

Metabolismus hemoglobinu

Bilirubin v diferenciální diagnostice ikteru

Fyziologické hodnoty bilirubinu (v krvi):

BIL (celkový): 2,0 – 17,0 $\mu\text{mol/l}$
BIL (konjugovaný): 0,0 – 5,1 $\mu\text{mol/l}$

Ikterus = žloutenka (je to příznak !!!)

- je žlutavé zbarvení sklér, kůže a sliznic, ke kterému dochází v důsledku zvýšené hladiny bilirubinu v plazmě. Pokud jde jen o lehké zvýšení nad normální hodnoty, hovoříme o subikteru
- je sice jedním z nejnápadnějších klinických příznaků jaterních onemocnění, avšak může mít i jiné příčiny

Za normálních okolností je v lidském těle produkováno denně přibližně 300 mg bilirubinu. 80 - 90% z tohoto množství pochází asi z 6 g hemoglobinu uvolněného v buňkách RES (zejména v játrech a ve slezině) ze zaniklých erytrocytů. Zbytek vzniká z nezralých erytrocytů, které ještě neopustily kostní dřeň (tzv. *shuntový bilirubin*), dále z jaterních hemů (pravděpodobně z odbourávání *mikrosomálních enzymů obsahujících cytochromy*) a konečně z *myoglobinu*.

Takto vzniklý **bilirubin** (viz obr.), jehož hladina v séru normálně nepřesahuje cca 20 $\mu\text{mol/l}$, je ve vodě nerozpustný, a proto je v krvi vázán na transportní protein, **albumin** (tato část bilirubinu se nazývá jako **bilirubin nekonjugovaný**). Ten je následně vychytáván hepatocyty a po přechodu do buňky se bilirubin z této vazby uvolňuje a je v hepatocytu vázán na různé proteiny (*protein Y; ligandin*). V hladkém endoplazmatickém retikulu jaterní buňky je poté působením enzymu (*glukuronyltransferasa*) **konjugován s kyselinou glukuronovou** na bilirubin mono- a diglukuronid, které jsou již ve vodě rozpustné. Konjugovaný bilirubin je za fyziologického stavu exkretován pouze do žluči a žlučovými cestami dále do střeva. Zde je činností střevních bakterií odštěpena kyselina glukuronová a bilirubin je přeměněn na bezbarvý **urobilinogen**.

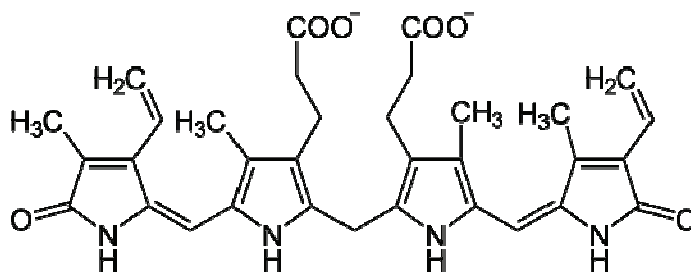
Část urobilinogenu, který je již ve vodě rozpustný, je ze střeva resorbována zpět do krevního oběhu, a pokud není zachycen zpět játry, je následně oxidován na **urobilin**, který je již vyloučen ledvinami. Urobilinogen zbylý ve střevech (+ **sterkobilinogen**) se přeměňuje také a vzniká z něj žlučové barvivo **sterkobilin**, jež zodpovídá za typické zbarvení stolice.

Bilirubin konjugovaný jaterní buňkou s kys. glukuronovou je ve vodě rozpustný a pokud se za patologických okolností objeví v krvi, je zčásti vylučován ledvinami, a proto tento typ bilirubinu prokážeme v moči. Bilirubin nekonjugovaný neprochází glomerulární membránou a nemůže být proto v moči prokázán. Bilirubin konjugovaný je možné při vyšetření séra prokázat přímou diazo- reakcí podle Van den Bergha (červené zbarvení) a říká se mu proto také **bilirubin přímý**. Bilirubin nekonjugovaný nedává přímou reakci, tj. nevzniká červené zbarvení ihned po přidání diazo- činidla, ale je třeba přidáním např.

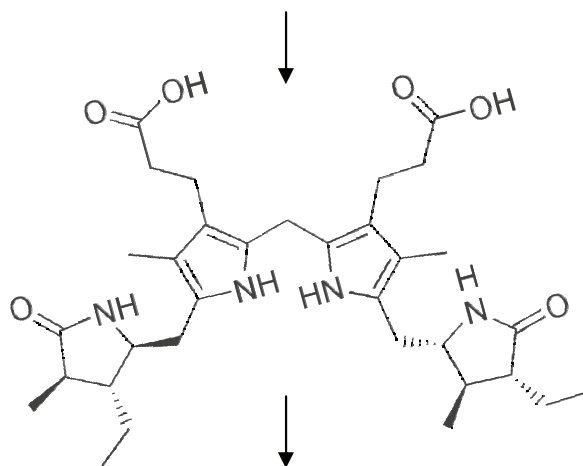


Univerzita
Pardubice

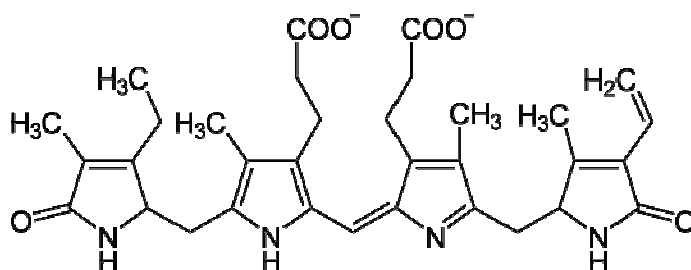
alkoholu nebo kofeinu učinit přítomný bilirubin v séru ve vodě rozpustný. Říká se mu proto také **bilirubin nepřímý**.



Bilirubin



Urobilinogen



Urobilin

Klasifikace ikterů

Ke klinickému vzniku ikteru může vést porucha na kterémkoliv stupni fyziologického metabolismu bilirubinu:

- nadprodukce bilirubinu (hemolytická anémie apod.)
- snížené vychytávání bilirubinu jaterními buňkami
- porucha intracelulární vazby na bílkovinu či porucha konjugace
- porucha sekrece konjugovaného bilirubinu do žlučových kanáleků
- obstrukce intrahepatálních nebo extrahepatálních žlučových cest

S ohledem na lokalizaci poruchy lze dělit žloutenky na **prehepatální**, **hepatocelulární** a **cholestatickou žloutenku**, popř. na další onemocnění jako je familiární nehemolytická hyperbilirubinémie.

Ikterus prehepatálního typu (např. hemolytické anémie)

- vzniká zvýšenou nabídkou bilirubinu jaterní buňce, čímž je překročena její kapacita pro zpracování bilirubinu. Jde o bilirubin nekonjugovaný, ve vodě nerozpustný, a proto jej neprokážeme v moči. Zvýšená nabídka bilirubinu jaterní buňce znamená i zvýšenou konjugaci bilirubinu a zvýšený přísun do střeva, kde vzniká daleko více sterkobilinogenu a sterkobilinu (stolice je tmavší = hypercholická stolice), a část těchto derivátů bilirubinu se při enterohepatálním oběhu nezachytí jaterní buňkou (nabídka přesahuje kapacitu jaterní buňky), dostává se do systémového oběhu a je vylučována močí, kde prokazujeme pozitivní urobilinogen.

V krevním obrazu může být anémie, nacházíme retikulocytózu. Aminotransferázy (ALT, AST), alkalická fosfatáza (ALP) i cholesterol (CHOL) v séru jsou normální.

Ikterus hepatocelulárního typu

- je způsoben poškozením jaterní buňky (akutně např. virová hepatitida, chronicky např. jaterní cirhóza)

- hepatocyt kvůli poškození není schopen nabízený bilirubin v dostatečné míře konjugovat; v plazmě se tedy zvyšuje hladina nekonjugovaného bilirubinu. Současně však vzhledem k různému stupni postižení jaterních buněk (některé jsou postiženy nekrózou) dochází k porušení jemné jaterní architektury a k patologické komunikaci mezi dříve striktně oddělenými systémy krevních a žlučových kapilár a tím se v plazmě objevuje i bilirubin konjugovaný. Tento konjugovaný bilirubin tedy prokážeme v moči společně s urobilinogenem. Celková sekrece bilirubinu jaterní buňkou do střeva je nižší, stolice je světlejší (hypocholická). ALT, AST jsou vysoce zvýšeny, ALP normální nebo lehce zvýšená, CHOL je normální nebo snížený.

Ikterus cholestatického typu

- vzniká poruchou transportu konjugovaného bilirubinu a snížením nebo znemožněním jeho exkrece do střeva. Může se tak stát již na úrovni žlučového pólu jaterní buňky (např. poléková žloutenka po methyltestosteronu), nebo kompresí drobných intrahepatálních žlučovodů (např. primární biliární cirhóza) a nebo obstrukcí žlučovodů (např. nádory nebo konkrementy).

- konjugovaný bilirubin regurgituje přes jaterní buňky zpět do krevního oběhu, a protože je ve vodě rozpustný, prokážeme bilirubin v moči. Do střeva se bilirubin nedostává, stolice je šedavě bílá, mastná (acholická), nevzniká tedy ani urobilinogen ve střevě a reakce na urobilinogen v moči je proto negativní. Klinicky bývá výrazné svědění kůže z retence žlučových kyselin, vysoké hodnoty ALP v séru, zvýšené hodnoty CHOL. Hodnoty ALT, AST jsou normální nebo jen lehce zvýšeny.

Ostatní příčiny inkterů - Ikterus při familiárních nehemolytických hyperbilirubinemiích



- nebývá příliš výrazný, zvyšuje se v průběhu interkurentních nemocí a stresových situací. Jde o vzácná vrozená onemocnění s příznivou prognózou.

Tab: Laboratorní nálezy typické pro daný typ ikteru (*doplnění během semináře*)

Typ ikteru	Sérum						Moč		Stolice
	BIL. Neconj.	BIL. Conj.	ALT	AST	ALP	CHOL	BIL	UROBILINOGEN	BARVA
PREHEPATÁLNÍ									
HEPATOCELULÁRNÍ									
CHOLESTATICKÝ									

+ = pozitivní

- = negativní

N – normální

↑ = zvýšení