

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



ABNORMÁLNÍ JATERNÍ TESTY

Autor:

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Česká hepatologická společnost ČLS JEP

SUPPLEMENTUM 2023



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

ABNORMÁLNÍ JATERNÍ TESTY

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023

Autoř:

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Česká hepatologická společnost ČLS JEP

Garant SVL ČLS JEP

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Lenka Bilková
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Česká hepatologická společnost ČLS JEP

OBSAH

1. Úvod	3
2. Jaterní testy	3
3. Charakteristika jaterních testů	4
4. Schématický přístup k abnormalitám jaterních testů	5
5. Hepatocelulární léze	6
6. Cholestatická jaterní léze	8
7. Screening jaterních onemocnění	10

1. ÚVOD

Toto suplementum je aktualizací textu z roku 2018, který doplnil doporučené postupy v gastroenterologii pro všeobecné praktické lékaře o problematiku přístupu k pacientům s neobjasněnými abnormalitami v jaterních krevních testech.

Játra bývají tradičně označována za centrum veškerého metabolismu. Mají klíčovou roli v metabolismu karbohydrátů, bílkovin i tuků. Jsou místem detoxifikace xenobiotik, spolu se slezinou se podílejí na degradaci hemu. Syntetická funkce spočívá v produkci bílkovin, koagulačních faktorů, tuků. Jaterní buňka vytváří žluč, žlučové pigmenty a také žluč secernuje do žlučových cest a do střeva. Játra se dále podílejí na udržení glukózového metabolismu, vytváření její zásoby ve formě glykogenu, v případě nutnosti glykogen degradují. Syntetizují i glukózu *de novo*.

Patologické zvýšení jednotlivých parametrů ze souboru tzv. jaterních testů patří mezi nejčastější problémy, se kterými se setkávají lékaři mnoha oborů. Praktičtí lékaři jsou velmi často v praxi konfrontováni s laboratorními nálezy, které mohou svědčit o poruše funkce jater. Ne vždy však abnormální hodnoty musí znamenat skutečné jaterní onemocnění, ať už akutní či chronické. V úvodu je podán základní přehled o fyziologii a patofyziologii jednotlivých parametrů a vlivů, které mohou jejich sérové koncentrace měnit. V další části je pozornost věnována parametrům hepatocelulárního a cholestatického jaterního poškození s přehledem základních příčin jejich patologického zvýšení. Formou komentovaného schématu je diskutován také základní diagnostický postup v případech patologických jaterních testů.

2. JATERNÍ TESTY

Biochemické vyšetření, kam můžeme vyšetření souboru „jaterních testů“ zařadit, zaujímá v hepatologii zcela výjimečné postavení, protože nám poskytují základní velice cenné informace o patologických procesech v játrech probíhajících. V průběhu mnoha let se vytvořil postupně soubor několika biochemických vyšetření, která jsou označována termínem „jaterní testy“ nebo někdy podle anglického vzoru *Liver Function Tests* (LFT) jako „funkční jaterní testy“. Oba termíny jsou značně nepřesné, ale historicky vžitá a nadále běžně užívaná. Při hodnocení těchto laboratorních vyšetření je třeba mít vždy na paměti některé skutečnosti:

- Prakticky všechna vyšetření jsou pro játra **nespecifická** a jejich patologické hodnoty se mohou vyskytovat i u jiných onemocnění.
- Normální hodnoty „jaterních testů“ nevylučují jaterní onemocnění, naopak vysoké hodnoty neznamenaají automaticky jaterní insuficienci či jaterní selhání.

Hepatologická biochemická vyšetření můžeme dělit z několika pohledů. Základem je dělení na testy *statické* a testy *dynamické*. Statické testy poskytují informaci o aktuální metabolické situaci jater, dynamické testy hodnotí spíše funkční schopnost jater a jejich funkční rezervu. Podle výpovědní hodnoty jednotlivých vyšetření můžeme testy dělit na testy odrážející

a) hepatocelulární poškození

Do této skupiny patří dobře známé aminotransferázy (alaninaminotransferáza – ALT a aspartátaminotrasferáza – AST), které reflektují poškození hepatocytů. Jako ukazatel poškození biliárního epitelu je chápán jaterní izoenzym alkalické fosfatázy (ALP). testy eliminační schopnosti jater – bilirubin, žlučové kyseliny

b) bioeliminační schopnost jater

Jde o schopnost (kapacitu) jater eliminovat xenobiotika. K měření lze použít některé chemické látky (aminopyrin, bromsulftalein). Jedná se většinou o metodicky velice obtížné testy, jejichž výsledek je ovlivněn mnoha parametry, které nemusí souviset s jaterním onemocněním. Tyto testy mají minimální praktický význam, věnovat se jim proto nebudeme.

c) syntetickou činnost jater

Jedná se o většinou o parametry spojené s proteosyntézou. Typickými představiteli jsou albumin a prealbumin, sérové koncentrace koagulačních faktorů. U koagulačních faktorů většinou neměříme pro hepatologické účely přímo sérovou koncentraci, ale používáme mnohem jednodušší měření protrombinového času, který odráží funkci zevního koagulačního systému, jehož součástí jsou koagulační faktory syntetizované právě v jaterní buňce. Hepatologie je v současné době komplexní obor, který si přirozeně nevystačí pouze s vyšetřeními, která byla do této chvíle zmíněna. Klíčovou roli v diagnostice hrají i metody dalších oborů, například metody genetické, sérologické, molekulárně genetické, imunologické apod. Význam histologického vyšetření naopak v posledních letech postupně klesá.

3. CHARAKTERISTIKA JATERNÍCH TESTŮ

Ke správné interpretaci biochemických abnormalit je třeba u základních parametrů znát jejich fyziologickou funkci a vlivy, u kterých dochází k patologickým odchylkám konkrétního parametru (Tabulka 1). Většinou se jedná o vychýlení nad horní hranici normy, klinický význam poklesu pod dolní hranici mají parametry odrážející syntetickou funkci jater. Pro hodnocení je třeba brát v úvahu, že sérové aktivity některých testů kolísají fyziologicky (během dne), existují rozdíly mezi pohlavími a jsou i rozdíly podle věku vyšetřované osoby.

Tabulka č. 1
Základní charakteristiky biochemických vyšetření spadajících pod označení „jaterní testy“.

Typ poškození	Test	Fyziologický význam	Přirozený výskyt
Hepatocelulární poškození	Aspartát aminotransferáza	Klíčové enzymy metabolismu aminokyselin, umožňují vstup do Krebsova cyklu	Játra, kosterní svalstvo, srdce, ledviny, CNS
	Alanin aminotransferáza		Játra v nejvyšší koncentraci
Cholestatické poškození	Alkalická fosfatáza	Enzym transportující metabolity přes buněčné membrány. Prokazatelná v buňkách biliárního epitelu. Proto biliární stáza = uvolnění enzymu.	Játra, kosti > tenké střevo, placenta, ledviny
	γ-glutamyl transferáza	Umožňuje transfer γ-glutamylvé skupiny mezi aminokyselinami. Důležitá pro syntézu a degradaci glutathionu.	Hepatocyty, biliární epitel, ledvinné tubuly
	Bilirubin	Katabolit hemoglobinu podléhající v hepatocytech konjugaci	Sérum, játra. Koncentrace celkového, konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu umožňují rozlišit jednotlivé typy ikteru.
Funkce jater	Albumin	Nejdůležitější protein plazmy	Játra, plazma
	Protrombinový čas	Odráží funkčnost zevního koagulačního systému, zahrnujícího faktory I, II, V, VII a X	Játra, (syntéza hodnocených faktorů koagulace je závislá na vitamínu K)

Alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST)

Jedná se enzymy, jejichž zvýšené sérové aktivity indikují poškození hepatocytů. Jejich fyziologickou funkcí je přenos alfa-aminoskupiny z alaninu a aspartátu na alfa-ketoskupinu kyseliny ketoglutarové. Tento proces se uplatňuje především v glukoneogenezi.

ALT je prakticky výlučně enzymem cytosolu jaterní buňky, AST se vyskytuje v řadě dalších tkání, především v kosterním svalu a v myokardu. Existuje jako mitochondriální a cytosolový izoenzym.

Alkalická fosfatáza (ALP)

Fyziologická funkce ALP spočívá v hydrolyze fosfátových esterů za alkalického pH. Má větší množství izoenzymů. Aktivita ALP je prokazatelná v játrech, kostech, střevu, leukocytech a mnoha dalších tkáních. U zdravých osob je sérová aktivita ALP dána aktivitou především jaterní a kostní komponenty.

Gama-glutamyl transferáza (GGT)

Gama-glutamyl transferáza (GGT) katalyzuje přenos gama-glutamylových skupin peptidů na jiné aminokyseliny. Je přítomna v mnoha tkáních, kromě jater také v ledvinách, pankreatu, srdci, mozku. V játrech lze tuto aktivitu prokázat v hepatocytech, ale především v buňkách výstelky žlučových cest. Při onemocnění hepatobiliárního systému elevace sérové aktivity GGT koreluje s aktivitou ALP, GGT je cca 4x vyšší proti ALP. Enzym je indukovatelný řadou toxických látek, především alkoholem, fenobarbitalem, heparinem nebo karbamazepinem. Zvýšenou aktivitu mohou mít i kuřáci.

Markery syntetických jaterních funkcí

Albumin

Dynamické sledování změny koncentrace albuminu umožňuje hrubý odhad funkce jaterního parenchymu. Denní syntéza albuminu v játrech je cca 12–15 g, poločas albuminu je cca 21 dnů. Sérová koncentrace albuminu představuje asi 50–60 % celkové sérové bílkoviny. Albumin je hlavním nositelem onkotického tlaku krevní plazmy, další funkce je transport endogenních sloučenin (např. bilirubinu, viz dále) nebo xenobiotik (např. léků). Pro takto dlouhý poločas se albumin nehodí k posouzení funkce u akutních jaterních onemocnění, v těchto případech je výhodnější prealbumin, který má poločas cca 3–5 dnů.

Koagulační faktory

Z koagulačních faktorů jsou v játrech syntetizovány faktory I, II, V, VII, IX, a X. K poklesu koncentrací jednotlivých faktorů dochází až při významné poruše jaterní syntetické funkce, protože většina faktorů je za normálních okolností v séru v nadbytku. Za specifickou poruchu ukazující na pokles proteosyntetické funkce jater je považována zejména nižší koncentrace faktoru V. V běžné praxi se nehodnotí koncentrace jednotlivých faktorů, ale používá se stanovení protrombinového času – Quickův test v sekundách nebo modernější (a standardizované) stanovení tzv. *International Normalized Ratio* (INR), s normálními hodnotami kolem 1.

Quickův test i INR odrážejí aktivitu zevní cesty koagulační kaskády. Kromě výše zmíněných koagulačních faktorů jsou v játrech tvořeny i další proteiny s významem pro koagulaci, např. protein C, protein S a antitrombin. U pacientů s jaterní cirhózou nejsou testy typu Quickova testu a INR příliš spolehlivým ukazatelem skutečné koagulační schopnosti. Je to především z důvodu toho, že u cirhotiků je ustavena zcela nová „koagulační rovnováha“ a testování izolovaných částí koagulačního systému, a především hodnocení výsledků podle obvyklých norem (postavených na koagulaci u pacientů bez jaterní cirhózy) neodpovídá zcela skutečnosti.

V poslední době se proto při posuzování koagulační schopnosti u cirhotiků dává jednoznačně přednost tzv. globálním koagulačním testům, zejména trombin generačnímu testu a trombelastografii/rotační trombelastometrii (TEG/ROTEM). Výsledky těchto testů jsou ovlivněny všemi koagulačními složkami plné krve, nikoliv pouze jejich částí. Poskytují proto přesnější obraz o skutečné situaci. Zásadní nevýhodou globálních testů je absence jejich standardizace a datové validace. Jinak řečeno, v tuto chvíli nejsou stanoveny žádné hodnoty nebo hranice, které by implikovaly bezpečnost či naopak rizika provádění invazivních výkonů s rizikem krvácení či naopak trombózy.

Přes zmíněné nevýhody, respektive nepřesnosti, je vyšetření protrombinového času (Quickův test, INR) stále testem nejnáze dostupným, a proto se pro posuzování koagulační schopnosti u pacientů s jaterní cirhózou používá nejčastěji. Při hodnocení výsledku je však třeba mít na paměti výše uvedená omezení.

Bilirubin

Bilirubin je degradační produkt hemu mající poměrně složitý metabolismus. Denně se tvoří přibližně 250–350 mg bilirubinu. Všeobecně je známo, že sérový bilirubin se dělí podle průběhu Van den Bergovy reakce na bilirubin **přímý** – konjugovaný (UDP-glukuronosyl transferázou v hepatocytu), který je ve vodě rozpustný, a na **nepřímý** – nekonjugovaný, ve vodě nerozpustný. Sérová koncentrace bilirubinu odráží funkční schopnost jater bilirubin konjugovat, má i určitý význam prognostický.

4. SCHÉMATICKÝ PŘÍSTUP K ABNORMALITÁM JATERNÍCH TESTŮ

Diferenciální diagnóza patologických jaterních testů je vícestupňový proces. Samozřejmým základem je pečlivá anamnéza, tak, jak je tomu napříč medicínou. Bylo zmíněno, že jaterní testy jsou testy velmi nespecifické, i když poměrně sensitivní. S velkou pravděpodobností tedy jejich patologické sérové aktivity ukazují na jaterní onemocnění, ale pouze v menšině případů lze učinit diagnózu přímo na základě znalosti patologických hodnot biochemického vyšetření. Téměř vždy je třeba znát anamnézu a další okolnosti každého jednotlivého případu a přikročit k některým speciálním vyšetřením sérologickým, genetickým, imunologickým apod.

Pokud se budeme věnovat pouze samostatně problematice patologických jaterních testů, většinou přikročíme k systému, který bývá v anglosaské literatuře označován jako *where, when and how*, čili budeme hledat odpovědi na 3 základní otázky: KDE, KDY a JAK? Přirozeně jde o přístup zjednodušený, schématický, jehož účelem je poskytnout přijatelně jednoduchý návod, jak postupovat v individuálním případě. Zcela striktně oddělit odpovědi na tyto 3 otázky ani není možné.

KDE?

Příčiny elevace jaterních testů mají významnou geografickou rozdílnost. Na Dálném východě je přibližně 60 % akutních elevací aminotransferáz spojeno s orofekálně přenosnými virovými hepatitidami (především A, méně E). V Evropě je tomu přirozeně jinak, například ve studii provedené na populaci jižního Walesu bylo kolem 60 % elevací AST způsobeno jaterní ischemií (hypoxická, ischemická hepatitida) nebo toxickým jaterním poškozením. Liší se přirozeně i výskyt autoimunitních onemocnění nebo geneticky podmíněných metabolických jaterních

chorob. Například homozygocie genu HFE pro hereditární hemochromatózu (C282Y) se vyskytuje s frekvencí 5/1000 osob v severní Evropě, ale pouze 0,001/1000 u afrických černochů.

Znalost těchto lokálních rozdílů je důležitá k tomu, aby se při základním vyšetření uvažovalo o nejčastějších příčinách a teprve v dalších krocích se přistoupilo k vyloučení vzácnějších jednotek. Lze tak předejít zbytečnému a drahému vyšetřování.

KDY?

Velký význam je třeba přikládat zjištění časových okolností, podstatný je věk pacienta, komorbidity a jejich funkční stav (např. srdeční selhávání při ICHS, interkurentní virové infekce), časový vztah elevace jaterních testů a podávání různých léků, alkoholu apod. Typickým příkladem je v tomto ohledu Wilsonova choroba. Manifestace Wilsonovy choroby po 35. roku věku je extrémní vzácností. Pokud je elevace testů v časové souvislosti s oběhovou nestabilitou, je zase pravděpodobnou příčinou hypoxická hepatitida. V tomto případě dokonce může elevace sérové aktivity jaterních testů předcházet klinické manifestaci srdečního selhání. Velmi důležitou příčinou patologických testů je užití léků, tehdy hovoříme o polékové jaterní poškození (*Drug Induced Liver Injury, DILI*). Prakticky každý lék může vyvolat jaterní poškození. Mezi léky typicky vyvolávající obraz akutní toxické polékové jaterní léze patří např. antibiotika s obsahem kyseliny klavulanové. V tomto konkrétním případě se jedná většinou o obraz hepatocelulární léze (vzestup ALT/AST), ale stejně tak mohou léky vyvolat i cholestázu (propafenon, estrogeny, anabolika), viz dále. Velmi často je třeba po lékové toxicitě pátrat cíleně v anamnéze, protože řada pacientů nepovažuje běžně dostupné a volně prodejné preparáty za nebezpečné. Zejména je třeba mít na zřeteli preparáty s obsahem paracetamolu. Paracetamol ve vysoké dávce nebo v kombinaci s alkoholem může vést až k obrazu akutního jaterního selhání. V našem regionu se jedná o poměrně vzácnou příčinu akutního jaterního selhání, nicméně ve Velké Británii nebo USA jde o častou indikaci k jaterní transplantaci. Z toxických poškození jater je třeba dále jmenovat alkoholickou hepatitidu, což je nosologická jednotka s velmi širokým spektrem klinického obrazu, které se může rozvinout po alkoholovém excesu (anamnéza!) v jakémkoliv stádiu alkoholické jaterní nemoci (viz také dále). Ze vzácnějších toxických postižení, které však vzhledem k obrazu akutního selhání jater (tj. selhání jaterních funkcí, nikoliv „pouze“ zvýšení sérových koncentrací jaterních testů) může mít fatální průběh, je třeba jmenovat otravu muchomůrkami, především muchomůrkou zelenou (*Amanita phalloides*).

JAK?

Jak, tedy jakým způsobem a jak významně jsou jednotlivé parametry odchýleny od normy, je skutečnost, která většinou padne do očí lékaře jako první. Při hodnocení abnormalit je většinou třeba zhodnotit několik rysů:

1. zda elevace má ráz hepatocelulární (elevace ALT + AST) či cholestatické jaterní léze (ALP + GMT)
2. u hepatocelulární léze je třeba zhodnotit i samotnou elevaci vzhledem k horní hranici normy (mírná < 5x; střední 5–10x; významná >10x)
3. časový průběh (vzestup či pokles v čase)
4. charakter elevace (fluktuující vs. progredující nebo regredující)

Většinou lze elevaci jaterních testů zhodnotit jako dominantně hepatocelulární lézi nebo dominantně cholestatickou lézi. Přirozeně existují i kombinované jaterní léze, tyto ale pro tuto chvíli ponecháme stranou.

5. HEPATOCELULÁRNÍ LÉZE

Biochemický obraz hepatocelulární léze je charakterizován elevací sérové aktivity ALT i AST. V naprosté většině případů bývá ALT > AST. Výjimku představují toxické jaterní léze (především alkoholová) a hypoxická (ischemická) hepatitida. V obou případech dochází k výraznějšímu zvýšení sérové aktivity AST, protože u alkoholové i ischemické jaterní léze je poškozena především centrilobulární zóna jaterního lalůčku (zóna 3), kde jsou vyšší koncentrace cytosolové i mitochondriální AST. U alkoholové léze tomuto typickému zvýšení přispívá i skutečnost, že obě aminotransferázy pro svou aktivitu fyziologicky potřebují vitamin B6 jako kofaktor. Deficit vitamínu B6 snižuje aktivitu ALT významněji než AST. U alkoholiků mající vitamin B6 deficienci tedy i tento moment přispívá k nižší aktivitě ALT.

Střední a vysoká elevace jaterních aminotransferáz

Pacienti s elevací aminotransferáz >10x horní limit normálního rozmezí (upper limit of normal, ULN) mívají typicky akutní jaterní postižení, zejména pokud v minulosti měli tyto hodnoty opakovaně normální. V rozmezí 5–10xULN je třeba vždy uvažovat i o chronickém jaterním onemocnění. Velmi vysoké elevace (>75xULN) ukazují na toxické nebo ischemické postižení ve více jak 90 % těchto případů. V těchto případech peak AST předchází peaku ALT. U hypoxické hepatitidy mají aminotransferázy trend velmi rychle klesat. Bilirubinémie nebývá příliš vysoká, naopak vysokých hodnot dosahuje aktivita LDH. Rychlý pokles aktivity aminotransferáz nemá prakticky žádný prognostický význam, protože jaterní regenerace při zlepšení oběhové situace má v tomto ohledu stejný ráz jako rozvoj akutní hepatodystrofie – nekrózy jater, která se rovněž může v důsledku ischemie vyvinout. V tomto

druhém případě bývá varováním pokles, resp. prodloužení koagulačních časů, vzestup bilirubinémie, pokles sérové koncentrace prealbuminu. V případech hepatodystrofie se tedy téměř vždy rozvíjí jaterní insuficience až selhání.

V případě akutních virových hepatitid peak aminotrasferáz většinou předchází peak hyperbilirubinémie. Při jakémkoliv podezření na akutní (nebo i chronickou) virovou hepatitidu je třeba provést co nejrychleji specifická sérologická nebo molekulárně genetická vyšetření.

Hepatocelulární léze se středně vysokou elevací ALT a AST může být vyvolána i mnoha léky. Typickým příkladem je paracetamol (acetaminofen). Ve Velké Británii představuje paracetamol příčinu 54 % všech akutních jaterních selhání, ve Spojených státech je to 16 %. V tomto případě je podobně jako u jiných intoxikací klíčová anamnéza, event. stopy po požití dané látky – např. lékové obaly a samozřejmě specifické toxikologické vyšetření. Osoba s těžkou intoxikací paracetamolem má být hospitalizována ve specializovaném centru, protože není možno vyloučit nutnost indikace k urgentní transplantaci jater.

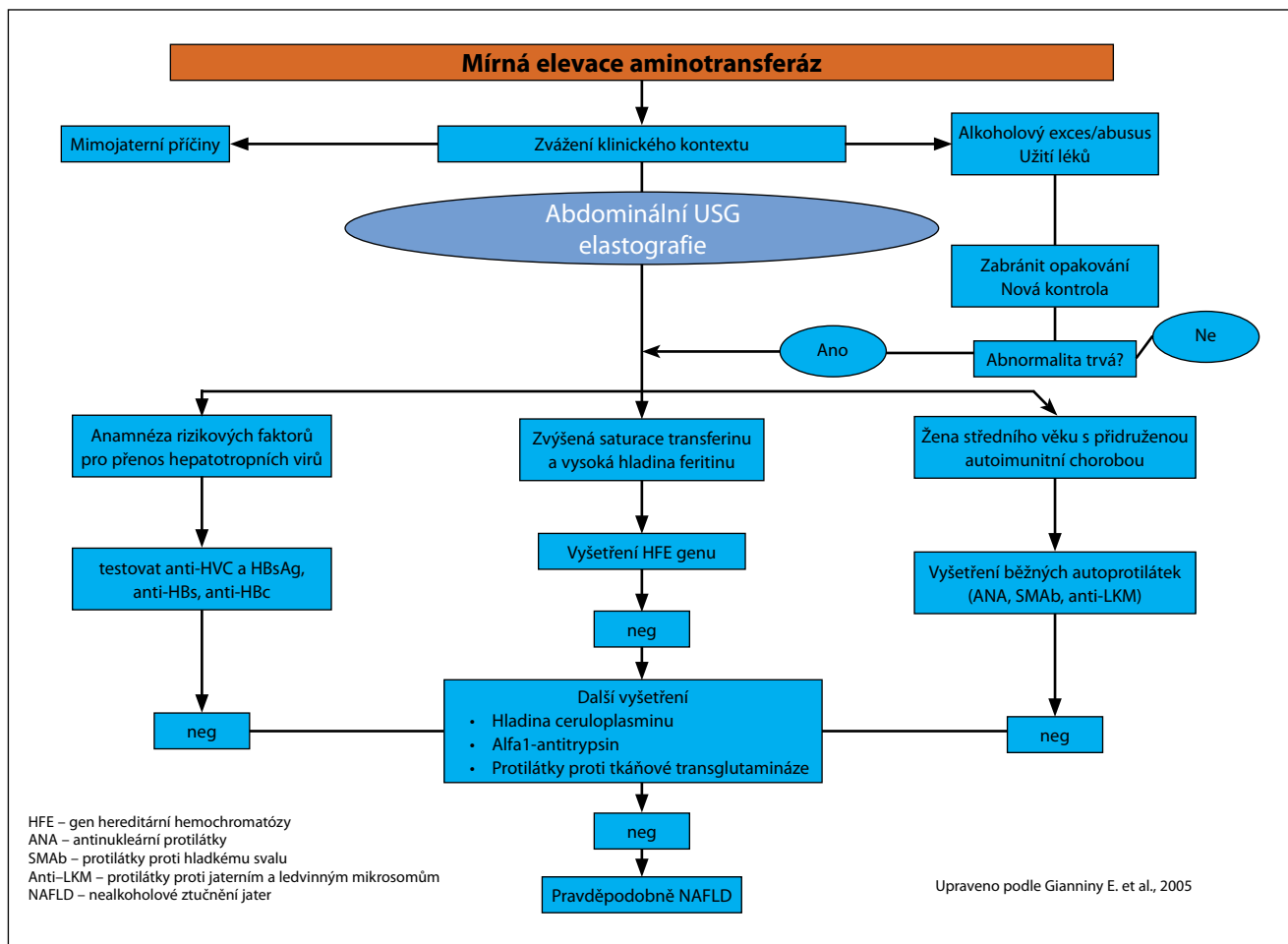
Další samostatnou jednotkou je alkoholická hepatitida. Jedná se vlastně o akutní toxickou jaterní lézi vyvolanou alkoholovým excesem u pacienta s (chronickou) alkoholickou jaterní chorobou. Můžeme se setkat ale i s obrazem alkoholické hepatitidy u osoby bez známek chronického abusu alkoholu.

Pokud jsou vyloučeny výše jmenované časté příčiny akutní hepatocelulární léze, můžeme začít zvažovat příčiny méně časté – autoimunitní, vrozené.

Mírná elevace jaterních aminotrasferáz

Jedná se o typickou situaci z každodenní praxe. V tomto případě je skutečně nezbytné hodnotit elevaci v celém kontextu *kde a kdy*. V prvé řadě je třeba vyloučit mimojaterní příčiny, zejména při dominantní nebo izolované elevaci AST. Tehdy je třeba pomýšlet především na svalový původ – posilování u mladých mužů, poziční trauma s rhabdomyolýzou u starších apod. Pokud tuto příčinu vyloučíme, elevace je dlouhodobá, opakovaná, je třeba pomýšlet na některé chronické jaterní onemocnění. Základní indikované testy a diferenciální diagnózu ukazuje Obrázek 1.

Obrázek 1. Diferenciálně diagnostický algoritmus vyšetření patologických sérových aktivit jaterních transamináz



V běžné praxi nejčastější příčinou mírné elevace ALT/AST je nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD). Podle meta-analýzy z roku 2016 je globální prevalence NAFLD kolem 25 %. V rámci NAFLD lze histologicky (tj. jaterní biopsií) odlišit dvě formy onemocnění:

a) prostou steatózu

Tato forma onemocnění podle současného pohledu na věc v čase prakticky neprogreduje, nevede k jaterní fibróze či cirhóze. Část nemocných má zcela normální ALT i AST.

b) Nealkoholovou steatohepatitidu (NASH)

Tato forma je naopak progresivní, v důsledku zánětlivých změn dochází k progresivní fibrogenezi a dochází tedy k rozvoji jaterní cirhózy se všemi jejími možnými konsekvencemi včetně rozvoje hepatocelulárního karcinomu. Tito nemocní mají téměř vždy vyšší aktivitu aminotransferáz (ALT > AST)

NAFLD je ve velké většině případů asociována s metabolickým syndromem. Ve vysokém riziku progresu fibrózy a rozvoje jaterní cirhózy jsou osoby, u nichž je onemocnění diagnostikováno před 40. rokem věku. Ačkoliv jsou termíny steatóza a steatohepatitida používána zcela promiskue, z výše uvedeného vyplývá, že to není správné. Důsledkem je stanovení špatného léčebného postupu, podhodnocení rizik z onemocnění vyplývajících a stanovení špatného schématu dispenzární péče. Je potřeba zdůraznit, že NAFLD je onemocnění reverzibilní, nicméně reverzibilita je podmíněna striktním a dlouhodobým uplatňováním změny životního stylu. Základním principem musí být snaha o trvalou redukci tělesné hmotnosti.

6. CHOLESTATICÁ JATERNÍ LÉZE

Jedná se o méně častou variantu biochemické obrazu jaterního onemocnění. ALP je enzymem poměrně specifickým, ukazuje tedy velmi spolehlivě na onemocnění hepatobiliárního systému. ALP je fyziologicky zvýšena u gravidních žen a u adolescentů. Časový průběh elevace a hodnota zvýšení proti normě nemá zdaleka takový význam jako je tomu u aminotransferáz. Samozřejmým prvním krokem v diferenciaci diagnózy by mělo být vyloučení extrahepatální cholestázy – v běžné praxi tedy vyloučení biliární obstrukce. Na tomto poli se uplatňuje v současnosti celá paleta zobrazovacích technik – sonografie, endoskopická sonografie, magnetická rezonance (MRCP), CT. Terapii potom umožňuje klasická ERCP nebo transhepatální cholangiografie a odvozené výkony. Svě místo má přirozeně i chirurgické řešení.

Při vyloučení extrahepatální cholestázy je nutno uvažovat o možných příčinách intrahapatální cholestázy. Častou příčinou jsou opět léky, typicky zmíněná antiarytmika, dále ACE inhibitory, estrogeny apod. Významnou příčinou intrahepatální cholestázy jsou tzv. cholestatické jaterní nemoci, primární sklerotizující cholangitida (PSC) a primární biliární cholangitida (PBC). PSC je asociována s nespecifickými střevními záněty (IBD), především s ulcerózní kolitidou (cca 80 % všech PSC). Každá elevace ALP u osoby s IBD tudíž musí vést k podezření na PSC a indikována jsou vyšetření k jejímu vyloučení (především ERCP či MRCP). Na PBC je potřeba myslet především u žen středního věku stěžujících si na pruritus, v typickém případě je pozitivní nález antimitochondriálních protilátek. Kromě těchto dvou samostatných jednotek je třeba na poli autoimunitních jaterních nemocí počítat i s existencí autoimunitní hepatitidy s cholestatickými rysy a tzv. překryvných syndromů (AIH/PBC, PSC/PBC). Vzácně se vyskytují vrozené cholestatické syndromy, nicméně vyšetření takto vzácných syndromů je až na posledním místě v řadě a patří do specializovaných center.

Zvýšená sérová aktivita ALP bývá popisována dále u metastatického postižení jater (méně často u primárního jaterního karcinomu) nebo u procesů difúzně infiltrujících jaterní parenchym (lymfomy, sarkoidóza). U nejasné trvající elevace ALP je indikována necílená jaterní biopsie. Nejčastější příčiny vzestupu sérové aktivity ALP ukazuje Tabulka 2.

Gamaglutamyltransferáza (GGT) je enzym indukovatelný estrogeny a antiepileptiky. Proto při podávání této medikace nemusí jít nutně o známku jaterního poškození. Aktivita GGT bývá zvýšena u pacientů s CHOPN nebo s renální insuficiencí. Nejčastější příčinou je ale abusus alkoholu. V těchto případech může být elevace > 10x, zatímco ALP je normální nebo jen mírně zvýšená (GGT/ALP > 2,5). Většinou bývají přítomny i jiné známky alkoholové choroby jater či jeho abusu (makrocytóza apod.). GGT bývá ale rovněž zvýšena u pacientů s nealkoholovým ztuhčením jater (NAFLD, do 2-3x) nebo u chronické hepatitidy C.

Bilirubin

Hyperbilirubinémie je třeba rozdělit na nekonjugované a konjugované. Nejčastější příčiny ukazuje. Na tomto místě podrobněji okomentujeme Gilbertovu familiární nekonjugovanou hyperbilirubinémii. Nejedná se o nemoc, spíše o anomálii, kdy je v jaterní buňce z genetických důvodů snížena aktivita enzymu UGT-glukuronosyl transferázy, která fyziologicky provádí glukuronidaci bilirubinu, tj. z nekonjugovaného nepřímého a ve vodě nerozpustného bilirubinu je tvořen přímý a ve vodě rozpustný bilirubin, který je dále vylučován žlučí. Charakteristickým rysem této hyperbilirubinémie je především kolísání

Tabulka 2. Nejčastější příčiny vzestupu sérové aktivity ALP

Fyziologický vzestup	
	Děti, adolescentní (kostní izoenzym ALP) Třetí trimestr gravidity Požití tučného jídla (Krevní skupiny 0, B – intestinální izoenzym)
Patologický vzestup	
	Extrahepatální biliární obstrukce (všechny příčiny) HIV-asociované cholangiopatie Askarióza (rozvojové země) Sekundární sklerotizující cholangoitida Autoimunitní hepatobiliární onemocnění Cholestatická jaterní onemocnění Primární sklerotizující cholangoitida Primární biliární cholangoitida Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza Progresivní familiární cholestáza (typ 1 a 2) Léky Anabolické steroidy, estrogeny Léky potencionované klavulanátem, azathioprin, NSA, chlorpromazin, fenytoin, karbamazepin, erytromycin Jiné jaterní příčiny Otravy těžkými kovy Cholestáza u virových hepatitid, u autoimunitní hepatitidy Intrahepatální cholestáza těhotných Sepse Reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) Parenterální výživa Infiltrace jater (např. Non-Hodgkinovy lymfomy) Sarkoidóza, TBC, Horečka Q, schistosomiáza Amyloidóza Hepatocelulární karcinom, jaterní metastázy Paraneoplastický syndrom Mimojaterní příčiny Kostní onemocnění (kostní izoenzym) Diabetes mellitus Srdeční selhání Idiopatické střevní záněty

bilirubinémie v závislosti na fyzické námaze, stresu, stravovacím rytmu event. v souvislosti s podáním léků. Hodnoty bilirubinu většinou nepřekračují 70 $\mu\text{mol/l}$, přímý bilirubin je normální či pouze lehce zvýšený. Všechny ostatní parametry jsou zcela v mezích normy. Při této kombinaci nálezů není dle současných doporučených pravidel indikováno žádné další vyšetřování (test hladováním či dokonce jaterní biopsie). Diagnózu je možno stanovit pouze na základě klinického nálezu a typického laboratorního vyšetření. V netypickém případě lze provést genetické vyšetření. Osoby s touto anomálií není třeba nijak omezovat, je možno je považovat za zdravé. Pozitivní vliv nekonjugovaného bilirubinu se uplatňuje na poli ochrany proti produktům oxidačního stresu, klinicky je významným zjištěním, že tyto osoby mají menší riziko vývoje chorob, na jejichž patogenezi se oxidační stres uplatňuje, např. aterosklerózy.

Tabulka č. 3 Možné příčiny hyperbilirubinemií

Nekonjugované hyperbilirubinémie	
Typ, příčina	Klinické znaky a biochemické abnormality
Hemolýza	Snížené hladiny hemoglobinu a haptoglobinu
Familiární hyperbilirubinémie Gilbertova typu	Kolísavý ikterus
Reabsorpce hematomů	Zvýšená sérová hladina CK a LDH
Inefektivní erythropoeza	
Konjugované hyperbilirubinémie	
Typ, příčina	Klinické znaky a biochemické abnormality
Biliární obstrukce	Dilatace žlučových, klinické příznaky obstrukce, elevace transamináz předchází rozvoj cholestatického syndromu
Hepatitida (různé etiologie)	Mírné až vysoké zvýšení transamináz
Jaterní cirhóza	Hladiny transamináz normální nebo mírně zvýšené, fyzikální známky chronického jaterního onemocnění
Cholestatická jaterní onemocnění	Významné zvýšení sérové ALP s normální nebo lehce zvýšenou aktivitou transamináz, asociace s jinými autoimunitními onemocněními
Úplná parenterální výživa	Elevace ALP a GGT
Lékové poškození	Elevace ALP, anamnéza

7. SCREENING JATERNÍCH ONEMOCNĚNÍ

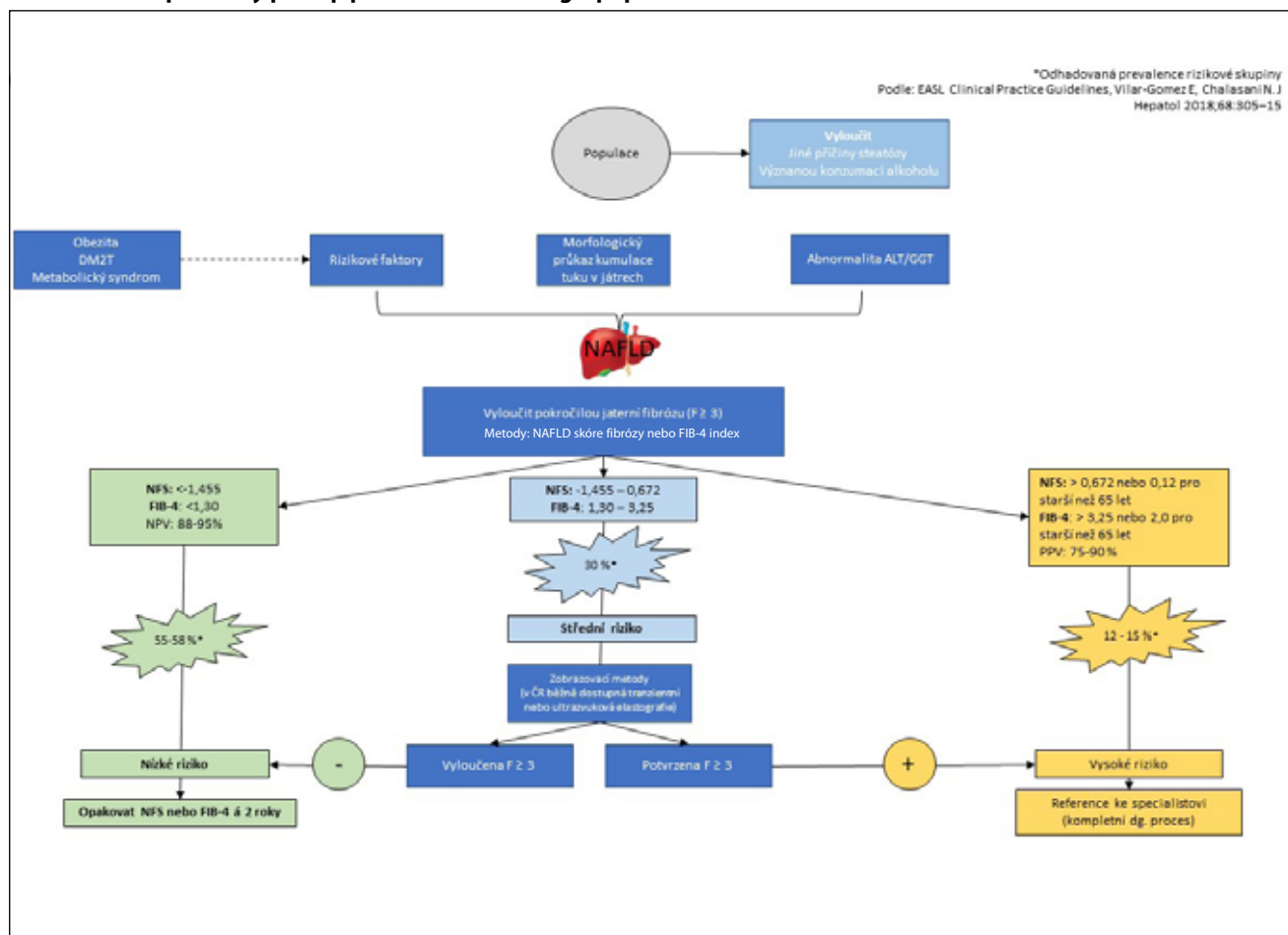
Z výše uvedeného vyplývá, že v běžné praxi nejčastější příčinou vzestupu sérové aktivity jaterních testů je NAFLD. Vzhledem ke zdravotním rizikům a všem důsledkům, které může mít pokročilá fibróza či jaterní cirhóza vzniklá na podkladě NAFLD/NASH, je onemocnění považováno za indikované k aktivnímu vyhledávání. Screening je na druhou stranu limitován kapacitou systému při obrovském množství osob, které by bylo třeba v populaci vyšetřit. Jednoduchý návod, jak ke screeningu přistoupit ukazuje Obrázek 2. Doporučená kalkulovaná skóre jaterní fibrózy lze jednoduše vypočítat s použitím internetových kalkulátorů či mobilních aplikací. Při použití těchto volně dostupných kalkulátorů je třeba dát pouze pozor na to, s jakými jednotkami pro jednotlivé parametry každý konkrétní kalkulátor pracuje. Např. pro sérové aktivity aminotrasferáz se v západním světě běžně používají jednotky na litr (U/l), kdežto v ČR mikrokataly na litr ($\mu\text{kat/l}$).

V současné době není pochyb o tom, že skrínig jaterních onemocnění by měl být prováděn. Důvodů pro toto tvrzení existuje několik:

- narůstá incidence jaterních onemocnění, především pak nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD)
- v důsledku nárůstu NAFLD, ale i alkoholové choroby jater a virových infekcí narůstá i ve vyspělých zemích prevalence jaterní cirhózy
- včasné odhalení primárního jaterního onemocnění a jeho včasné léčení může oddálit či v některých případech zcela zabránit rozvoji jaterní cirhózy se všemi jejími komplikacemi.

Je třeba mít na zřeteli i ekonomickou zátěž, jakou představuje péče o pokročilá jaterní onemocnění, včetně jaterní transplantace. Pro většinu jaterních onemocnění, respektive pro terapeutické postupy u nich používané, existují dnes analýzy nákladové efektivity. V dnešní době medicíny založené na důkazech (EBM) je příznivé hodnocení nákladové efektivity jednou ze základních podmínek toho, aby se určitý léčebný postup či metoda stala součástí léčebného postupu u konkrétní nosologické jednotky.

Jinou otázkou je problém toho, jaký test či testy jsou pro podobný skrínig vhodné. V tomto ohledu jsou literární data značně roztráštěná, což je dáno skutečností, že jde o problém, ve kterém hrají podstatnou roli lokální podmínky. Shoda ale panuje zhruba v tom, že výše probrané, především statické jaterní testy představují poměrně vhodnou metodu skrínigu. ALT představuje poměrně vysoce specifický test ukazující na hepatocelulární poškození. Aktivity jsou zvýšené u naprosté většiny (ale ne u všech) osob s akutním či chronickým jaterním onemocněním. Zvýšené hodnoty jsou asociovány s vyšším rizikem jaterní mortality a jsou také rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu mellitu 2. typu, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění (překryv s NAFLD).

Obrázek 2: Doporučený postup pro NAFLD screening v populaci


NFS = NAFLD skóre fibrózy (<https://mediately.co/cz/tools/NAFLD>)
FIB-4 = Fibrosis-4 index (<https://mediately.co/cz/tools/Fib-4>)

ZÁVĚR

Záchyt abnormalit „jaterních testů“ ve všeobecné praxi je běžný, a to i u asymptomatických pacientů. Nalezení příčiny takové abnormality může být někdy velkým problémem i pro velmi zkušeného klinika či specialistu. Základním předpokladem, aby mohl být takový problém vyřešen, je mít základní znalosti o fyziologii a patofyziologii jednotlivých biochemických parametrů. Ke správnému zhodnocení situace a určení příčiny elevace je potřeba vždy hodnotit pacienta jako celek, znát podrobně jeho anamnézu a objektivní nález. Při definitivním určení diagnózy pouze v menšině případů postačuje základní biochemické vyšetření, většinou je třeba znát výsledky řady speciálních vyšetření z oblasti infekční sérologie, molekulární genetiky, imunologie či histopatologie, případně konzultovat specialistu.

LITERATURA

Urbánek P, Brůha R. Hepatologie 4. vydání, 2022, Grada, ISBN: 978-80-271-1693-5

Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. Postgrad Med J 2008; 84: 177-181 [PMID: 18424573 DOI: 10.1136/pgmj.2007.066415]

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]

Zgheib H, Wakil C, Shayya S, Mailhac A, Al-Taki M, El Sayed M, Tamim H. Utility of liver function tests in acute cholecystitis. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2019; 23: 219-227 [PMID: 31501809 DOI: 10.14701/ahbps.2019. 23. 3.219]

Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tavme F, Wiegand J. ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence. J Gastroenterol, 2010; 48 (1): 46-55.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-48-4

ISBN 978-80-88280-48-4



© 2023, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP