Ikterus

Ikterus znamená žluté zabarvení sliznic, sklér a kůže vůli nahromadění bilirubinu. Kromě toho existuje i **pseudoikterus**, který vzniká z jiných příčin (předávkování beta-karotenem). Při sérové koncentraci bilirubinu mezi 17-30 umol/l se objevuje subikterus, při hodnotách vyšších se již mluví o ikteru. Za normálních okolností je celková hladina bilirubinu prakticky rovna jeho nekonjugované frakci.

Metabolizmus bilirubinu

Bilirubin vzniká jako produkt rozpadu hemoglobinu, tj. sloučeniny schopné přenášet krevní plyny. Hemoglobin se nachází v erytrocytech, jejichž průměrná délka je 120 dnů. Uvolněný hemoglobin se váže na **haptoglobin**. Dochází-li k excesivní hemolýze, do cirkulace se dostává volný hem, který se váže na tzv. **hemopexin**. Štěpení hemu probíhá v řadě buněk (retikuloendoteliální systém) za účasti enzymu **hemoxygenázy**. Hem se metabolizuje n biliverdin a ten se přeměňuje na bilirubin.

Bilirubin je následně přepraven do jater, kde probíhá další jeho metabolizmus. Nekonjugovaný bilirubin je silně hydrofobní a musí se transportovat ve vazbě na albumin. Po transportu k hepatocytu je bilirubin konjugován enzymem **bilirubin-UDP-glukosiduronáttransferázou** a poté je vyloučen do žluči transportérem MRP2, přenos vyžaduje ATP. Bilirubin se dostává se žluč do střeva, kde se mění na urobilinoidy a v distálním střevě na barevné pigmenty, které způsobují zabarvení stolice.

Pozn: **Konjugovaný bilirubin** se při narušení jeho exkrece může vylučovat do moči, naopak **nekonjugovaný bilirubin** může ve velmi vysokých koncentracích proniknout hematoencefalickou bariérou. U dětí se toto může stát i u nižších koncentrací a způsobit tzv. kernikterus.

Poruchy metabolizmu bilirubinu s hyperbilirubinémií dělíme na **premikrozomální**, **postmikrozomální** a **smíšený**.

Premikrozomální hyperbilirubinémie

Tyto stavy jsou způsobené zvýšenou tvorbou nekonjugovaného bilirubinu a-nebo narušením jeho konjugace. Patří sem následující stavy:

1. **Masivní hemolýza** - Elevace bilirubinu se může vyskytovat u srpkovité anémie, sférocytózy, thalasémie a hemolýze indukované léčivy.

2. **Gilbertův syndrom** - Jedná se o relativně častý geneticky podmíněný defekt **bilirubin-UDP-glukosiduronáttransferázy**. Za jistých situací může být snížena konjugace bilirubinu, což se projeví ikterem s elevací nekonjugovaného bilirubinu. Mohou být přítomny záchvatovité projevy ikteru s bolestmi břicha a nevolností.

3. **Novorozenecká žloutenka** - Vzniká na základě hemolýzy při náhradě fetálního hemoglobinu za novorozenecký. Závažná forma, hemolytická nemoc novorozence je způsobena nekompatibilitou Rh systému matky (Rh-) a dítěte (Rh+).

4. **Crigler-Najjarův syndrom**

Postmikrozomální hyperbilirubinémie

Jeho základním mechanizmem je cholestáza, tj. porucha tvorby a vylučování žluči. Cholestáza je v drtivé většině spojena s poruchou vylučování bilirubinu a s ikterem, ale není tak tomu vždy.

Hepatocelulární příčiny: progresivní familiární intrahepatální cholestáza, cholestáza vyvolaná toxiny, léky a hormony, některá stádia onemocnění vyvolávajících i smíšené hyperbilirubinémie (viz. níže)

Intrahepatální biliární příčiny: primární biliární cirhóza, primární sklerózující cholangitida, autoimunitní hepatitida, Caroliho syndrom

Extrahepatální biliární příčiny: obstrukce tumorem (tumory extrahepatálních žlučovodů, karcinom pankreatu, karcinom žlučníku, **tumory Vaterské papily**), cholelitiáza, striktury žlučových cest, cholangitidy.

Smíšená hyperbilirubinémie

Je dána kombinací poruchy hepatocelulární konjugace a exkrece žluči. Většinou doprovází poškození

jaterního parenchymu při akutních hepatitidách, jaterním selhání, jaterní cirhózy, toxického poškození jater, metabolická onemocnění jater, kongestivní hepatopatie a rejekční reakce po transplantaci jater.

Diagnostický postup

Anamnéza je důležitá stran již známých onemocnění, aktuální medikace včetně HAK a užívání steroidů, rodinné anamnézy, kouření, užívání alkoholu a jiných omamných látek. Z pracovní anamnézy je důležitá práce v prostředí s výskytem hepatotoxických látek.

Stran nynějšího onemocnění je důležitá délka trvání a další příznaky - bolesti břicha, tmavá moč, světlá stolice, horečka, zimnice, třesavka, krvácivé projevy apod.

Fyzikální vyšetření se kromě zhodnocení ikteru zaměřuje a vyšetření břicha (bolestivost, zvětšení jater, či sleziny) a zhodnocení známek jaterní cirhózy (pavoučkové névy, foetor hepaticus, flapping tremor, ascites apod.)

Krevní náběry

- bilirubin konjug. i nekonjug, jaterní testy včetně GGT, CRP

- krevní obraz včetně retikulocytů, parametry koagulace (zejména PT)

- Coombsův test

- *imunologie*: ELFO bílkovin, autoprotilátky ANF, SMA, SLA, pANCA, AMA, LKM-1

- *metabolický screening*: saturace sérového transferinu, ceruloplazmin, Fe, Cu, alfa-1-antitrypsin, porfyriny

- virologie (hepatitidy A-E, HIV)

- nádorové markery (CEA, AFP)

Zobrazovací metody většinou zahrnují ultrazvuk břicha (známky jaterní cirhózy, dilatace extrahepatálních žlučových cest, lokální tumory) s případným doplněním CT při nejasném nálezu. Žlučovody včetně Vaterské papily lze vyšetřit ERCP, či MRCP, či PCT.

Jaterní biopsie by měla být provedena u ikteru nejasné etiologie, umožňuje zhodnotit histologický nález a zjistit množství kovů v jaterním parenchymu (Fe a Cu).