

Co se může skrývat za žloutenkou v předškolním věku

MUDr. Jiří Houda¹, MUDr. Vratislav Smolka¹, MUDr. Kamila Michálková², MUDr. Tomáš Tichý³, prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.³, MUDr. Barbora Ludíková¹, doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹

¹Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

³Ústav patologie LF UP a FN, Olomouc

Autoři prezentují kazuistiku 4,5letého chlapce se subakutně se rozvíjejícím ikterem, významnou hepatomegalií, acholickou stolicí, tmavou močí a pruritem. Po vyloučení infekčních příčin žloutenky byl pacient pro přetrvávající známky obstrukční hepatopatie vyšetřen pomocí zobrazovacích metod, které odhalily významnou stenózu v distální části choledochu. Konzervativní léčba vedla ke klinickému zlepšení stavu pacienta.

Klíčová slova: stenóza ductus choledochus, obstrukční ikterus, primární sklerózující cholangitida, hepatomegalie, magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie.

What may be behind jaundice at preschool age

The authors present a case of a four-and-a-half-year-old boy with subacutely developing jaundice, significant hepatomegaly, acholic stools, dark urine, and pruritus. Infectious causes of jaundice had been ruled out and, since signs of obstructive hepatopathy persisted, the patient was examined using imaging techniques, which revealed a significant stenosis of the distal common bile duct. Conservative treatment resulted in clinical improvement in the patient's condition.

Key words: common bile duct stenosis, obstructive jaundice, primary sclerosing cholangitis, hepatomegaly, magnetic resonance cholangiopancreatography.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(2): 108–111

Úvod

Mezi nejčastější příčiny žloutenky (ikteru) u dětí patří onemocnění vyvolaná hepatotropními viry – viry hepatitidy A, B, C, D, E, cytomegalovirem (CMV), virem Epsteina-Barrové (EBV). I v době nepříznivé epidemiologické situace se zvýšenou incidencí virových hepatitid je nutné diferenciatně diagnosticky pomýšlet i na jiné příčiny žloutenky, např. autoimunitní hepatitidu, metabolické nemoci, hemolytická onemocnění nebo obstrukce žlučových cest. K obstrukci mohou vést vrozené vývojové anomálie žlučových cest, obstrukce žlučovými kameny, či postižení primární sklerózující cholangitidou. Při vyšetřování jaterního postižení je nutné využít vedle základních laboratorních vyšetření i zobrazovací techniky – sonografii břicha, magnetickou rezonanční cholangiopankreatikografii (MRCP) či endoskopickou retrogradní cholangiopankreatikografii (ERCP), které zobrazí průběh intra- a extrahepatálních žlučových cest a jejich případnou patologii. Ke stanovení diagnózy může významně přispět jaterní biopsie.

Popis případu

Anamnéza

Pacient má nevýznamnou rodinnou anamnézu, nemá sourozence, jeho otec je zdrav,

zdravotní stav matky není znám. Narodil se v termínu, záhlavím, porodní hmotnost a délka byly v mezích normy. Nebyl křížen a jeho poporodní adaptace byla normální.

Psychomotorický vývoj byl v normě. Od 2 let věku byl pouze v péči otce. V batolecím věku trpěl na opakované laryngitidy. Dva měsíce před nynějším přijetím byl hospitalizován na klinickém pracovišti pro protrahované febrilie při léčené akutní tonzilitidě. Laboratorní vyšetření jaterních aminotransferáz (AST a ALT) při hospitalizaci bylo bez výrazné patologie, alkalická fosfatáza a gama-glutamyltransferáza nebyly vyšetřeny, sérologické vyšetření na EBV bylo negativní a na CMV prokázalo pozitivní anamnestické IgG protilátky. Chlapec byl trvale bez medikace, chodil do mateřské školy, bydlel v rodinném domku. Cestu do zahraničí otec neguje. Projevy alergie zatím neměl.

Nynější onemocnění

Chlapec byl vyšetřen v ambulanci dětského lékaře pro subikterus, tmavou moč a pro několik dní trvající nespecifické zažívací potíže: nevolnost, pobolívání břicha. Nezvracel a stolici měl normální konzistence a barvy. Ve školce byl v kontaktu s hepatitidou typu A, proto byl hospitalizován na infekčním oddělení. Na zá-

kladě sérologického vyšetření byla vyloučena hepatitida A, B i C. V průběhu týdenní hospitalizace na infekčním oddělení došlo k progresi ikteru, rozvoji hepatomegalie, objevil se pruritus a acholické stolice. Byl odeslán k dovyšetření na klinické pracoviště.

Při přijetí byl výrazně ikterický, měl exkoriace po škrábání na rukou, ikterické skléry a tvrdé patro. Břicho bylo výrazně nad niveau, volně prohmátné, citlivé při hluboké palpaci, při fyzikálním vyšetření nebyly známky ascitu. Měl výraznou hepatomegalií, játra byla 4 až 6 cm přes oblouk, slezina nebyla hmatná. Na kůži měl četné iatrogenní hematomy po venepunkcích.

Přehled vývoje krevního obrazu a biochemických nálezů je uveden v tabulce 1. Při vyšetření koagulačních poměrů byla zjištěna lehce patologická hodnota protrombinového času s lehkým snížením faktoru VII na 64% (N 75–115%) a faktoru X na 64% (N 78–118%), ostatní nálezy byly v normě (aPTT, fibrinogen, antitrombin III). Imunologické vyšetření ukázalo zvýšenou hladinu sérových protilátek IgA 5,72 g/l (N 0,40–1,80 g/l), IgG 17,0 g/l (5,0–13,0 g/l), CIK 245 j. (0–50 j.), C3 složky komplementu 2,47 g/l (0,90–1,80 g/l) a alfa-1-antitrypsinu 4,09 g/l (1,00–2,00 g/l), hladina C4 složky komplementu byla normální. Ostatní provedená vyšetření k průkazu autoprotilátek

Tabulka 1. Vývoj laboratorních vyšetření

Vyšetření – patologické hodnoty jsou zvýrazněny	Datum (prosinec 2008–leden 2009)													
Krevní obraz	5. 12.	6. 12.	9. 12.	11. 12.	12. 12.	13. 12.	14. 12.	15. 12.	16. 12.	17. 12.	18. 12.	22. 12.	29. 12.	8. 1. 09
Erytrocyty pr. RBC (× 10 ¹² /l)	4,09	3,40	3,66					3,72		3,54	3,48	3,79	4,42	4,57
Hemoglobin HGB (g/l)	107	89	96					97		91	92	99	116	115
Hematokrit	0,31	0,26	0,28					0,29		0,29	0,28	0,30	0,34	0,35
Str. obj. erytr. MCV (fl)	76,3	75,9	76,5					77,2		80,5	81,3	79,2	76,8	75,5
Barvivo erytr. MCH (pg)	26,2	26,2	26,2					26,1		25,7	26,4	26,1	26,3	25,2
Trombocyty pr. PLT (× 10 ⁹ /l)	460	401	489					475		322	366		426	262
Leukocyty pr. WBC (× 10 ⁹ /l)	13,82	13,21	11,29					10,37		8,00	9,06	8,04	10,30	10,05
Laboratorní markery														
Bilirubin celk. (μmol/l)	255			74		95		82	64	49		42	32	21
Bilirubin konj. (μmol/l)	205			47		69		57	42	28		26	19	12
Aminotransf. ALT (μkat/l)	3,68			1,49	2,60	2,81	2,69	2,87	2,41	1,70		0,88	0,70	0,53
Aminotransf. AST (μkat/l)	3,70			0,98	3,21	3,24	2,82	2,86	2,07	1,40		0,92	0,94	0,72
Alkal. fosfatáza ALP (μkat/l)	25,17			16,5	24,64	27,2	30,61	36,52	34,88	32,21		26,47	14,98	8,89
gama-GMT (μkat/l)	5,94			3,96	12,61	14,34	14,6	16,82	15,57	12,59		9,29	5,79	2,74
C-reaktivní protein (mg/l)	49	50		36		72	59					13	4	2

(antinukleární protilátky, endomysialní protilátky třídy IgA, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, protilátky proti transglutamináze ve třídě IgG i IgA, protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae* třídy IgA, antimitochondriální protilátky, protilátky proti mikrozomům, protilátky proti cytosolu a protilátky proti F-actinu) byla negativní.

Při sérologickém vyšetření byly prokázány anamnestické IgG protilátky proti CMV, protilátky proti EBV, chlamydiím a *Mycoplasma pneumoniae* byly negativní.

Sonografie břicha: Játra byla zvětšená, měla normální echogenitu a byla bez ložiskových změn. Intrahepatické žlučovody byly dilatovány – maximum asi na 3 mm. Choledochus byl dilatován, jeho lumen bylo nepravidelné šíře – v nejširším místě asi 11 mm. Vytvářelo kolénkovitý ohyb, za kterým nebyl choledochus detekovatelný a byl vidět až v oblasti hlavy pankreatu, kde byl asi 8 mm široký. Pankreas byl zvětšený – hlava měřila 28 mm, tělo 16 mm a kauda 18 mm. Jeho kontury byly ostré, echogenita parenchymu byla normální, ložiskové změny nebyly nalezeny, Wirsung nebyl dilatován. Slezina byla 8,5 cm dlouhá bez změny echostruktury. Ledviny byly normální, močový měchýř byl beze změny, volná tekutina v dutině břišní nebyla přítomna.

Magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie (MRCP): U chlapce byl zjištěn objemnější pankreas, který měl v oblasti hlavy šíři 3 cm. Dále byl zobrazen prostorný žlučový strom. Intrahepaticky i extrahepaticky bylo vidět dilataci hepatocholedochu, který měl šíři kolem 13 mm,

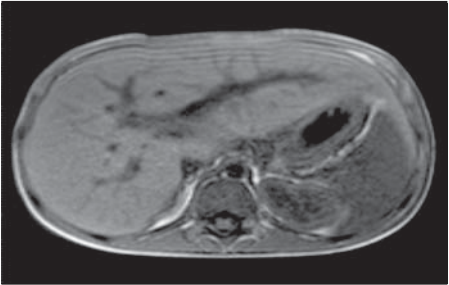
byl kónicky zakončen při vstupu do oblasti hlavy pankreatu, kde byl velmi gracilní (obrázek 1).

Obrázek 1. MRCP vyšetření jater a žlučových cest: zachycena filiformní stenóza distálního choledochu a výrazná prestenotická dilatace



Intrahepaticky nebyl nález nepravidelností kalibru žlučových cest přesvědčivý. Levý lalok jater dosahoval do levého subfrenia ke slezině, která byla normální velikosti (obrázek 2).

Obrázek 2. MRI vyšetření břicha, abdominální transverzální řez: nález výrazné hepatomegalie

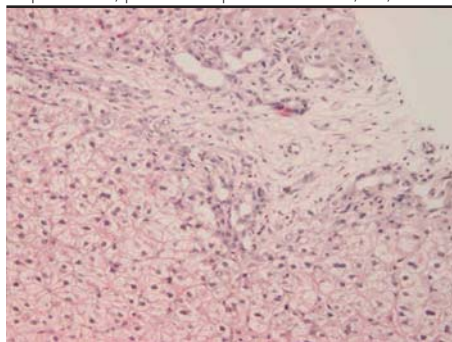


Biopsie jater: Histologické vyšetření prokázalo vazivově rozšířené a prosáklé portobiliární prostory (obrázek 3), ve kterých bylo patrné zmnnožení duktulů a smíšený zánětlivý infiltrát. Limitující membrána nebyla narušena, hepatocyty byly bez nápadnější patologie. Fokálně byly vidět známky intra- a extracelulární cholestázy (obrázek 4). Rozšířená portobilia byla navzájem propojena jemnými vazivovými septy a docházelo i ke spojení portálních polí a centrálních žil. **Závěr:** Je zjištěna fibróza 3. stadia, suspektní přechod do cirhózy a cholestáza. Autoimunní etiologie nelze vyloučit.

Klinický průběh

V průběhu hospitalizace chlapce dochází k další progresi ikteru a hepatomegalie, postupně se rozvíjí hemoragická diatéza ve formě sufuzí a protrahovaného krvácení po venepunkcích. Laboratorně bylo zjištěno prodloužení protrombinového času a další snížení faktorů VII a X. Současně došlo k elevaci jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GMT). Nález na sonografickém vyšetření břicha a MRCP prokázal filiformní stenózu rozsáhlé části distálního choledochu a výraznou prestenotickou dilataci (obrázek 1). Biopsie jater prokázala cholestázu, fibrózu 3. stupně s naznačeným přechodem do cirhózy, nevyloučila ani nepotvrdila autoimunitní původ. Metabolické, endokrinní či toxické postižení jater nebylo prokázáno. Při imunologickém vyšetření bylo zjištěno pouze zvýšení hladin IgA, IgG a ClK, nebyly však prokázány žádné autoprottilátky.

Obrázek 3. Histologické vyšetření jaterní biopsie: fibróza portobilia, proliferace pseudoduktulů, HE, 200 x



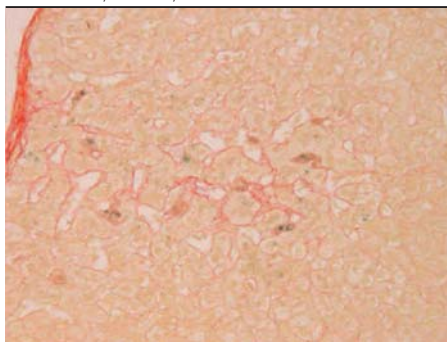
V průběhu hospitalizace se objevily opakovaně teplotní špičky do 39°C se zimnicí doprovázené mírnou leukocytózou a zvýšeným CRP. Hemokultury byly opakovaně negativní. Bylo vysloveno podezření na akutní cholangitidu s obrazem Charcotovy trias. Po nasazení antibiotické léčby amoxicilinem s kyselinou klavulanovou došlo k rychlému poklesu teplot a k ústupu zimnice. Kombinovaná konzervativní léčba hepatoprotektivy, kyselinou ursodeoxycholovou, fenobarbitalem, buscopanem vedla u chlapce k výraznému zlepšení klinických projevů i laboratorních parametrů obstrukční hepatopatie. Vzhledem k dobrému klinickému stavu byly původně zvažované invazivní terapeutické výkony a vyšetření (endoskopická dilatace stenotického úseku choledochu či chirurgická rekonstrukce žlučových cest) (1) odloženy. Chlapec byl propuštěn do ambulantní péče a je dále sledován v hepatologické ambulanci. V současné době je klinický nálezu u pacienta normální, v laboratorním vyšetření konstatujeme normalizaci hladiny bilirubinu a jaterních enzymů a rovněž koagulační parametry jsou v mezích normy. Při sonografickém vyšetření přetrvává mírná hepatomegalie + 1 cm a nálezu prostornějších intrahepatických žlučových cest.

Diskuze

Nejčastější příčinou žloutenky u dětí jsou infekce hepatotropními viry. Povinné očkování proti virové hepatitidě B je u nás zavedeno od roku 2001 s doočkováním dětí do 12 let věku, mělo by dnes chránit všechny dětské pacienty. V roce 2008 byl zaznamenán zvýšený výskyt onemocnění virem hepatitidy A, proti kterému nejsou děti v ČR povinně očkovány. Účinnou obranou proti tomuto typu onemocnění je důkladná osobní hygiena, ta však u dětí v kolektivních zařízeních může být problematická.

Pod klinickým obrazem žloutenky se však u dětí mohou skrývat jiná onemocnění. Nekongugovaná hyperbilirubinémie se může u malých dětí objevit při hemolýze erytrocytů u vrozených nebo získaných hemolytických

Obrázek 4. Histologické vyšetření jaterní biopsie: cholestáza, zeleně, 200 x



anémii. Kongugovaná hyperbilirubinémie může doprovázet onemocnění jater neinfekčního původu, jako jsou autoimunitní hepatitidy, metabolická onemocnění, postižení toxickými látkami či vrozené syndromy Dubinův-Johnsonův a Rotorův aj. Po vyloučení infekcí hepatotropními viry, vzácněji bakteriemi či parazity, je proto nutno pátrat po jiné etiologii žloutenky.

Typické klinické a laboratorní známky, jakými jsou ikterus doprovázený pruritem, tmavou močí, acholickou stolicí, zvýšení ALP, GMT a kongugovaného bilirubinu v séru, může svědčit pro obstrukci žlučových cest. Pro obstrukční hepatopatii většinou není typický akutní či subakutní průběh. Při podezření na obstrukci žlučových cest je nezbytné provést zobrazovací vyšetření. Nejodstupnější a nejméně invazivní zobrazovací metodou je sonografie, která může zobrazit strukturální změny žlučových cest i změny v jaterním parenchymu. V případě nejasného nálezu je možno využít přesnějších metod – MRCP či invazivní ERCP, která zůstává zlatým diagnostickým standardem. Tyto metody zobrazí stenózy, dilatace, patologický průběh a jiné anomálie extra i intrahepatálních žlučových cest.

U našeho pacienta připadá v diferenciální diagnóze v úvahu primární sklerózující cholangitida (PSC) nebo vrozená anatomická anomálie žlučových cest s následnou chronickou cholestázou. Při histologickém vyšetření jaterního parenchymu u našeho pacienta nebyly nalezeny změny charakteristické pro PSC (koncentrická periduktální fibróza nebo skleróza s duktální destrukcí) (2). Při vyšetření MRCP nebyl obraz rovněž typický pro PSC (nepravidelnosti duktálních stěn, striktury a dilatace) (3), byla nalezena pouze izolovaná filiformní stenóza distální části choledochu s prestenotickou dilatací intra i extrahepatálních žlučových cest. Na základě dosavadních vyšetření nelze diagnózu PSC zcela vyloučit. K jejímu definitivnímu stanovení přispěje plánované vyšetření ERCP a sledování dalšího vývoje onemocnění.

Závěr

Výskyt obstrukčního typu žloutenky je u dětí vzácný. Příčinou mohou být vrozené anomálie žlučových cest, žlučové konkrementy, pooperační stenózy, obstrukce při zevním útlaku nebo PSC.

PSC je vzácné, ale závažné onemocnění postihující intra- a extrahepatální žlučové cesty, které postupně vede k rozvoji cirhózy. U dětí se vyskytuje ojediněle, ale prevalence je pravděpodobně podhodnocena pro jiné klinické známky než u dospělé populace (4, 5). Etiologie PSC není přesně známa, předpokládá se autoimunitní původ. U 60 % dětských pacientů je typicky spojena s nespecifickými střevními záněty (6). Asi ve 25 % se vyskytuje současně s autoimunitní hepatitidou (7). Na zánětlivé reakci jater a žlučových cest se může také podílet chronická nebo rekurentní bakteriální infekce v portálním oběhu. Jaterní postižení může být dále důsledkem cholestázy s akumulací toxických žlučových kyselin, které jsou produkovány střevními bakteriemi nebo při chronických virových infekcích. V poslední řadě se na rozvoji PSC může podílet i postižení žlučových cest na podkladě ischemie. Diagnostika PSC u dětí není snadná a většinou vyžaduje delší sledování pacienta a opakovaná vyšetření. Onemocnění má závažnou prognózu, pro progresi do cirhózy je u většiny pacientů indikována transplantace jater. I přes jeho vzácnost je třeba na toto onemocnění jater a žlučových cest u dětí myslet.

Literatura

1. Michaels A, Levy C. Endoscopic and surgical management of primary sclerosing cholangitis. *Medscape J Med.* 2008; 10(10): 242.
2. el-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18(3): 195–202.
3. Chavhan GB, Roberts E, Moineddin R, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: utility of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(8): 868–873.
4. Smolka V, Kolek A, Procházka V, a kol. Primární sklerózující cholangitida u dětí a mladistvých. *Čes.-slov. Pediat.* 2000; 55: 552–557.
5. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hematology* 1995; 22(5): 1415–1422.
6. Miloh T, Arnon R, Shneider B, et al. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(2): 239–245.
7. Maggiore G, Riva S, Sciveres M. Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2009; 55(1): 53–70.

MUDr. Jiří Houda

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
jiri.houda@fnol.cz

