

Přístup k pacientovi s ikterem

Radan Brůha

1. LF UK a VFN, Praha



„.....Slepé střevo není to pravé," prohlásil Angličan s autoritativní bodrostí.
"Jestli máš něco se slepým střevem, tak ti ho vyříznem, a než se naděješ,
už zase normálně kroutíš. **Ale když k nám přijdeš, že tě bolí játra,
můžeš nás tahat za nos celé týdny. Abys rozuměl, játra, to je pro
nás velikánská, ošklivá záhada. Jestli jsi někdy jedl játra, víš, co
tím myslím. V současné době je nám prakticky jasné, že játra
existují, a máme poměrně slušnou představu o tom, jak fungují,
když fungují, jak fungovat mají. Ale jinak tápeme v temnotách.
Nakonec, co to je, taková játra? Můj táta například umřel na rakovinu
jater a přitom celý život nevěděl, co to je být nemocný, až ho to znenadání
sklátilo. Nikdy ho nic nebolelo.....“**



IKTERUS – *definice*

Aretaios z Cappadocie (200 př. n. l.):

....pokud žluč, *projevující se jasně žlutým zbarvením, barvou vaječného žloutku či šafránu nebo tmavě zelenou barvou*, proniká z útrob do celého těla, nazývá se tento stav **„ikterem“**....

První klasifikace ikteru - J. W. McNee (1923):

1. Hemolytický
2. Parenchymatozní
3. Obstrukční

H. Ducci (1947): **Prehepatální, Intrahepatální, Posthepatální**



IKTERUS – definice

Ikterus - žluté zbarvení kůže, sliznic a tělních tekutin v důsledku hyperbilirubinémie a následného ukládání bilirubinu v tkáních.

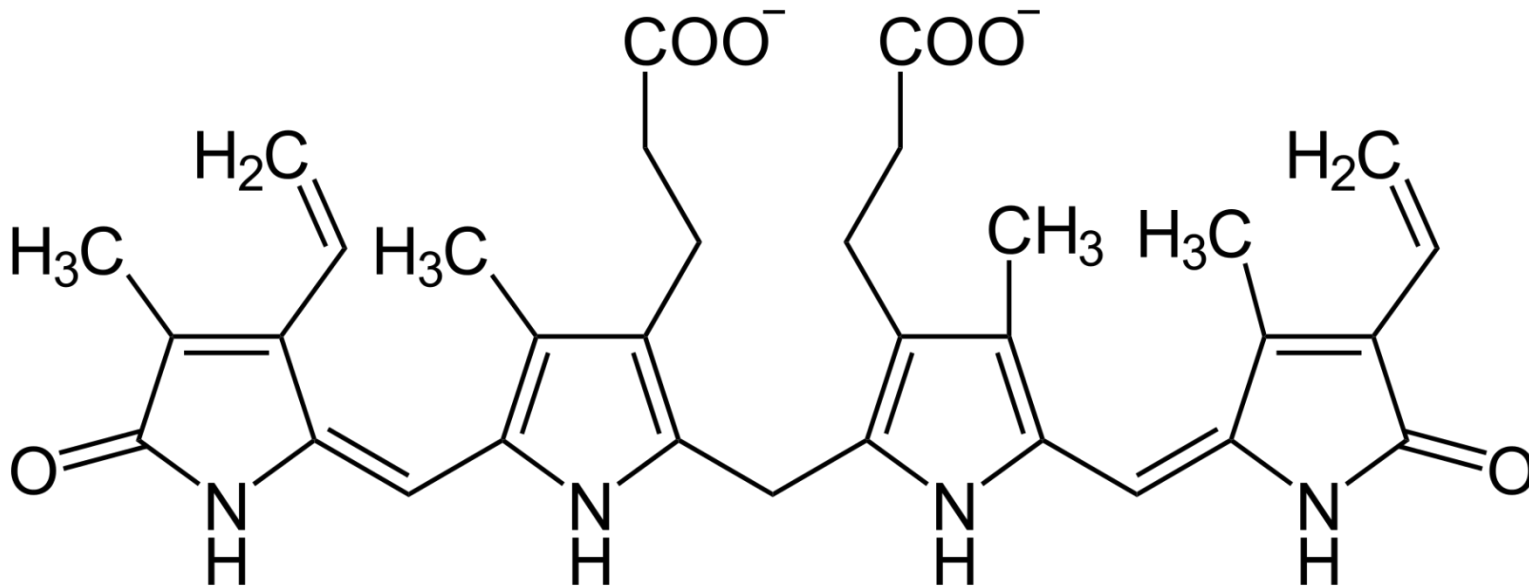
Subikterus – většinou samotné zbarvení sklér při mírném zvýšení bilirubinu ($\sim 35\mu\text{mol/l}$).

Ikterus je symptom, ne choroba. Může a nemusí souviset s cholestázou, může a nemusí být provázen jaterním poškozením.



IKTERUS – definice

Bilirubin – hydrofobní organický anion, nejlépe proniká do tkání obsahujících elastin (skléry, kůže).

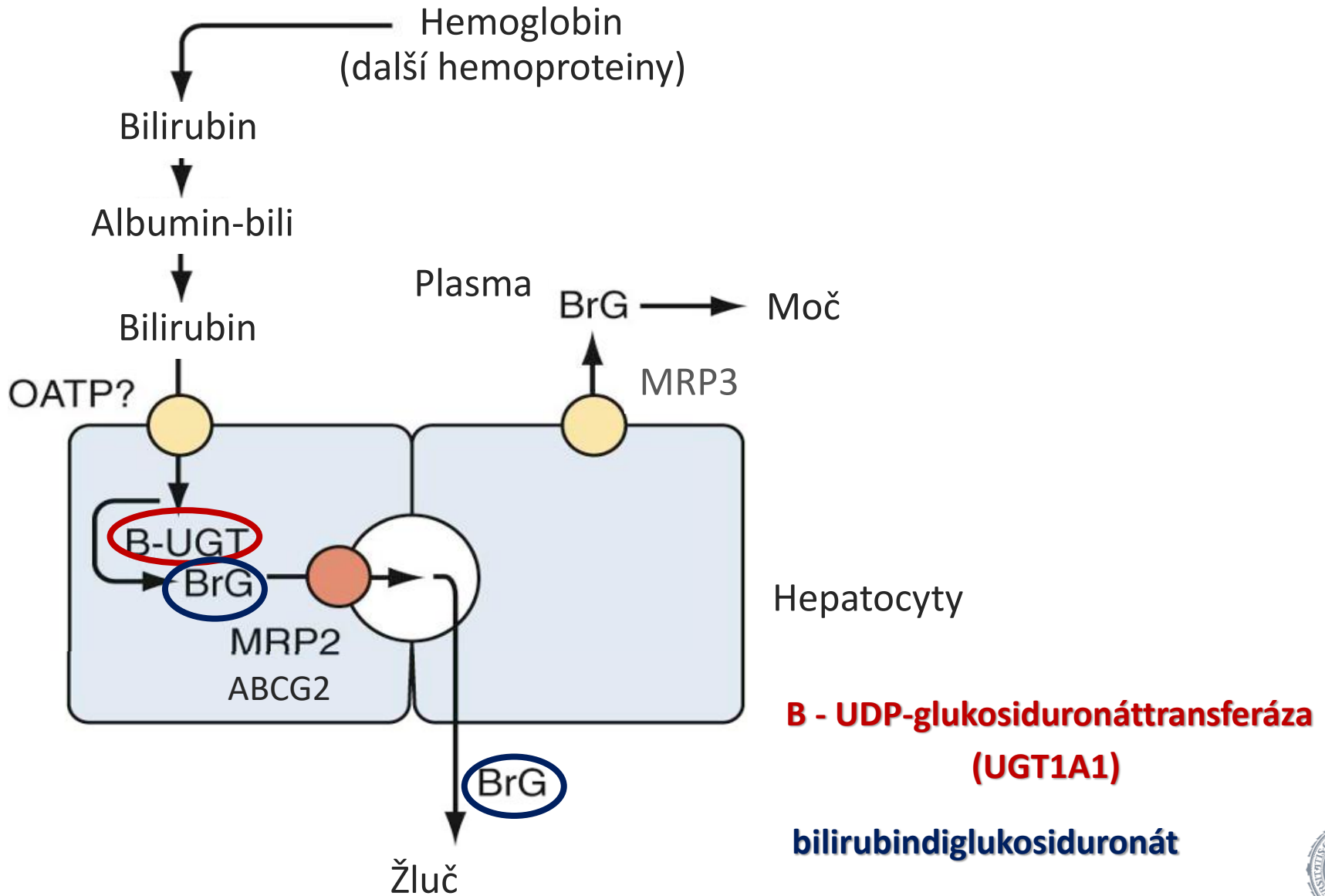


IKTERUS – *manifestace*

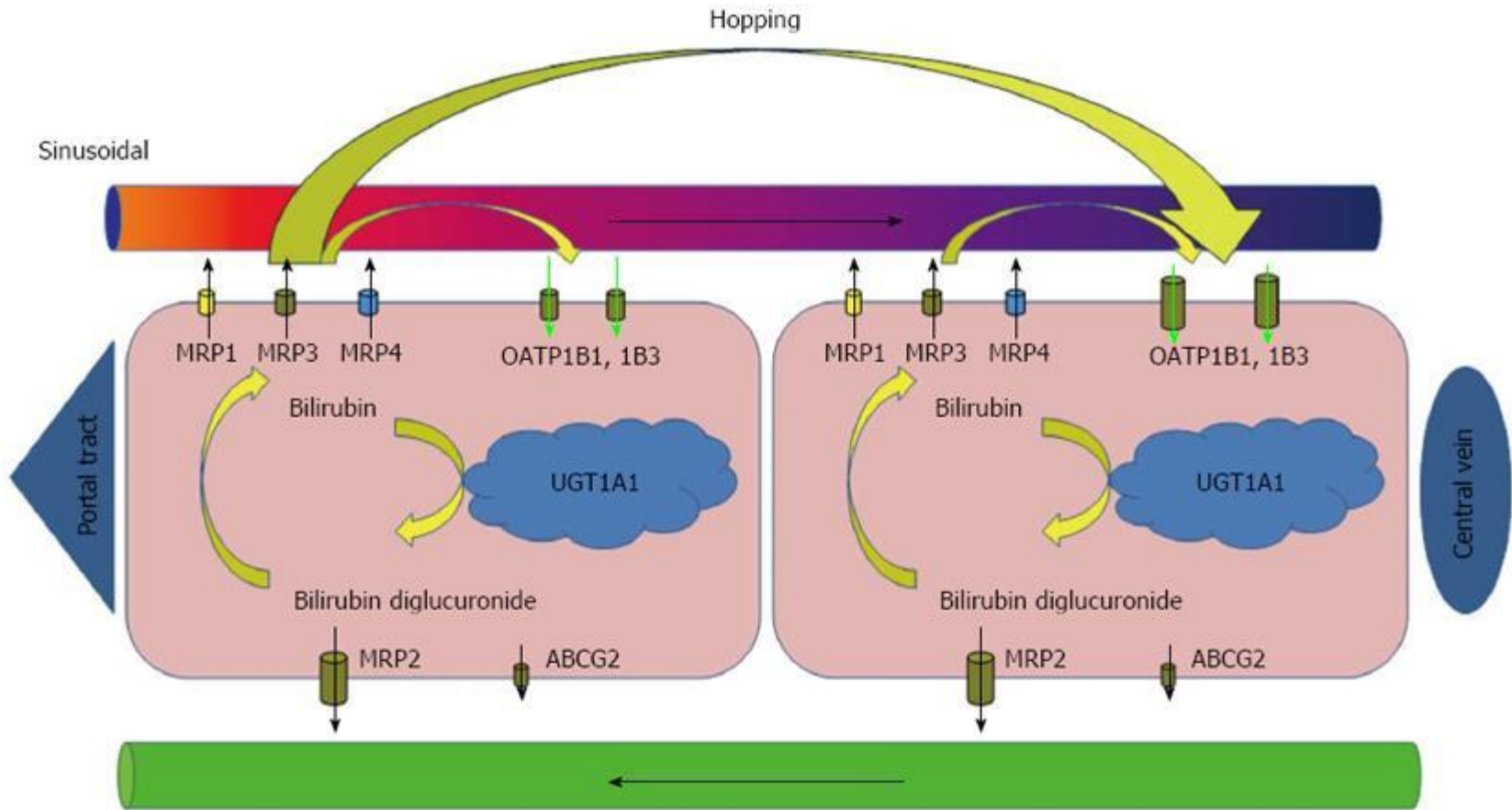
- První manifestace je na **sklérách** (kde také zůstává patrný nejdéle),
dále **kůže obličeje, trupu, méně končetin**.
- Ikterus většinou není zřejmý na ploskách nohou, dlaních.
- Ikterické nejsou sliny ani slzy.
- Méně patrný je v oblastech postižených edémem.
- Exudát bývá více ikterický než transudát.



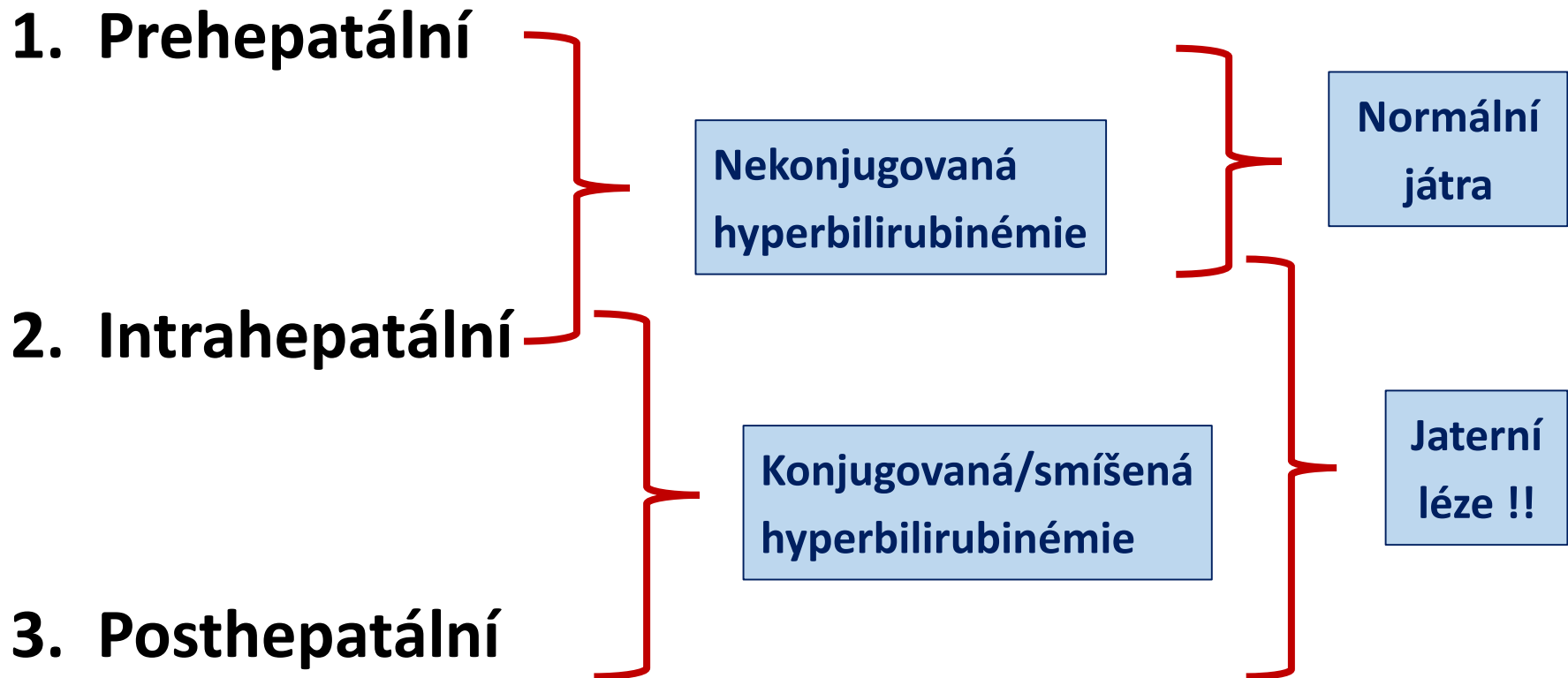
IKTERUS – *metabolismus bilirubinu*



IKTERUS – *metabolismus bilirubinu*



IKTERUS – klasifikace



IKTERUS – klasifikace

1. Prehepatální

Nekonjugovaná
hyperbilirubinémie

Normální
játra

2. Intrahepatální

- **Hemolýza**
- Resorbce rozsáhlých hematomů, po transfuzích (kratší životnost transfundovaných erytrocytů!!)
- Poruchy vychytávání bilirubinu či konjugace:
Portokavální anastomóza, pravostranné srdeční selhání (↑GGT)
- **Vrozené poruchy konjugace**
 - **Gilbertův syndrom**
 - Crigler-Najjar

IKTERUS – *hemolýza*

- **Nepřímý bilirubin ↑**
- **Nález v moči výjimečně**
(jen u těžké hemolýzy: urobilinogen, bilirubin)
- **LDH ↑**
- **Retikulocyty >20‰**
- **Anémie, Coombsův test +**
- **Splenomegalie**
- **Jaterní biopsie normální (hemosiderin !!!)**
- **Erytropoeza v kostní dřeni ↑**



IKTERUS – *Gilbertův syndrom*

- Autosomálně recesivní: inserce dinukleotidové sekvence TA **v promotoru pro exon A1 genu *UGT1A1* (*UGT1A1*28*).**
- **~ 8-10%** populace
- 1 zdravá alela: normální bilirubin
- **Homozygot či smíšený heterozygot: fenotyp Gilbertova sy**
- **Homozygot: 10-30% aktivita *UGT1A1***
- **Diagnóza: anamnéza, klinika, vyloučení jiných příčin nekonjugované hyperbilirubinémie, případně genetické vyšetření.**
- **Funkční indukční testy se neprovádějí !!!**



IKTERUS – *Gilbertův syndrom (klinický význam)*

- Gilbertův syndrom může vést k abnormitám v jaterním metabolismu některých xenobiotik (mentol, rifamycin, acetaminofen).
 - Proteázové inhibitory HIV (indinavir, atazanavir) zvyšují u GS hladinu bilirubinu.
 - Žádná hepatotoxicita popsána nebyla.
- **Jediná výjimka: irinotecan může vést k těžké toxicitě (průjem, myelosuprese).**

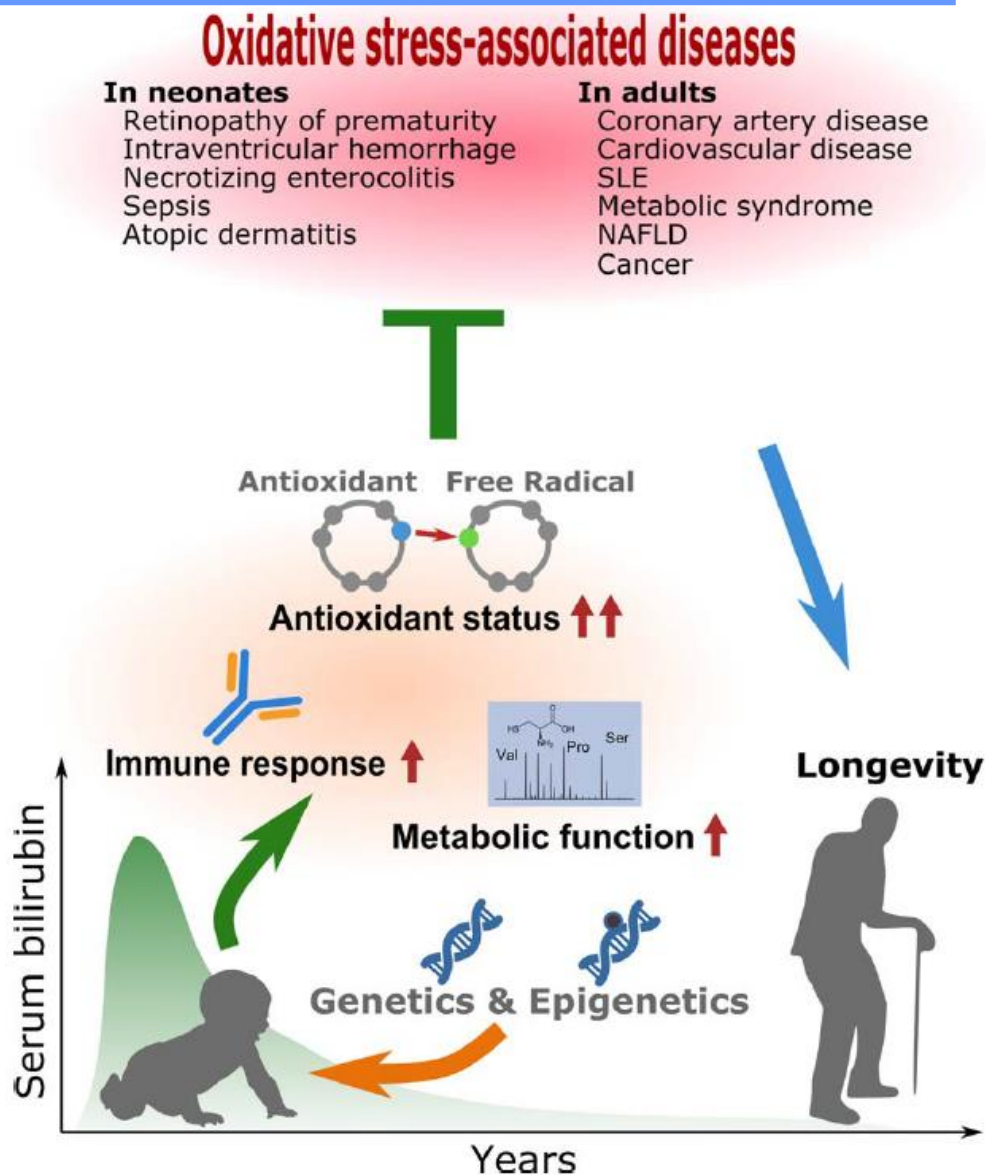


IKTERUS – Gilbertův syndrom (klinický význam)

Bilirubin

neurotoxický **x** významný antioxidant

Jednoznačně prokázáno, že lidé s vyššími hodnotami bilirubinu mají nižší riziko aterosklerózy i dalších onemocnění spjatých s oxidačním stresem.



IKTERUS – klasifikace

Ikterus je obecný rys jaterní dysfunkce. Na rozdíl od izolovaných poruch přeměny bilirubinu je pro ikterickou jaterní chorobu charakteristická **vyšší hodnota bilirubinu spolu s abnormitami v tzv. jaterních testech**.

Je třeba odlišit ikterus jako manifestaci skutečné **jaterní dysfunkce** od „**prosté**“ **cholestázy** (která se klinicky obtížně odliší od biliární obstrukce).

2. Intrahepatální

Konjugovaná/smíšená
hyperbilirubinémie

Jaterní
léze !!



IKTERUS – klasifikace

Akutní hepatocelulární dysfunkce: klinicky **únava, teploty, nauzea, myalgie, dysp. sy**

Laboratorně: zvýšené hodnoty **ALT, AST**

- Virové hepatitidy
- Hepatotoxiny (Amanita, acetaminofen)
- Jaterní ischemie (hypotenze, hypotermie, veno-okluzivní choroba)
- Metabolické stavy (Wilsonova choroba, Reyeův syndrom), AIH
- Polékové poškození
- Akutní alkoholová hepatitida (abusus, hepatomegalie, teploty, GGT, leukocytóza, hemolýza)
- Ikterus v těhotenství

2. Intrahepatální

Konjugovaná/smíšená
hyperbilirubinémie

Jaterní
léze !!

Jaterní dysfunkce x Cholestáza



IKTERUS – klasifikace

Chronická hepatocelulární dysfunkce

- Ikterus se objeví většinou až ve fázi cirhózy (etyl, HCV, NASH)
- PBC, PSC
- Wilsonova choroba, Hemochromatóza, α_1 -antitrypsin deficiencie, céliakie (!!!)
- Autoimunní hepatitida

2. Intrahepatální

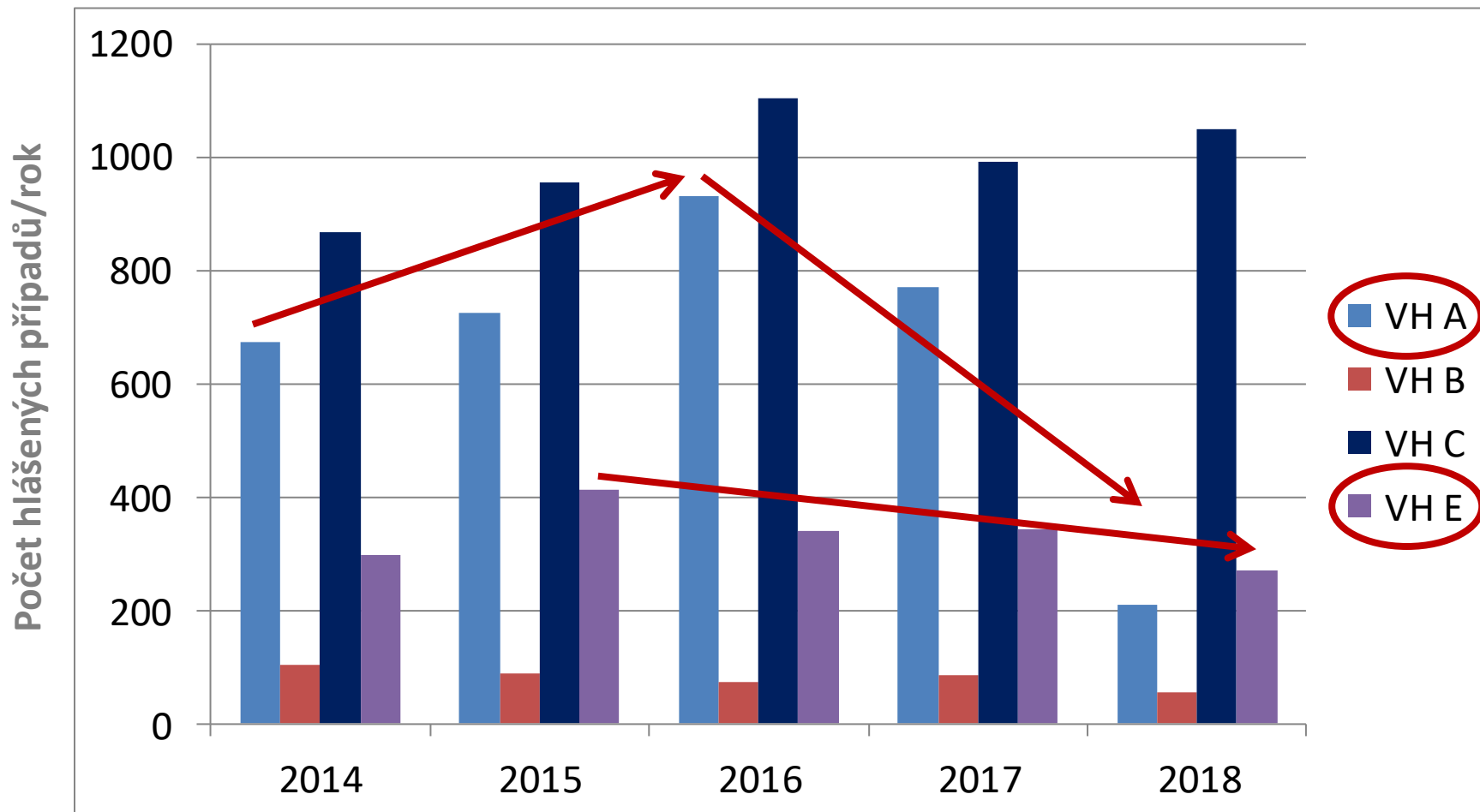
Konjugovaná/smíšená
hyperbilirubinémie

Jaterní
léze !!

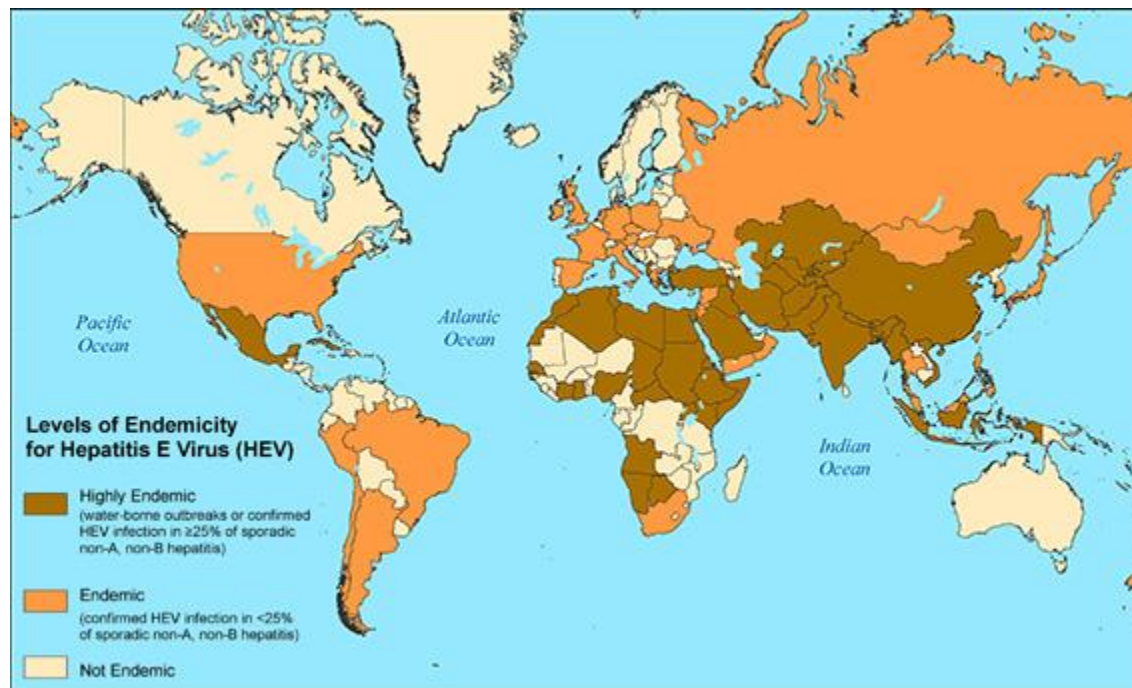
Manifestace chronické choroby x Akutní postižení nasedající na chronickou chorobu



IKTERUS – Incidence virových hepatitid v ČR



IKTERUS – Rozšíření hepatitidy E



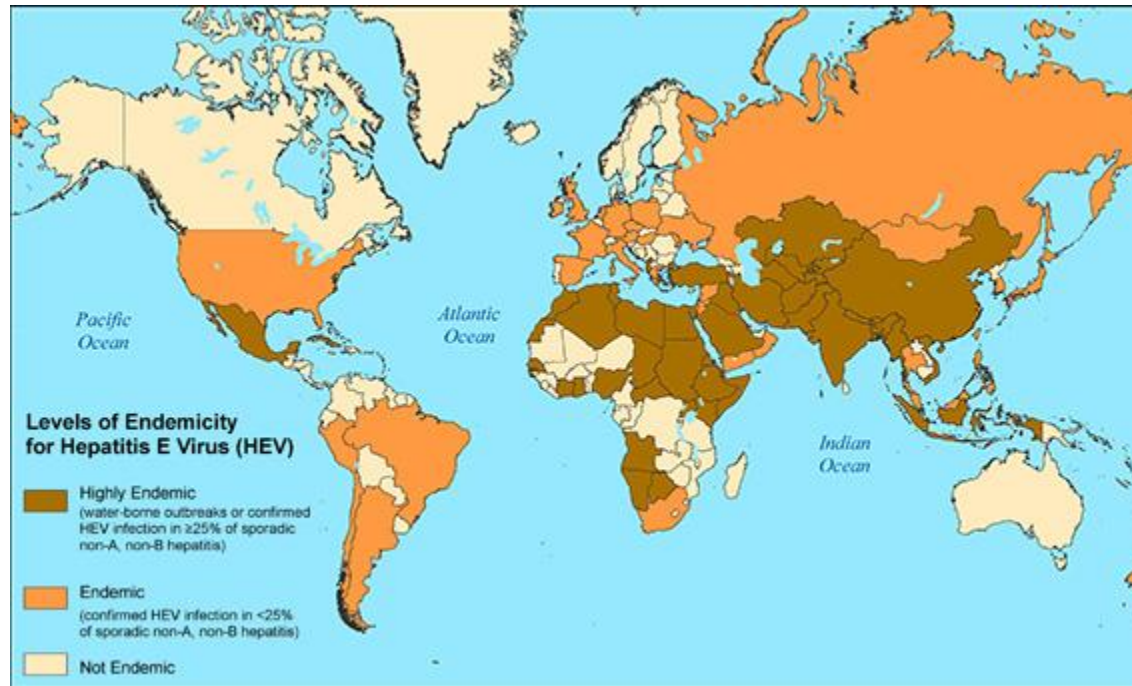
Běžný přenos: féko-orální (kontaminovaná voda)

Genotyp 1,2

V ČR: **zoonóza** (tepelně neupravené maso: zvěřina, divoká prasata, volné chovy vepřů...)

Genotyp 3

IKTERUS – Rozšíření hepatitidy E



Běžný průběh: akutní

V ČR: akutní **x** - u imunosuprimovaných může přejít do chronického stadia

- vysoká mortalita u těhotných (3. trimestr !!)

IKTERUS – Sérologie HBV: první fáze vyšetření

AASLD doporučení:

HBsAg

Marker přítomnosti viru – aktivní infekce (akutní, chronická)

Anti-HBs

Séroprotektivní protilátka

Postvakcinační nebo postinfekční imunita

Total anti-HBc (může být užito jako alternativa; pozitivní osoby by

měly být testovány na HBsAg a anti-HBs) = marker expozice viru



IKTERUS – cholestáza při sepsi

Většinou Gram negativní infekce

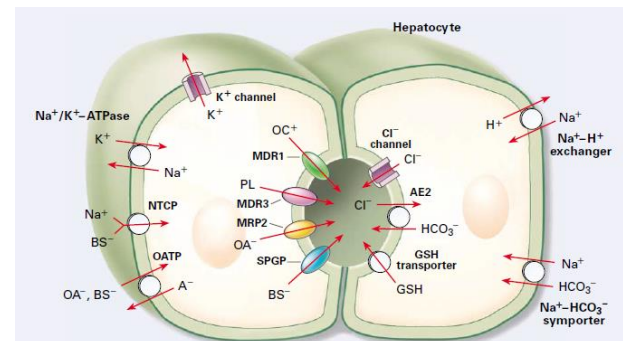
Lipopolysacharidy (LPS) uvolněné z bakterií v místě infekce
(či ze střeva).

Aktivace TLR v játrech.

Uvolnění zánětlivých cytokinů.

Porušení exprese a funkce žlučových transporterů:

kanalikulární membrána
basolaterální membrána.



IKTERUS – cholestáza při sepsi – frekvence??

Hyperbilirubinémie na JIP - incidence

Multicentrická studie na JIP (2002-2005, Rakousko):

38.036 pacientů.

Cirhóza	Akutní jaterní selhání	Jaterní dysfunkce <i>bili > 35 μmol/l</i>
n=644	n=106	n=4146
1.69%	0.28%	10.9%

Vliv orgánové dysfunkce na mortalitu:

Parametr	Odds ratio	Hodnota P
Kardiovaskulární	1,6	<0,0001
Jaterní	1,85	<0,0001



IKTERUS – *polékové poškození jater*

• **Hepatitida:** $ALT > 2n$, nebo $\frac{ALT}{ALP} > 5$

• **Cholestáza:** $ALP \geq 2n$, nebo $\frac{ALT}{ALP} < 2$

• **„Smíšený typ“** $\frac{ALT}{ALP}$ mezi 2 a 5



IKTERUS – *polékové poškození jater – idiosynkrastická reakce*

- **Nezávisí na dávce** (či minimálně), nepředvídatelná, dny až měsíce od začátku užívání léku.
- Vazba léku/metabolitu na proteiny (jaterních buněk) – neoantigeny pro HLA II – spuštění **imunoalergické reakce** - inhibice transportérů, poškození mitochondrií a endoplazmatického retikula.
- Oxidativní stres a prozánětlivé cytokiny mohou potencovat jaterní poškození.



IKTERUS – *polékové poškození jater – idiosynkrastická reakce*

- Závislá na **genetické (enzymatické) výbavě** jednotlivce a mnoha zevních vlivech (**jiná medikace, infekce, choroby, alkohol, strava....**).
- Jeden lék může způsobit různé typy poškození s různým časovým odstupem od zahájení léčby (**týdny až měsíce**).



IKTERUS – polékové poškození jater – *idiosynkrastická reakce*

- Časová souvislost

– **anamnéza !!**

Interval 1 týden – 3 měsíce

Regrese jaterní léze po vysazení léku

- Klinická kritéria

- Rousel Uclaf Causality Assessment Method

RUCAM (<http://www.pmidcalc.org>)

- Clinical Diagnostic Scale

CDS



IKTERUS – *polékové poškození jater – epidemiologie*

*Prospektivní studie, oblast Nièvre ve Francii:
81.000 osob sledovaných praktickými lékaři 1997-2000:*

- Incidence: 14/100.000 obyv.
- celková mortalita: 6%
- Nejčastější preparáty:
 - Antibiotika (**!! Augmentin !!**)
 - Psychofarmaka
 - NSAID
 - Hypolipidemika →10% (fibráty, statiny); 0 úmrtí

Klinická manifestace: únava, ikterus....



IKTERUS – *polékové poškození jater – statiny*

Drug-Induced Liver Injury Network v USA

2004-2012 podrobný rozbor hlášených případů (*včetně druhého čtení biopsií !!!*)

1188 případů DILI

→ 61 susp. po statinech

→ **21 po statinech** po detailním rozboru
(1,8%)

Prokázané	2
Vysoce pravděpodobné	9
Možné	10

Akutní jaterní selhání: **4** (*1 úmrtí - simvastatin; cirhóza, varixy*)

Manifestace až 1 rok od zahájení léčby; zastoupeny všechny statiny

Klinika: hepatocelulární poškození - autoimunní rysy (6)

- hepatitida (6)

cholestatické poškození (9)



IKTERUS – *polékové poškození jater* – *akutní cholestáza*

Cholestáza

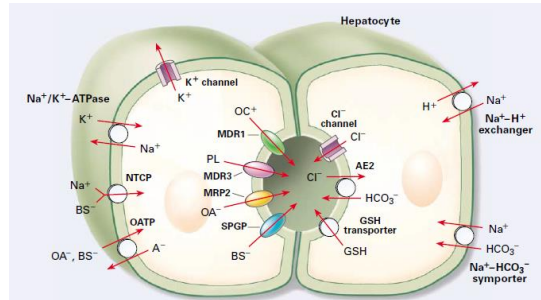
Estrogeny, kontraceptiva

Androgeny

Tamoxifen

Azathioprin

Cytarabin



+ hepatitida

NSAID

tricyklická antidepr.

Amoxi / kys. klavulonová

Makrolidy

Sulfonamidy

β-laktamová ATB

IKTERUS – *polékové poškození jater – Amoxicilin - klavulonát*

- 1.7 případů na 10 000 léčených (**klavulonát !!!**)
- Riziko: věk > 55 let, mužské pohlaví, delší doba podávání
- Manifestace: do 6 týdnů od zahájení léčby (průměr 18 dnů !!!)
- Projevy hypersenzitivity: teplota, kožní vyrážka, eozinofilie (u 30-60% pacientů).
- **Histologie:** cholestáza s mírným periportálním zánětem, mírné poškození žlučvodů a perivenulární bilirubinostáza granulomy, duktopenie.
- Asociace s HLA : imunologická idiosynkrastická reakce
- Většinou odezní bez fatálních následků



IKTERUS – *polékové poškození jater – cholestáza s postižením žlučvodů*

- Může provázet cholestatickou hepatitidu - může vyústit v „**syndrom mizejících žlučvodů**“ (progredující cholestáza a ikterus – biopsie !!!).
- Léky: **chlorpromazin, flucloxacilin, karbamazepin.**
- Průmyslová otrava: **methylen dianiline** v Eppingu (1965) – pečivo z kontaminované mouky.
- **Graft-versus-host reakce:** ikterus se objeví až u 10% příjemců hematopoetických buněk.



IKTERUS – polékové poškození – potravinové doplňky

Název	Použití	Rostlina	Hepatotoxická složka	Typ jaterního postižení
Cascara	Laxativum	<i>Cascara sagrada</i>	Anthracen glycosid	Cholestická hepatitida
Ma huang	Hubnutí	<i>Ephedra</i> spp.	Ephedrin	Těžká hepatitida, FHF
Jin bu huan	Na spánek, analgézie	<i>Lycopodium serratum</i>	?Levo-tetrahydroalmitin	Akutní či chronická hepatitida, cholestáza, steatóza
Syo-saiko-to	Na vše	<i>Scutellariaroot</i>	Diterpenoidy	Hepatocelulární nekróza, cholestáza, steatóza, granulomy
Shou-wu-pian	Tradiční medicína	<i>Polygonum multiflorum</i>	Neznámá	Akutní hepatitida, cholestáza
Comfrey	Bylinný čaj	<i>Symphytum</i> spp.	Pyrolizidinový alkaloid	Cirhóza
Germander	Hubnutí, spánek	<i>Teucrium chamaedry, T. capitatum, T. polium</i>	Diterpenoidy, epoxidy	Akutní či chronická hepatitida,
Greater celandine	Žlučové kameny	<i>Chelidonium majus</i>	Neznámá	Cholestická hepatitida, fibróza
Herbalife	Nutriční doplněk	—	Různé	Těžká hepatitida, FHF
Hydroxycut	Hubnutí	<i>Camellia sineusis</i>	Zelený čaj	Akutní hepatitida
Kombucha	Hubnutí	Lichen alkaloid	Kys. usnová	Akutní hepatitida
Lipokinetix	Hubnutí	Lichen alkaloid	Kys. usnová	Akutní hepatitida, ikterus, FHF
Senna	Laxativum	<i>Cassia angustifolia</i>	Senosidové alkaloidy; anthron	Akutní hepatitida
Skullcap	Anxiolytikum	<i>Scutellaria</i>	Diterpenoidy	Hepatitida



IKTERUS – polékové poškození – potravinové doplňky

Teplota, únava, nauzea, pruritus, bolesti břicha hepatomegalie, ikterus

Jin bu huan (*Lycopodium serratum* – **vranec zubatý**)

Sedativum; těžké jaterní poškození většinou u žen (ALT, bili)
levo-tetrahydropalmitin (pyrrolizidinový alkaloid)



Syo-saiko-to (*Scutellaria* - **šišák**)

typický hepatotoxin (nekróza, mikrovesikulární steatóza, cholestáza, indukce autoimunní hepatitidy)

„Přípravek **Šišák bajkalský kořen Epigemic** je vyrobený z **extraktu kořene šišáku bajkalského**. **Šišák bajkalský** obsahuje důležité flavonoidy – baikalin, baikalein a wogonin. Přispívá k **normálnímu stavu kloubů a svalů**.“



IKTERUS – polékové poškození – potravinové doplňky

Shou-wu-pian (*Polygonum multiflorum* – **rdesno**)

Akutní hepatitida, cholestáza

Regevit posiluje psychické a fyzické zdraví organismu. Podporuje regeneraci celého těla a dodává energii. Má antioxidační vlastnosti. Rdesno (*Polygonum multiflorum*) je vytrvalá bylina pocházející z Číny. Regevit je ideálním doplňkem stravy pro **vysoce vytižené jedince a starší osoby. Odvar z kořene hojně využívají atleti a mistři bojových umění v Asii.**



Tribulus terrestris - **Kotvičník zemní**

„přirozený“ androgen

cholestatická hepatitida, protrahovaný ikterus.



IKTERUS – klasifikace

- **Biliární obstrukce**

Konjugovaná/smíšená
hyperbilirubinémie

Jaterní
léze +/-

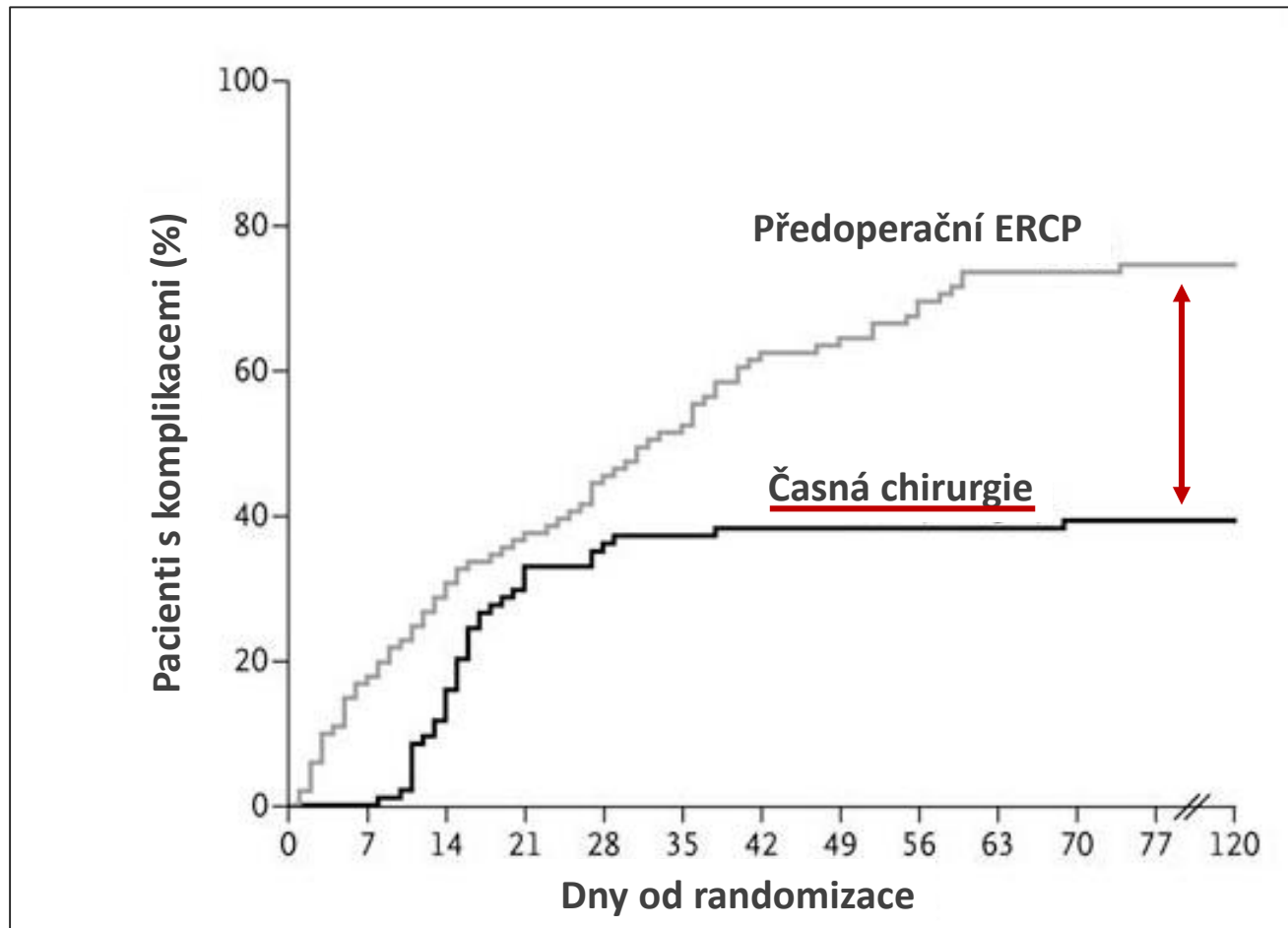
3. Posthepatální



IKTERUS – předoperační biliární drenáž u ca pankreatu

- Randomizovaná studie, 196 pacientů před operací ca pankreatu
- Všichni biliární obstrukce s ikterem:

předoperační drenáž (ERCP) x časná chirurgie (bez drenáže)



IKTERUS – předoperační biliární drenáž u ca pankreatu

- Randomizovaná studie, 196 pacientů před operací ca pankreatu
- Všichni biliární obstrukce s ikterem:
předoperační drenáž (ERCP) x časná chirurgie (bez drenáže)

Table 2. Serious Complications within 120 Days after Randomization.*

Complication	Early Surgery (N= 94)	Preoperative Biliary Drainage (N= 102)
	no. (%)	
Related to preoperative biliary drainage		
Any	2 (2)	47 (46)
<u>Pancreatitis</u>	0	7 (7)
<u>Cholangitis†</u>	2 (2)	27 (26)
Perforation	0	2 (2)
Hemorrhage after ERCP‡	0	2 (2)
Related to stent		
Occlusion	1 (1)	15 (15)
<u>Need for exchange</u>	2 (2)	31 (30)
Related to surgery		
<u>Any</u>	35 (37)	48 (47)



IKTERUS – předoperační biliární drenáž u ca pankreatu

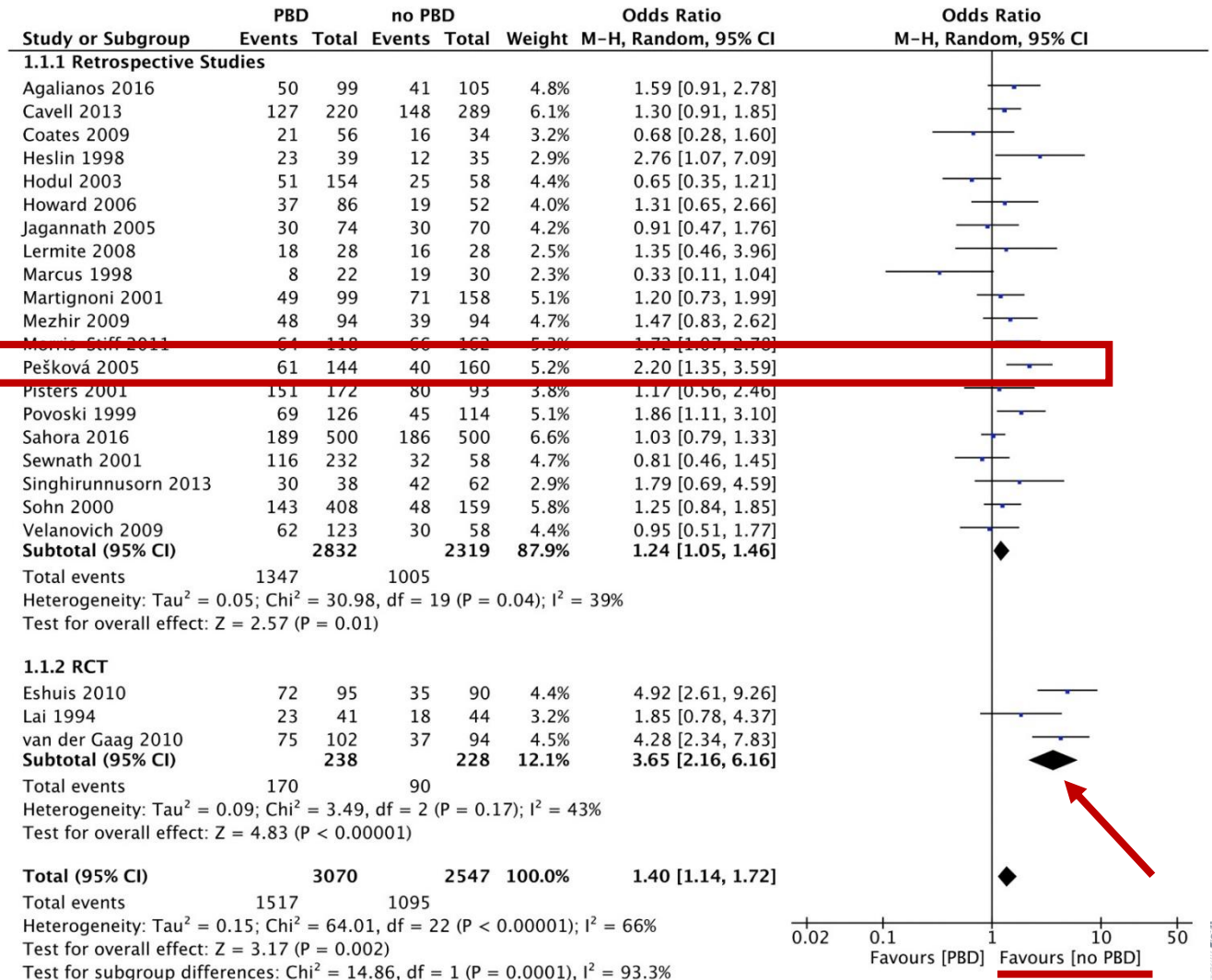
Metaanalýza

22 studií (>6.000 pac.):

Předoperační ERCP
drenáž (PBD)

x

Žádná drenáž před
operací (no PBD)



0.02 0.1 1 10 50
Favours [PBD] Favours [no PBD]



IKTERUS – definice

Ikterus - žluté zbarvení kůže, sliznic a tělních tekutin v důsledku hyperbilirubinémie a následného ukládání bilirubinu v tkáních.

Subikterus – většinou samotné zbarvení sklér při mírném zvýšení bilirubinu ($\sim 35\mu\text{mol/l}$).

Ikterus je symptom, ne choroba. Může a nemusí souviset s cholestázou, může a nemusí být provázen jaterním

poškozením. **Neléčíme symptom (ikterus), ale chorobu.**



IKTERUS – závěr

- **Nekonjugovaná hyperbilirubinémie** bez klinických příznaků a bez jaterní léze: většinou porucha konjugace či hemolýza.
- **Konjugovaná/smíšená hyperbilirubinémie** s klinickými příznaky – akutní nebo chronická jaterní choroba.



IKTERUS – závěr

- Biliární obstrukce
- Předchozí jaterní či biliární léze
- Alkohol
- Virové hepatitidy (A, B, C, E; EBV, CMV)
- Hypoxie / toxické postižení
- *Autoimunita*
- *Feritin + saturace transferinu*
- *Ceruloplasmin, alfa-1 antitrypsin*

!!! Medikace včetně potravních doplňků a herbálních přípravků !!!

