

Přístup k pacientovi s abnormálními jaterními testy

Radan Brůha

IV. interní klinika 1. LF UK VFN

v Praze



Abnormální jaterní testy

- **Náhodný nález** – při náhodném náběru, předoperačním vyšetření, preventivním vyšetření.....
- **Na základě cíleného náběru** – klinické symptomy jaterních chorob, rizikový faktor, epidemiologický kontakt.....

- **Zvýšené hodnoty ALT, AST, GGT:**

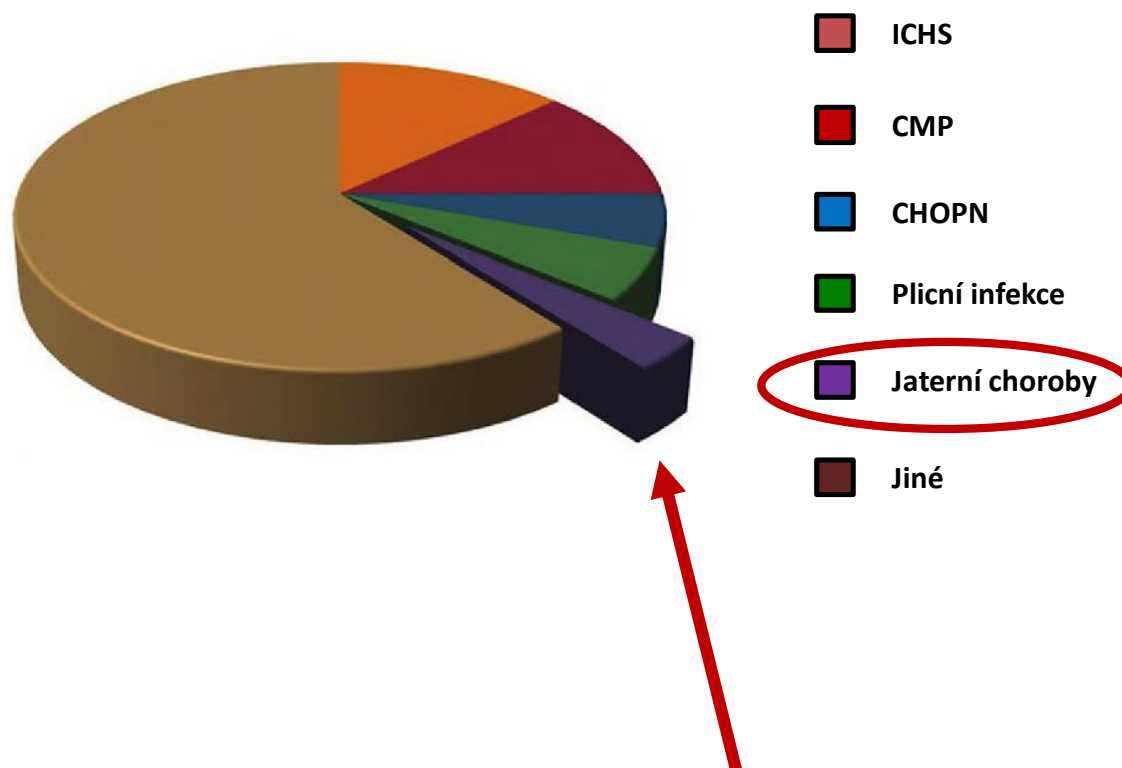
1,5 – 3x vyšší:

celková mortalita

mortalita z jaterních příčin



Jaterní choroby – častá příčina úmrtí



Jaterní choroby

- **Akutní jaterní léze** – přechodné zvýšení transamináz či cholestatických enzymů – v průběhu života se může objevit u každého jedince jako následek různých inzultů.
- **Chronická jaterní léze** – trvalá či fluktuující elevace jaterních testů / nebo přítomnost **chronického zánětu s normálními jaterními testy** - může vést k jaterní fibróze a cirhóze.

- 5-8% populace má trvale vyšší hodnoty transamináz
- !! Normální ALT nevylučuje přítomnost jaterní léze
(včetně pokročilé fibrózy/cirhózy) – NAFLD, HCV.



Klinická manifestace jaterních chorob

- Laboratorní nález – elevace jaterních „testů“
 - Subjektivní obtíže (únava, pruritus, GIT symptomatologie)
 - Ikterus
- Náhodný nález na zobrazovacích vyšetřeních (sonografie – steatóza)
 - Projevy dekompenzované cirhózy (ikterus, ascites, krvácení z varixů,)



Jaterní „testy“

- **Transaminázy:**

- ALT – v cytosolu hepatocytů
- AST – v cytosolu i mitochondriích

> 5 x norma: významné zvýšení

> 10 x norma: odpovídá nekróze

- **„Cholestatické enzymy“**

- ALP – není specifický jen pro játra
- GGT – mikrosomální enzym, citlivý k poškození
(léky, alkohol, NAFLD)
 - Izolovaná elevace GGT není cholestázou

ALT > AST u většiny jaterních

chorob; obrácený poměr typický
pro alkoholové poškození, je též
parametrem fibrózy

- **Parametry jaterních funkcí –**

bilirubin, albumin, Quick (INR)



Akutní jaterní choroby

- Virové hepatitidy (A, **E**, B)
- Jiné virové infekce (mononukleóza – EB,.....)
- Polékové poškození
- Toxické postižení (přírodní preparáty)
- Ischémie (hypotenze!!)
- Akutní biliární obstrukce (lithiáza)
- Akutní manifestace chronických jaterních chorob
(autoimunní hepatitida, Wilsonova choroba, ...)



Hepatitida E jako zoonóza

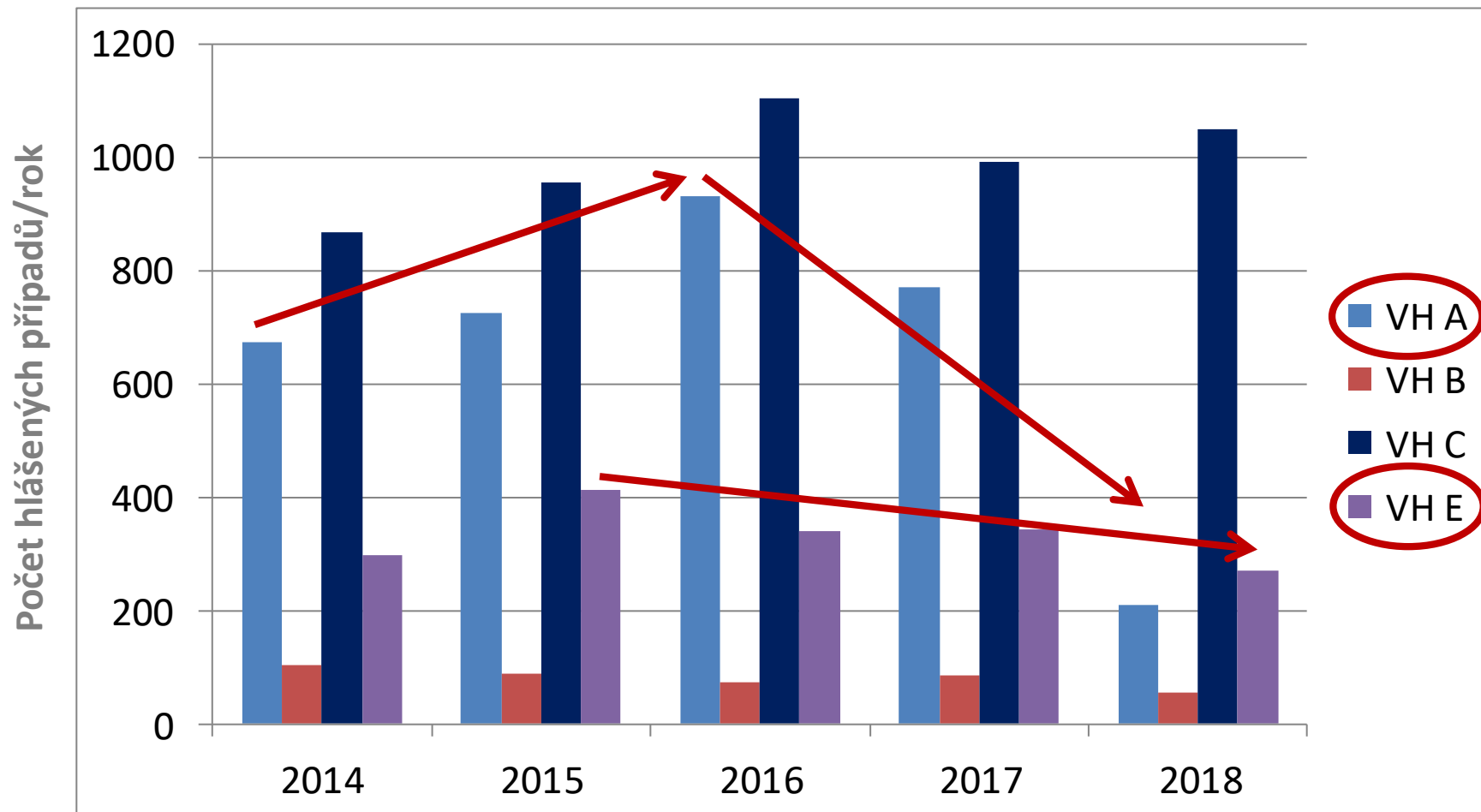
Kontaminace vepřových jater zakoupených v obchodě: **11%** (USA),
6.5% (Holandsko)

100% inaktivace viru:
- smažení při 191 °C
- var (100 °C) } **5 minut** (71 °C uvnitř masa)

Teplota	Čas	Úprava masa	Výsledek
56°C	30'-60'	medium rare	rezistence HEV
60 °C	60'	medium	reziduální živý HEV
66 °C	10'-60'	medium well-cooked	inaktivace HEV
70-71 °C	10'-60'	well done	inaktivace HEV



Incidence hepatitid v ČR



Polékové poškození jater

DILI – drug induced liver injury

*Prospektivní studie, oblast Nièvre ve Francii:
81.000 osob sledovaných praktickými lékaři 1997-2000:*

- Incidence: 14/100.000 obyv.
 - celková mortalita: 6%
 - Nejčastější preparáty:
 - Antibiotika (**!! Augmentin !!**)
 - Psychofarmaka
 - NSAID
 - Hypolipidemika → 10% (fibráty, statiny); 0 úmrtí
- Klinická manifestace: únava, ikterus....**



Polékové poškození jater

– *idiosynkratická reakce*

- **Nezávisí na dávce** (či minimálně), nepředvídatelná, dny až měsíce od začátku užívání léku.
- Vazba léku/metabolitu na proteiny (jaterních buněk) – neoantigeny pro HLA II – spuštění **imunoalergické reakce** - inhibice transportérů, poškození mitochondrií a endoplazmatického retikula.
- Oxidativní stres a prozánětlivé cytokiny mohou potencovat jaterní poškození.



Polékové poškození jater

– idiosynkratická reakce

- Závislá na **genetické (enzymatické) výbavě** jednotlivce a mnoha zevních vlivech (**jiná medikace, infekce, choroby, alkohol, strava....**).
- Jeden lék může způsobit různé typy poškození s různým časovým odstupem od zahájení léčby (**týdny až měsíce**).



- Časová souvislost

– **anamnéza !!**

Interval 1 týden – 3 měsíce

Regrese jaterní léze po vysazení léku

- Klinická kritéria

Polékové poškození jater

- diagnostika: klinické skórovací systémy

- Roussel Uclaf Causality Assessment Method

RUCAM (<http://www.pmidcalc.org>)

- Clinical Diagnostic Scale

CDS



SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

-
-
-

4.3 Kontraindikace

Přípravek [REDACTED] je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot
- v těhotenství, v období kojení a u žen ve fertilním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6)

-
-
-

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2018



Polékové poškození jater - statiny

Drug-Induced Liver Injury Network v USA

2004-2012 podrobný rozbor hlášených případů (*včetně druhého čtení biopsií !!!*)

1188 případů DILI

61 susp. po statinech

21 po statinech po detailním rozboru
(1,8%)

Prokázané	2
Vysoce pravděpodobné	9
Možné	10

Akutní jaterní selhání: 4 (*1 úmrtí - simvastatin; cirhóza, varixy*)

Manifestace až 1 rok od zahájení léčby; zastoupeny všechny statiny

Klinika: hepatocelulární poškození - autoimunní rysy (6)

- hepatitida (6)

cholestatické poškození (9)



Léčba jaterních chorob hypolipidemiky

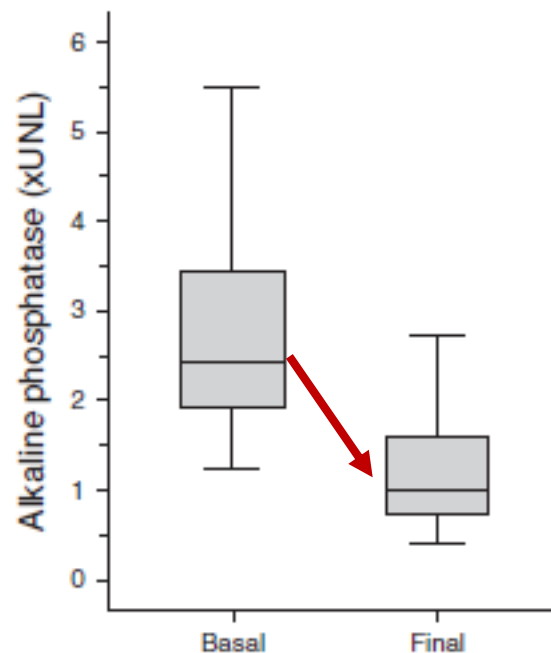
Chronické cholestatické choroby (PBC, PSC):

Často provázené hypercholesterolémií **x** není zvýšené KV riziko
→ používání statinů je velmi problematické.

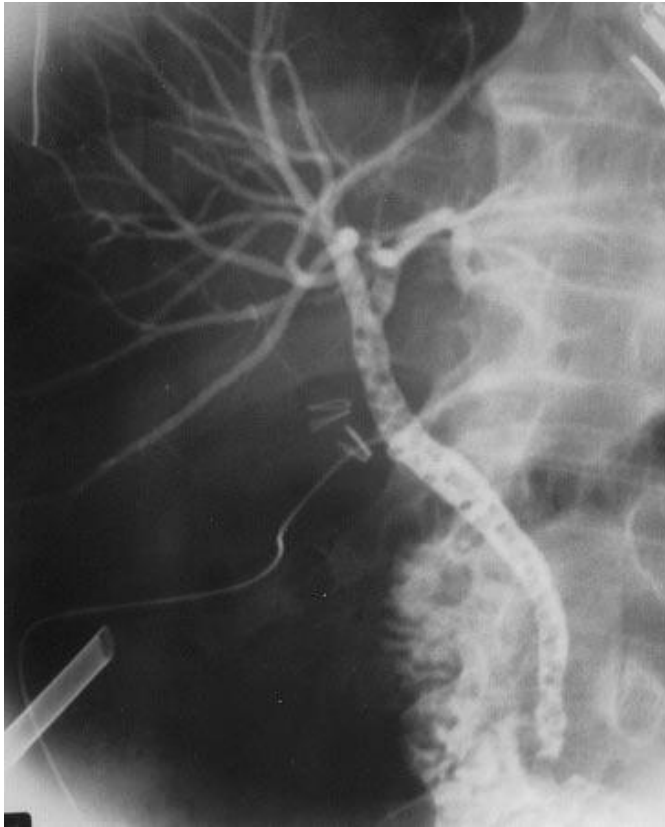
48 pacientů s PBC a neuspokojivou odpovědí
na Ursodeoxycholovou k.:

- **Bezafibrát** 38 měsíců:

- 54% pokles ALP k normě
- ústup pruritu
- žádný významný nežádoucí účinek



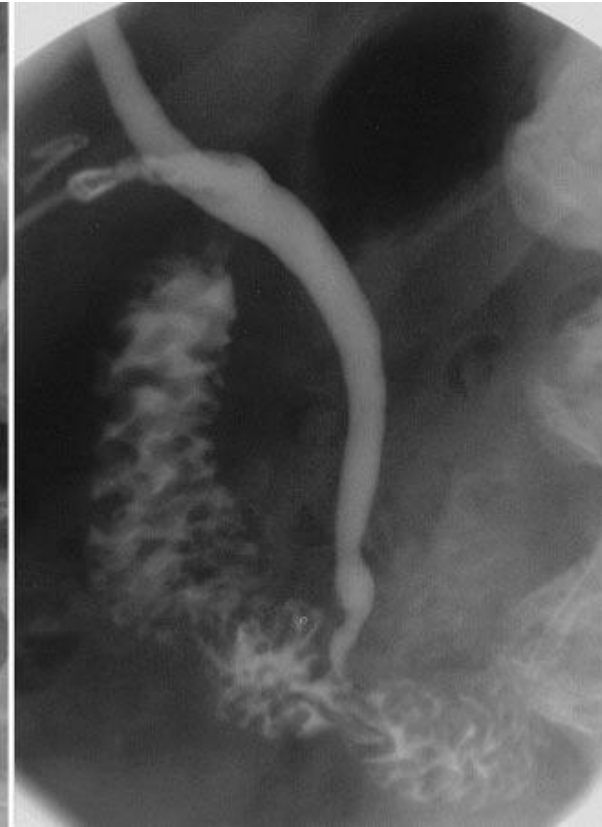
Choledocholithiáza



Peroperační



48 hodin



6 týdnů

Predikce choledocholithiázy před LCHE

Vyšetření	Senzit.	Specif.	NPH
ERCP	96	99	97
USG	36	98	95
Šíře žlučovodu	55	92	95
CT	74	89	92
MR	75	88	92
<u>GGT</u>	84	72	98
ALP	79	73	97
ALT	72	68	96
bili	49	88	95

Normální GGT:

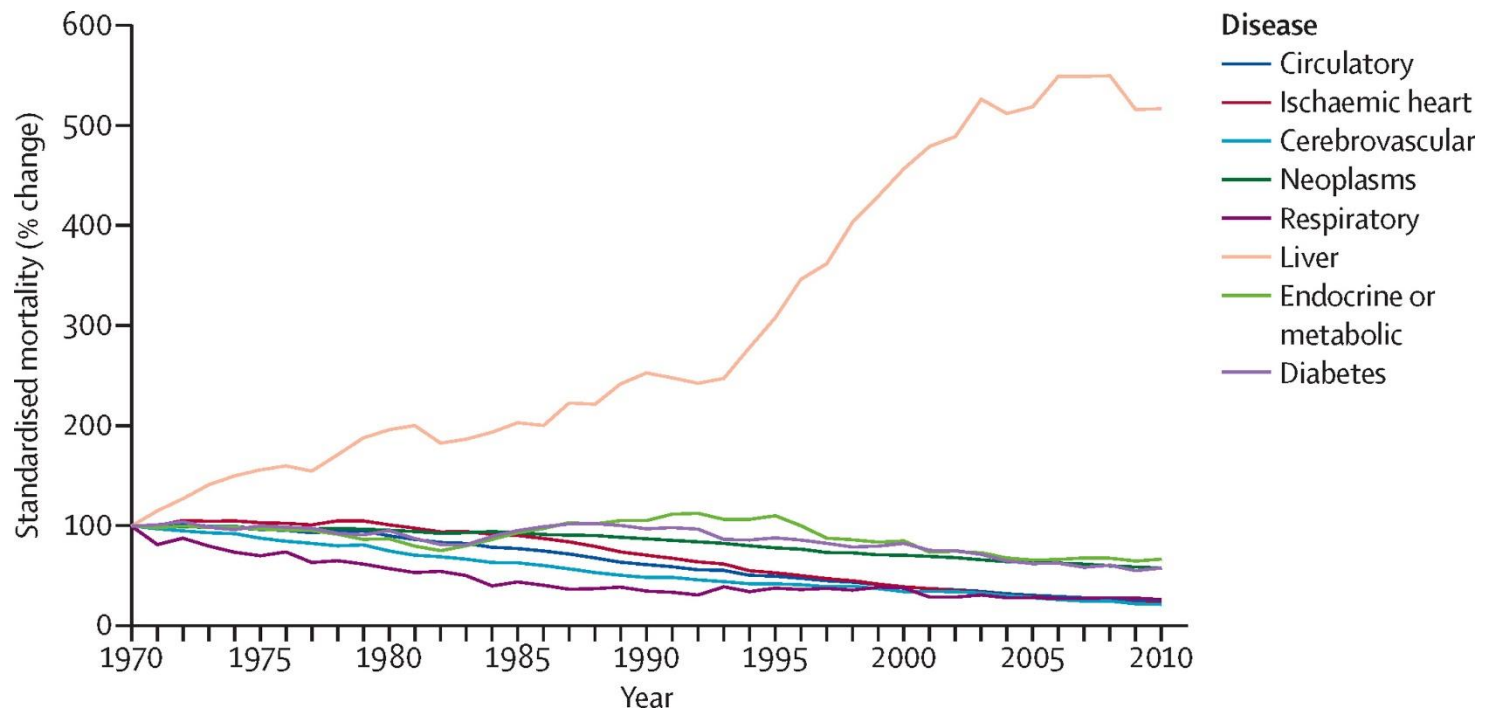
pacient s 98% pravděpodobností nemá choledocholithiázu.

Vyšší GGT neznamená přítomnost lithiázy, ale důvod k vyšetření.



Zdravotní zátěž = chronická jaterní onemocnění

- Zatímco počet úmrtí na nejčastější onemocnění je relativně stejný nebo klesá (KV, nádory...), počet úmrtí na jaterní choroby stoupá (v UK 400 % nárůst v období 1970 - 2010).



Zdravotní zátěž = chronická jaterní onemocnění

- Zatímco počet úmrtí na nejčastější onemocnění je relativně stejný nebo klesá (KV, nádory...), počet úmrtí na jaterní choroby stoupá (v UK 400 % nárůst v období 1970 - 2010).
 - 25% obyvatel je obézních – 5% může mít NASH s rizikem cirhózy
 - Úmrtí v souvislosti s HCV – 4x nárůst od r. 1996 (75% infikovaných jedinců není pravděpodobně vůbec diagnostikováno)
- Jaterní choroby se **po dlouhou dobu vyvíjejí skrytě**, bez příznaků a mohou se projevit až komplikacemi portální hypertenze nebo jaterním selháním (často „pre-terminální“ stav)
 - **abnormální testy jaterních funkcí (bilirubin, albumin, INR)**



Chronické jaterní choroby

ALD: **A**lcoholic **L**iver **D**isease
(Poškození jater alkoholem)

HCV: **H**epatitis **C** **V**irus
(chronická infekce)

Prevalence of NAFLD: **20%**

Prevalence of NASH: **2-5%**

Prevalence of ALD: **8%**

Prevalence of HCV: **~1%**

NAFLD: **N**on-**A**lcoholic **F**atty **L**iver **D**isease
(Nealkoholová jaterní steatóza)



ALT, AST a abúzus alkoholu

elevace AST > ALT (2:1)

GGT – není nutně známka abúzu alkoholu
- kolísání

makrocytóza

CDT, ethylglukuronid v moči

sledování, opakování

bilirubin	7	7
ALT	2,1	3
AST	1,3	7
GGT	15	15
ALP	1,8	2,3
	NAFLD	ALD



Alkoholická jaterní choroba - ALD

- Nejčastější příčina cirhózy v Evropě a USA
- Počet úmrtí:
9-10/100 000 obyvatel ČR
- Nejběžnější indikace k transplantaci jater:
~ 25 – 30 %



Zapírání je příznakem alkoholismu

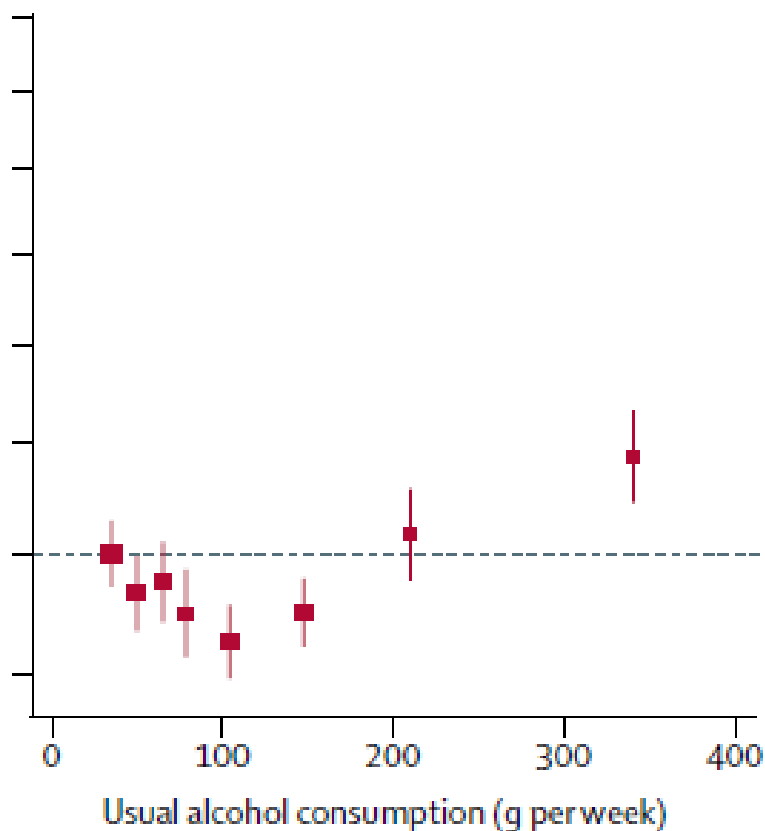
- Kromě anamnézy pacienta, mají vysokou výpovědní hodnotu biochemické parametry abusu alkoholu.
- Tyto objektivní parametry mají různou senzitivitu, specifitu a různý biologický poločas.
 - **AST>ALT (2x)**
 - **GGT** (*kolísající hodnoty GGT*)
 - **Makrocytóza**
 - Triglyceridy
 - **CDT**
 - Ethyl-glukuronid (v moči)



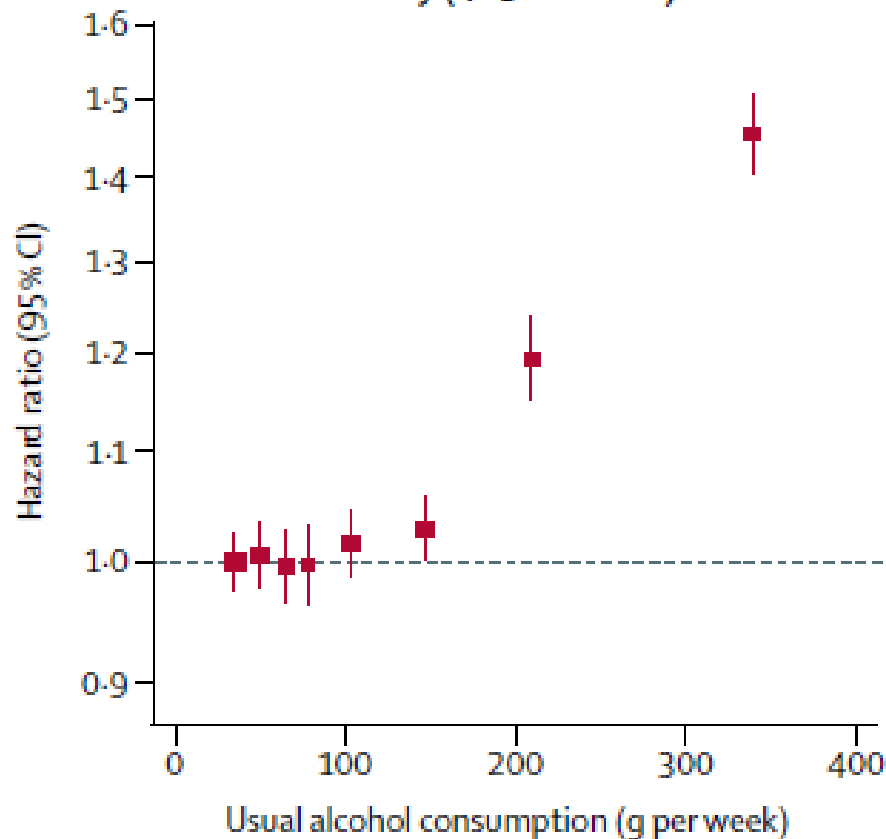
Mortalita v závislosti na dávce alkoholu

Analýza 83 prospektivních studií (600,000 jedinců)

Cardiovascular disease (39 018 events)



All-cause mortality (40 310 deaths)



Sérologie HBV: první fáze vyšetření

AASLD doporučení:

HBsAg

Marker přítomnosti viru – aktivní infekce (akutní, chronická)

Anti-HBs

Séroprotektivní protilátka

Postvakcinační nebo postinfekční imunita

Total anti-HBc (může být užito jako alternativa; pozitivní osoby by měly být testovány na HBsAg a anti-HBs) **= marker expozice viru**



HCV – průběh infekce

- **Spontánní eliminace viru** **15 – 20%**
- **Fulminantní** **0-1%**
- **Chronický průběh:** **70 - 85%**
 - **minimální změny** **25%**
 - **aktivní zánět** **60%**
 - **cirhóza** **15 – 20%**
 - **hepatocelulární ca** **4 - 10%**



Léčba HCV

Standardní režim do r. 2012:

Interferon alfa-2 + Ribavirin
(48 týdnů genotyp 1)

Léčba 2013:

Po předchozí neúspěšné dvojkombinaci:

Interferon alfa-2 + Riba + DAA

Léčba 2018:

DAA – přímo působící antivirotika ~100% úspěšnost:

Setrvalá virologická odpověď = kompletní vyléčení



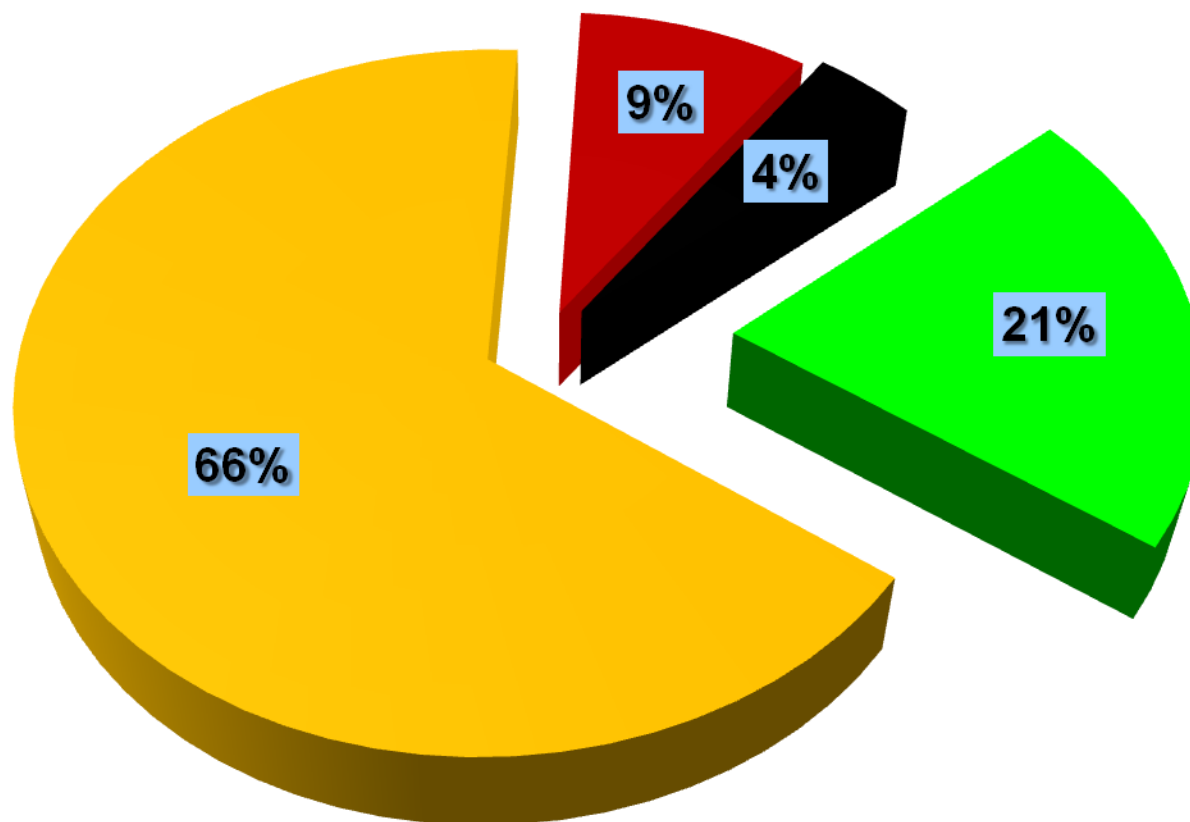
Skríning HCV infekce

- Část osob infikovaných **HCV** o své chorobě vůbec neví
vzhledem k nízké prevalenci není důvod provádět plošný skríning **x**
cíleně vyšetřovat rizikové skupiny:
 - Osoby s anamnézou injekční aplikace drog (i v dávné minulosti)
 - Příjemci krevních derivátů před r. 1992
 - Hemofilici léčení již před zavedením testování HCV
 - Osoby s anamnézou dialyzační léčby
 - Děti narozené HCV pozitivním matkám
 - Tetování (zejména v amatérských podmínkách - na vojně, ve vězení), nebo s piercingem
 - Zdravotníci pracovníci
 - Partneři HCV pozitivních osob
- Vyšetření musí být i všichni pacienti s **elevací transamináz** či náhodně zjištěnou jaterní lézí (**fibrózou**) dle USG



Sonografické nálezy u pacientů s DM2

■ normální ■ steatóza ■ steatofibróza ■ cirhóza



79% x 21%
NAFLD+ bez NAFLD



NAFLD / NASH

*Non-alcoholic fatty liver disease / **steatohepatitída***

Poškození jater podobné alkoholové chorobě u osob, které nepožívají nadměrné množství alkoholu.

- Jaterní postižení může mít **mnoho projevů** (fenotyp).
- Globální epidemie – každý **4. obyvatel** Země má NAFLD.
- Souvislost se stoupající prevalencí **obezity a MS**.
- NAFLD je neoddělitelně spjat s KV chorobami
(*které mají pro postižené větší dopad než jaterní onemocnění samotné*).



NAFLD a NASH u diabetiků s normálními jaterními testy (selektovaní jedinci)

103 pacientů s DM 2. typu (normální transaminázy) – MR spektroskopie

- Prevalence NAFLD: **50%**
- Prevalence NASH u pac. s NAFLD: **56%**

Asociace s NASH: sérové triglyceridy

Není asociace s NASH: BMI, pohlaví, trvání diabetu či jeho kompenzace



Detekce steatózy

Fatty Liver Index

(váha, výška, obvod pasu, GGT, triglyceridy):

hodnota indexu **> 60** - pozitivní nález ve
smyslu **steatózy**

Fatty Liver Index (FLI) of Bedogni et al for Predicting Hepatic Steatosis

Purpose: To evaluate a patient for the risk of fatty liver using the Fatty Liver Index (FLI) of Bedogni et al.

Specialty: Gastroenterology, Hepatology, Pediatric Gastroenterology

Objective: risk factors, severity, prognosis, stage

ICD-10: K74, K76

Evaluation

Are you evaluating a patient for fatty liver? ☒ Yes ☐ No

Weight of the patient ☐ pounds ☒ kilograms

Height ☐ feet ☐ inches ☒ meters

Waist circumference ☐ inches ☒ cm

Serum GGT ☐ µKat/L ☒ IU/L

Serum triglycerides ☒ mmol/L ☐ mg/dL

RESET **SUBMIT**

Results

Results	Interpretation and Description	References
Evaluation appropriate?	Yes	
Body mass index	32.28	kg per square meter
Value of X	0.48	
Fatty Liver Index	62	out of 100
Which indicates a	moderate to high	risk for fatty liver

FEEDBACK **PRINT** **EMAIL** **SAVE** **CONSULT REPORT**



Detekce fibrózy

NAFLD fibrosis score Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes ☒

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

Score

<http://www.naflscore.com/>

< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

FIB-4 (Věk, ALT, AST, trombocyty)

<https://gps.camdenccg.nhs.uk/fib-4-calculator>

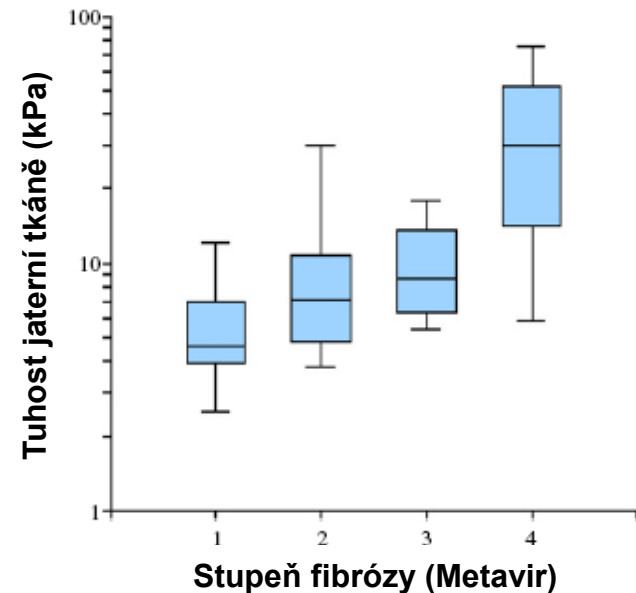
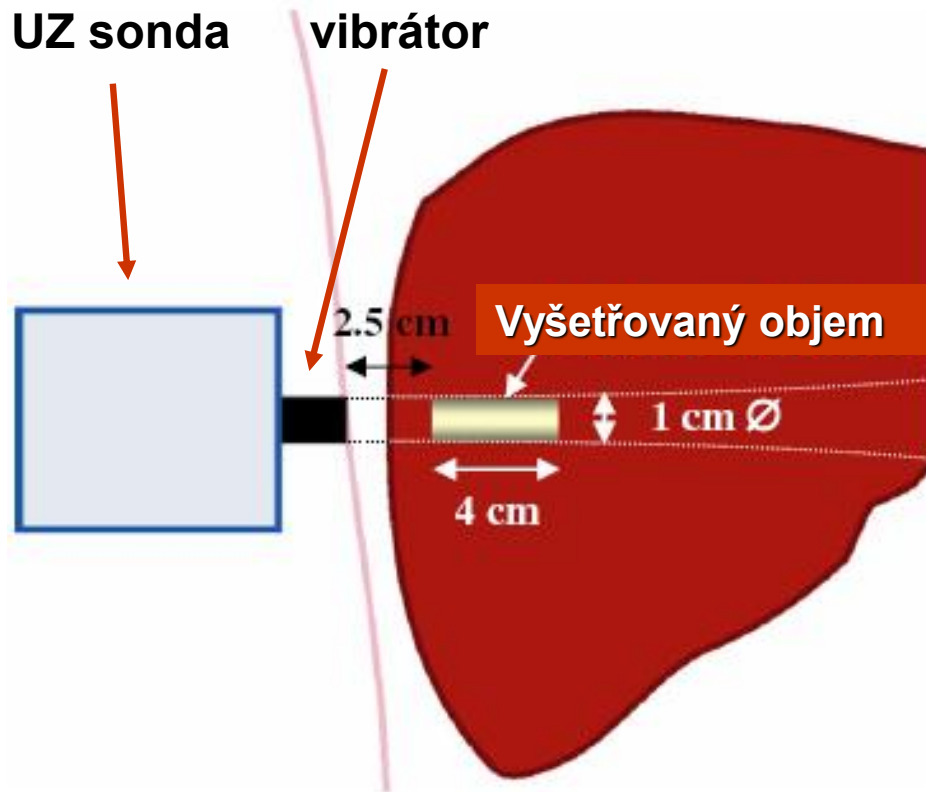
Angulo P et al, Hepatology 2007; McPherson et al, Gut 2010



Elasticita jaterní tkáně

- **FibroScan®**
- **ARFI** (Siemens)
- **SWE** (Aixplorer),

↑ Tuhost jaterní tkáně (fibróza) - ↑ Rychlost šíření vibrací



Screening NAFLD - doporučení EASL...

- Úvodní diagnostickou metodou pro **NAFLD**
 - Sonografie + transaminázy
 - Ev. sérové biomarkery:

Fatty Liver Index

- **Při abnormitě:**
 - Některá z metod pro zjištění přítomnosti fibrózy:
 - Sérové parametry (indexy):

NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, komerční testy (FibroTest, FibroMeter, ELF).

- Elastografie



Nutná vyšetření při elevaci jaterních testů:

- **Anti-HCV** (*PID, tetování, piercing, krevní deriváty před r. 1991*)
- **Anti- HBc**
- **Alkohol** (140g/týden u žen, 210 g/týden u mužů)
- **BMI, glykémie, KV riziko**
- *Feritin + saturace transferinu*
- *Autoimunita*
- *Ceruloplasmin, alfa-1 antitrypsin*

!!! Medikace včetně potravních doplňků a herbálních přípravků !!!



Závěr I

- Jaterní „testy“ ALT, AST – parametr poškození jaterních buněk –
- neříkají vůbec nic o funkci jater.
- Jaterní funkce se hodnotí jinak: bilirubin, albumin, INR.....
- Mírná elevace jaterních enzymů: ≤ 5 násobek normy (ALT $\leq$ cca 3.5 μ kat/l)
- Náhodně zjištěná lehká či mírná elevace jaterních enzymů – vždy čas – vždy zopakovat – vždy vyšetřit etiologii !!!!
- Elevace jaterních enzymů spojená s klinickými příznaky, vyšším bilirubinem či INR – vždy řešit jako akutní stav.



Závěr II

- Každé zvýšení „jaterních“ testů musí být vyšetřeno.
- Nejpravděpodobnější příčinou bude NAFLD, abusus alkoholu, chronická HCV nebo akutní léze (léky, intoxikace, infekce...).
- Po přítomnosti jaterních chorob je třeba cíleně pátrat v rizikových skupinách: DM 2 (+MetS) – ALT, sonografie, indexy fibrózy
rizikové faktory HCV přenosu – anti HCV
- Cílená léčba chronických jaterních chorob:
zamezí vývoji do jaterní cirhózy.



Děkuji za pozornost