

Obstrukční ikterus u kojence aneb co je příčinou elevace ALP?

MUDr. Beata Sikorová, MUDr. Štěpán Rucki, CSc.

Dětské oddělení, Nemocnice Třinec, p. o.

Prezentujeme případ kojence s elevací alkalické fosfatázy (ALP) narozeného ve 28. týdnu těhotenství. Z důvodu perzistující elevace ALP je ve věku tří měsíců kromě pravidelného denního podávání vitamínu D₃, kalcia a fosfátu aplikován kalciferol intramuskulárně. Při následujícím vyšetření z důvodu neprospívání byla zjištěna elevace ALP, mírná hyperkalcemie, významná hyperkalcurie a zvýšená hladina 25-OH-vitamínu D. V dalším průběhu se objevily klinické i laboratorní známky cholestázy. Pomocí MRCP byla prokázána obstrukce ve vývodných cestách žlučových v důsledku mnohočetné cholelitiázy. Vzhledem k perzistujícím klinickým i laboratorním známkám cholestázy bylo provedeno ERCP a zaveden stent do oblasti choledochu na specializovaném pracovišti. V průběhu dalšího sledování dochází k ústupu klinických problémů a vymizení laboratorních ukazatelů cholestázy.

V další části sdělení je diskutována použitelnost hladin ALP jako izolovaného parametru pro monitorování rizika vývoje metabolického onemocnění kostí nedonošených (MOKN) a stejně tak i pro vedení léčby tohoto onemocnění. Současně je poukázána nutnost hodnocení elevace ALP v kontextu s ostatními laboratorními i klinickými nálezy.

Klíčová slova: alkalická fosfatáza, metabolické onemocnění kostí nedonošených (MOKN), obstrukční ikterus, cholelitiáza, vitamin D.

Infant with obstructive jaundice or what is the cause of ALP elevation?

We present a case of an infant born in the twenty-eighth week of pregnancy with elevated alkaline phosphatase (ALP). In addition to the regular daily supplementation of vitamin D, calcium and phosphate an intramuscular injection of cholecalciferol was administered in the age of three month because of persistent elevation of ALP. At the subsequent examination carried out because of failure to thrive mild hypercalcemia, significant hypercalciuria and raised level of 25-OH-vitamin D₃ were detected. During the further follow-up clinical and laboratory signs of cholestasis appeared. The obstruction of the efferent bile ducts due to multiple cholelithiasis has been demonstrated by MRCP. Considering persistent clinical and laboratory signs of cholestasis ERCP was performed and a stent has been inserted into the bile duct at the specialized medical facility. During the subsequent follow-up regression of clinical problems and disappearance of laboratory markers of cholestasis occurred.

In the subsequent discussion the utility of ALP as isolated parameter for the monitoring of the risk for metabolic bone disease of prematurity development as well as for the management of this disease is argued about. At the same time the necessity of evaluation of elevated ALP in the context of other laboratory and clinical findings is emphasized.

Key words: alkaline phosphatase, metabolic bone disease of prematurity, obstructive icterus, cholelithiasis, vitamin D.

Pediatr. praxi 2014; 15(4): 225–227

Úvod

Alkalická fosfatáza (ALP) je v běžné pediatričké praxi poměrně často vyšetřována. Změny hladin tohoto enzymu jsou pozorovány v různých klinických situacích. Alkalická fosfatáza odehrává důležitou roli při tvorbě a mineralizaci kostí, proto vzestup její sérové hladiny může být ukazatelem zvýšené metabolické aktivity kostní tkáně. Ke zvýšení hladin alkalické fosfatázy dochází rovněž při poškození jaterních buněk při cholestáze. V neonatologii je hladina ALP považována za ukazatel rizika vývoje metabolického onemocnění kostí nedonošených (MOKN) u předčasně narozených dětí (1). V současné době však existují důkazy o tom, že izolovaná hladina ALP nemusí být dostatečně citlivým ani specifickým ukazatelem rizika vývoje (MOKN) a ani není spolehlivým parametrem pro sledování léčby tohoto onemocnění. V klinické praxi je proto důležité, aby hodnocení zvýšených hladin ALP bylo provádě-

děno vždy v kontextu s ostatními laboratorními nálezy a klinickým stavem.

Kazuistika

Pětiměsíční kojenec byl odeslán na naše dětské oddělení pro neprospívání a suspektní hepatopatii. Chlapec se narodil v perinatologickém centru císařským řezem ve 28. gestačním týdnu pro HELLP syndrom (což je kombinace mikroangiopatické hemolýzy, elevace jaterních enzymů, sníženého počtu trombocytů) a eklampsii matky. Porodní hmotnost byla 840 g, porodní délka 35 cm. V rodinné anamnéze je udávána cholecystektomie pro litiázu u obou prarodičů ze strany matky.

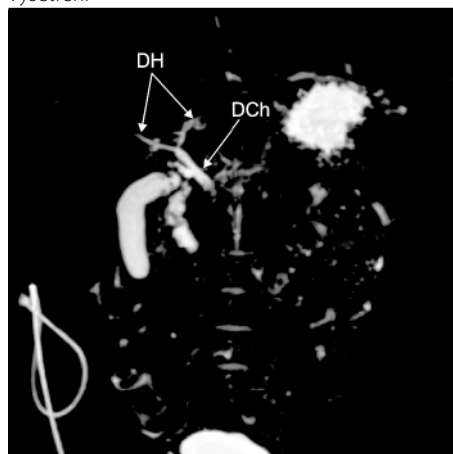
Poporodní průběh dítěte byl komplikován streptokokovou sepsí, která byla léčena dvojkombinací antibiotik. Pro nekonjugovanou hyperbilirubinemii byl také 40 hodin léčen fototerapií. Od 20. dne života byl chlapec na plně enterální výživě, v dalším průběhu v rámci

sepsy byl přechodně na parenterální výživě po dobu 6 dnů. V průběhu dalšího sledování po propuštění z nemocnice byla opakovaně zjištěna vyšší hladina alkalické fosfatázy, maximálně až 15,4 µkat/l (norma do 8,0 µkat/l) ve 3 měsících věku. Hladiny minerálů v krvi a ostatních parametrů, včetně aminotransferáz, byly opakovaně v normě.

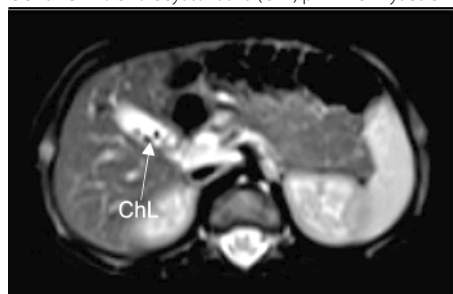
Na doporučení neonatologa z perinatologického centra aplikoval praktický lékař pro děti a dorost dva měsíce před hospitalizací ve třech měsících věku jednorázově kalciferol intramuskulárně v dávce 0,2 ml/kg (celkově 0,4 ml – tj. 120 tisíc IU). Bylo pokračováno v perorálním podávání vitamínu D v denní dávce 1 000 IU a calcium-fosfátových kapslích v dávce osmkrát denně 1 kapsle jako doplněk ke stravě (složení kapsle: calcii hydrogenfosforici 0,055, calcii gluconici 0,05, sacchari lactis ad 0,2).

Při přijetí na oddělení chlapec vážil 3 450 g a měřil 37,5 cm, dle růstového grafu byl hlu-

Obrázek 1. Dilatace ductus hepaticus (DH) dexter a sinister a ductus choledochus (DCh) při MRCP vyšetření



Obrázek 2. Cholecystolitíza (ChL) při MRCP vyšetření



boko pod 3. percentilem. Ve výsledcích vstupně provedených laboratorních vyšetření byla také zjištěna zvýšená hladina ALP 12,86 $\mu\text{kat/l}$, mírná elevace aspartátaminotransferázy (AST) 2,13 $\mu\text{kat/l}$ (norma do 0,63 $\mu\text{kat/l}$) a alaninaminotransferázy (ALT) 1,08 $\mu\text{kat/l}$ (norma do 0,61 $\mu\text{kat/l}$), zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy (GMT) 3,28 $\mu\text{kat/l}$ (norma do 1,04 $\mu\text{kat/l}$). Hladina celkového bilirubinu 9,1 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 21 $\mu\text{mol/l}$) a bilirubinu konjugovaného 4,9 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 5,1 $\mu\text{mol/l}$) byla v normě. Dále byla zachycena mírná hyperkalcemie 2,77 mmol/l (norma do 2,70 mmol/l), hyperkalcurie – kalcium/kreatininový poměr 3,57 (norma u kojence 1,025) a vyšší hladina 25-OH vitamínu D₃ 70 $\mu\text{g/l}$ (norma do 37,6 $\mu\text{g/l}$). Hladina fosforu byla 1,88 mmol/l (uváděna věková norma 1,15–2,15 mmol/l). Při sonografickém vyšetření břicha měla játra normální velikost, echogenitu i echostrukturu, žlučník nebyl nalezen a žlučové cesty byly jemné. Ledviny byly normálně uloženy, echogenita parenchymu byla přiměřená. Vzhledem k hyperkalciurii a ostatním laboratorním nálezům bylo přechodně přerušeno perorální podávání cholekalciferolu a současně byla snížena denní dávka kalcia a fosfátu na čtyřikrát denně 1 kapsli. Po týdenní hospitalizaci byl chlapec propuštěn do ambulantní péče.

Došlo k přírůstku hmotnosti o 430 g a hladina alkalické fosfatázy měla klesající tendenci (9,07 $\mu\text{kat/l}$).

Týden po propuštění se u dítěte objevují ataky výrazného neklidu, ublíkávání a bílé mazlavé stolice. Při sonografickém vyšetření břicha byl zjištěn echogenní obsah ve žlučníku a zachycena dilatace ductus choledochus a části ductus hepaticus. Ve výsledcích laboratorních vyšetření byla přítomna konjugovaná hyperbilirubinemie 51 $\mu\text{mol/l}$ (celkový bilirubin 55,2 $\mu\text{mol/l}$), elevace hladiny ALP (9,59 $\mu\text{kat/l}$), zvýšení GMT 8,77 $\mu\text{kat/l}$, ALT 0,97 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,26 $\mu\text{kat/l}$. U chlapce byla provedena cholangiopankreatikografie magnetickou rezonancí (MRCP), kde byla diagnostikována cholecystolitíza, choledocholitíza, dilatace ductus choledochus i obou hepatiků a akcentace intrahepatálních žlučovodů (obrázky 1 a 2). Po konzultaci MRCP nálezů byl pacient přeložen na Kliniku dětské chirurgie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, kde byla provedena endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP) a zaveden stent do oblasti choledochu. Po propuštění byl chlapec dále sledován v naší dětské gastroenterologické ambulanci. Intermitentně se objevovaly břišní koliky v nočních hodinách, které byly zvládnuty běžnými analgetiky. Dále bylo přistoupeno k výměně stentu ve žlučových cestách a následně k cholecystektomii. Od té doby je pacient bez potíží, prospívá. Stolice jsou pravidelné, zvyklé barvy i konzistence. Laboratorní známky cholestázy zcela ustoupily (ALP 6,09 $\mu\text{kat/l}$, GMT 0,2 $\mu\text{kat/l}$, bilirubin celkový 3 $\mu\text{mol/l}$, ALT 1,0 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,18 $\mu\text{kat/l}$).

Diskuze

Alkalická fosfatáza (ALP) je metaloproteinový enzym katalyzující hydrolyzu monoesterů kyseliny fosforečné v alkalickém prostředí na kyselinu fosforečnou a alkohol. Ovlivňuje metabolismus makroergních fosfátových vazeb a napomáhá transportu anorganických fosfátů přes buněčnou membránu. Vyskytuje se výhradně v cytoplazmatických membránách epitelu vývodných cest žlučových, v játrech, kostech, střevě, placentě, srdci a plicích.

V lidském organismu jsou produkovány tři izoformy tkáňově specifického enzymu, a to izoenzym střevní, placentární a placentárnímu podobný. Čtvrtý izoenzym je vytvářen tkáňově nespecificky v celém organismu. Tyto čtyři formy představují skutečné základní izoenzymy. Další rozdíly v izoformách vznikají již posttranslační úpravou v jednotlivých tkáních – v játrech, ledvinách, kostech a jinde. Zjednodušeně jsou

všechny tyto formy označovány jako izoenzymy. U dětí významně převažuje kostní izoforma, která tvoří až 85 % z celkové hladiny alkalické fosfatázy v organismu (2, 3).

Kostní forma ALP hraje stěžejní roli při mineralizaci kostí. V tomto procesu funguje jako fosfotransferáza, která transportuje fosfátové zbytky do membránových váčků odvozených z osteoblastů, vyskytujících se v kostní matrix. Kalcium do váčků proniká difúzí a spolu s fosfáty vytváří krystaly, které se stávají po roztržení membránové struktury váčků ložisky pro postupující kostní mineralizaci. Během zvýšeného kostního obrátu a při nedostatku vitamínu D nebo minerálních substrátů dochází k vzestupu kostní ALP, což ukazuje na zvýšený obrát váčků v kostní matrix jako pokus o podporu kostní mineralizace (1).

Jaterní forma ALP se vytváří v membránách hepatocytů na jejich kanalikulární straně. Zvýšení jaterní formy ALP většinou souvisí s cholestázou, přičemž v akutní fázi biliární obstrukce je tento vzestup většinou opožděným nálezem.

Metabolické onemocnění kostí nedonošených (MOKN) je téměř všeobecný problém u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností. Riziko pro rozvoj osteopenie mají nedonošení novorozenci s porodní hmotností menší než 1500 g, novorozenci narození před 28. gestačním týdnem, nedonošení novorozenci s totální parenterální výživou trvající déle než 4 týdny, a ti, kteří byli léčeni dlouhodobě diuretiky, steroidy. Důvodem jsou vysoké nároky na přísun kalcia a fosforu v tomto období vývoje, které běžná parenterální výživa a nefortifikované mléko nejsou schopny zajistit. S tím je také spojen vzestup ALP u předčasně narozených dětí během prvních 3 postnatálních týdnů s dosažením stabilních hodnot kolem 5.–6. týdne (4). U některých novorozenců dosahují hodnoty ALP v této fázi až 5–10násobků horní hranice rozmezí normy u dospělých (0,7–2,2 $\mu\text{kat/l}$).

Vysoká hladina ALP u předčasně narozených dětí koreluje především s deficitem fosforu. Četné studie dále ukazují, že samotná hladina alkalické fosfatázy není spolehlivým ukazatelem MOKN. Stejně tak není správným indikátorem k zahájení či monitoraci případné léčby. Hodnoty ALP nad 15 $\mu\text{kat/l}$ mají pouze 88% senzitivitu a 71% specifitu v predikci MOKN, měřené pomocí DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry). Ve srovnání s tím hladina fosforu menší než 1,8 mmol/l má 96% specifitu predikce stupně kostní mineralizace (5). Samostatné hladiny ALP nejsou ani spolehlivým parametrem

pro podávání vitamínu D či sledování efektu této léčby u MOKN (6).

K diagnostice a monitorování léčby MOKN je třeba vždy přistupovat komplexně, to znamená hodnotit společně všechny parametry kalcium-fosfátového metabolismu, znát nejen sérovou hladinu celkového ALP, ale především sérovou hladinu fosforu, dále kalcia, magnézia a metabolitů vitamínu D. Pro zhodnocení zásob a eventuální potřeby suplementace minerálů je nutné vyšetřit exkreci kalcia a fosforu močí. Pokud je ve vzorku moči koncentrace kalcia větší než 1,2 mmol/l a současně koncentrace fosforu větší než 0,4 mmol/l, je suplementace optimální. Novorozenci, kteří patří do rizikových skupin pro osteopenii, by měli mít vyšetřenou tubulární reabsorpci fosforu (TRP), která je nyní považována za nej přesnější kritérium dostatečných zásob fosforu. TRP současně informuje o adekvátním příjmu fosforu. Koncentrace kalcia a fosforu v moči je vhodné měřit spolu s koncentrací kreatininu v moči za účelem stanovení indexů Ca/kreatinin a P/kreatinin. Rentgenové vyšetření je zlatým standardem pro zobrazení kostních deformací a patologických fraktur, nicméně není dostatečně citlivou metodou pro odhalení snížení kostní hustoty. Mnohem přesnější a citlivější stanovení celotělového obsahu minerálů a hustoty obratlových těl umožňuje měření kostní hustoty metodou DEXA. Ultrazvukové vyšetření kostní hustoty využívá měření rychlosti průchodu ultrazvuku kostní tkání (7, 8).

Odlišení zvýšení hladin ALP při hepatálním postižení a cholestáze je většinou možné v kontextu dalších laboratorních výsledků a zobrazovacích metod. V diagnostice cholestázy se jeví sérová hladina ALP jako vysoce citlivý ukazatel, jelikož žlučové kyseliny způsobují lýzu buněčných membrán ve vývodných cestách žlučových a umožňují tak přechod enzymu do séra. Kombinované vyšetření hladin gama-glutamyltransferázy, celkového i konjugovaného bilirubinu, aminotransferáz a ALP většinou umožňuje dostatečně specificky odlišit cholestázu s poškozením hepatocytů od dalších příčin zvýšené

hladiny alkalické fosfatázy, např. u MOKN. Měření specifických kostních a jaterních izoenzymů není často dostupné a ani efektivní (3). Suverénní, neinvazivní vyšetřovací metodou k průkazu obstrukce žlučových cest je i u nezralých novorozenců cholangiopankreatikografie pomocí magnetické rezonance (MRCP), což dokládá tato kazuistika.

Otázka, která se nabízí v případě prezentované kazuistiky, je příčina elevace ALP při prvním přijetí na naše oddělení. S vysokou pravděpodobností to nebyl nedostatek vitamínu D, protože dítě mělo zvýšené hladiny 25-OH vitamínu D₃, mělo hyperkalcii a hraniční hyperkalcemii. Zda již v této fázi docházelo k vývoji obstrukce žlučových cest (mírná elevace aminotransferáz při první hospitalizaci), zůstane v oblasti spekulace. V kontextu těchto nálezů a také prezentovaných poznatků se však jako problematické jeví předchozí intramuskulární podání vitamínu D bez důkladného vyšetření všech parametrů kalcium-fosfátového metabolismu, včetně hladin vitamínu D a jeho metabolitů. Otázkou zůstává, zda se vysoká hladina vitamínu D, která byla zjištěna ještě s odstupem téměř dvou měsíců po jeho aplikaci, a z toho resultující hyperkalcemie nemohla spolupodílet při současné komplikované osobní anamnéze a také rodinné zátěži na vývoji cholelitiázy a vzniku následného cholestatického ikteru.

Závěr

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že nález zvýšených hladin ALP u předčasně narozených novorozenců je nutno interpretovat vždy komplexně ve vztahu k ostatním parametrům kalcium-fosfátového metabolismu, jiných laboratorních výsledků a klinického stavu pacienta.

Samotná hodnota sérové hladiny ALP není dostatečně citlivým a specifickým ukazatelem rizika vzniku MOKN, není ani dostatečně citlivým parametrem pro monitoraci léčby této poruchy a nekoreluje dostatečně s potřebou suplementace vitamínu D. V kontextu s ostatními laboratorními a klinickými nálezy může

být naopak poměrně citlivým ukazatelem cholestázy.

K diagnostice i terapii MOKN je nutné přistupovat komplexně a hodnotit současně všechny složky kalcium-fosfátového metabolismu. Podání nárazové dávky vitamínu D parenterálně bez předchozího průkazu jeho deficitu nejenže neřeší problém zvýšených hladin ALP u nedonošených novorozenců, ale může organismus zatěžovat riziky plynoucími z přechodného zvýšení hladin vitamínu D a jeho metabolitů nad fyziologické normy a z toho resultující hyperkalcemie a hyperkalciurie.

Literatura

1. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2012; 97: 157–163.
2. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. [s.l.] : Lange Medical Books/McGraw-Hill; Medical Publishing Division, 2003. ISBN 0-07-138901-6.
3. Van Belle H. Alkaline phosphatase. I. Kinetics and inhibition by levamisole of purified isoenzymes from humans. Clin Chem. 1976; 22(7): 972–976.
4. Bishop N. Bone disease in preterm infants. Arch Dis Child. 1989; 64: 1403–1409.
5. Backström MC, Kouri T, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. Acta Paediatr. 2000; 89(7): 867–873.
6. McIntosh N, Livesey A, Brooke OG. Plasma 25-hydroxyvitamin D and rickets in infants of extremely low birthweight. Arch Dis Child. 1982; 57(11): 848–850.
7. Peychl I. Nedonošené dítě v péči praktického a nemocničního pediatra. Praha: Galén, 2005.
8. Burianová I. Metabolické onemocnění kostí nedonošených <http://www.tribune.cz/clanek/26996-metabolicke-onemocneni-kosti-nedonosnych>.

Článek doručen redakci: 17. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2014

MUDr. Beata Sikorová

Dětské oddělení Nemocnice Třinec, p. o.
Kaštanová 268, 739 61 Třinec 1
b.nogova@seznam.cz

