

VYŠETŘENÍ FUNKCE JATER v PEDIATRII (3. část)

Prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.

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

Cholestatický syndrom

(Obstrukční ikterus)

Exkreční funkce jater a vylučování žluče jsou úzce spjaty s exkrecí a recirkulací žlučových kyselin. U novorozenců je nedostatečná reabsorpce v ileu ale i snížená hepatální clearance (vychytávání reabsorbovaných žlučových kyselin z portální krve). V systémové cirkulaci je pak koncentrace žlučových kyselin zvýšena. Objem pohotovostní zásoby (pool) žlučových kyselin je u novorozence poloviční ve srovnání s dospělými jedinci. Koncentrace žlučových kyselin v proximální části tenkého střeva je často pod hranicí (2 mmol/l), která je potřebná k vytvoření vstřebatelných micel s lipidy v potravě, což může být příčina malabsorpcí tuků a v tuku rozpustných vitaminů. Přečasná fáze "fyziologické cholestázy" a "fyziologické steatorhey" je častá u novorozenců s nižší porodní hmotností.

Cholestáza je způsobena částečnou nebo úplnou zábranou vylučování žluče buď pro uzávěr (obstrukci) vývodných žlučových cest, nebo pro nepřiměřenou sekreci žluče jaterními buňkami. Nejdůležitějšími etiologickými faktory jsou: toxické poškození (alkohol, léky), sekundární projev při hepatitidě, cirhóze, nebo při cholestáze v těhotenství (intrahepatální cholestáza bez mechanické překážky), benigní nebo maligní nádorové bujení, konkrementy ve žlučových cestách, stenózy, zánět, vývojové defekty žlučových cest (intrahepatální i extrahepatální). Typickým příznakem je vzestup konjugovaného bilirubinu a zvýšení žlučových kyselin v séru. V diferenciální diagnostice od parenchymového (hepatálního) ikteru je nejdůležitější sledování trendu tzv. cholestatických enzymů (ALP, GMT, GMD), které progresivně stoupají s vývojem ikteru, zatímco cytosolové enzymy (ALT, AST) po počátečním mírném vzestupu (průměrně 2-3 krát nad horní hranici, ne více než 5 krát) se rychle vracejí k výchozí hodnotě (není-li současné trvalé poškození i hepatocytů). Plazmatické železo je sníženo, naopak měď v séru je zvýšena. Je zvýšen lipoprotein X. Rozlišení extrahepatálního od intrahepatálního uzávěru je biochemickými testy nemožné.

Pro rozpoznání kongenitální atrezie žlučových cest u kojenců pomáhá stanovení AFP (zvýšení u hepatitid, nikoliv u atrezie) a dále test na clearance bengálské červeně značené ¹³¹I.

Při déle trvající obstrukci začnou ALT a AST znovu stoupat jako známka poškození hepatocytů.

Příčiny cholestázy v dětském věku

- * *Obstrukční cholestáza* (atrezie žlučových cest, kongenitální anomálie žlučovodů, cholelitiáza, primární sklerozující cholangitis, destruktivní cholangitis sdružená s histiocytózou z Langerhansových buněk, infekční cholangitis)
- * *Cholestáza z duktální paucity (deficience žlučovodů)* (Alagillův syndrom, nonsyndromová duktální paucita, duktopenická resekce štěpu)
- * *Hepatocelulární cholestáza* (hepatitis, deficience α_1 -antitrypsinu, dědičné poruchy tvorby žlučových kyselin, cholestáza navozená léky, progresivní familiární intrahepatální cholestáza, cholestáza při celkové parenterální výživě)

V průběhu cholestázy konjugace bilirubinu pokračuje, ale je redukována jeho exkrece. Mechanismus regurgitace není úplně vyjasněn; je odlišný dle etiologie: U hepatocelulární cholestázy je tvorba žluče redukována; konjugovaný bilirubin je vylučován z hepatocytu difúzí nebo vezikulární exocytózou; u obstrukční cholestázy vstupuje konjugovaný bilirubin do kanalikulárního prostoru ale vypuzován zpět cestou „netěsnících“ těsných spojů. Vzniklá *hyperbilirubinemie* vede ke klinickému ikteru (už od hodnot kolem 30 $\mu\text{mol/l}$). Průkaz *delta--bilirubinu* (bilirubin kovalentně vázaný na albumin) v pupečnickovém séru nebo krátce po narození je známkou antenatální cholestázy. *Hypercholemie* (zvýšení hladiny solí žlučových kyselin v plazmě) je obecným důsledkem cholestázy. *Hypercholesterolemie* (až 25 - 100 mmol/l) je způsobena porušenou degradací i porušenou exkrecí do žluče). Současně se zvyšuje abnormální částice - lipoprotein X. V plazmě se zvyšují tzv. *cholestázové enzymy* (*ALP*, *GMT*), případně i *enzymy cytoplasmatické* (*ALT*, *cAST*, *NTS*) a *mitochondriální* (*mAST*, *GMD*).

V *diferenciální diagnostice* napomáhá rozlišit obstrukční a hepatocelulární cholestázu rozdíly v chování *ALP* a *GMT*:

(a) Zvýšení *ALP* > 10 $\mu\text{kat/l}$ u novorozence svědčí spíše pro obstrukční formu, *GMT* nemusí být výrazně zvýšena.

(b) Zvýšení jak *ALP* tak *GMT* > 10 $\mu\text{kat/l}$ ukazuje na biliární atrezii u novorozence a kojence, na jinou obstrukci nebo na primární duktální paucitu nebo na deficienci α_1 -antitrypsinu.

(c) Zvýšení především *ALP* (> 10 $\mu\text{kat/l}$) bez odpovídajícího zvýšení *GMT* (< 1,6 $\mu\text{kat/l}$) provází nejspíše hepatocelulární cholestázu (kupř. familiární progresivní intrahepatální cholestázu nebo dědičné poruchy tvorby žlučových kyselin).

(d) Když jsou *ALP* a *GMT* zvýšeny jen málo (< 5 $\mu\text{kat/l}$) jedná se pravděpodobně o primárně hepatocelulární poruchu jako je kupř. neonatální idiopatická hepatitida

(e) Výrazné zvýšení žlučových kyselin a je mírné zvýšení bilirubinu bývá u familiární progresivní intrahepatální cholestázy

Poznámka: Pacienti trpící alespoň jedním konkrétně v žlučových cestách meším než 5 mm v průměru mají 4krát větší riziko vzniku akutní biliární pankreatitidy; nemocní s kameny většími než 3 cm

v průměru mají 10krát větší riziko vzniku tumoru biliárního systému.

Systémová onemocnění navozující hepatopatie

Laboratorní testy používané pro diagnostiku hepatobiliárních onemocnění mohou být pozitivní i když se nejedná o jaterní onemocnění nebo onemocnění žlučových cest; mohou však být

i negativní v přítomnosti poruchy funkce jater. Podávané léky mohou být příčinou jak falešně pozitivních tak falešně negativních výsledků. Také nejaterní choroby mohou ovlivnit bilirubinemii nebo aktivitu "jaterních" enzymů.

- *Onemocnění srdce:* Poškození jaterního parenchymu je relativně častou komplikací akutního

i chronického srdečního selhání. Kardiogenní šok zvyšuje tlak v pravé síni, což vede přímo k vzestupu jaterního venózního tlaku a tím k městnání krve v jaterních sinusoidech a řečišti vena centralis. Snížený průtok krve játry způsobuje hypoxii, na kterou jsou játra velmi citlivá. Dochází k městnání v centrolobulární oblasti s hemoragiemi, ložiskové nekróze, k dilataci sinusoidů

a k poruše sekrece žluči. Centrolobulární zóna jaterního acinu i za normálních okolností je méně zásobena oxygenovanou krví a proto více náchylná k poškození pro anoxii.

Mírné zvýšení *ALT*, *AST*, bilirubinu i *ALP* se objevuje u chronického pravostranného srdečního selhání. *GMT* se zvyšuje v průměru na dvojnásobek. U akutního pravostranného selhání dochází k výraznému vyplavení především cytosolových enzymů do krevní

cirkulace (LD, resp. LD₅, ALT, AST); mírně zvýšena je též ALP a GMT a nekojugovaný a konjugovaný bilirubin.

- *Onemocnění ledvin*: Renální selhání může být velmi nepříjemnou komplikací těžkých hepatobiliárních poruch (*hepatorenální syndrom*). Renální selhání u pacientů s jaterním selháním může být též způsobeno akutní tubulární nekrózou rezultující z krvácení nebo infekce. Nejobvyklejší klinickou situací u tohoto syndromu je progresivní uremie a oligurie. Porucha renálních funkcí je způsobena markantním snížením cirkulujícího krevního volumu nebo přesunem tekutin do jiných tělových kompartmentů (kupř. ascites). Renální histologie může být normální (funkční porucha). V laboratorním obraze kromě zvýšení "jaterních" enzymů a dalších markerů je také zvýšena koncentrace urey, ev. kreatininu; vylučování Na⁺ močí je nízké (pod 15 mmol/l).

- *Gastrointestinální onemocnění*: Hepatobiliární poruchy bývají častou komplikací chronických zánětů střev jako kupř. Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy (predispozice k autoimunitní chronické hepatitidě, primární sklerotizující cholangitidě nebo makronodulární cirhóze). Také výskyt žlučnickových konkrementů se zvyšuje u jedinců s dysfunkcí terminálního ilea.

U celiakie bylo pozorováno výrazné zvýšení aminotransferas, bez známek poškození jater. Až 39 % pacientů vykazuje přechodné výrazné zvýšení ALT i AST (až 16-21 krát nad normál). Za 4 týdny dietní terapie dochází k normalizaci. Předpokládá se původ z enterocytů

- *Diabetes mellitus*: Játra hrají velmi důležitou úlohu v intermediárním metabolismu a především v metabolismu glukosy. U jaterních chorob dochází k poruchám homeostázy glukosemie (hypoglykemie na lačno, hyperglykemie po jídle bohatém na sacharidy, porucha degradace insulinu). U juvenilního diabetu bývá nález hepatosteatózy a zvýšený obsah glykogenu

v hepatocytech. U obézních diabetiků rezistentních na insulin je častá tuková infiltrace jater. U pacientů s dobře kompenzovaným diabetem není jaterní funkce postižena.

- *Akutní pankreatitida* může mít až 5násobné zvýšení aktivity aminotransferas v séru.

- *Hodgkinův lymfom a myeloidní metaplasie* mají zvýšenou aktivitu ALT v séru, jako projev aktivity choroby a účasti jater. Stejně tak bývá zvýšená ALP.

- *Septický šok* (zvláště při gram-negativní bakteriemii) má enormní (více než 100 násobné) zvýšení aminotransferas a mírný vzestup bilirubinemie.

- *Těhotenství*: Změněné hormonální prostředí může vést k alteraci jaterních funkcí. U těhotných žen nalézáme hyperbilirubinemii, zvýšení GMT i aminotransferas. Zvýšení ALP je pro placentární isoenzym. V těhotenství se vyskytují specifické hepatopatie (kupř. intrahepatální cholestáza těhotných). Relativně často je tato komplikace sdružena s akutní virovou hepatitidou

u těhotných žen. Jinou komplikací je akutní hepatosteatóza a toxemie.

MALIGNÍ NÁDORY JATER

Hepatoblastom

Je nejobvyklejší neoplazií v játrech u dětí. Specifickým tumorovým markerem je stanovení *α₁-fetoproteinu*: hodnoty nad 100-200 μg/l jsou podezřelé, nad 500 μg/l velmi suspektní (vyjma kojenecký věk, kdy i hodnoty nad 1000 μg/l mohou být u virové hepatidy). Katalytická koncentrace AST, ALT i ALP nemusí být přítom zvýšena. Často bývá trombocytóza a leukocytóza. Zvýšená sekrece β-hCG bývá příčinou *pubertas praecox*.

Hepatoceulární karcinom

Asi u 33 % pacientů bývá současná cirhóza na podkladě metabolického postižení jater (galaktosemie, tyrosinóza, glykogenóza, malnutrice, biliární atrezie nebo hepatitida s obrovskými buňkami). Zvýšení *aminotransferas* je časté, zvýšení *α₁-fetoproteinu* asi u poloviny případů.

Racionální schéma pro diferenciální diagnostiku hepatopatií

Nález zvýšení některého parametru:
ALT(+AST), ALP, GMT, bilirubin (s klinickými příznaky nebo bez)

β

První krok

Rozlišit dle klinické situace, zda se pravděpodobně jedná o:

(1) akutní hepatopatii (2) chronickou hepatopatii (3) non-hepatopatii

Druhý krok

(A) Zvýšení ALT >10krát

(V anamnéze není chronická hepatitida, užívání drog, abusus alkoholu, otrava nebo akutní hypoxie). Při nejistotě o možnosti biliární obstrukce nebo přítomnosti chronické hepatopatie → *ultrazvuk*

Cílené laboratorní vyšetření:

(1) na hepatitidu A ® IgM-anti HAV (2) na hepatitidu B ® HBsAg (3) na hepatitidu C ® anti HCV	<i>Při negativním výsledku, další testy:</i> HCV-RNA → hepatitida C HGV-RNA → hepatitida G IgM-anti HEV → hepatitida E IgM anti CMV → cytomegalovirus další (infekční mononukleóza)
---	--

(B) Zvýšení ALT méně než 10krát

(opakovaně po dobu > 2 týdnů - chronické zvýšení ALT)

Účelem klinicko-laboratorního vyšetření je určit etiologii chronické hepatopatie (*alkoholová hepatopatie, nealkoholová hepatosteatóza, chronické hepatitidy B a C, autoimunitní hepatopatie, cirhózy/fibrózy jater*), odlišit postižení jater u *hemochromatózy, hepatolentikulární degenerace, deficiencie α_1 -antitrypsinu*

Důležité je určit eventuální autoimunitní charakter hepatopatie a dále rozpoznat ev. ložiskovou afekci v játrech (nádor, absces):

* *chronické hepatitidy*

- chronická perzistující nebo chronická aktivní hepatitida (HBsAg, antiHBs, antiHBe, antiHBe; antiHCV)

* chronická autoimunitní hepatitida (LKM 1 až 3, ANA, SLA)

- hepatosteatóza (nealkoholová) (GMT, pátrat po příčině)

* alkoholové poškození jater (GMT, bezsacharidový transferin)

- poalkoholová cirhóza/fibróza (triple-helix kolagenu typ IV, laminin, hyaluronát)

- kryptogenní jaterní cirhóza (ELFO, CHS, AST, GMT, IgG, IgA)

- primární biliární cirhóza (IgM, AMA, ALP, GMT)

* hepatocelulární karcinom (AFP)

* metastázy do jater (LD, ALP, GMT, ferritin, tumorové markery: CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3)

* jaterní absces (leukovyty, CRP, PMN-elastasa)

* hemochromatóza (ferritin, Fe, saturace)

* M. Wilson (ceruloplasmin, Cu)

* progresivní svalová dystrofie (CK)

Třetí krok

GMT > 2 krát

(A) Mikrosomová indukce (?)

- *ethanol, léky* → vysadit (je-li možné u léků) a za 6 měsíců opět vyšetřit; nedojde-li k normalizaci → ultrazvuk, biopsie

metabolické poruchy → pátrat po: *diabetes, dyslipidemii, obezitě* → léčit → znovu testovat; není-li úprava → biopsie

Čtvrtý krok

Hyperbilirubinemie, - - ALP a GMT), normální nebo (-) ALT, AST

Pátrat po příčině: intra- a extrahepatobiliární cholestáza; jiná příčina
V první řadě je nutno rozlišit hepatocelulární cholestázu od obstrukční, akutní od chronické, primární od sekundární

(A) hepatocelulární

- * cholestatická hepatitida
- * *deficience α_1 -antitrypsinu*
- * *dědičné poruchy žlučových kyselin*
- * *léková cholestáza*
- * *progresivní familiární intrahepatální cholestáza (Bylerova choroba)*
- * *cholestáza při parenterální výživě*

(B) obstrukční

- * *biliární atrezie*
- * *jiná obstrukce (cholelitiáza, tumor): cholangiokarcinom @CEA, CA 19-9, CA 72-4, metastázy do jater (LD, CEA, příslušné tumorové markery), adenokarcinom pankreatu @CA 19-9, CEA*

Vždy provést ultrasonografii ev další vyšetření

- * *primární sklerotizující cholangitis (AMA pozitivní, též SMA)*
- * *infekční cholangitis, cholangitis s histiocytózou X*

(C) nedostatečnost žlučových cest

- * *primární deficience žlučovodů*
- * *Alagillův syndrom*
- * *nonsyndromová paucita žlučovodů*
- * *duktopenická rejekce štěpu.*

Hepatocelulární cholestáza má zvýšenou výrazně jak ALP tak i GMT; bývají zvýšeny aminotransferasy, konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin; u obstrukční formy převažuje zvýšení ALP a GMT nad zvýšením aminotransferáz (tyto se zvyšují až po následném poškození hepatocytů); převažuje zvýšení konjugovaného bilirubinu (hodnoty delta-bilirubinu odrážejí délku trvání obstrukce); u obstrukce je zvýšen cholesterol (porucha přeměny na žlučové kyseliny, nedostatečná exkrece žlučí, je přítomen abnormální lipoprotein - LpX).

Rozlišení progresivní familiární intrahepatální cholestázy nebo dědičné poruchy tvorby žlučových kyselin (ALP > 10krát nad normál, bez odpovídajícího zvýšení GMT: < 2krát; výrazné zvýšení žlučových kyselin a jen malé zvýšení konjugovaného bilirubinu) od atrezie žlučových cest nebo jiné obstrukční formy cholestázy či deficience žlučovodů (výrazné zvýšení ALP i GMT, přítomnost delta-bilirubinu).

Zkratky: AFP= α_1 -fetoprotein, AMA=antimitochondriální protilátky, ANA=antinukleární protilátky, LKM (1 až 3)=protilátky proti mikrosomům jater a ledvin, SLA=protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu, SMA=protilátky proti hladké svalovině (F-aktin)