgM anti-HBc (8).

Za bolesnike s potvrđenom kroničnom HBV infekcijom, daljna dijagnostika uključuje laboratorijsku procjenu težine bolesti jetre – testiranje na koinfekciju s drugim hepatotropnim virusima i na HIV ako su prisutni čimbenici rizika, procjena faktora rizika za HCC te ponekad i biopsija jetre, kod kandidata za antivirusno liječenje. Dodatne procjena drugih uzroka bolesti jetre potrebno je provesti u djece sa znakovima i simptomima koji su atipični za HBV poput niskih albumina ili produljenog protrombinskog vremena što ukazuje na dekompenzaciju jetre i moguće akutno zatajenje (8).

3.5. LIJEČENJE BOLESNIKA

Zbrinjavanje pedijatrijskih bolesnika s akutnim zatajenjem jetre provodi se u jedinici intenzivnog liječenja kako bi se kontinuirano pratilo stanje bolesnika. U početku potrebno je lijekovima i

nadoknadom tekućine, ukoliko je moguće, bolest ograničiti, odnosno spriječiti multiorgansko zatajenje organa te spriječiti da primarna bolest jetre progredira u terminalni stadij kada je transplantacija jedina moguća opcija. Potrebno je zbrinuti najčešća stanja koja se pojavljuju u AZJ, a mogu biti pogubna. Koagulopatija, koja nastaje zbog smanjene sintetske funkcije jetre uslijed oštećenja, popravljaju se primjenom svježe smrznute plazme (SSP), krioprecipitata, protrombinskog kompleksa ili aktiviranog faktora VII. Za sve navedeno, mora postojati indikacija kako ne bi profilaktičkim davanjem doveli do brojnih štetnih učinaka. Primjena SSP radi korekcije vrijednosti protrombinskog vremena indicirana je kod krvarenja i prije invazivnih zahvata poput biopsije jetre i postavljanja centralnog venskog katetera. Indikacije za primjenu krioprecipitata, protrombinskog kompleksa i aktiviranog faktora VII su također invazivni postupci ili krvarenje. Kod jetrene encefalopatije, potrebno je pratiti razinu amonijaka u plazmi i promjene u neurološkom statusu. Važno je spriječiti nastanak edema mozga kako ne bi došlo do naglog povišenja intrakranijalnog tlaka koje može biti smrtonosno. Potrebno je osigurati dobru drenažu cerebralnih vena promjenom povišenog položaja glave, održavati temperaturu tijela na optimalnoj razini te lijekovima kontrolirati, odnosno smanjiti razinu amonijaka u plazmi (26).

Također, jedan od glavnih ciljeva u kritičnih bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja zbog jetrene bolesti je održavanje adekvatne nutritivne potpore. Prehrana se u tih bolesnika provodi enteralno ili parenteralno. Važno je podmiriti energetske unos bolesnika u mirovanju te je prehranu potrebno prilagoditi tako da dodatno ne oštećuje jetru. Preporučuje se smanjiti količinu životinjskih proteina, a povećati unos ugljikohidrata u razmjeru s količinom proteina. Potrebno je jesti više voća, povrća te nemasnih proteina iz mahunarki, peradi i ribe. Ujedno, potrebno je ograničiti unos soli kako se ne bi pogoršalo nakupljanje tekućine u

tijelu. Trebalo bi izbjegavati dulja razdoblja gladovanja te bi proteinski unos trebalo podijeliti na manje češće obroke (27,28).

Ukoliko nam je poznat uzrok insuficijencije jetre, poput gore navedenih najčešćih uzroka, terapiju biramo sukladno etiološkim čimbenicima. Za Wilsonovu bolest navedeno je liječenje u prethodnim poglavljima, kao i za predoziranje paracetamolom. Što se tiče AATD, liječenje je usredotočeno na mjere sprječavanja ili smanjenja komplikacija kronične bolesti pluća i jetre, budući da je kod AATD mehanizam ozljede nakupljanje mutantnog proteina u hepatocitima, a ne nedostatak proteaze. Kod HBV infekcije, naznačeno je da se kronična HBV infekcija može liječiti interferonom (IFN) ili analogima nukleotida poput entekavira ili tenofovira. Ukoliko, unatoč svim dostupnim dijagnostičkim testovima, nije utvrđena etiologija akutnog zatajenja jetre, nastavlja se sa simptomatskom terapijom te se mogu koristiti uređaji koji su u mogućnosti barem nakratko preuzeti jetrene uloge kako bi, makar djelomično, nadoknadili funkcije koje jetra ima, a nužne su za život. Nažalost, svi navedeni medicinski postupci služe samo stabilizaciji bolesnika do moguće transplantacije. Transplantirati se, u djece, može cijela ili dio jetre, ovisno o težini jetre donora. Nakon transplantacije, bolesnik dobiva imunosupresivnu terapiju te je obvezno redovito praćenje ostatak života. Već je spomenuto da se može presaditi samo dio jetre. Kod presađivanja dijela jetre, istodobno se uz transplantaciju presatka, uklanja dio native jetre. Dio jetre od donora trebao bi preuzeti funkcije jetre bolesnika, ali samo dok se native jetra ne regenerira. Kada se jetra bolesnika oporavi, imunosupresija se smanjuje te dolazi do involucije dijela jetre koji je presađen (26,29,30).

4. RASPRAVA

Akutno zatajenje jetre je progresivni klinički sindrom obilježen brzim nastankom jetrene disfunkcije te posljedičnom disfunkcijom drugih organskih sustava. Uzroci su mnogobrojni te većinom ovise o dobi djeteta, no u 50% slučajeva slučaj ostaje nerazjašnjen.

Simptomi su nespecifični – mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, umor, te u nedostatku žutice ili drugih kliničkih znakova disfunkcije jetre teško je postaviti dijagnozu AZJ. Ono što razlikuje pedijatrijsko zatajenje jetre od adultnog oblika je razvoj jetrene encefalopatije u ranim stadijima što se teško prepoznaje u novorođenčadi i dojenčadi. Jetrena encefalopatija nije nužna za postavljanje dijagnoze jer ne mora biti prisutna. Uz encefalopatiju, čest simptom je koagulopatija koja nastaje zbog narušene sintetske funkcije jetre uslijed oštećenja. Koagulopatija se može očitovati klinički petehijama ili ekhimozama, no češće se prepoznaje laboratorijski. Na nalazima se prepoznaju patološke vrijednosti protrombinskog vremena koje se ne korigira vitaminom K, produženi INR te snižena razina fibrinogena. S obzirom da u AZJ može doći do disfunkcije mnogih fizioloških procesa u tijelu, često se u tih bolesnika pronalazi i hipoglikemija, poremećen acidobazni status te poremećaji elektrolita.

Etiologija AZJ može se podijeliti na infektivne, imunološke, metaboličke uzroke te one povezane s toksinima i lijekovima. U više od 50% slučajeva, uzrok je ostao nedefiniran unatoč svim dijagnostičkim postupcima. Uzroci AZJ variraju s obzirom na dob djeteta. Od uzroka AZJ zbog toksina ili lijekova važno je izdvojiti paracetamol, kao lijek koji se metabolizira u jetri, a svakodnevno se koristi kako u djece tako i u odraslih, za snižavanje temperature i ublažavanje boli. Početne kliničke manifestacije trovanja paracetamolom su nespecifične, no klinička slika može brzo progredirati i završiti smrtnim ishodom. Antidot je N-acetilcistein koji je najučinkovitiji ako se primjeni 8 do 10 sati od konzumacije lijeka. Što se tiče metaboličkih bolesti i njihove uzročno-

posljedične veze s AZJ, važno je izdvojiti Wilsonovu bolest i deficit α 1-antitripsina kao dvije najčešće nasljedne bolesti čija se klinička slika očituje oštećenjem jetre. Wilsonova bolest prvenstveno oštećuje jetru, dok deficit α 1-antitripsina oštećuje i pluća. Važno je to imati na umu kod djece koja su upućena na pregled zbog respiratornih simptoma te imaju i neobjašnjivu bolest jetre u podlozi. Na Wilsonovu je bolest važno posumnjati i što prije provesti dijagnostiku, posebice kod pozitivne obiteljske anamneze, kako bi liječenje u smislu eliminacije nakupljenog bakra u tijelu te sprječavanja daljnje akumulacije bilo što uspješnije. Od infektivnih uzročnika, potrebno je izdvojiti hepatitis B. Iako je aktivna imunizacija već dugo u kalendaru cijepljenja, sporadičnih slučajeva zaraze ima kako u djece tako i u odraslih. Tijek bolesti kod neimuniziranih pojedinaca je nepredvidljiv te najviše ovisi o imunološkom sustavu domaćina.

Zbrinjavanje bolesnika s AZJ provodi se u jedinici intenzivnog liječenja kako bi se moglo kontinuirano pratiti bolesnikove vitalne funkcije i neurološki status. Početno zbrinjavanje je simptomatsko i cilj je sprječavanje progresije oštećenja drugih organa. Potrebno je posebno ograničiti unos tekućine kako bi se postigla adekvatna hidracija, ali da ne dođe do komplikacija poput edema mozga, ascitesa i perifernih edema. Ujedno, izrazito je važno uvesti adekvatnu prehranu kako bi se održavao bazični energetske unos. Kod liječenja bolesnika s AZJ postavljaju se važna pitanja: je li uzrok zatajenja jetre lječiv, je li moguć potpuni oporavak bez transplantacije jetre, koliko je vremena optimalno za transplantaciju te jesu li promjene koje su nastale na drugim organima reverzibilne ili nisu. Bolesnici kod kojih je definirana etiologija AZJ, uz simptomatsko liječenje, primaju i ciljanu terapiju za suzbijanje uzroka. Nažalost, liječenje je većinom neuspješno te je jedina kurativna opcija transplantacija jetre.

5. ZAKLJUČCI

- Akutno zatajenje jetre u djece je životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitno liječenje.
- Simptomi AZJ su većinom nespecifični što predstavlja izazov za pravovremeno prepoznavanje bolesti.
- Uzroci se dijele na infektivne, imunološke, metaboličke te one povezane s toksinima i lijekovima.
- Trovanje paracetamolom najčešći je uzrok akutnog zatajenja jetre u djece.
- Rana dijagnostika Wilsonove bolesti vodi k ranom početku liječenja te dobroj prognozi i dužem životnom vijeku.
- Posebnu sumnju na deficit α 1-antitripsina treba postaviti u bolesnika s respiratornim simptomima i neobjašnjivom bolešću jetre.
- Kod hepatitisa B, težina kliničke slike ovisi o imunološkom sustavu domaćina.
- Simptomatskim liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja pokušava se spriječiti multiorgansko zatajenje.
- Jetrena encefalopatija je učestala komplikacija koja utječe na konačni ishod.
- Rano upućivanje u transplantacijski centar ključno je u zbrinjavanju.

6. SAŽETAK

Akutno zatajenje jetre u djece je rijetki brzoprogresivni sindrom koji dovodi do oštećenja jetre, a može dovesti do oštećenja i drugih organa. Incidencija iznosi deset slučajeva na milijun. Etiologija varira ovisno o dobi, a uzroke dijelimo na infektivne, metaboličke i imunološke, povezane s lijekovima i toksinima te ostale poput hipoperfuzije ili maligne bolesti. U većini slučajeva uzrok ostaje nedefiniran. Simptomi su većinom nespecifični. Lijekovi su česti uzročnici AZJ kao i nasljedne metaboličke bolesti. Zarazne bolesti mogu, također prethoditi teškom oštećenju jetre. Od autoimunih bolesti koje mogu uzrokovati AZJ najčešći je autoimuni hepatitis. Paracetamol je dobro podnošljiv lijek kada se koristi unutar svoje uske terapijske širine. Hepatotoksičnom dozom smatra se 100 mg/kg, a hepatotoksični metabolit je N acetilpara-amino benzokinon imin (NAPQI). Simptomi trovanja su nespecifični. Antidot N-acetilcistein je učinkovit ako se primjenjuje brzo nakon primjene lijeka. Wilsonova bolest, nasljedni poremećaj metabolizma bakra, karakterizira se nakupljanjem bakra u jetri, ali i drugim organima. Uočavaju se simptomi i znakovi oštećenja jetre, ali i neurološki i psihijatrijski simptomi. Kod deficita α 1-antitripsina, najčešćeg uzroka metaboličke bolesti jetre u djece, dolazi do nakupljanja abnormalnog α 1-antitripsina i oštećenja u jetri te do oštećenja pluća zbog smanjenja zaštitnog učinka. Dijagnostika je klinička, radiološka i laboratorijska. Usprkos cijepljenju, hepatitis B najčešći je infektivni uzročnik AZJ. Spektar kliničkih simptoma i znakova najviše ovisi o imunološkom sustavu domaćina, a dijagnostika je pretežno laboratorijska. Akutno zatajenje jetre u djece zahtijeva hitno liječenje i multidisciplinarni tim. Često je u bolesnika s AZJ transplantacija jedina opcija preživljenja.

Ključne riječi: jetra, paracetamol, Wilsonova bolest, α 1-antitripsin, hepatitis B virus, liječenje

7. SUMMARY

Acute liver failure in children is a rare rapidly progressive syndrome that leads to liver damage and can lead to damage to other organs as well. The incidence is ten cases per million. The etiology varies with age, and the causes are divided into infectious, metabolic and immune, related to drugs and toxins and others such as hypoperfusion or malignancy. In most cases, the cause remains undefined. The symptoms are mostly nonspecific. Medications are common causes of ASD as well as hereditary metabolic diseases. Infectious diseases can also precede severe liver damage. Of the autoimmune diseases that can cause ASD, autoimmune hepatitis is the most common. Paracetamol is a well-tolerated drug when used within its narrow therapeutic range. The hepatotoxic dose is considered to be 100 mg / kg and the hepatotoxic metabolite is N acetylpara-amino benzoquinone imine (NAPQI). The symptoms of poisoning are nonspecific. The antidote N-acetylcysteine is effective if administered soon after drug administration. Wilson's disease, an inherited disorder of copper metabolism, is characterized by the accumulation of copper in the liver but also in other organs. Symptoms and signs of liver damage are observed, as well as neurological and psychiatric symptoms. Deficiency of α 1-atitrypsin, the most common cause of metabolic liver disease in children, leads to the accumulation of abnormal α 1-antitrypsin and liver damage, as well as lung damage due to reduced protective effect. Diagnosis is clinical, radiological and laboratory. Despite vaccination, hepatitis B is the most common infectious agent of AZJ. The spectrum of clinical symptoms and signs depends mostly on the host's immune system, and the diagnosis is predominantly laboratory. Acute liver failure in children requires urgent treatment and a multidisciplinary team. Transplantation is often the only survival option in patients with ASD.

Key words: liver, paracetamol, Wilson's disease, α 1-antitrypsin, hepatitis B virus, treatment

8. LITERATURA

1. Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2017; 64(5):660-70.
2. Squires RH. Acute liver failure in children: Etiology and evaluation. U: UpToDate, Rand EB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 2.2.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
3. Grama A, Burac L, Cainap SS, Aldea C, Delean D, Bulata B, et al. OC50 Acute liver failure in children: aetiology and evolution. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3):21.
4. Berardi G, Tuckfield L, DelVecchio MT, Aronoff S. Differential Diagnosis of Acute Liver Failure in Children: A Systematic Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23(6):501-10.
5. Larson AM. Drug-induced liver injury. U: UpToDate, Lindor KD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
6. Peredy TR. Amatoxin-containing mushroom poisoning (eg, Amanita phalloides): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. U: UpToDate, Burns MM, Traub SJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
7. Larson AM. Drug and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. U: UpToDate, Lindor KD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 7.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

8. Broderick A. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents. U: UpToDate, Rand EB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 7.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
9. Demmler-Harrison GJ. Neonatal herpes simplex virus infection: Clinical features and diagnosis. U: UpToDate, Kaplan SL, Weisman LE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 7.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Grama A, Aldea CO, Burac L, Delean D, Bulata B, Sirbe C, et al. Etiology and Outcome of Acute Liver Failure in Children—The Experience of a Single Tertiary Care Hospital from Romania. MDPI. 2020; 7(12):282.
11. Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis. U: UpToDate, Chopra S ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
12. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. U: UpToDate, Newburger P ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Mullins ME, James LP. Acute liver failure of unclear cause? Acetaminophen-protein adducts make the diagnosis. Taylor Francis forensic sci. ser. 2020; 4(1):9-11.
14. Heard K, Dart R. Clinical manifestations and diagnosis of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents. U: UpToDate, Burns MM ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 24.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

15. Dart R, Erdman A, Olson K, Christianson G, Manoguerra A, Chyka P, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(1):1-18.
16. Heard K, Dart R. Management of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents. U: UpToDate, Burns MM ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 24.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
17. Schilsky ML. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. U: UpToDate, Rand EB, Runyon BA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 25.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
18. Schilsky ML. Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis. U: UpToDate, Rand EB, Runyon BA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 25.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
19. Schilsky ML. Wilson disease; Treatment and prognosis. U: UpToDate, Runyon BA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 25.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
20. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1):114.
21. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. U: UpToDate, Barnes PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 26.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

22. Stoller JK. Extrapulmonary manifestations of alpha-1 antitrypsin deficiency. U: UpToDate, Barnes PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 26.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
23. Lok ASF. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection. U: UpToDate, Esteban R, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
24. Drutz JE. Hepatitis B virus immunization in infants, children, and adolescents. U: UpToDate, Duryea TK, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Teo EK, Lok ASF. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. U: UpToDate, Kaplan SL, Esteban R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
26. Aničić MN, Omerza L, Senečić-Čala I, Tješić-Drinković D, Vuković J. Akutno zatajenje jetre i transplantacija. LV. 2022; 144(1): 21-26.
27. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J. Hepatol. 2019; 70(1):172-193.
28. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. Rev Gastroenterol Mex. 2018; 83(1):9-15.

29. Stoller JL. Treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. U: UpToDate, Barnes PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 26.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
30. Broderick A. Management of hepatitis B virus infection in children and adolescents. U: UpToDate, Rand EB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

1. ŽIVOTOPIS

Matea Rojnić rođena je 31.01.1997., u Zagrebu. Završila je osnovnu školu u Svetvinčentu, a potom nastavila školovanje u Gimnaziji Pula, opći smjer. Nakon srednjoškolskog obrazovanja, akademske godine 2015./2016. upisala je Preddiplomski sveučilišni studij sanitarnog inženjerstva na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Akademske godine 2016./2017. upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci kojeg završava u redovnom roku. Tijekom studija, sudjelovala je kao pasivna sudionica na Školi intervencijske radiologije te na Kongresu hitne medicine. Aktivno se služi engleskim, a pasivno njemačkim jezikom.