

# 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  $\mu\text{mol/l}$** .

- **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  $\mu\text{mol/l}$ , vzácně vyšší až do 170  $\mu\text{mol/l}$ ... 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 -  $\alpha_1$ - a  $\alpha_2$ -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:

- $\alpha$ 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 retrográdní 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, nezatěžuje 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 retrográdním transpapilárním/anterográdním 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.