

616.36-008.5-036.12-036.18-07

MOŽNOSTI NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTIKY BENIGNÍ HYPERBILIRUBINÉMIE U MLADÉ VOJENSKÉ POPULACE

Pplk. MUDr. Antonín PAVELKA, mjr. MUDr. Petr ONDRÁČEK
Interní oddělení vojenské nemocnice, Olomouc
(náčelník: pplk. MUDr. Antonín Pavelka)

Věnováno k 60. narozeninám plk. prof. MUDr. Vladimíra Pidrmana, DrSc.

Jedním z velmi častých onemocnění, se kterými se setkává vojenský lékař u mladé vojenské populace, je syndrom chronického benigního intermitentního ikteru, který popsali poprvé v roce 1901 Gilbert a Lareboullet. Laboratorně je tento syndrom charakterizován intermitentní nekonjugovanou hyperbilirubinemií, která se zhoršuje při tělesné námaze, abúzu alkoholu, stresu či interkurentním onemocněním.

Klinicky je toto onemocnění charakterizováno ikterem či subikterem kůže a sklér, které bývají provázány nespecifickými dyspeptickými obtížemi a únavovým syndromem. Zlepšení se objevuje po odpočinku nebo po podání fenobarbitalu.

Velmi důležité je diferenciatně diagnosticky vyloučit závažnější jaterní onemocnění, ve vojenské populaci pak akutní zánět jater jakéhokoli typu. Proto bývají tyto nemocní opakovaně vyšetřováni na interních ambulancích nebo na infekčních odděleních a často je u nich navozena iatrogenní fixace na jaterní onemocnění. Většinou je prováděno komplexní hepatologické vyšetření včetně jaterní biopsie.

V naší práci jsme se pokusili porovnat výsledky jaterních biopsií provedených u syndromu benigní hyperbilirubinémie s neinvazivními vyšetřovacími metodami – testy hladověním, fenobarbitalovým testem a nikotinovým testem – a určit, zda by bylo možné stanovit správnou diagnózu jen na základě provedení těchto vyšetření, bez zátěže pacienta prováděnou slepou jaterní biopsií.

Soubor a metodika

Do naší sestavy jsme zařadili 20 nemocných, vojáků základní služby, průměrného věku 21 let, kteří byli hospitalizováni na interním oddělení VN od listopadu 1989 do května 1990 pro laboratorně zjištěnou nepřímou hyperbilirubinémii. Vyloučili jsme nemocné se zvýšenými hodnotami transamináz nebo pozitivitou jiných laboratorních výsledků. Diagnózy, pro které byli tyto nemocní přijati na naše oddělení, jsou uvedeny v tab. 1.

Nejčastější subjektivní obtíže, které pacienti při příchodu na oddělení uváděli, jsou shrnuty v tab. 2.

Nejčastěji to byly tupé bolesti v pravém podžebří, nauzea, ale na druhé straně byl značný počet nemocných zcela bez obtíží a k lékaři jej přivedl subikterus sklér. Infekční žloutenku v OA měli 2 nemocní (tj. 10 %).

Tabulka 1

Diagnózy před přijetím

Diagnóza	Počet případů	%
Hyperbilirubinémie	8	40
Chronická hepatopatie	2	10
Chron. dyspeptický syndrom	4	20
Chron. zánět slinivky břišní	2	10
Jiné	4	20

Tabulka 2

Subjektivní obtíže nemocných

Charakter obtíží	Počet nemocných
Bolest v pravém podžebří	12
Zvýšená únava	6
Nauzea, vomitus	12
Meteorismus	3
Průjmy	5
Bez subjektivních obtíží	7
Infekční hepatitida v OA	2

Tabulka 3

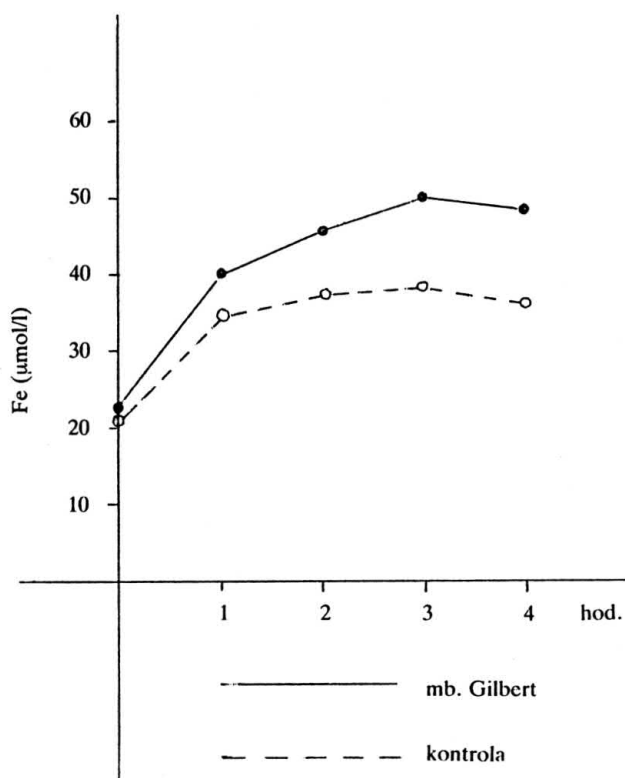
Biochemické nálezy

	Bili-rubin	ALT	AST	TZR	GMT	Cholesterol	TG
průměr	41,08	0,36	0,30	1,36	0,25	4,57	0,95
±sigma	25,2	0,20	0,21	0,90	0,18	0,75	0,35

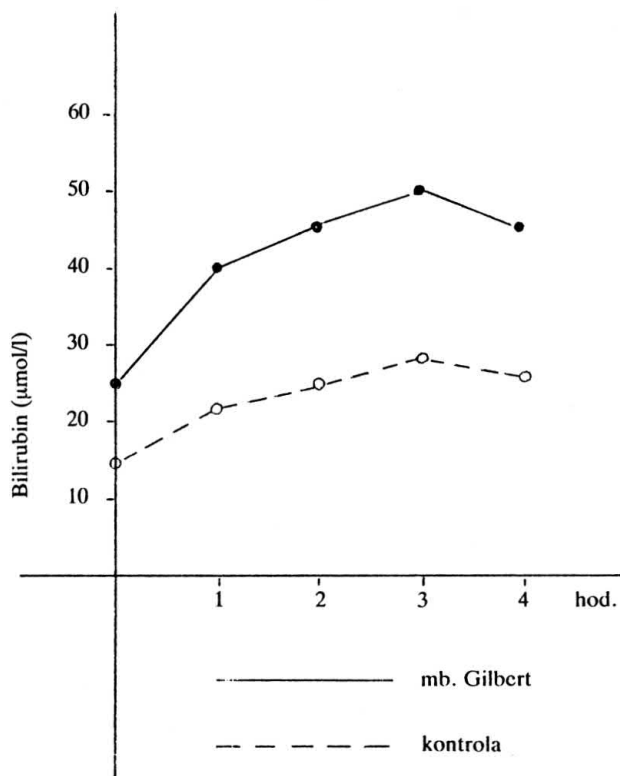
Biochemické laboratorní nálezy u nemocných našeho souboru jsou shrnuty v tab. 3.

U většiny nemocných bylo provedeno vyšetření jater, žlučníku, žlučových cest a slinivky břišní ultrazvukem – vždy s normálním nálezem. Testy hladověním, fenobarbitalový a nikotinový jsme provedli rovněž u všech nemocných. Navíc test s kyselinou nikotinovou – jako kontrolu – jsme provedli u 10 nemocných se zcela negativní hepatologickou anamnézou a biochemickými nálezy.

Test hladověním byl proveden vyšetřením bilirubinu po třídní kalorické restrikci 1670 kJ za 24 hodin. U všech nemocných došlo ke zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu o 10 až 100 % výchozí hodnoty.



Graf 1 Test s kyselinou nikotinovou



Graf 2 Test s kyselinou nikotinovou

Test fenobarbitalový většinou navazoval na předchozí test. Nemocným jsme podali fenobarbital v dávce 200 mg/24 hodin. Došlo k poklesu sérové koncentrace bilirubinu o 30–70 % výchozí hodnoty.

Test s kyselinou nikotinovou jsme prováděli tím způsobem, že ráno nalačno jsme aplikovali 2 ml neopevítanu i.v. (což je 60 mg kys. nikotinové) během 30 s. Pacienti po aplikaci 10–20 minut leželi na lůžku. Vzorky venózní krve jsme odebírali v hodinových intervalech – celkem 5krát. Sérové koncentrace bilirubinu a železa byly stanovovány běžnými laboratorními metodami. Vzestup sérové koncentrace bilirubinu a železa je znázorněn na grafech 1 a 2. Vzestup železa v séru nás informoval o rozsahu hemolýzy po podání kyseliny nikotinové, vzestup bilirubinu byl maximálně vyjádřen ve 3. až 4. hodině po podání testovací látky. U kontrolní skupiny byl vzestup bilirubinu podstatně méně výrazný a objevil se dříve. Vedlejším účinkem podání kyseliny nikotinové bylo jen zarudnutí kůže obličeje a horní části trupu a pocit horka. Nemocní snášeli aplikaci látky velmi dobře.

U všech nemocných jsme provedli necílenou jaterní biopsii Menghiniho jehlou z interkostálního přístupu po předchozí lokální anestézii místa vpichu 1% mesokainem. Získaný materiál byl fixovaný ve formalínu a odeslán k histologickému rozboru na kliniku patologické anatomie FN Olomouc. Biopsie proběhly ve všech případech bez komplikací. Ani v jednom případě nebyly prokázány takové histologické změny, které by vedly k dg. chronického jaterního onemocnění. Histologicky šlo většinou o zjištění nespecifických minimálních změn.

Diskuse

U benigní hyperbilirubinémie uvažujeme o vrozeném či získaném defektu v konjugaci či transportu bilirubinu v jaterní buňce. U vrozeného defektu konjugace bilirubinu se předpokládá autosomálně recesivní typ dědičnosti s nedostatečnou enzymatickou funkcí UDP-glukuronyl-transferázy (UDP-GTA) v hepatocyty.

Jiní autoři uvádějí jako příčinu nekonjugované hyperbilirubinémie poruchu transportu bilirubinu v jaterní buňce, kde je bilirubin při průchodu cytoplazmou vázán na plazmatické proteiny-ligandy Y a Z.

Za hladovění dochází k vzestupu nekonjugovaného bilirubinu u Gilbertova syndromu na základě zvýšené jaterní hemoxygenázové aktivity. Byla zjištěna redukce UDP-GTA až o 33 % a tím i pokles clearance bilirubinu jaterní buňkou o 24–35 %.

Ke snížení plazmatické koncentrace nekonjugovaného bilirubinu po podání fenobarbitalu dochází na podkladě enzymatické indukce, kdy se zvyšuje aktivita UDP-GTA a zvyšuje se i vazba bilirubinu na transportní bílkoviny (ligandy Y).

Velmi vhodný k dg. benigní hyperbilirubinémie je test s kyselinou nikotinovou. Je nenáročný na čas (výsledek za 5 hodin), k jeho provedení není nutné ani

speciální přístrojové vybavení ani příprava pacienta. Kyselina nikotinová vede po aplikaci ke zvýšené fragilitě erytrocytů a v důsledku zvýšené aktivity hemoxxygenázy ve slezině dochází ke zvýšené destrukci erytrocytů a tím i zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu v séru.

Podle literárních údajů (Rollinghoff, W. et al.) zvýšení sérové koncentrace bilirubinu o více než 17 % po aplikaci kys. nikotinové je považováno za velmi suspektní pro dg. benigní hyperbilirubinémie. V našem souboru došlo k max. zvýšení, které přesáhlo výše uvedenou hladinu ve 3.–4. hodině po aplikaci. U kontrolní skupiny zvýšení nepřekročilo výše uvedenou hranici a nastalo dříve (ve 2. hodině). Vzhledem k tomu, že ani v jednom případě morfologická korelace neprokázala chronickou jaterní lézi, domníváme se, že je možné dg. benigní hyperbilirubinémie stanovit – za předpokladu, že ostatní biochemická jaterní vyšetření jsou normální – neinvazivně, tj. bez provedení jaterní biopsie. K diagnostice benigní hyperbilirubinémie i u vojáků základní služby tedy stačí nález nekonjugované hyperbilirubinémie při vyloučení hemo-

lýzy a pozitivita výše uvedených testů, přičemž test s kys. nikotinovou lze provádět ambulantně ve všech laboratořích vojenských nemocnic.

Souhrn

Bylo vyšetřeno 20 vojáků základní služby s benigní hyperbilirubinemií (Gilbertův sy). U všech byla provedena základní biochemická jaterní vyšetření, sonografické vyšetření orgánů dutiny břišní, provedeny testy hladověním, fenobarbitalový a nikotinový test a výsledky vyšetření konfrontovány s histologickými nálezy získanými při nepřímé jaterní biopsii. Z výsledků vyšetření vyplývá, že je možné stanovit poměrně přesně dg. Gilbertova syndromu i bez provedení invazivního vyšetření jaterního parenchymu. Ke správné diagnóze lze dospět i ambulantním vyšetřením.

Literatura u autora

Klíčová slova: Benigní hyperbilirubinémie; Fenobarbitalový a nikotinový test; Test hladověním; Biopsie jater.