

Diferenciální diagnostika ikteru/PGS (VPL)



Tento článek je určen pro postgraduální studium Všeobecného praktického lékařství

Článek je součástí vypracovávaných atestačních otázek, jejichž seznam můžete najít na portálu Všeobecného praktického lékařství.

Ikterus (žloutenka) je žluté zabarvení tkání, nejpatrnější na kůži, sliznicích a sklérách (dobře viditelná při bilirubinu nad 50 $\mu\text{mol/l}$).

- Způsobené je zvýšenou hladinou **bilirubinu** v séru (**norma do 15-17 $\mu\text{mol/l}$**).
- Malé zvýšení 35-40 $\mu\text{mol/l}$ nemusí být zřetelné (**subikterus**), zejména při horším osvětlení.

Zřídka může žluté zbarvení (**pseudoikterus**) kůže a sliznic (ne sklér) způsobit jiná látka než bilirubin, např. značná konzumace mrkve. Žluté zbarvení sklér je při otravě pikrofuchsinem.

Historie

- Historické názvy jsou podle chemických reakcí (kterými se dokazuje):
 - „přímý bilirubin“ pro konjugovaný bilirubin a
 - „nepřímý bilirubin“ pro nekonjugovaný bilirubin
- Dále historicky rozlišován:
 - **mechanický** (extrahepatální) a
 - **hemolytický** ikterus.

Metabolismus žlučových barviv

Denně se rozpadá (a znovu tvoří) cca 2,5-5 miliard erytrocytů. Z uvolněného Hb (asi 6 g/den) se bílkovinné globiny uvolňují, event. ještě hydrolyzují na sérové AMK (dostupné k syntéze). Hem se rozpadá na železo a porfyrinový skelet.

- **Železo** se z většiny využije opět k syntéze hemu,
- ale **porfyrinová část** se katabolizuje na bilirubin.

Nejrychleji štěpí hem **buňky RES v kostní dřeni, slezině a játrech, ale i bb. jinde. Aktivita hemoxygenázy je indukována zvýšenou koncentrací hemu. Při zvýšení hemolýzy je zvýšena tvorba bilirubinu - kompenzační mechanismus.**

- Zdrojem bilirubinu je 1. hemoglobin z rozpadlých erytrocytů (až z 80 %), 2. myoglobin a 3. v menší míře jiné hemoproteiny.

Transport bilirubinu zajišťuje albumin. (Nadbytek bilirubinu se váže slabě a může se uvolnit a difundovat do tkání.) Hepatocyty dál zpracovávají bilirubin, díky své schopnosti:

1. **zachycení** bilirubinu z cirkulace a jeho internalizace,
2. nitrobuněčné **konjugace** bilirubinu
3. **sekrece** konjugovaného bilirubinu do žluči.

Po vstupu bilirubinu na krevním pólu do hepatocytu se molekula bilirubinu váže a je transportována k ER (retikulu) transportním proteinem Y („ligandinem“) a proteinem Z **k rychlé konjugaci** (\Rightarrow bilirubinmonoglukosiduronát a bilirubindiglukosiduronát). Konjugáty se aktivně přenášejí do žluči. Ze žluči vyloučené do střeva se konjugovaný bilirubin téměř nevstřebává. Při alkalickém pH a katalýze enzymy (střevních epitelů, jaterních bb. a bakterií) ve střevě se ale **hydrolyticky štěpí**.

Uvolněný bilirubin se **působením střevní anaerobní flóry redukuje** na bezbarvé tetrapyroly (**urobilinogeny**), jichž **cca 20 % se ze střeva opět vstřebá** a znovu vylučuje játry do žluče a žlučí zase do střeva (**enterohepatální oběh**). Jen 2-5 % urobilinogenů se normálně dostává **do velkého krevního oběhu a vyloučí močí**. Na samém konci tenkého střeva a tlustém střevu se **urobilinogeny oxidují** na hnědo-oranžový sterkobilin, mezobilin a urobilin **podmiňující hnědé zbarvení stolice**.

Polovina konjugovaného bilirubinu secernovaného do žluči se ve střevě metabolizuje na dosud neznámé produkty.

Další složky žluči jsou žlučové kyseliny. Zásadní emulgační funkce ve střevě, metabolismu cholesterolu a sekreci žluči. **Primární žlučové kyseliny** (kyselina cholová a chenodeoxycholová) vznikají v hepatocytech syntézou z cholesterolu. Konjugují a secernují žlučí do střeva a prodělávají část enterohepatálního oběhu. Při střevní pasáži dekonjugují a dekarboxylují se - vzniknou **sekundární žlučové kyseliny** (deoxycholová a lithocholová).

V moči se může vyskytnout jen bilirubin konjugovaný.

Kernikterus: Při hyperbilirubinémii novorozenců s nekonjugovaným bilirubinem se ukládá v bazálních gangliích - tzv. jádrový ikterus (kernikterus) => způsobuje toxickou encefalopatii: Hematoencefalickou bariérou prostupuje nekonjugovaný bilirubin.

Patobiochemie

Jedinou velkou skupinou poruch v metabolismu žlučových barviv jsou **hyperbilirubinémie**.

Referenční rozmezí **celkového** bilirubinu v krvi (dospělých)... **15-17 µmol/l**.

- **Fyziologicky:** celkový bilirubin \approx nekonjugovaným bilirubinem.
- **Hyperbilirubinémie:** převážně nekonjugovaným nebo konjugovaným typem... v závislosti na etiopatogenezi.

1. Hepatocyt zaplaven větším přídělem nekonjugovaného bilirubinu, než dokáže konjugacním aparátem zpracovat,
 - nabídka převyšuje normální schopnost konjugace,
 - nebo přísun nekonjugovaného bilirubinu normální, při oslabené (nebo chybějící) konjugacní fci,
 - poškození konjugace - vrozené nebo získané.
2. s převážně konjugovaným bilirubinem - pro:
 - neschopnost sekrece konjugovaného bilirubinu z hepatocytu do žluči
 - nebo překážka v odtoku žluči.
3. vyjma vrozené poruchy metabolismu bilirubinu jde u většiny ostatních obv. o kombinované mechanismy vzniku hyperbilirubinémie, s důsledkem přítomnosti souč. výskytu konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu současně.

Fyziologická novorozenecká žloutenka (*icterus neonatorum* - u téměř 1/2 novorozenců v prvních 5 dnech)

- mezi hemolytickým ikterem (z fyziologické hemolýzy) a hyperbilirubinemií na základě nedostatečné konjugace.... (nekonjugovaného cca 70-80 µmol/l, vzácně vyšší až do 170 µmol/l... do 8-10 dnů se vracejí k normě)

Klasifikace ikteru

Podle kliniky a mechanismu vzniku - 3 skupiny:

1. Ikterus prehepatální (hemolytický),
2. ikterus hepatální (parenchymatózní, hepatocelulární) vč. sy familiární nehemolytické hyperbilirubinémie,
3. ikterus cholestatický (obstrukční, mechanický).

Pro praktické lékaře má největší význam **Gilbertův syndrom**, postihující více než 5% populace:

- benigní onemocnění s izolovaným zvýšením nekonjugovaného bilirubinu po hladovění, námaze, stresových situacích nebo po běžných infekcích. Mimo ikterickou fázi mohou mít nemocní zvl. dyspepsie nekorelující s jinak negativním nálezem, vč. normální jaterní biopsie. Dg. ověří ambulantně jednoduché testy. **Test 2-denním hladověním** na 400 kcal => zvýší nekonjugovaný bilirubin 2x. **Test s fenobarbitalem:** v dávce 200 mg (50-50-100) snížení nekonjugovaný bilirubin.
- **Criglerův-Najjarův syndrom** (rovněž nekonjugovaná hyperbilirubinémie) - vzácná nejzávažnější forma familiární hyperbilirubinémie, často vede ke smrti v prvních letech života (komplikace kernikteru).
- **Dubinův-Johnsonův syndrom** (v játrech tmavý pigment, má poruchu vylučování kontrastních látek) a **Rotorův syndrom** - onemocnění benigní; se zvýšením hladiny konjugovaného bilirubinu.

Prehepatální ikterus

Ze zvýšené hemolýzy => Pátráme po příčinách hemolýzy, zejména hemolytické anémii. Žloutenka má **zlatožlutý (slámový) odstín** kůže. Barva moči normální (ale v moči je urobilinogen), **stolice tmavá hypercholická**. Žluč tmavá. V séru zvýšen nekonjugovaný bilirubin. Ostatní jaterní testy jsou normální.

Hepatální ikterus

Z hepatocelulárního poškození - difúzní poškození jater (u řady chorob). Žloutenka má **rubínový odstín**. Porucha konjugace + porucha vylučování konjugovaného bilirubinu na žlučovém pólu hepatocytů. (Stoupá bilirubin konjugovaný i nekonjugovaný.) Moč tmavá (urobilinogen i bilirubin), stolice světlejší. Žluč je světlá.

- Může se jednat o poškození při akutních onemocněních (akutní virové hepatitidy, toxické jaterní poškození, ischemie jater při selhávání srdce),
- terminální stadium chronických jaterních onem. (dekompenzaci jaterní cirhózy).
- Exogenní vlivy (nadbytek bílkovin v dietě, krvácení do GIT, abusus alkoholu, diuretika) dekompenzovat chronické jaterní onemocnění.

Cholestatický ikterus

Pro poruchu vylučování konjug. bilirubinu do střeva. Je častým projevem syndromu cholestázy (kdy žluč nedosáhne duodena). Transport zasažen kdekoli od žlučového pólu hepatocytu po Vaterskou papilu.

- cholestáza extrahepatální - s překážkou ve vel. žlučovodech vede k jejich dilataci nad překážkou:
 - nejč. choledocholitiáza / maligní zúžení žlučových cest.
- cholestáza intrahepatální - příčina uvnitř jater (žlučovody nedilatovány):
 - příčina v intrahepatálních žlučovodech (např. primární biliární cirhóza),
 - tak v hepatocytech (např. akutní virová hepatitida s cholestázou).

Cholestáza někdy zpočátku anikterická (první roky primární biliární cirhózy,...), častěji se žloutenkou – ikterická forma cholestázy. V séru zvýšen konjugovaný bilirubin. Ikterus kůže **zelenožlutý - verdinový až černý - melas**. Moč tmavá (jen bilirubin), stolice světlá až acholická (odbarvená). Nápadně svědí kůže.

Postup při vyšetření nemocného s ikterem

Diagnostická rozvaha - může být zavádějící...

Anamnéza - pacienta s ikterem

- Okolnosti vzniku - poprvé ze zdraví?, poprvé/opakovaně u chronického onem.?
- přítomnost metabolicky podmíněných chorob, rodinný výskyt,
- téměř 2/3 jaterních onem. způsobují hepatotropní viry (HAV, HBV, HCV) a alkohol,
- aplikace drog, sexuální návyky, alkohol (kritická dávka: muži 60 g/den, ženy 30 g/den po 10–15 let). * toxické, polékové jaterní poškození (některé obligátní hepatotoxicita, většina fakultativně hepatotoxické),
- předchorobí - důvody event. hospitalizací a operací, transfuze, hemodialýzy, nesnášenlivost jídel, dyspepsie.

Příznaky a objektivní nález

Příznaky **jaterního postižení**. Příznaky **intrahepatální cholestázy** - jako jaterní poškození + svědění kůže + známky karence vitamínů A, D, K. K příznakům **extrahepatální cholestázy** - kolikovitá bolest v pravém hypochondriu, při cholangitidě Charcotova trias (bolest + septická teplota + ikterus) + svědění kůže. U malignit známky zákl. postižení. Objektivní nález.

Laboratorní vyš.

Poškození hepatocytu:

- **ALT a AST** (nejvíce u akutních jaterních poškození, infekčních i toxických, také po biliární kolice, ale ti se rychle upravuje).
- *AST > ALT u alkoholické hepatopatie.*

Poškození syntetické činnosti jater:

- snížený sérový albumin, cholesterol a cholinesteráza, prodloužený protrombinový čas (Quickův test) a zvýšení amoniaku v krvi,
- Zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu.

Postižení exkreční činnosti jater:

- zvýšená aktivita enzymů ALP a GMT (není znám laboratorní ukazatel, jednoznačně odlišující intra/extrahepatální cholestázu).

Postižení mezenchymu:

- ELFO bílkovin séra:
 - snížený albumin a vysoká hladina gamma globulinů - u jaterní cirhózy,
 - zvýšení proteinů akutní fáze - α_1 - a α_2 -globuliny - a s teplotou podporuje dg. akutní cholangitidy,
 - IgG zvýšeny u jaterní cirhózy,
 - IgM zvýšeny u primární biliární cirhózy
 - IgA zvýšeny u alkoholického jaterního poškození.

Nespecifické biochemické nálezy v séru:

- při jaterním selhání v séru snížena hladina Na, K, Mg,
- snížení S-Ca u syndromu cholestázy,
- u akutní hepatitidy je zvýšené S-Fe,
- zvýšená urea a kreatinin u hepatorenálního syndromu.

Často snížena tolerance sacharidů / diabetes mellitus.

Průkaz specifických virových antigenů.

- ale žloutenka může provázet i hepatitidu při infekční mononukleóze => sérologie na infekční mononukleózu.

Orgánově nespecifické protilátky:

- antinukleární faktor (ANF),
- antimitochondriální protilátky (AMA) v dg. autoimunitních hepatitid a primární biliární cirhózy.

Nádorové markery:

- α 1-fetoprotein (AFP) zvýšen u nemocných s primárním hepatocelulárním karcinomem,
- karcinoembryonální antigen (CEA) - meta do jater (zvl. ca tlustého střeva).

Krevní obraz:

- leukocytóza s posunem doleva - u akutní cholangitidy,
- anémie a trombocytopenie - u hypersplenismu,
- normocytární anémie s retikulocytózou (do 10 %) - u nemocných s hemolýzou,
- sideropenická anémie - u krvácení s GIT.

Zobrazovací a endoskopické metody

Rozhodující (přesnost >95 %). Základní úlohou = včas odhalit příčinu žloutenky, řešitelnou chirurgicky/endoskopicky.

- Cholangiografie (p.o., i.v.) u ikteru zcela bezcenné.
- **Nejpřesnější** je endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (**ERCP**) a perkutánní transhepatická cholangiografie (**PTC**).
- **Nativní RTG břicha** málo výtěžný (může zobrazit zvětšený hydropický žlučník, kontrastní konkrementy, kalcifikovaný (porcelánový) žlučník nebo kalcifikace v pankreatu).
- **Ultrasonografie** (USG) je základem a v dif.dg. ikteru metodou první volby:
 - velikost jater, echogenitu, změnu homogenity, tvar i velikost žlučníku, sílu stěny, přítomnost intraluminárních hyperechogenit, průměr hepatocholedochu, rozšíření intrahepatálních žlučovodů, ev. příčinu dilatace, šíří portální žíly, rychlost a typ proudění krve užitím dopplerovské techniky, přítomnost ascitu, velikost, echogenitu a homogenitu slinivky břišní a velikost a homogenitu sleziny.
- **Endoskopická ultrasonografie** (EUS): v dg. a lokálním stagingu nádorů podjaterní krajiny a Vaterovy papily.
- **Výpočetní tomografie** (CT): zachytí častěji a přesněji stupeň dilatace a obstrukce žlučových cest, ale většinu zodpoví již USG. CT při podezření na tumor. Obě metody umožňují cílenou jaterní biopsii.

MRI oproti CT nevyžaduje podání kontrastní látky, nezatežuje zářením a v odhalení obstrukce a jejích příčin je velmi přesná. Nevýhody neinvazivního vyšetření - neumožňuje odběr materiálu k vyšetření ani bezprostřední léčebný výkon.

- **Cholescintigrafie**: kombinace scintigrafie + USG může odlišit intrahepatální cholestázu od obstrukce, bez možnosti posouzení příčiny cholestázy.

PET může odhalit některé léze i před vznikem anatomických změn detekovatelných jinými zobrazovacími metodami. **ERCP** nejvýznamnější pro průkaz extrahepatální příčiny. Anamnéza, klinické vyšetření a neinvazivní metody vždy předchází uvážlivou indikaci k ERCP (indikace: podezření na biliární onem., ikterus nebo cholestáza, obtíže po biliární chirurgii, akutní cholangitida, akutní biliární pankreatitida a podezření na onem. slinivky břišní). Významnou součástí je prohlédnutí Vaterovy papily a jejího okolí.

- **Perkutánní transhepatální cholangiografie** (PTC) metoda invazivní - k vyšetření žlučových cest v indikacích jako ERCP (ale až po selhání transpapilárního přístupu)
- **Endoskopická cholangioskopie**: málo dostupný přímý pohled do žlučových cest retrogradním transpapilárním/anterogradním transhepatálním přístupem - zvl. u neobjasněné cytologie/histologie při ERCP, během biliární chirurgie z laparotomie/laparoskopie.
- **Laparoskopie** není ve většině případů nutná - ev. k posouzení žlučníku, povrchu jater a okolí, u nemocných v souvislosti s možným maligním onem.
- **Gastroduodenoskopie** diagnosticko-terapeutická metoda k ošetření jícnových varixů, projevů portální hypertenze v horní části GIT.
- **Jaterní biopsie**: k morfologickému nálezu (vyšetření mikroskopické). Jaterní biopsii z dif.dg. důvodů ikteru z jiné příčiny (při volných extrahepatálních žlučovodech). Dále u nejasné hepatomegalie a splenomegalie, u nejasného patologického jaterního lab. nálezu, ascitu, k průkazu neoplazie a toxického a metabol. jater. poškození.

Vyšetření smysluplná u PL ke stanovení typu ikteru a jeho pravděpodobné příčiny

- Anamnéza,
- objektivní nález,
- laboratorní vyšetření moče, krevního obrazu, bilirubinu (přímý, nepřímý), ALT, AST, GMT, ALP, cholinesterázy, Quickova testu, albuminu, ELFO, markerů virových hepatitid, AMA a ANF,
- USG.

Od specialisty - čekáme přesnou diagnózu + návrh terapie.

K neodkladné hospitalizaci patří:

- Akutní virová hepatitida,
- akutní cholangitida,
- akutní krvácení do GIT a
- jaterní selhání.

Odkazy

Použitá literatura

- EHRMANN, Jiří, Vlastimil PROCHÁZKA a Petr SCHNEIDERKA. Diferenciální diagnostika ikteru. *Postgraduální medicína* [online]. 2001, roč. -, no. 8, s. 896, dostupné také z <<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/diferencialni-diagnostika-ikteru-140283>>. ISSN 1212-4184.