

VYŠETŘENÍ FUNKCE JATER V PEDIATRII (4. ČÁST)

prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.

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

V diferenciální diagnostice jaterních onemocnění jde především o to rozlišit virovou hepatitidu od cholestatického syndromu, toxického poškození jater, akutní (i chronické) hypoxie postihující játra; důležité je rozpoznání různých forem chronických hepatitid nebo primárních nádorů jater od jaterních metastáz. Cholestatický syndrom u dětí má svoje zvláštnosti. Na závěr je uveden algoritmus diferenciální diagnostiky nejčastějších hepatopatií.

Klíčová slova: hepatopatie, diferenciální diagnostika, děti.

EVALUATION OF LIVER FUNCTION IN PEDIATRICS (PART FOUR)

In differential diagnosis of liver diseases there is crucial to distinguish viral hepatitis from cholestatic syndrome, toxic liver damage, acute and chronic liver hypoxia, as well as to differentiate between various forms of chronic hepatitis, primary liver tumors and metastatic liver damage. Cholestatic syndrome in children is characterized by specific features. The paper concludes presenting the algorithm of differential diagnosis of the most common hepatopathies.

Key words: hepatopathy, differential diagnosis, children.

9. Diferenciální diagnostika hepatopatií

9.1. Akutní virová hepatitida – žlučnicková kolika (cholestatický syndrom – „obstrukční ikterus“)

V časném stadiu akutní virové hepatitidy (při nástupu klinických příznaků) jsou obě aminotransferázy 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 aminotransferáz 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 tři dny po záchvatu obvykle aminotransferázy klesají; ale naopak stoupají „cholestatické“ enzymy (GMT, ALP), které při akutní virové hepatitidě nebyvají výrazně zvýšeny. Rovněž kvocient AST + ALP/GMD je u obstrukčního ikteru nižší než 20. U akutní hepatitidy je v časném stadiu vyšší než 50 a neklesne pod 30. U obstrukce společného žlučového kaménkem, pankreatitidou, tumorem nebo leukemickou uzlinou může být zvýšení aminotransferáz vý-

razné 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.

9.2. Akutní virová hepatitida – akutní hypoxie jater (akutní selhání pravého srdce) – akutní poškození jater (alkoholové poškození jater, toxické hepatopatie)

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

Tabulka 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
Přenos – orální – parenterální – jiný	obvyklý řídce	ne obvyklý intimní kontakt perinatální	ne obvyklý intimní kontakt?	ne obvyklý intimní kontakt?	obvyklý ne voda
Následky – nosič – chronicita	ne není známa	ano ano	ano ano	ano ano	ne není známa
Mortalita	0,1–0,2 %	0,5–2 % i vyšší	1–2 % i vyšší	2–20 %	1–2 % u těhotných 20 %

toxický účinek (vyvolává akutní, ale i chronické poškození). Enzymový obraz má u některých „hepatitický“ charakter (halothan), tj. výraznější zvýšení aminotransferáz, GMD, LD, snížení CHS; u jiných má „cholestatický“ charakter (chlorpromazin, thiamazol) s výraznějším vzestupem GMT, ALP, GMD 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).

9.3. Chronická perzistující hepatitida – chronická aktivní hepatitida – 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. Přechod akutní hepatitidy do chronické formy se vyznačuje přetrváváním zvýšené hladiny ALT ještě po 8 týdnech a GMT po 12 týdnech, stejně jako přetrvávání positivity HBs-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.

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

Enzym (μkat/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

Tabulka 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 μkat/l a více)
ALP	normální	většinou normální
CHS	normální nebo mírně snižovaná	snížovaná
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

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

Poznámka: Chronická lobulární hepatitida může být považována za variantu chronické perzistující hepatitidy, kde v histologickém obraze k periportální zánětlivé infiltraci se dluží též drobná nekrotická ložiska a zánět v celém lobulu, především při exacerbaci, kdy se zvyšují též hodnoty aminotransferáz v plazmě. Prognóza je dobrá; jen zřídka přechází do cirhózy nebo fibrózy.

9.4. 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 -fetoproteinu (AFP). Nález vysokých hodnot v séru (nad 500 μg/l) je velice podezřelý. Kromě těchto nádorů mohou být vysoké hodnoty ještě při embryonálním karcinomu (teratokarcinomu) se strukturami žlučového vaku; velmi vzácně i u jiných karcinomů trávicího ústrojí (žaludek, pankreas). Lehce zvýšené (20–50 μg/l) nebo zvýšené hodnoty (50–500 μg/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+ → chronická hepatitida → cirhóza → 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 aminotransferáz, 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 16–30 μkat/l nejsou vzácností. U procesů vedoucích k utlačování normální jaterní tkáně vzniká postupně cholestáza. Typické je zvýšení GMT (často nad 6 μkat/l). Vzestup ALP následuje později. Ale výrazné zvýšení ALP bez výrazného zvýšení bilirubinu je podezřelé z nádorového procesu v játrech. Charakteristické je zvýšení isoenzymu LD₁ putujícího v oblasti (=biliární neboli makrohepatální frakce). Koncentrace S-bilirubinu však bývá dlouho normální a stoupá (<85 μmol/l) až v pozdějších stádiích. 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.

Tabulka 7. Rozlišení hepatocelulárního karcinomu a metastáz do jater

Test	Hepatom	Metastázy
LD4/LD5	0,67 ± 0,33	1,32 ± 0,42
CEA/AFP	0,14 ± 0,32	94,4 ± 285,6
LD4 (%)	8,06 ± 2,1	15,0 ± 4,5
AFP (μg/l)	18 351 ± 77 793	2,36 ± 1,11

Tabulka 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	(↑)	↑↑↑	↓↓

10. Cholestatický syndrom (Obstrukční ikterus)

Exkretční 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 hranici (2 mmol/l), která je potřebná k vytvoření vstřebatelných micel s lipidy v potravě, což může být příčina malabsorpce tuků a v tuku rozpustných vitamínů. Přechodná fáze „fyziologické cholestázy“ a „fyziologické steato-rey“ 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× nad horní hranici, ne více než 5×) se rychle vrací 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 ^{131}I .

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

10.1. Příčiny cholestázy v dětském věku

10.1.1 Obstrukční cholestáza (atrezie žlučových cest, kongenitální anomálie žlučových cest, cholelitiáza, primární sklerozující cholangitis, destruktivní cholangitis sdružená s histiocytózou z Langerhansových buněk, infekční cholangitis)

10.1.2. Cholestáza z duktální paucity (deficience žlučovodů) (Alagillův syndrom, nonsyndromová duktální paucita, duktopenická rejekce štěpu)

10.1.3. 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 kanálků kanálku prostoru ale vypuzován zpět cestou „netěsnících“ těsných spojů. Vzniklá *hyperbilirubinémie* 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 cytoplazmatické* (ALT, cAST, NTS) a *mitochondriální* (mAST, GMD).

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

- Zvýšení ALP > 10 $\mu\text{kat/l}$ u novorozence svědčí spíše pro obstrukční formu, GMT nemusí být výrazně zvýšena.
- Zvýšení jak ALP, tak GMT > 10 $\mu\text{kat/l}$ ukazuje na biliární atrezie u novorozence a kojence, na jinou obstrukci nebo na primární duktální paucitu nebo na deficenci α_1 -antitrypsinu.
- 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).
- 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 hepatitis.
- Výrazné zvýšení žlučových kyselin a jen mírné zvýšení bilirubinu bývá u familiární progresivní intrahepatální cholestázy.

Poznámka: Pacienti trpící alespoň jedním konkrementem v žlučových cestách menším 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.

11. 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 nejatrní choroby mohou ovlivnit bilirubinemii nebo aktivitu „jaterních“ enzymů.

11.1. 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 sinusoidách 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 je 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 nekonjugovaný a konjugovaný bilirubin.

11.2. 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).

11.3. 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 konkrémentů se zvyšuje u jedinců s dysfunkcí terminálního ilea.

U *celiakie* bylo pozorováno výrazné zvýšení aminotransferáz, bez známek poškození jater; až 39% pacientů vykazuje přechodné výrazné zvýšení ALT i AST (až 16–21krát nad normál). Za čtyři týdny dietní terapie dochází k normalizaci. Předpokládá se uvolnění z enterocytů

11.4. Diabetes mellitus

Játra hrají velmi důležitou úlohu v intermediárním metabolismu a především v metabolismu glukózy. U jaterních chorob dochází k poruchám homeostázy glukosemie (hypoglykemie na lačno, hyperglykemie po jídle bohatém na sacharidy, porucha degradace inzulínu). U juvenilního diabetu bývá nález hepatosteatózy a zvýšený obsah glykogenu v hepatocytech. U obézních diabetiků rezistentních na inzulín je častá tuková infiltrace jater. U pacientů s dobře kompenzovaným diabetem není jaterní funkce postižena.

11.5. Akutní pankreatitida může mít až 5násobné zvýšení aktivity aminotransferáz v séru.

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

11.7. Septický šok (zvláště při gramnegativní bakteriemií) má enormní (více než 100násobné) zvýšení aminotransferáz a mírný vzestup bilirubinémie.

11.8. Těhotenství

Změněné hormonální prostředí může vést k alteraci jaterních funkcí. U těhotných žen nalézáme hyperbilirubinémii, zvýšení GMT i aminotransferáz. Zvýšení ALP je pro placentární isoenzym. V těhotenství se vyskytují specifické hepatopatie (kupř. intrahepatální cholestáza těhotných). Relativně často je tato komplikace sdružená s akutní virovou hepatitidou u těhotných žen. Jinou komplikací je akutní hepatosteatóza a toxemie.

12. Maligní nádory jater

12.1. Hepatoblastom

Je nejobvyklejší neoplazii v játrech u dětí. Specifickým tumorovým markerem je stanovení α_1 -fetoproteinu: hodnoty nad 100–200 $\mu\text{g/l}$ jsou podezřelé, nad 500 $\mu\text{g/l}$ velmi suspektní (vyjma kojenecký věk, kdy i hodnoty nad 1000 $\mu\text{g/l}$ mohou být u virové hepatidy). Katalytická koncentrace AST, ALT i ALP nemusí být přitom zvýšena. Často bývá trombocytóza a leukocytóza. Zvýšená sekrece β -hCG bývá příčinou pubertas praecox.

11.2. Hepatocelulární 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 aminotransferáz je časté, zvýšení α_1 -fetoproteinu asi u poloviny případů.

13. Racionální schéma pro diferenciální diagnostiku hepatopatií

Nález zvýšení některého parametru:

ALT (+AST), ALP, GMT, bilirubin (*s klinickými příznaky nebo bez*)

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, abúzus 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 → antiHCV

Při negativním výsledku další testy:

HCV-RNA → hepatitida C

HGV-RNA → hepatitida G

IgM antiHEV → hepatitida E

IgM antiCMV → 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, deficience 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, antiHBc; 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 (leukocyty, CRP, PMN-elastáza)

hemochromatóza (ferritin, Fe, saturace)

M. Wilson (ceruloplasmin, Cu)

progresivní svalová dystrofie (CK)

Třetí krok: GMT > 2krát

Mikrosomová indukce (?)

- *ethanol, léky* → vysadit (je-li možné u léků) a za šest 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: Hyperbilirubinémie, ↑↑ ALP a GMT normální nebo ↑ ALT, AST

Pátrat po příčině: intra- a extrahepatobiliární cholestáza; jiná příčina.

Literatura

1. Balistreri WF. The liver and biliary system, in: Nelson Textbook of Pediatrics (ed. Behrman, Kliegman Jensen), 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 2000; 46, 2027–2049.

V první řadě je nutno rozlišit hepatocelulární cholestázu od obstrukční, akutní od chronické, primární od sekundární.

(A) Hepatocelulární

- cholestatická hepatitida
- deficiencie 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 deficiencie žlučových
- Alagillův syndrom
- nonsyndromová paucita žlučových
- duktopenická rejeckce štěpu.

Hepatocelulární cholestáza má výrazně zvýšenou jak ALP tak i GMT; bývají zvýšeny aminotransferázy, 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 žluči, 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 deficiencie žlučových (výrazné zvýšení ALP i GMT, přítomnost delta-bilirubinu).

Zkratky

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

3. Laker MF. Liver function tests. British Med. J. 1990; 301: 250.
4. Lebel S, Nakamachi Y, Hemming A, Verjee Z, Phillips MJ, Furuya KN. Glycine conjugation of para-aminobenzoic acid (PABA). J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 36: 62–71.
5. Masopust J. Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření, část I. Karolinum – nakl. Univerzity Karlovy, Praha 1998.