

JAKÁ JE VAŠE DIAGNÓZA? – ODPOVĚDI

Jaká je Vaše diagnóza?

Jaký bude Váš další postup?

Vstupní rozvaha: Máme před sebou případ náhle vzniklého ikteru u dosud zdravé dívky. Je třeba si položit několik otázek a postupně se na ně snažit najít správnou odpověď.

1. Jedná se o onemocnění jater?

Velmi pravděpodobně ano. Ukazuje na to nejen zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT, GMT, ALP), ale i zvýšení bilirubinu (konjugovaného i nekonjugovaného), byť zpočátku v moči nebyl prokazatelný urobilinogen ani bilirubin. Proti hemolytické etiologii ikteru vypovídají normální hodnoty krevního obrazu (hemoglobin, hematokrit) a vysoká hladina konjugovaného bilirubinu. Nejedná se zřejmě o ikterus obstrukční v důsledku cholelitiázy, proti kterému svědčí normální sonografický nálezný žlučových cestách.

2. Jaká je povaha jaterního onemocnění

Vysoké hodnoty obou forem bilirubinu i aminotransferáz a náhlý vznik příznaků svědčí pro akutní poškození jaterní buňky. Etiologicky připadají v úvahu především infekce (hlavně virové), poškození jater léky nebo chemickými látkami (Reyeův syndrom, organické látky, otrava houbami), sepsa a šok, metabolické poruchy nebo hypoxemie vyvolaná rozličnými příčinami (např. dušení, anemie, hemoglobinopatie apod.). Zvýšení GMT a ALP a také výrazný podíl konjugovaného bilirubinu (přes 50 % hodnoty bilirubinu celkového) jsou však známkou významné cholestázy. Její příčinou mohou být kromě biliární obstrukce (cholecystitis, cholangitis) nejčastěji virová infekce či polékové poškození jater. Za méně časté příčiny považujeme malignitu v oblasti GIT nebo zvětšení lymfatických uzlin (infekce, systémová onemocnění, autoimunní onemocnění). U adolescenta s konjugovanou hyperbilirubinemií musíme uvažovat i o akutní nebo chronické hepatitidě, deficitu alfa-1-antitrypsinu, Wilsonově chorobě, onemocnění jater spojeném s nespecifickými střevními zánětlivými chorobami (IBD), ale také o primární biliární cirhóze, vzácně o pozdní manifestaci, hypoplasie intrahepatálních žlučovodů.

3. O jak těžký zánět se jedná?

Odpověď hledáme v laboratorních hodnotách, ale především v projevech klinických. Z laboratorních hodnot je významná výše aminotransferáz a jejich vzájemný poměr (za nepříznivý marker považujeme AST vyšší než

ALT) i zvýšení dalších jaterních enzymů. Při hodnotách aminotransferáz zvýšených 30x a více je třeba se obávat akutního jaterního selhání. V takovém případě dochází k extrémnímu zvýšení i dalších enzymů (GMT až 100x a LDH 10x). Dalšími prognosticky nepříznivými laboratorními známkami jsou hypoglykémie, dysbalance elektrolytů, přetrvávající hyperbilirubinémie, výrazná hypoalbuminemie nebo prodloužený protrombinový čas, nereagující na podání vitamínu K. Z klinických příznaků řadíme mezi nejzávažnější projevy encefalopatie, výskyt ascitu nebo zmenšování jater v důsledku rozsáhlé nekrózy jaterních buněk. Jaterní onemocnění může také provázet dysfunkce ledvin, krvácivé projevy, portální hypertenze, bolesti břicha, nechutenství, pruritus či palmární erytém. Pavoučkovité névy či caput Medusae na břiše jsou spíše projevem chronického jaterního onemocnění.

4. Existuje specifická terapie?

Terapie samozřejmě závisí na etiologii onemocnění. Ve většině případů máme k dispozici spíše terapii podpůrnou. Klíčem však je stanovení správné diagnózy.

5. Jaká je prognóza?

Odpověď závisí opět na etiologii onemocnění a na jeho průběhu v čase. U akutních jaterních lézí platí, že odeznívají v rozmezí 2–8 týdnů. Pokud poškození trvá déle, je třeba se obávat přechodu do chronického stavu. Kratší průběh mají naopak případy s tzv. fulminantním průběhem, kde rozsáhlá nekróza hepatocytů vede během několika týdnů k těžkému selhávání jaterních funkcí a manifestuje se klinicky hepatální encefalopatií (podrážděnost, nechutenství, nespavost či nápadná spavost, senzomotorické poruchy, porucha vědomí, koma, respirační selhání).

Průběh:

V našem případě byl klinický stav pacientky relativně dobrý, ikterus trval celkem 14 dní, ale od druhého týdne zřetelně slábnul, od 8. dne měla již moč normální barvu. V prvních dnech se přechodně objevovaly bolesti břicha, drobné papulózní eflorescence s pruritem a také nechutenství. Stolica pacientky nebyla acholická. Postupně ustoupil krční uzlinový syndrom, ale v druhém týdnu se objevily šedobílé povlaky na tonsilách, které po týdnu opět vymizely. V krevním obraze se objevily početné atypické lymfocyty a lymfomonocyty, ojediněle i plazmatické buňky a metamyelocyty. Počáteční leukocytóza i mírná trombocyto-

penie se upravily. V moči se přechodně objevil urobilinogen a bilirubin. Pozvolna se upravovaly i další laboratorní parametry (postupný pokles bilirubinu, transamináz, GMT, ALP, LDH a kreatininu) a po 14 dnech mohla být pacientka propuštěna do ambulantního sledování. K úplné normalizaci jaterních testů došlo do 5 týdnů. Během hospitalizace měla pacientka zpočátku částečnou parenterální výživu, od 4. dne přijímala jaterní dietu, po normalizaci jaterních testů již přechází na běžnou stravu.

Etiologie:

Při pátrání po původu hepatopatie jsme se nejprve zaměřili na infekční hepatitidy A, B a C. Hepatitida B a C se zdála velmi málo pravděpodobná, neboť pacientka popírala pohlavní styk, parenterální abúzus drog a ani nikdy nedostala krevní deriváty. Sérologická vyšetření také záhy tato onemocnění vyloučila, stejně jako hepatitidu A, přenášenou alimentárně. Další typy hepatitid (D, E, F a G) lze považovat v našich zeměpisných podmínkách za velmi vzácné, navíc u typu D a G je též předpokládán parenterální přenos. Následně jsme se zaměřili na další infekční agens, které mohou vyvolávat poškození jater, z nichž je především třeba zvážit virus Epstein-Barrové, cytomegalovirus a enteroviry, ale i některé respirační viry a virus klíšťové encefalitidy, z bakterií leptospiry, borelie, mykoplasmata a původce syfilis a z parazitů toxokarózu. U většiny z těchto agens jsme ke stanovení či vyloučení etiologie použili běžně dostupné diagnostické metody. Protože u těchto agens vidíme spíše lehčí formu jaterního poškození, bez výrazné cholestatické složky, zvažovali jsme i autoimunní onemocnění, v první řadě primární biliární cirhózu nebo chronické střevní záněty. Rozsáhlé imunologické vyšetření (ANCA, ASCA, protilátky proti mitochondriím) toto podezření nepotvrdilo a další klinický průběh je pak vyvrátil. Stejně tak jsme na základě laboratorních testů mohli vyloučit deficit alfa-1-antitrypsinu a Wilsonovu nemoc. Výsledkem komplexního sérologického pátrání byl konečně průkaz signifikantních titrů proti viru Epstein-Barrové (EBV-VCA IgM Elisa 3,16+++, EBV-VCA IgG Elisa 0,97+, EBV-EBNA IgG 0,7).

Do obrazu onemocnění vyvolaného tímto virem ze skupiny herpetických virů patří kromě typické povlakové angíny a krční či generalizované lymfadenitidy i poškození jater se vzestupem aminotransferáz, někdy významným. Málo běžným jevem však je výrazný vzestup bilirubinu a enzymů, dokladující cholestázu (vzestup GMT 14x, ALP 1,4x). Podle literárních zdrojů

se hyperbilirubinémie u EBV vyskytuje jen asi v 5 % případů. Nabízí se hypotéza, že v našem případě se jednalo o bifaktoriální postižení jater. Kromě akutní infekce virem EB se na poškození jaterní buňky s cholestatickým rysem podílely i léky, konkrétně doxycyklin. Hepatotoxicita řady léků je známa a doxycyklin mezi ně patří. Přesto řada učebnic uvádí doxycyklin jako jeden z léků volby pro léčbu superinfekce u infekční mononukleózy (onemocnění vyvoláno v 90 % EBV, v 10 % CMV). Z běžně užívaných léků s hepatotoxickým účinkem je třeba zmínit např. valproát sodný, isoniazid, halotan, některá cytostatika, tetracykliny. Cholestatický účinek mají také chlorpromazin, steroidní anabolika či kontraceptiva, rifampicin a erytromycin. Kombinovaný dopad na játra prokazují fenylbutazon nebo sulfonamidy. Seznam všech léků potenciálně toxických pro játra by však byl velmi dlouhý. Nedlouho po tomto případě

jsme se setkali s dalším případem 12leté dívky s infekční mononukleózou a cholestatickým postižením jater, opět nejspíše v souvislosti s podáváním léků – v tomto případě roxithromycinu.

Závěr

Demonstrujeme v dětském věku běžné onemocnění infekční mononukleózy, vyvolané virem Epstein-Barrové (krční lymfadenitida, povlaková angína, typické elementy v krevním diferenciatu), s méně běžnou cholesta-

tickou formou hepatocelulárního ikteru. Tento charakter má EBV infekce asi v 5 % případů, častěji v dospělosti než u dětí. Navzdory počátečnímu výraznému ikteru, na němž se kromě EBV nejspíše podílel i toxický účinek doxycyklinu, mělo onemocnění příznivý průběh. Přesto i zde se považuje přechod do chronicity za možný. Specifická terapie EBV neexistuje, acyklovir je neúčinný. Kromě stále kontroverzního použití kortikoidů zůstává metodou volby dieta a hepatoprotektiva (Essenciale, Flavobion, vitamíny).

Literatura

1. Bartošová D. Dětské infekční nemoci, Galén 2003: 119–145.
2. Havlík J, et al. Infekční nemoci, Galén 1998: 109–117.
3. Hrodek O, Vavřínek J, et al. Pediatrie, Galén 2002: 119–123.
4. Hynie S. Farmakologie v kostce, Triton 2001: 82–88.
5. Masopust J. Klinická biochemie, Karolinum 1998: 139–173.
6. Nevoral J, et al. Onemocnění jater v dětském věku, Scientia medica 1994: 69–94 a 147–150.