

Zvýšené pečeňové testy v ambulantnej praxi

Ľ. Michalko, V. Gottweisová

V rutinej praxi je zvýšenie pečeňových testov pri skriningovom vyšetrení krvi pomerne časté, pričom nemusí ísť o ochorenie. Takáto situácia so zvýšením jedného zo 6 pečeňových parametrov sa vyskytuje štatisticky asi u štvrtiny rutinných laboratórnych vyšetrení aj bez ochorenia pečene.

V rámci ďalších vyšetrení takéhoto pacienta nie je vždy nevyhnutné realizovať „plný program“ hepatologického vyšetrenia vrátane biopsie pečene. Rutinnými laboratórnymi vyšetreniami spolu s dobrou anamnézou a fyzikálnym vyšetrením je možné stanoviť diagnózu bez ďalších vyšetrení. Veľká väčšina pacientov má napokon steatózu, steatohepatitídu alebo alkoholové poškodenie pečene. Príčinu zvýšených pečeňových testov je však napriek tomu dôležité objasniť v rámci odhalenia prípadného závažného a liečiteľného ochorenia pečene.

ANAMNÉZA A FYZIKÁLNE VYŠETRENIE

Dôkladná anamnéza je aj v rámci hodnotenia zvýšených pečeňových testov naďalej najdôležitejšie vyšetrenie. Treba sa zamerať na užívanie liekov, na expozíciu chemikáliám, užívanie rastlinných liečivých prípravkov. Okrem dĺžky trvania zvýšenia pečeňových testov treba v anamnéze pátrať po prítomnosti sprievodných prejavov, ako je žltacka, bolesti kĺbov, únavnosť, zvýšená telesná teplota, svrbenie kože a zmeny farby stolice a moča a treba sa pýtať na podanie transfúzie krvi, intravenózne užívanie drog, tetovanie, sexuálne aktivity, cestovnú anamnézu, kontakt s ľuďmi so žltackou, možné konzumovanie kontaminovaných jedál a konzumovanie alkoholu.

Pri fyzikálnom vyšetrení sa treba sústrediť najprv na celkový stav pacienta: Úbytok svaloviny horných končatín a temoporálnej oblasti poukazuje na dlhotrvajúce ochorenie. Znaky chronického ochorenia pečene sú pavúčikovité névy,

palmárny erytém, gynekomastia a caput medusae. Na etylickú genézu hepatopatie poukazuje Dupuytrenova kontraktúra, zväčšenie slinných žliaz, atrofia testes. Jednotlivo zväčšené, tvrdé lymfatické uzliny môžu poukazovať na abdominálny malignóm. Preplnená vena jugularis poukazuje na pravostranné srdcové zlyhanie a je podozrivá zo stagnácie krvi v pečeni. Pravostranný výpotok aj bez klinicky zjavného ascitu môže byť prítomný pri pokročilej cirhóze (hepatálny hydrotorax).

V rámci fyzikálneho vyšetrenia brucha treba posúdiť veľkosť a konzistenciu pečene, prítomnosť ascitu a veľkosť sleziny. Tlaková bolesť v pravom kvadrante spolu so zväčšenou pečeňou môže pritom poukazovať na akútnu hepatitídu alebo aj na stagnáciu krvi v pečeni. Silná kolikovitá bolesť v pravom kvadrante býva pri cholecystitíde, resp. pri súčasne zvýšenej telesnej teplote aj pri cholangitíde. Ascites a ikterus býva pri cirhóze alebo pri malignóme s karcinomatózou peritonea.

LABORATÓRNE UKAZOVATELE

Patologické pečeňové testy bývajú pri laboratórnej analýze vyjadrené rôzne:

1. Zvýšenie koncentrácie AST a ALT ako prejav primárne hepatocelulárneho poškodenia.
2. Zvýšenie koncentrácie ALP a GMT ako prejav primárne cholestatického poškodenia pečene.
3. Zvýšenie koncentrácie oboch uvedených skupín parametrov súčasne.
4. Izolované zvýšenie koncentrácie bilirubínu.

Okrem týchto parametrov sa stanovujú aj parametre syntetickej funkcie pečene (albumín a protrombínový čas). Znížená koncentrácia albumínu znamená buď prítomnosť chronického procesu (ako napríklad pri cirhóze pečene), alebo ochorenie, pri ktorom dochádza k zvýšenej spotrebe albumínu.

Na základe typickej konštelácie abnormálnych pečeňových testov je možné približne predpokladať etiológiu a získať dobré oporné body pre racionálny diagnostický postup.

CHRONICKÉ ZNAČNÉ ZVÝŠENIE AMINOTRANSFERÁZ

Ide o zvýšenie týchto parametrov trvajúce dlhšie ako 6 mesiacov na hodnotu asi 5-násobne vyššiu, ako sú normálne referenčné hodnoty.

Predovšetkým je potrebná dôkladná anamnéza, týkajúca sa liekov a alkoholu, a testy na potvrdenie alebo vylúčenie chronickej hepatitídy B a C, hemochromatózy a steatózy pečene.

Takmer každý liek môže spôsobiť zvýšenie pečeňových testov, pričom zvlášť často ide o nesteroidné antiflogistiká, antibiotiká, antilipemiká, antiepileptiká, tuberkulostatiká, ale aj celý rad rastlinných výťažkov, predovšetkým rôzne čínske čaje a drogy. Vzostup pečeňových testov býva často oneskorený.

Chronický abúzus alkoholu je častou príčinou zvýšenia pečeňových testov. Nejestvuje žiadny špecifický laboratórny parameter, použiteľný na diagnostiku alkoholového poškodenia pečene, preto je namieste zdôrazniť dôležitosť anamnézy zameranej na abúzus alkoholu. Podozrenie naň je pri 2-násobne vyššom zvýšení AST v porovnaní s ALT, ale niekedy takúto situáciu možno zistiť aj pri steatohepatitíde a pri cirhóze z iných príčin. Ak okrem AST a ALT je viac ako 2-násobne vyššia aktivita GMT, podozrenie na alkoholové poškodenie pečene sa zvyšuje. Diagnostika alkoholového poškodenia pečene na základe izolovaného zvýšenia GMT je však celkom nedostatočná.

Pri pátraní po hepatitíde ako príčine zvýšenia PT sa realizujú sérologické vyšetrenia HBsAg, antiHBs, antiHBc. Pri pozitívite HBsAg a antiHBc je potrebné

vyšetriť HBeAg a antiHBe a HBV DNA. Pri pozitívite antiHBs a antiHBc stúpa imunita proti hepatitíde B a zvýšenie pečenej testov môže mať inú príčinu. Prítomnosť HBV DNA alebo HBeAg znamená replikáciu vírusu. Pozitívita HBV DNA a negatívita HBeAg svedčia pre mutáciu vírusu. Pri replikácii vírusu, ako aj pri existencii mutácie vírusu, je indikovaná biopsia pečene a pravdepodobne aj liečba. Pri pozitívnom HBsAg a negatívnej HBV DNA, ako aj pri negatívnom HBeAg treba pacienta považovať za nosiča, ktorý nereplikuje vírus a u ktorého preto zvýšenie pečenej testov nemožno považovať za podmienené hepatitídou B. V takomto prípade sa pátra po inej príčine zvýšenia týchto parametrov.

Na vylúčenie alebo potvrdenie chronickej vírusovej hepatitídy C sa vyšetruje antiHCV. V prípade pozitivity je dôkazom chronickej hepatitídy C. Pri pozitívite antiHCV sa vyšetrujú nukleové aminokyseliny. Ak sú pozitívne, robí sa v prípade indikácie liečby a súhlasu genotypizácia HCV a podľa genotypu aj biopsia pečene. V prípade negativity antiHCV, ale pri anamnestickom podozrení na rizikovú konšteláciu, má sa aj v tomto prípade realizovať vyšetrovanie na dôkaz HCV-RNA.

Keďže hemochromatóza je časté genetické ochorenie, má sa na toto ochorenie myslieť už pri prvých diferenciálno-diagnostických úvahách. Okrem koncentrácie železa v sére je potrebné stanoviť saturáciu transferínu železom. Pri saturácii nad 45 % sa má stanoviť aj koncentrácia feritínu. Ak aj potom trvá podozrenie na hemochromatózu, indikovaná je biopsia a genetické testy zamerané na toto ochorenie. Genetické testovanie samotné nie je postačujúce, pretože môže ísť o homozygózneho nosiča hemochromatózovej mutácie bez nadmerného obsahu železa, a na druhej strane môže ísť aj o hemochromatózu bez typickej mutácie.

Steatóza pečene spôsobuje len veľmi malé alebo žiadne zvýšenie aminotransferáz. Diagnóza sa väčšinou zakladá na sonografickom vyšetrení pečene, ktorá je indikovaná vo všetkých prípadoch zvýšenia pečenej testov. Od steatózy je potrebné odlišiť nealkoholovú steatohepatitídu (NASH), ktorá býva častá u žien s nadmernou hmotnosťou a s cukrovkou II. typu. Na rozdiel od alkoholového poškodenia v tomto prípade býva výraznejšie zvýšenie aktivity ALT v porovnaní s aktivitou AST.

Tento rozlišovací znak však nie je spoľahlivý. Na diagnostikovanie NASH môže byť prospešná biopsia pečene, ktorá však nie je nevyhnutná, pretože v súčasnosti neexistuje dokázaná špecifická liečba tohto ochorenia.

V prípade, že uvedené vyšetrovanie neobjasnili príčinu zvýšenia pečenej testov, pátra sa po nehepatálnej príčine ich zvýšenia. Ide predovšetkým o ochorenia svaloviny, ktoré je možné odhaliť stanovením kreatínkinázy a aldolázy, ako aj dôkazom svalovej slabosti alebo svalovej bolesti. Ďalšou príčinou zvýšenia pečenej testov môžu byť ochorenia štítnej žľazy. Ide predovšetkým o hypotyreózu i hyperthyreózu. Treba pátrať aj po celiakii a insuficiencii nadobličiek.

Na poslednom mieste treba pátrať po zriedkavých príčinách zvýšenia pečenej testov, ako je autoimúna hepatitída, Wilsonova choroba a deficit alfa-1-antitrypsínu.

Autoimúna hepatitída sa vyskytuje predovšetkým u mladých žien a žien v strednom veku. Typickým nálezom je hypergammaglobulinémia a prítomnosť antinukleárných protilátok a protilátok proti hladkej svalovine alebo prítomnosť antimikrozmálnych protilátok. Aj pri autoimúnej hepatitíde je koncentrácia ALT výrazne vyššia ako koncentrácia AST. Diagnóza má byť vždy dokázaná biopsicky ešte pred liečbou. U mladých žien a po vylúčení inej príčiny zvýšenia pečenej testov sa má biopsia pečene uskutočniť aj vtedy, ak chýbajú typické protilátky alebo zvýšenie imunoglobulínov. Ak biopsia odhalí chronickú aktívnu hepatitídu, je možné týchto pacientov liečiť steroidmi dočasne aj bez typických protilátok.

Wilsonova choroba sa začína väčšinou pred 40. rokom veku. Skrínigovo sa vyšetruje koncentrácia ceruloplazmínu v sére a indikuje sa oftalmologické vyšetrenie na dôkaz Kayserovho-Fleischerovho prstenca. Pri trvaní podozrenia na túto chorobu sa stanovuje vylučovanie medi močom za 24 hodín a prípadne biopsia pečene s kvantitatívnym stanovením obsahu medi v tkanive pečene. Genetické vyšetrenie môže diagnózu potvrdiť len v niektorých prípadoch, pretože existujú mnohopočetné možné mutácie, a ako skrínigové vyšetrenie nie je vhodné.

Deficit alfa-1-antitrypsínu je vzácna príčina chronickeho zvýšenia pečenej testov.

Ochorenie možno dokázať genotypizáciou alfa-1-antitrypsínu.

Ak ani po uvedených vyšetrovaniach nie je objasnená príčina zvýšenia PT, zostáva biopsia pečene. Je však neľahké rozhodnúť sa, či ju indikovať alebo pacienta priebežne sledovať, keďže biopsia pečene často nevedie k definitívnej diagnóze. Predsa však môže vylúčiť prítomnosť ťažkého ochorenia pečene, a preto sa väčšinou odporúča ju realizovať.

IZOLOVANÁ HYPERBILIRUBINÉMIA

Izolovaná hyperbilirubinémia býva buď pri nadprodukcii bilirubínu alebo pri zníženom príjme, konjugácii alebo exkrécii bilirubínu. Predovšetkým treba odlišiť bilirubín konjugovaný a nekonjugovaný.

Nekonjugovaná hyperbilirubinémia býva buď pri nadprodukcii bilirubínu (hemolýza, neefektívna erythropoéza), alebo pri zníženej dodávke alebo konjugácii (Gilbertova choroba, Criglerov-Najjarov syndróm, lieky).

Konjugovaná hyperbilirubinémia býva pri Dubinovom-Johnsonovom syndróme a pri Rotorovom syndróme. Obe sú zriedkavé vrodené ochorenia bez zvláštneho klinického významu.

IZOLOVANÉ ZVÝŠENIE ALP A GMT

Pri zistení zvýšenej koncentrácie ALP sa treba uistiť, že ide o zvýšenie pečenej testov a nie kostného pôvodu. Ak sa predpokladá hepatálny pôvod zvýšenia koncentrácie ALP, indikuje sa sonografické vyšetrenie brucha a stanovenie koncentrácie antimitochondriálnych protilátok, aby sa vylúčila primárna biliárna cirhóza. Ak sa zistia rozšírené žľčovody, indikuje sa ERCP na zistenie príčiny obštrukcie. Pri pozitívite antimitochondriálnych protilátok sa realizuje biopsia pečene. Aj vtedy, ak je prvé sonografické vyšetrenie nenápadné, indikuje sa buď ERCP alebo MRCP a aj CT hornej časti brucha.

Zvýšenie GMT býva prítomné pri hepatocelulárnych ochoreniach, ako aj pri ochoreniach žľočových ciest, pričom tomuto parametru chýba špecifita. Ako už bolo spomenuté, izolované zvýšenie GMT nestačí na diagnostiku alkoholového poškodenia pečene. Izolované zvýšenie GMT býva zriedkavo prejavom ťažkého ochorenia pečene, takže náročné a zafažujúce úplné vyšetrenie kvôli izolovanému zvýšeniu GMT nie je odôvodnené.

VYŠETRENIE PACIENTA SO SÚČASNÝM ZVÝŠENÍM RÔZNYCH PEČEŇOVÝCH TESTOV

Významné zvýšenie aminotransferáz s ikterom

Takýto stav býva pri vírusovej a toxickkej hepatitíde, pri pokročilej cirhóze pečene a u mladých pacientov s Wilsonovou chorobou, pri akútom vzplanutí autoimúnej hepatitídy a pri šokovej pečeni. Akútnu alkoholovú hepatitídu je možné odlíšiť od vírusovej a toxickkej hepatitídy vyššou koncentráciou AST oproti ALT, pričom koncentrácia AST málokedy dosahuje 10-násobné zvýšenie oproti norme. Pri akútnej vírusovej hepatitíde bývajú koncentrácie aminotransferáz významne vyššie, pričom ALT je vyššie ako AST. Okrem anamnézy vedie k diagnóze akútnej vírusovej hepatitídy stanovenie antiHAV IgM, HBsAg, antiHBC IgM, HCV-RNA.

Pri toxickkej hepatitíde sa rozlišujú klasické vedľajšie účinky liekov, ktoré sa vyskytujú u všetkých pacientov užívajúcich daný liek a sú závislé od dávky, od jasne neobvyklej reakcie na liek, ktorú je možné pozorovať len u malého počtu pacientov. Takúto reakciu môže vyvolať prakticky každý liek. Podobné reakcie môže vyvolať vinylchlorid alebo rastlinné prípravky.

Šoková pečeň má často spojitosť so systémovou hypotenziou alebo sa vyskytuje ako následok zastavenia srdcovej činnosti. Aminotransferázy bývajú často viac ako 4- až 5-násobne zvýšené a zároveň býva vysoká koncentrácia LDH. Väčšinou býva súčasne prítomné aj akútne zlyhanie obličiek. Pečeňové testy sa zlepšujú s úpravou kardiocirkulačnej funkcie.

Wilsonova choroba sa príležitostne prejaví ako fulminantná hepatitída. Býva to väčšinou u pacientov vo veku do 40 rokov a často býva spojená so súčasnou hemolytickou anémiou.

Zvýšenie koncentrácie cholestatických enzýmov a ukazovateľov hepatocelulárneho poškodenia

Prvým krokom vyšetrenia v takomto prípade je sonografia brucha, čím sa odlíši extrahepatálna cholestáza od intrahepatálnej.

Pri extrahepatálnej cholestáze sa zisťujú preplnené žľčovody, pričom však v dôsledku zlej dostupnosti nie je možné uspokojivo vyšetriť distálny d. choledochus. Najčastejšou príčinou je choledocholitáza. Definitívnu diagnózu stanoví ERCP, ktorá je zároveň aj terapeutickým zákrokom. V prípadoch nižšej intervenčnej pravdepodobnosti je adekvátnym vyšetrením MRCP. Diferenciálne diagnosticky prichádzajú okrem malígnych uzáverov do úvahy aj primárna sklerotizujúca cholangitída, chronická pankreatitída, ale aj cholangiopatia v rámci AIDS.

Intrahepatálna cholestáza môže byť prítomná pri všetkých ochoreniach, ktoré vykazujú aj hepatocelulárne rysy poškodenia pečene. Okrem hepatitídy B a C sa intrahepatálnou cholestázou môžu prejavovať hepatitída A, alkoholová hepatitída, hepatitída na podklade EBV a CMV, osobitne častou príčinou sú lieky, oveľa zriedkavejšou príčinou je primárna biliárna cirhóza a primárna sklerotizujúca cholangitída.

Okrem geneticky podmienenej benígnej cholestázy prichádzajú diferenciálno-diagnosticky do úvahy najčastejšie úplná parenterálna výživa, nehepatobiliárne sep-

tické stavy, benígna pooperačná cholestáza, a cholestáza pri malígnych novotvaroch.

Literatúra

1. Addario L, Scaglione G, Triffo G et al. Prognostic value of quantitative liver function tests in viral cirrhosis: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(7): 713-720.
2. Dasgupta A, Bernard DW. Herbal remedies: effects on clinical laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(4): 521-528.
3. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *Current concepts. N Engl J Med* 2002; 346: 180-187.
4. Feldman, M., Friedman, LS, Sleisinger, MH. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathology/Diagnosis/Management*. 7. ed. Elsevier Science: USA 2002.
5. Hanták I. Chronická hepatitída. *Principy internej medicíny*. 1. vyd. Bratislava: SAP 2001: 1074-1081.
6. Harasymiw J, Seaberg J, Bean P. Using routine laboratory tests to detect heavy drinking in the general population. *J Addict Dis* 2006; 25(2): 59-63.
7. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 344-530.
8. Namikawa C, Zhang H, Toi M. Nonalcoholic steatohepatitis: pathology and pathogenesis. *Nippon Rinsho* 2006; 64(6): 1107-1113.
9. Oltman M, Jarčuška P, Gürtler L. *Vírusové hepatitídy. Principy internej medicíny*. 1. vyd. Bratislava: SAP 2001: 1081-1111.
10. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271.
11. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006; 52(6): 950-968.
12. Thomas L. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST). In: Thomas L (ed). *Labor und Diagnose*. 5. ed. Frankfurt/Main: TH-Books 1998: 56-67.
13. Vogelsang H, Propst A, Dragosics B, Granditsch G. Diagnostik und Therapie der Zöliakie im Adoleszenz- und Erwachsenenalter. Ein Konsensus der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 1-7.
14. Volta U, Rodrigo L, Granito A et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-2613.
15. Volta U, Rodrigo L, Granito A et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-2613.

**doc. MUDr. Ľubomír Michalko, CSc.
MUDr. Viera Gotfweisová**

II. interná klinika LF UK, Bratislava