

VYŠETŘENÍ FUNKCE JATER v PEDIATRII (2. část)

Prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav klinické biochemie a patobiochemie

Chronické hepatopatie nasedající na akutní infekci hepatotropními viry (především HCV, dále HBV ev. HDV) mohou progredovat do jaterní cirhózy ev. vyústit do hepatomu. Současné diagnostické testy dovolují tyto stavy včas odhalit. V dětském věku však začínají i chronické hepatopatie z metabolických příčin (M. Wilson, dědičné defekty konjugace bilirubinu, deficiencie α_1 -antitrypsinu, chronické autoimunitní hepatitidy, cystická fibróza, galaktosemie, některé thezaurismózy), jejichž rozpoznání v běžné praxi může být obtížné, pakliže se na ně v diferenciální diagnostice nemyslí.

Klíčová slova: chronické hepatopatie, diferenciální diagnóza, metabolická poškození jater

EVALUATION OF LIVER FUNCTION IN PEDIATRICS (Part two)

Key words: chronic hepatopathias, diferencial diagnosis, metabolic liver injury

Klinická biochemie jaterních syndromů (2. část)

Chronické hepatopatie

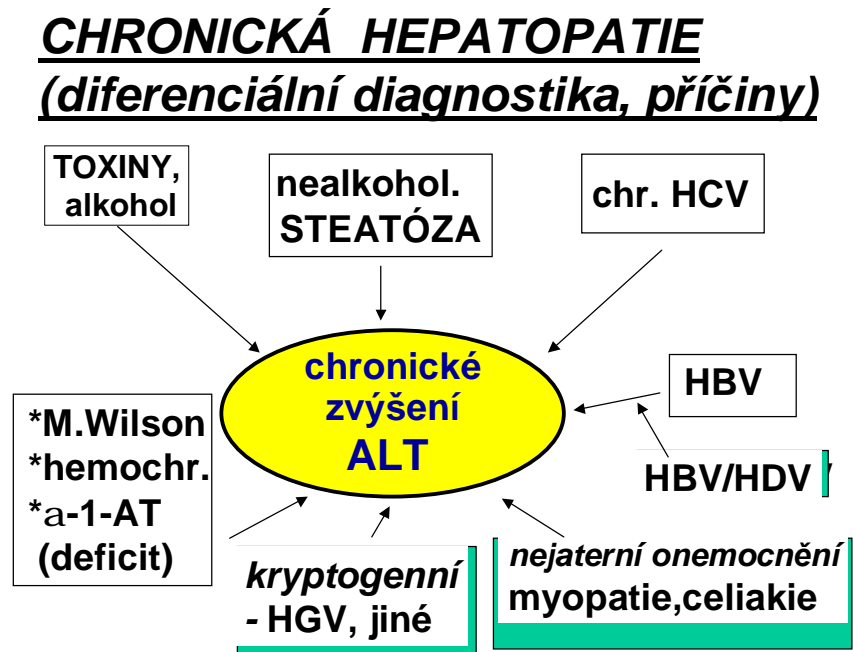
Chronická onemocnění jater jsou relativně často provázena pouze minimálními klinickými příznaky. V patologicko anatomickém obraze jde o nekrotický a zánětlivý proces v játrech, často provázený fibrózou. Nejčastější příčinou je chronická infekce nebo následky po hepatitidě C nebo B, u dospělých jedinců následkem chronického abuzu alkoholu. Přetrvávání zvýšené ALT déle než 6 měsíců po akutní virové hepatitidě (HAV nebo HBV) je známkou přechodu do chronicity. Rovněž nález zvýšení katalytické koncentrace ALT alespoň dvakrát v průběhu 6 měsíců, který nemá jiné vysvětlení, je podezřelý z chronické hepatopatie. Je však třeba mít na mysli, že 15-50 % pacientů s chronickou hepatitidou C nemusí mít zvýšení ALT, často také hodnoty ALT kolísají od zvýšení po normál.

Chronická hepatitida

Do chronické formy může přejít akutní virová hepatitida typu B nebo C (nikoliv A a E). Podezření vyvolává zvýšení (i mírné) aminotransferas (zvláště ALT) nebo GMT ještě po 6 měsících po akutní fázi. Chronická hepatitida může však probíhat asymptomaticky (15-30% jedinců s chronickou infekcí virem HCV má normální nebo jen intermitentně zvýšenou ALT). Diagnózu může potvrdit test na anti-HCV nebo citlivý průkaz pomocí HCV-RNA. Rizikovými jedinci jsou pacienti po krevní transfuzi nebo transplantaci před rokem 1992, s chronickou hemodialýzou, zvláště pak narkomani po injekční aplikaci drog, novorozenci matek s chronickou infekcí HBV nebo HCV, dále jedinci, kteří prodělali "piercing", tetování nebo multisexuální styk. Monitorování testy na HbsAg a anti-HCV je nutné.

Chronický zánět jater však může mít i další příčiny: nealkoholová steatohepatitida (hlavně u žen středního věku, obézních a s diabetem typu 2); s alkoholovou hepatitidou je nutno počítat též u mladistvých, častěji však s chronickou hepatopatií při abuzu drog. U dětí nutno včas rozpoznat hepatolentikulární degeneraci (M. Wilson), deficienci α_1 -antitrypsinu, dale i hemochromatózu a různé formy autoimunitních a metabolických hepatopatií.

Obr.1: Schéma možných příčin chronického zvýšení ALT



Fibróza (cirhóza) jater

Cirhóza je patologický proces vedoucí k fibrotizaci a tvorbě nodulů jaterní tkáně. V klinickém obraze jsou projevy přetlaku v portálním řečišti a selhávání jaterních funkcí. Fibrotizační proces je navozen stimulací Ito-ových (lipocyty = perisinusoidální hvězdíkové buňky) především účinkem TGF β ze zánětlivých buněk, dále účinkem PDGF a růstových faktorů. Lipocyty se tak mění na myofibroblasty produkující kolagen (typ I a typ III), a to i v perisinusoidálním Disseho prostoru. Vznikají depozity kolagenního vaziva nejen v periportální oblasti, kde je to normální, ale též mezi jednotlivými lobuly v Disseho prostoru a kolem centrální vény. To způsobuje změnu hemodynamických poměrů; látky vstřebané z trávicího ústrojí se daleko více dostávají cestou portokaválních zkratů přímo do krevního oběhu.

Přechod hepatitidy do cirhózy se neprojevuje výraznými změnami v aktivitě enzymů. Patologicky zvýšená je hlavně AST (3-5krát), ALT méně (2-3krát), stejně jako GMT (1, 5-2krát); při chronickém abúzu alkoholu však až 10krát i více. Úbytek funkčního parenchymu se projevuje snižováním aktivity CHS (až pod 60% dolní hranice). Význačné změny jsou v plazmatických bílkovinách: snížení albuminu, α_1 -globulinu a β_2 -globulinu a zvýšení β -globulinu a γ -globulinu (obě frakce na ELFO často splývají). Stoupá IgG, při zhoršování stavu pak hlavně IgA; IgM je výrazně zvýšen hlavně u primární biliární cirhózy.

Inaktivní forma jaterní cirhózy má ALT a AST obvykle normální nebo mírně zvýšené. De Ritisův kvocient (AST/ALT) je vyšší než 1, protože aktivita AST převyšuje hodnoty ALT; GMT bývá dvojnásobná, GMT (zvláště u alkoholové cirhózy) je výrazně vyšší. U této formy cirhózy je též nápadné zvýšení IgA, u posthepatické cirhózy je výrazně zvýšený IgG. Thymolová zákalová reakce bývá rovněž patologická. S-bilirubin zůstává v klidové fázi normální nebo se jen lehce zvyšuje. V akutní fázi nebo v terminálních stádiích je jasně patologický. Střední hodnoty jsou kolem 137 $\mu\text{mol/l}$. Žlučové kyseliny v plazmě jsou výrazně zvýšeny nalačno i postprandiálně (až 148 $\mu\text{mol/l}$). Výše hladiny žlučových kyselin odpovídá závažnosti histologického nálezu. Totéž platí o hodnotách bromsulfoftaleinového testu, kterými lze monitorovat průběh cirhózy.

Zieveho syndrom je zvláštní forma cirhózy charakterizovaná kombinací ikteru, hyperlipoproteinemie a hemolýzy s alkoholovou cirhózou.

Fibróza jater je součástí jaterní cirhózy. V literatuře se uvádí několik biochemických markerů odhalujících fibrotizační procesy: prokolagen typ III, kolagen typ IV, laminin, inhibitor metaloproteinasy a prolylhydroxylasa. Pro odlišení *alkoholové jaterní fibrózy* od nealkoholové je doporučováno vyšetření *triplethelixové domény kolagenu typu IV*. Její koncentrace v séru stoupá rychle již od počátku onemocnění, je ukazatelem progresu a klesá po abstinenci. Z dalších markerů jaterní fibrózy je doporučováno stanovení *fibronektinu*, *N-acetyl-b-glukosaminidasy*, *Lamininu* a *především kyseliny hyaluronové*. Určitou nevýhodou těchto parametrů je falešná pozitivita v přítomnosti alkoholového poškození jater ještě bez význačné fibrózy.

Pro rozlišení chronické hepatitidy od cirhózy je nově (Fortunato, 2001) je doporučována diskriminační analýzou potvrzená rovnice z výsledků vyšetření následujících markerů:

Diskriminační skóre = pseudocholinesterasa ($\mu\text{kat/l}$) \times 0,00011 + fibronektin (mg/l) \times 0,039 +
+ ln prothrombinové aktivity (%) \times 3,51 + ln ALT ($\mu\text{kat/l}$) \times 0,49 – ln β -NAG ($\mu\text{kat/l}$) \times
 \times 0,51 – ln Mn-superoxiddismutasa ($\mu\text{g/l}$) \times 1,29 – 9,41

Hodnocení: hodnota menší než –0,22 cirhóza

hodnota větší než – 0,22 chronická hepatitida

Biliární cirhóza

Vzniká jako důsledek déle trvající obstrukce intrahepatálních žlučových cest. U dětí to bývá komplikace při *cystické fibróze*. Může vzniknout (méně často) už v prvních týdnech po narození jako *fokální biliární cirhóza*, projevující se prolongovanou neonatální žloutenkou. Proces může někdy přejít do multilobulární biliární cirhózy. Asi u 2-3 % pacientů s cystickou fibrózou vzniká manifestní biliární cirhóza (ikterus, ascites, hepato(spleno)megalie se steatózou).

Primární biliární cirhóza

Toto onemocnění se vyskytuje především u žen středního věku. Nápadný je pruritus. Etiologie je pravděpodobně autoimunitní. U 90 % pacientů jsou pozitivní autoprotilátky proti mitochondriím (AMA). Jako antigeny byly identifikovány membránové mitochondriální enzymové komplexy (pyruvátdehydrogenasový komplex, dehydrogenasový komplex rozvětvených α -ketokyselin, dehydrogenasa 2-oxoglutarátu); z 90 % jde o antigen identifikovaný jako 74 kDa E2-komponenta pyruvátdehydrogenasového komplexu: dihydrolipoamid-acetyltransferasa.

Testy na průkaz aktivace fibrotických pochodů v játrech

S-Monoaminoxidasa (MAO)

MAO je monoamin: O_2 -oxidoreduktasa, která deaminuje řadu aminů, jako benzylamin, tyramin, tryptamin, dopamin a fenylethylamin.

Zvýšení MAO v séru nastává při *progresivní jaterní fibróze*. Enzym pravděpodobně katalyzuje iniciální fázi sesíťování kolagenu v játrech.

S-Prokolagen III-peptid

Zvýšení fibroplastických procesů v játrech se odráží v hladině prokolagenu III-peptidu v plazmě (RIA metoda).

Orientační fyziologické rozmezí činí 2,8 - 13 $\mu\text{g/l}$. U chronické aktivní hepatitidy byly naměřeny hodnoty kolem $27 \pm 12 \mu\text{g/l}$, u chronické perzistující hepatitidy:

11 ± 1 , 6 $\mu\text{g/l}$, u alkoholové toxické hepatitidy $42,3 \pm 11,7 \mu\text{g/l}$, u cirhózy $21,6 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$ a u akutní hepatitidy $26,7 \pm 2,7 \mu\text{g/l}$.

U novorozenců a kojenců jsou hodnoty fyziologicky zvýšené (nedonošení novorozenci: 321 µg/l; donošení: 280 µg/l; kojenci 3 - 12 měsíců: 48 µg/l; děti 1-8 roků: 26 µg/l; děti 8 - 16 roků: 19 µg/l.

S-hyaluronát

Hyaluronová kyselina je glykosaminoglykan tvořící součást pojivové tkáně. V játrech je složkou extracelulární matrix; je syntetizována a degradována endotelovými buňkami v jaterních sinusoidách. Zvýšená koncentrace v séru byla nalezena u některých hepatopatií, zvláště u pacientů s cirhózou, což bylo přisuzováno poškození sinusoidálních endotelových buněk (snížená fenestrace, ztlustění bazální membrány, vyplnění Disseho prostoru uloženinami z kolagenu). Ke zvýšení dochází též při jaterní fibróze, a to pro zvýšenou produkci hyaluronové kyseliny Ito-ovými buňkami. Hladiny stoupají s progresí onemocnění.

Fyziologické hodnoty (RIA-technika) (v µg/l): 34,2 ± 10,6

Patologie:

- * cirhóza 779 ± 179
- * fibróza 146 ± 60
- * steatóza 89,2 ± 39,6
- * alkoholová hepatitis 663,8 ± 263,1
- * cirhóza+alkoholová hepatitis 639,9 ± 166,3

Poznámka: Stanovení je doporučováno jako neinvazivní metoda pro sledování vývoje alkoholové hepatopatie tj přechodu alkoholové hepatosteatózy do stadia cirhózy. Až dosud hlavním markerem fibrotické přeměny jater byl histologický průkaz perivenulární fibrózy a zejména sinusoidální fibrózy v oblasti centrální vény.

Trojité helixové doména kolagenu typu IV (= TH-IV)

Vyšetření tohoto parametru v séru patří mezi nejlepší diskriminační laboratorní markery pro odlišení jaterní cirhózy alkoholové etiologie od nealkoholové (zejména u mírných forem).

Výše hodnot jde paralelně s progresí fibrózy.

Hraniční hodnota: < 90 µg/l

* Alkoholová fibróza: 120 - 300 i více (µg/l)

Další testy:

S- Imunoglobuliny (IgG, IgA, IgM)

Změny v koncentraci jednotlivých hlavních tříd imunoglobulinů nejsou sice specifické, ale napomáhají v diferenciální diagnostice chronických forem jaterních onemocnění.

Tab. 1: **Patologické změny v hladině imunoglobulinů**

<i>Onemocnění</i>	<i>- -krát IgG</i>	<i>-- krát IgA</i>	<i>- -krát IgM</i>	<i>Patofyziologické poznámky</i>
Akutní virová hepatitida a) časná fáze b) pozdní fáze	1 1,2-1,4	1 1,2	1,3-1,6 1,1	V začátečním stadiu stoupá nejprve jen IgM; po 2-4 týdnech se zvyšuje též IgG, ev. IgA. (Vzestup specifických protilátek, nejprve IgM pak přesmyk na IgG). Normalizace po 8-12 týdnech. Výrazný vzestup IgG a jeho přetrvávání je známkou přechodu do chronické formy.
Chronická perzistující hepatitida	< 1,5	1	<1,2	U perzistující hepatitidy antigenní stimuly přetrvávají a podněcují k tvorbě IgM i IgG protilátek

Chronická aktivní hepatitida	1,5 - 2	<1,5	<1,5	Zvýšení Ig je výraznější, stoupá i IgA. Výše IgG a IgA je mírou rozsahu proliferace mezenchymu
Jaterní cirhóza - posthepatální	1,5 - 2	< 1,5	(1,1)	Charakteristické je relativně velké zvýšení IgG, vzhledem k IgA a hlavně IgM; IgM normální, lehce zvýšený nebo lehce snížený.
-alkoholová toxická cirhóza	1,3 - 1,6	> 1,6	1	Charakteristické výrazné zvýšení IgA ve srovnání k IgG; IgM je normální.
- primární biliární cirhóza	<1,2	<1,2	2	Charakteristické nápadné zvýšení IgM.

Účast jater na některých metabolických poruchách

Příznaky, které by mohly upozornit na metabolickou příčinu jaterních dysfunkcí:

- ikterus, hepat(spleno)megalie, fulminantní jaterní selhání
- hypoglykemie, laktátová acidóza, organická acidurie, hyperamonemie, koagulopatie (krvácivost)
- opakované zvracení, neprospívání, malý vzrůst, nesouměrnost v tělesných proporcích
- opožděný psychomotorický vývoj, progresivní neuromuskulární poruchy, křeče
- srdeční dysfunkce až selhání, rachitis, katarakta

Choroby z ukládání železa v játrech

Játra hrají důležitou úlohu v metabolismu Fe. : Jednak syntetizují transportní protein - *transferin*, jednak ukládají Fe v dalším proteinu - *ferritinu*. U těžkých jaterních lézích klesá proteosyntéza a tedy i tvorba transferinu, jeho hladina v séru se snižuje (stejně jako vazebná kapacita pro Fe); u akutních onemocnění (akutní virová hepatitida), při nichž dochází k nekróze hepatocytů, se hladina P-Fe i hladina P-ferritinu zvyšuje, protože poškozený hepatocyt nemůže Fe vychytávat, naopak se uvolňuje do cirkulace ferritin.

Patologická zátěž Fe (hemochromatóza) může být primární (idiopatická, familiární: defektní gen 6p připojený k lokusu HLA-A komplexu v blízkosti D6s105) nebo sekundární (získaná: důsledek alkoholismu, thalasemie, opakovaných krevních transfúzí). Diagnóza spočívá v nálezů zvýšených hodnot P-Fe (nad 30 $\mu\text{mol/l}$), S-ferritinu (nad 400 $\mu\text{g/l}$ až 1000 a více); zvyšuje se procento nasycenosti vazebné kapacity Fe (>28 $\mu\text{mol/l}$) při poklesu hladiny transferinu. Definitivní diagnóza primární hemochromatózy: genová analýza potvrzující mutaci C282Y ev. H63D v genu *HFE*.

Porfyrie

Porfyrii rozumíme poruchu v syntéze porfyrinů nebo hemu, která má za následek hromadění a zvýšené vylučování některé složky porfyrinového metabolismu močí nebo stolicí. Podle místa hlavní poruchy se rozlišují:

porfyrie hepatální

- porfyria acuta intermittens,
- coproporphyria hereditaria,
- porphyria variegata,
- chronické hepatální porfyrie (porphyria cutanea tarda),
- symptomatické kutaneo-hepatální porfyrie;

porfyrie erythropoetické

- porphyria congenita erythropoetica,
- protoporphyria erythropoetica,

porfyrie při otravě olovem;
 sekundární koproporfyrie;
 sekundární porfyrinémie.

Pro rozlišení jednotlivých forem porfyrií se z biochemických vyšetření používá především:

- stanovení 5-aminolevulové kyseliny v moči;
- stanovení porfobilinogenu v moči;
- stanovení celkových porfyrinů v moči, ve stolici, v erythrocytech, plazmě, v krvi z kostní dřevě, popřípadě v jaterní tkáni;
- rozlišení jednotlivých typů porfyrinů (koproporfyrin I a III, uroporfyrin, intermediární porfyriny: heptakarboxyporfyryn, hexakarboxyporfyryn, pentakarboxyporfyryn, trikarboxyporfyryn a dikarboxyporfyryn).

Tabulka shrnuje nálezy hodnot 5-aminolevulové kyseliny, porfobilinogenu a porfyrinů v moči u některých typů porfyrií.

Tab. 2: **Interpretace výsledků porfyrinů a prekursorů u porfyrií**

Porfyrie	dU-5-aminolevulát	dU-porfobilinogen	dU-porfyriny (celkové)
Fyziologické rozmezí	2 - 49 μ mol	0,5 - 7,5 μ mol	< 120 mmol
porphyria congenita erythropoetica	N	N	↑↑
protoporphyria erythropoetica	N	N	různě
porphyria acuta intermittens	↑↑	↑↑	↑↑
coproporphyria hereditaria	↑(↑)	↑(↑)	↑↑
porphyria variegata	↑↑	↑↑	↑↑
porphyria cutanea tarda	různě	N	↑↑
sympt. chronická hepatální porfyrie	N	N	↑

Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

Porušená biliární exkrece Cu je primárně způsobena defektem přenosových nebo receptorových proteinů, které jednak inkorporují Cu do apoceruloplasminu, jednak zprostředkují transport do žluče (kationty transportující P-tyt ATPasy = Cu-pumpa; alterovaný gen je na chromosomu 13, lokus: q14-q21). Porušená exkrece způsobuje nahromadění Cu v cytosolu, odkud proniká do lyzozomů a vede k jejich destrukci, což má za následek poškození hepatocytu (oxidační poškození mitochondrií). Cu se pak dostává do krevní cirkulace navázaná na albumin nebo aminokyseliny (non-ceruloplasminová Cu). Působí toxicky na erythrocyty (hemolýza) a ukládá se v dalších orgánech (rohovka, ledviny, mozek). V plasmě je příznačná snížení "ceruloplasminové" Cu. Snížení plasmatické hladiny ceruloplasminu (pod 200 mg/l) bývá popisováno u 95 % homozygotů a 20 % heterozygotů. V moči je zvýšená exkrece Cu (> 100 μ g/den; po podání penicilaminu se organismus přebytečné Cu zbavuje: dU přesahuje 1200 – 2000 μ g).

Poznámka: Fetální a embryonální játra obsahují vysoké množství metallothionenu, který váže Cu, takže se její toxický účinek zpočátku neprojevuje.

Choroba z ukládání Fe u novorozenců

Je vzácná forma fulminantně probíhajícího onemocnění jater neznámé etiologie, charakterizovaná difúzními depozity Fe v játrech, děle v pankreatu, myokardu, endokrinních orgánech. Novorozenci mají velkou placentu a rychle progredující poškození jater a dalších

orgánů, provázené hepatomegalií, hypoglykemií, hypoprothrombinemií, hyperbilirubinemií a hyperferritinemií.

Deficience α_1 -antitrypsinu

Hlavní funkce α_1 -antitrypsinu spočívá v neutralizaci (inhibici) leukocytových proteas, které po rozpadu leukocytů by jinak napadly okolní tkáň. Deficience α_1 -antitrypsinu může být predispozicí ke vzniku chronické plicní obstrukční choroby (emfyzém) nebo jaterní cirhózy. Je to způsobeno jednak ztrátou specifické inhibiční aktivity jednak konformačními abnormalitami α_1 -antitrypsinu, vedoucích k jeho polymerizaci a agregaci v hepatocytech. Tento proces je příčinou vzniku hepatopatií (prolongovaná neonatální žloutenka, progredující chronická hepatitida, cirhóza). Polymery vzniklého α_1 -antitrypsinu se hromadí v endoplasmatickém retikulu, jsou odolné (zvláště u postižených novorozenců) vůči proteolytické degradaci prostřednictvím chaperonů. Akumulace abnormálního α_1 -antitrypsinu vede k zániku hepatocytu. Onemocnění má dědičný charakter, jaterní postižení se vyskytuje především u fenotypu ZZ.

Mnohočetné orgánové selhání

Játra hrají důležitou úlohu při mnohočetném orgánovém selhání. Rozpoznání stavu energetického potenciálu jaterních mitochondrií je hodnotným prognostickým markerem.

Stanovení poměru acetacetát/b-hydroxybutyrát v arteriální krvi = ABKR

Princip: V procesu mitochondriální produkce ATP jsou přenášeny elektrony kaskádou respiračního řetězce. NADH vznikající oxidací acetyl CoA v cyklu kyseliny citronové slouží jako substrát pro respirační řetězec v mitochondriích. Rychlost NADH produkce, po které následuje konverze na NAD^+ , reguluje proces syntézy ATP. Tedy oxidoredukční stav páru NAD^+/NADH v prvním stupni kaskády mitochondriálního respiračního řetězce hraje klíčovou úlohu v energetickém metabolismu jater. Stav redox systému NAD^+/NADH velmi úzce koreluje s poměrem acetacetátu a 3-hydroxybutyrátu v arteriální krvi. Stanovení těchto dvou metabolitů jako poměr ketolátek v arteriální krvi (ABKR=arterial ketone body ratio) je obrazem intramitochondriálního redox stavu. (Nelze použít u stavů se zvýšením ketolátek, tedy u ketoacidózy)

Hodnocení: U zdravých jedinců v době lačnění je hodnota ABKR kolem 1,0. Po podání glukosy (15 g i. v. nebo 75 g per os) rychle vzroste na maximální hodnotu 2,0 (=oxidační maximum=Oxi-Max), která představuje maximum kapacity mitochondriálního redox stavu. Při poruše energetického metabolismu dochází k poklesu pod hodnotu 0,7, hodnota pod 0,4 je kritická a pod 0,25 terminální.

Tab.2: Aplikace stanovení ABKR u těžkých stavů onemocnění jater

Klinická situace	Hodnota ABKR	Hodnocení
Resekce jater	pod 0,4	Prolongovaný pokles pod 0,4 představuje snížení mitochondriální funkční kapacity a tedy přítomnost pooperačních komplikací
Umělá podpora funkce jater při jaterním komatu	0,4 - 0,25	Indikace k podpoře
Plasmaferéza u fulminantní hepatitidy	pod 0,25 0,4 - 0,25	Ireverzibilní situace Indikace k plasmaferéze
Transplantace jater	nad 1,0 do 2 dnů 0,7-1,0 během 2 dnů pod 0,7	Úspěšný transplantát 37 % úspěšnost Neúspěšná transplantace
Intoxikace léky		Vhodné pro monitorování
Mnohočetné orgánové selhání		

Umělá výživa	trvale nad 0,7 trend pod 0,7 pod 0,25	Hyperalimentaci hypertonickou glukosou a lipidovou emulsi je možno opatrně provádět: funkční kapacita mitochondrií dostatečná; Kapacita mitochondrií pro utilizaci energie je narušena; podání hypertonické glukosy může vést k hyperglykemii a laktátové acidóze; podání insulinu nepodpoří utilizaci glukosy ale sníží mobilizaci mastných kyselin (neefektivní léčení) Infaustní prognóza
Sepse, šokový stav		Vhodné pro monitorování
Abdominální chirurgie (odhad mortality)	nad 1,0 1,0-0,7 0,7-0,4 0,4-0,25 pod 0,25	N: normální stav A: podnormální- přežití 100% B: varovný - přežití 98 % C: kritický - přežití 57 % D: terminální - přežití 0 %

Alkoholové poškození jater

Ethanol je oxidován v hepatocytech jednak prostřednictvím mikrosomového ethanoloxidujícího systému (MEOS) v endoplasmatickém retikulu, jednak v cytoplasmě působením alkoholdehydrogenasy (ADH). Vzniklý acetaldehyd je oxidován poté v mitochondriích acetaldehyd-dehydrogenasou na acetylát. Oxidace na acetaldehyd má své metabolické důsledky: Spotřebovává oxidovaný NAD^+ a zvyšuje podíl redukované formy ($NADH$); nepříznivý poměr $NAD^+/NADH$ v buňce ovlivňuje metabolismus pyruvátu, urátu a mastných kyselin. Dochází k poruše oxidace mastných kyselin, k jejich hromadění a zvýšené esterifikaci na triacylglyceroly, které se ukládají v tukových vezikulách. Zvýšená aktivita MEOS vede též k tvorbě volných kyslíkových radikálů, a tím k peroxidaci lipidů v buněčné membráně. Cytochrom P-450, který je hlavní komponentou MEOS, může oxidovat další cizorodé látky, které se dostanou do jater, na toxické (nebo ještě toxickejší) metabolity; kupř. isoniazid, acetaminofenon, tetrachlormethan, halothan, aflatoxin, nitrosaminy, vitamin A a D a další. Kromě toho řada léků při biotransformaci v játrech kompetuje s alkoholem a jejich dávkování může být při současném požívání alkoholu značně ovlivněno.

Tab. 3: Diferenciální diagnostika hepatopatií navozených požíváním alkoholu, léky nebo toxickými látkami

Enzymový kvocient	Alkoholová			Léková a toxická	
	0,62	0,86	1,42	0,7	0,7
AST/ALT	0,62	0,86	1,42	0,7	0,7
GMT/ALP	3,0	10	3,6	5,2	0,3
GMT/ALP	0,4	1,1	1,0	2,2	0,3

Protilátky proti adduktům acetaldehydu s proteiny

Chronické požívání ethanolu vede k tvorbě specifickým imunoglobulinů (IgA, IgG i IgM) proti epitopům na kondenzačních produktech acetaldehydu s některými proteiny (albumin, hemoglobin). Anti-addukty IgA v séru ve vyšším titru byly nalezeny u pacientů s alkoholovou hepatopatií v 68% (ve srovnání s pacienty s nealkoholovými hepatopatiemi

nebo kontrolami nepijáků). Anti-addukty IgG byly nalezeny zvýšené jak u alkoholových tak nealkoholových hepatopatií. Zvýšení koreluje s progresí onemocnění.

Bezsacharidový transferin (Carbohydrate-Deficient Transferin)

Jde o transferin s pI $\geq 5,7$, který se nalézá běžně v mozkomíšním moku a dále v séru jedinců s abusem alkoholu. Tento transferin nemá v postranním řetězci obvyklou sacharidovou komponentu. Rozdíl je v obsahu sialové kyseliny a galaktosy (asialo-, monosialo a disialotransferin místo vícisialinovaného tetrasialotransferinu až oktosalotransferinu). Osazení postranního řetězce probíhá posttranslačně a je ovlivňováno nadměrným požíváním alkoholu. Denní příjem 60 g ethanolu po dobu alespoň 1 týdne zvýší koncentraci bezsacharidového transferinu. Po vysazení alkoholu hladina opět klesá s poločasem 14 - 17 dní. Jeho stanovení je objektivním markerem abusu alkoholu. Falešně pozitivní zvýšení bylo nalezeno u některých případů primární biliární cirhózy, dále u hepatocelulárního karcinomu (pokročilá stádia) nebo genetických variant transferinu.

Při abstinenci alespoň 3 týdenní dochází k „normalizaci“ sialinizace, takže se stanovení hodí k monitorování abstinence. Množství konzumovaného alkoholu nekoreluje s výší hladiny CDT (daleko více s hodnotou S-AST).

Fyziologické hodnoty

(a) *CDTect (Kabi)*: pod 25 U/l (cut-off hodnota)

(b) *IEF-IB-LN* (kombinovaná isoelektrická fokusace-imunoblot-laserová denzitometrie)
: pod 9 DU/l (cutoff-hodnota)

Rozmezí kontrolní skupiny: $4,6 \pm 2,6$ DU/l

Alkoholový abusus: 17 ± 5 DU/l

(c) *%CDT-TIA* (oddělení CDT od normálního transferinu pomocí iontoměničové chromatografie

a stanovení poměru CDT k celkovému transferinu pomocí imunoturbidimetrie)

Tato metoda se zdá pro běžné vyšetření zatím nejschůdnější.

(d) *Metoda dělení isoform CDT pomocí HPLC* (vyjádřených v % celkového Trf)

Výsledky:

- Běžná populace (konzum alkoholu < 30g/d) $0,7 \pm 0,2$ (cut-off: 1,0)
- Nealkoholové hepatopatie $0,7 \pm 0,2$
- Alkoholové hepatopatie $4,6 \pm 5,2$

Toxické hepatopatie

Játra jsou hlavním místem detoxikace (biotransformace) endogenních a exogenních toxinů, léků a některých produktů metabolismu. Děje se tak prostřednictvím komplexního mechanismu ve dvou hlavních fázích: Ve fázi 1 dochází k aktivaci substrátů na aktivní intermediáty obsahující karboxyl nebo fenol, epoxid, hydroxyl, a to prostřednictvím monooxygenas, cytochrom C-reduktasy, různých hydrolas; ve fázi 2 dochází ke konjugaci intermediátů na glukuronidy, sulfáty nebo k reakcím s glycinem nebo methioninem. V dětském věku může biotransformační mechanismus probíhat aberantně; kupř. ve fázi 1 mohou vznikat intermediáty mnohem škodlivější než původní substráty, které pak unikají konjugaci a nemohou být snadno vyloučeny z organismu.

Chemická hepatotoxicita může být dvojitá: (1) prediktabilní a (2) idiosynkratická

Mezi *prediktabilní* patří určitá xenobiotika (léky, jedy), které způsobují určité specifické formy poškození funkce jater:

(c) hepatocelulární poškození

mikrovezikulární steatóza ← tetracyklin, salicyláty;

makrovezikulární steatóza → ethanol, methotrexát;

centrilobulární nekróza ← tetrachlormethan, halothan, acetaminofen, rifampicin;

difúzní nebo masívní nekróza ← halothan, isoniazid, acetaminofen, α -methyldopa, Amanita phalloides;

toxická hepatitis ← α -methyldopa, oxyfenisatin, nitrofurantoin, fenytoin;

fibróza/cirhóza ← methotrexát, amiodaron, většina drog navozujících chronickou hepatitidu;

granulomy ← sulfonamidy, chinidin, alopurinol, fenybutazon, α -methyldopa;

cholestáza ← chlorpromazin, erythromycin-estolát, anabolické steroidy, orální kontraceptiva.

(b) okluzivní vaskulární onemocnění

venookluzní choroby ← cytotoxické látky;

trombóza v. portae nebo v. hepatica ← estrogeny, cytostatika.

(c) hyperplazie, neoplazie

adenomy ← orální kontraceptiva;

hepatocelulární karcinom ← aflatoxiny, vinylchlorid;

angiosarkom ← vinylchlorid, arsen.

Idiosynkratická hepatotoxicita je nepředvídatelná, nezávislá na velikosti dávky, i když ne častá (asi 1 případ na 5000); je však nutno s ní počítat, protože může dokonce skončit fatálně. Vysvětluje se obvykle mechanismem *přecitlivělosti*. V klinickém obraze je nejčastěji zvýšení teploty, vyrážka, artralgie a poškození funkce jater různého stupně, bývá eosinofilie, zvýšení aminotransferas, GMT, bilirubinu, snížení některých koagulačních faktorů, hypoalbuminémie, u těžších poškození, vyústujících do jaterního selhání, hyperamonémie.

Steatóza jater

Hepatosteatóza je poruchou intermediárního metabolismu, která je charakterizovaná ukládáním tuku ve formě kapének v hepatocytech; většina autorů ji nepovažuje za samostatnou chorobu, ale za "biochemický kaz". Příčinou může být: chronický abúzus alkoholu, některé léky, obezita, diabetes mellitus, infekční choroby. Nejčastější příčinou (30-50 %) steatóz u dospělých je alkohol (u nás zejména pivo a „česká „ kuchyně). Bezpečná diagnóza je možná pouze z biopsie.

Kalk rozeznává tato stadia steatózy jater:

I. stadium: Generalizované ztukovatění jater bez mezenchymové reakce (50 % hepatocytů obsahuje tukové vakuoly).

II. stadium: Hepatosteatóza s mírnou mezenchymovou reakcí.

III. stadium: Začátek až pokročilá "tuková cirhóza".

Biochemické nálezy nejsou příliš výrazné a v počátečním stadiu jsou často negativní. Aminotransferasy stoupají až ve II. stadiu: ALT více než AST (0,5-1,5 μ kat/l). Významný vzestup bývá už v I. stadiu u GMD. GMT stoupá hlavně při abúzu alkoholu. CHS bývá často nad horní hranicí, na rozdíl od jiných hepatopatií, kde patologickým projevem je snížení (pro snížení hepatální proteosyntézy). ALP je většinou normální. Může být vyšší pro sekundární zánět střeva. Bromsulfoftaleinový test je často pozitivní (až 70-75 % případů). Thymolová zákalová reakce bývá pozitivní (5-8 j. MacLaganových). IgA stoupá u současné alkoholové hepatitidy.

Zvláštní formou je **akutní steatóza jater v těhotenství**.

Jde o nepříliš časté, ale potencionálně zhoubné onemocnění, jež může končit ve fulminantním jaterním selhání se žloutenkou, encefalopatií, diseminovanou intravazální koagulopatií, s nezvládnutelným gastrointestinálním nebo uterinním krvácením (mortalita bez léčení 85 %, při léčení 23 %). Začíná ke konci třetího trimestru nespecifickými klinickými příznaky (bolesti hlavy, únava, nauzea, pálení žáhy, zvracení, někdy bolesti v břiše). Bývá mírná hypertenze a edémy končetin. V laboratorních nálezech: leukocytóza (až 15 000/ μ l), trombocytopenie (až 100 000/ μ l), nález fibrinových štěpů. AST i ALT zvýšeny (5 -

8,3 $\mu\text{kat/l}$), stoupá B-NH₃, močová kyselina je zvýšena výrazněji než kreatinin. Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu fulminantní hepatitida, preklampsie, cholecystitida, virová hepatitida, alkoholová hepatitida, akutní pankreatitida.

Při rozlišení *steatózy jater* navozené *abúzem alkoholu* od *steatózy jater nealkoholové* pomáhá kvocient AST/ALT, který je u alkoholové steatohepatitidy vyšší než 2, a dále kvocient IgG/IgA, který je u této formy nižší než 3,35.

Tyrosinemie typ I (tyrosinosis, hereditární tyrosinemie, hepatorenální tyrosinemie)

Tento stav je způsoben deficiencí enzymu fumarylacetoacetát-hydrolasy; mírné zvýšení tyrosinu v plasmě je sdruženo s těžkým postižením funkce jater, ledvin a centrálního nervového systému. Předpokládá se, že postižení těchto orgánů způsobuje nahromadění intermediárních metabolitů tyrosinu, zejména sukcinylacetonu. V klinickém projevu převládá akutní hepatální stav (krize), který bývá vyvolán interkurentním onemocněním a který přechází do výrazného katabolismu; objevuje se i hepatocelulární karcinom.

V laboratorním nálezu je výrazná hyperbilirubinemie, zvýšení aminotransferas, nápadný je vysoká hladina α_1 -fetoproteinu. Bývá normocytová anemie, snížení koagulačních faktorů, hypertyrosinemie i hyperaminoacidemie (zvláště methionin), dále generalizovaná hyperaminoacidurie, hyperfosfaturie, zvýšená exkrece 5-aminolevulátu močí; diagnostická je přítomnost *sukcinylacetoacetátu a sukcinylacetonu v krvi i v moči*.

Tyrosinemie typ II (oculokutání tyrosinemie, Richnerův – Hanhartův syndrom)

Vzácné autosomálně recesivní onemocnění charakterizované mentální retardací, palmární a plantární hyperkeratózou a herpetiformními vřídky na rohovce, způsobené depozity tyrosinu. V laboratorním nálezu je hypertyrosinemie a hypertyrosinurie; jde o *deficienci hepatální tyrosin-aminotransferasy*.

Tyrosinemie typ III (deficience 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenasy)

Velmi vzácné onemocnění s různými neurologickými příznaky. Je výrazně zvýšený plasmatický tyrosin (350-700 $\mu\text{mol/l}$) a jeho metabolity (4-hydroxyfenyllaktát a 4-hydroxyfenylacetát).

Hepatorenální syndrom

Mezi dysfunkcí jater a ledvin je blízký vztah. Systémová onemocnění nebo toxiny mohou poškodit sekundárně funkci druhého orgánu. U hepatopatií (zvláště u těžších forem) se objevují známky postižení funkce ledvin jako snížená koncentrační schopnost nebo změny v metabolismu K⁺; ascites u pacientů s cirhózou může mít vztah k neadekvátnímu vylučování Na⁺ ledvinami a tím k zvýšení cirkulujícího plasmatického volumu.

Hepatorenální syndrom je definován jako renální selhání (retence nebílkovinného dusíku = azotemie, progresivní oligurie) u pacientů s cirhózou (často s refrakterním ascitem) bez jiných prokazatelných příčin poškození funkce ledvin. Tato kombinace představuje komplex mechanismů ovlivňujících kompenzaci a dekompenzaci konečných stádií hepatopatií.

Jaterní absces

Objevuje se jako komplikace sepse při infekci pupečnickové vény nebo kanylaci cév. U dětí je hlavním rizikem imunosuprese. (leukemie, chronická granulomatóza, pyeloflebitida v portální cirkulaci, intraabdominální sepse, cholangitida s obstrukcí apod. V laboratorním nálezu bývá mírné zvýšení aminotransferas, zvýšení ALP bez odpovídající hyperbilirubinemie, leukocytóza a především zvýšení CRP a urychlení sedimentace erytrocytů.

Diferenciální diagnostika hepatopatií

* *Akutní virová hepatitida - žlučníková kolika (cholestatický syndrom - "obstrukční ikterus")*

V časném stadiu akutní virové hepatitidy (při nástupu klinických příznaků) jsou obě aminotransferasy vždy zvýšeny; obvykle více ALT než AST. ALT může být zvýšena (asi dvojnásobně) už v prodromálním stadiu (udává se 14 dní po infekci, kdy se virus replikuje v hepatocytech). Je-li zvýšení aminotransferas 10násobné a větší, je diagnóza akutní hepatitidy nebo akutního poškození jater (akutní hypoxie, akutní toxická nekróza) nepochybná; je-li však zvýšení při objevení se prvních klinických příznaků jen 2-3násobné, je diferenciální diagnostika od obstrukčního ikteru obtížná; je vhodné sledovat časový vývoj (2-3 dny enzymových aktivit v séru). U obstrukčního ikteru za 3 dny po záchvatu obvykle aminotransferasy klesají; ale naopak stoupají "cholestatické" enzymy (GMT, ALP), které při akutní virové hepatitidě nebývají výrazně zvýšeny. Rovněž kvocient $AST + ALP/GMD$ je u obstrukčního ikteru nižší než 20. U akutní hepatitidy je v časném stádiu vyšší než 50 a neklesne pod 30. U obstrukce společného žlučovodu kamenem, pankreatitidou, tumorem nebo leukemickou uzlinou může být zvýšení aminotransferas výrazné a přetrvávat, pokud příčina není odstraněna. Prolongovaná cholestáza vede k poškození jaterního parenchymu.

Při uzávěru žlučových cest je zvýšena hodnota S-Cu, kdežto hodnota P-Fe je snížena.

* *Akutní virová hepatitida - akutní hypoxie jater (akutní selhání pravého srdce) - akutní poškození jater (alkoholové poškození jater, toxické hepatopatie)*

Výrazné zvýšení aminotransferas (o více než 20 krát) nemusí být vždy spojeno s akutní virovou hepatitidou. U pacientů s akutní hypoxií (obvykle u pacientů na jednotkách intenzivní péče) můžeme nalézt mnohonásobně zvýšení cytoplazmatických i mitochondriálních jaterních enzymů v cirkulaci. Na rozdíl od virové hepatitidy je výrazně vysoká i LD, ev. i GMT.

Enzymový vzor aktivit v séru je pak tento:

$LD > AST > ALT = GMT = GMD > ALP$ (u pacientů s hypoxií kosterního svalstva kupř. při kardiogenním šoku nebo při těžkých otravách, je výrazně zvýšená i CK). Značně jsou sníženy i koagulační faktory s krátkým poločasem (faktor VII, V, IX, X, antithrombin III).

Toxické poškození jater léky může mít velmi pestrý odraz v sérové aktivitě enzymů. Více než 200 farmak má hepatotoxický účinek (vyvolává akutní, ale i chronické poškození). Enzymový obraz má u některých "hepatitický" charakter (halothan), tj. výraznější zvýšení aminotransferas, GMD, LD, snížení CHS; u jiných má "cholestatický" charakter (chlorpromazin, thiamazol) s výraznějším vzestupem GMT, ALP, GMT a mírnějším vzestupem AST a ALT. Při akutní alkoholové hepatitidě bývá výrazně vysoká GMT. Není-li omezena jaterní proteosyntéza pro cirhózu, bývá při intoxikaci alkoholem CHS při horní hranici normy nebo nad ní (na rozdíl od jiných intoxikací, kdy bývá obvykle snížena).

Tab.4: Virové hepatitidy typ A,B,C,D,a E a jejich charakteristiky

Charakteristika	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Virus	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Satelit	Calcivirus
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Inkubace	15-40 dní	50-180 dní	1-5 měs	21-90 dní	2-9 týd
Průběh	akutní	pozvolný	pozvolný	akutní	akutní
Prodromy		arthritis rash	arthritis rash	neznámé	žádné

<i>Přenos -orální -parenterální -jiný</i>	obvyklý řídce	ne obvyklý intimní kontakt perinatální	ne obvyklý intimní kontakt?	ne obvyklý intimní kontakt?	obvyklý ne voda
<i>Následky -nosič -chronicita</i>	ne není známa	ano ano	ano ano	ano ano	ne není známa
<i>Mortalita</i>	0, !-0,2%	0,5-2 % i vyšší	1-2 % i vyšší	2-20 %	1-2 % u těhot- ných 20 %

*** Chronická perzistující hepatitida x chronická aktivní hepatitida x jaterní cirhóza**

Přesná diferenciální diagnostika těchto stavů je možná jen na základě jaterní biopsie. Biochemické vyšetření má jen orientační význam. Hodí se však pro sledování průběhu. Přechodné hepatitidy do chronické formy se vyznačuje přetrváváním zvýšené hladiny ALT ještě po 6-8 týdnech a GMT po 12 týdnech, stejně jako přetrvávání pozitivitu HB_s-antigenů (u virové hepatitidy typu B); trvalá pozitivita HB_e-Ag je vysokým rizikem pro vznik chronické aktivní hepatitidy. Naopak vývoj protilátek proti povrchovému antigenu (anti HB_s) znamená vyléčení a imunitu.

U *perzistující hepatitidy* nalézáme především mírné až střední zvýšení ALT (2-5 krát) a jen mírné zvýšení AST (2-3 krát). U chronické aktivní hepatitidy jsou všechny enzymy výrazně zvýšeny (5-10 krát).

Poznámka: Chronická lobulární hepatitida může být považována za variantu chronické perzistující hepatitidy, kde

v histologickém obraze k periportální zánětlivé infiltraci se druží též drobná nekrotická ložiska a zánět v celém lobulu, především při exacerbaci, kdy se zvyšují též hodnoty aminotransferas v plasmě. Prognóza je dobrá; jen zřídka přechází do cirhózy nebo fibrózy.

Tab.5: Průměrné hodnoty enzymových aktivit (a jejich indexu) u chronických hepatopatií

Enzym (mkat/l)	Chronická hepatitida	Jaterní cirhóza (bez ascitu)
AST	1,5	1,06
ALT	2,0	0,75
GMT	4,3	1,7
GMD	0,17	0,06
CHS	4,8	28
AST/ALT (index)	0,8	2,3
GMT/AST (index)	6	2,5

Tab.6: Biochemické testy napomáhající rozlišit chronickou perzistující (CPH) a chronickou aktivní hepatitidu (CAH)

Test	Chronická hepatitida	
	perzistující	aktivní
ALT	zvýšená (max. 4. -5)	výrazně zvýšená (8-10 krát)
AST	mírně zvýšená	zvýšená až výrazně zvýšená
GMT	mírně zvýšená	výrazně zvýšená
GMD	obvykle normální	zvýšená (až 0,16 μ kat/l a více)
ALP	normální	většinou normální
CHS	normální nebo mírně snížena	snížena

IgM	mírně zvýšený	zvýšený
IGg	většinou normální	výrazně zvýšený
TZR	zvýšená	zvýšená
S-bilirubin	normální	normální nebo slabě zvýšený
BSP (45 min)	< 0,12	> 0,20
Quickův test	normální	patologický

*** Hepatocelulární karcinom nebo hepatoblastom - metastázy nádorového onemocnění do jater**

Nejčastějším primárním maligním nádorem jater je karcinom; u dospělých jedinců je to hepatocelulární karcinom a cholangiokarcinom, u dětí to je hepatoblastom. Pro rozpoznání hepatocelulárního karcinomu i hepatoblastomu existuje specifický test - stanovení α_1 -fetoproteinu (AFP). Nález vysokých hodnot v séru (nad 500 $\mu\text{g/l}$) je velice podezřelý. Kromě těchto nádorů mohou být vysoké hodnoty ještě při embryonálním karcinomu (teratokarcinomu) se strukturami žlutkového vaku; velmi vzácně i u jiných karcinomů trávicího ústrojí (žaludek, pankreas). Lehce zvýšené (20-50 $\mu\text{g/l}$) nebo zvýšené hodnoty (50-500 $\mu\text{g/l}$) můžeme však ještě nalézt i u hepatitid nebo cirhózy, kde dochází k regeneraci jaterní tkáně. Protože hepatocelulární karcinom často vzniká na podkladě cirhózy, resp. je dáván do vztahu k přetrvávání infekce virem hepatitidy B (HbsAg+ \rightarrow chronická hepatitida \rightarrow cirhóza \rightarrow hepatom), nebo HCV je třeba u těchto stavů hladinu AFP monitorovat. Je nutné si uvědomit, že až 15 % hepatocelulárních karcinomů může být AFP negativních. Ostatní biochemické nálezy nejsou specifické: U hepatomu stejně jako u metastáz jiných tumorů do jater jsou mírně zvýšené hodnoty aminotransferas, přitom AST více než ALT, takže de Ritisův kvocient (AST/ALT) je 3-4. GMD bývá výrazně zvýšena, stejně jako LD, která je u cirhózy většinou normální. Hodnoty LD nad 6-30 $\mu\text{kat/l}$ nejsou vzácností. U procesů vedoucích k utlačování normální jaterní tkáně vzniká postupně cholestáza. Typické je zvýšení GMT (často nad 16 $\mu\text{kat/l}$). Vzestup ALP následuje později. Ale výrazné zvýšení ALP bez výrazného zvýšení bilirubinu je podezřelé z nádorového procesu v játrech. Charakteristické je zvýšení isoenzymu LD putujícího v oblasti α_1 (=biliární neboli makrohepatální frakce) Koncentrace S-bilirubinu však bývá dlouho normální a stoupá (<85 $\mu\text{mol/l}$) až v pozdějších stadiích. Také zvýšení hladiny žlučových kyselin je časté jak u hepatomu, tak u metastázy. Velmi dobrým *diskriminátorem mezi hepatocelulárním karcinomem a sekundárním maligním tumorem jater je dle Castaldiho poměr LD4/LD5 a CEA/AFP:*

Tab.7: Rozlišení hepatocelulárního karcinomu a metastáz do jater

Test	Hepatom	Metastázy
LD4/LD5	0,67 \pm 0,33	1,32 \pm 0,42
CEA/AFP	0,14 \pm 0,32	94,4 \pm 285,6
LD4 (%)	8,06 \pm 2,1	15,0 \pm 4,5
AFP ($\mu\text{g/l}$)	18 351 \pm 77 793	2,36 \pm 1,11

Tab.8: Diferenciální diagnostika některých hepatopatií pomocí enzymové aktivity v séru

Diagnóza	ALT	GMT	CHS
Akutní virová hepatitida	↑↑↑	↑↑	-
Chronická aktivní hepatitida	↑↑	↑↑	(↓)
Cirhóza	(↑)	↑	↓↓↓
Alkoholová hepatosteatóza	↑	↑↑	↑
Primární biliární cirhóza	↑↑	↑↑↑	↓
Jaterní metastázy	(↑)	↑↑↑	↓↓

Nejdůležitější použitá literatura

1. Balistreri WF. The liver and biliary system, in: Nelson Textbook of Pediatrics (ed. Behrman, Kliegman Jenson), 16. vyd., W.B. Saunders comp., Philadelphia 2000, 1194-1203.
2. Dufour DM, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin. Chem 46, 2027-2049, 2000.
3. Masopust J. Klinická biochemie - požadování a hodnocení biochemických vyšetření, část I. Karolinum - nakl. Univerzity Karlovy, Praha 1998
4. Dufour DM, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin. Chem 46, 2050-2068
5. Albert PI., A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the "multiple determinant hypothesis" for manifestation of idiosyncratic drug toxicity. Chemico-Biological Interactions, 142, 7-23, 2002
6. Kelly DA. Managing liver failure. Postgrad. Med. J. 78, 660-667, 2002
7. Lebel S, Nakamachi Y, Hemming A, Verjee Z, Phillips MJ, Furuya KN. Glcine conjugation of para-aminobenzoic acid (PABA). a pilot study of a novel prognosis test in acute liver failure in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 36, 62-71, 2003