

NAŠE ZKUŠENOSTI S DIAGNOSTIKOU BENIGNÍCH HYPERBILIRUBINÉMIÍ

Pik. MUDr. Jan HÁŠA, pplk. MUDr. Jaroslav STRÁNSKÝ, pplk. MUDr. Václav POLOMIS
II. vnitřní oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(náčelník: pplk. MUDr. Václav Polomis)

Z benigních hyperbilirubinemií (BH) vyskytujících se v dospělosti je možno DUBINŮV — JOHNSONŮV A ROTORŮV typ žloutenky diferenciálně diagnosticky odlišit od ostatních typů. Protože příčinou žloutenky je u těchto typů exkreční porucha jaterní buňky, nacházíme přímo reagující bilirubin v séru, pozitivní bilirubin v moči, patologickou retenci BSF, afunkční žlučník při cholecystografii a u DUBINOVY — JOHNSONOVY žloutenky hnědočervený pigment v jaterních buňkách při histologickém vyšetření. Těžko však odlišujeme vrozenou GILBERTOVU chorobu od posthepatitické benigní hyperbilirubinémie. Obě tyto funkční poruchy mají stejný klinicko-morfologický obraz a pravděpodobně i stejnou etiopatogenezi [3, 16]. Pro GILBERTOVU chorobu svědčí buď familiární výskyt nebo intermitentně se objevující ikterus od dětství.

Benigní hyperbilirubinémie s nekonjugovaným bilirubinem se vyskytuje v nižších věkových kategoriích a větší část nemocných má obtíže funkčního charakteru, které mívají cyklický ráz a období zhoršení se střídají s obdobími klidu. Fyzikální nález bývá normální až na subikterus nebo ikterus sklér [18, 25], méně častá je splenomegalie nebo mírná hepatomegalie [24, 10], avšak konzistence jater nebývá výrazně změněná. Nekonjugovaný bilirubin v séru bývá zvýšen od 3—7 mg % často v souvislosti s fyzickou nebo duševní zátěží [18, 24]. Ostatní biochemický nález bývá normální. Byly však popsány ojediněle lehce zvýšené hodnoty gamaglobulinů [10, 16, 18] a lehce zvýšená retence BSF [18]. Histologický obraz jaterního punktátu bývá rovněž bez hrubších změn.

Průběh je benigní a prognóza dobrá, takže BH je možno právem označovat za bezvýznamný vrozený nebo získaný defekt funkční.

V diferenciální diagnóze BH musíme pomyslet i na jaterní steatózu a chronickou perzistující hepatitidu, s nimiž má někdy dosti podobnou klinickou symptomatologii. Naproti tomu chronická agresivní hepatitida a jaterní cirhóza mají již natolik odlišný klinický, biochemický a zejména morfologický obraz, že záměna s nimi je málo pravděpodobná.

Diagnóza steatózy jater a vleké perzistující hepatitidy se v současné době opírá především o bioptický nález, protože klinický obraz těchto onemocnění je nespecifický. Rovněž diagnózu BH po vyloučení hemolytic-

kého syndromu opíráme o izolovaný nález zvýšeného bilirubinu v séru a negativní nález v morfologickém obraze až na nevinné pozánětlivé reziduální změny u posthepatitické BH. Protože jsme u nemocných s diagnózou BH (nejčastěji vojáků v základní službě) nacházeli vesměs prakticky normální bioptický nález, položili jsme si otázku, zda je nutno u těchto případů podstupovat riziko biopsie k vyloučení vleké hepatopatie. Proto jsme se rozhodli vyhodnotit skupinu 71 námi pozorovaných BH a konfrontovat jejich klinický obraz s kontrolní skupinou 53 středně pokročilých, pokročilých a excesivních steatóz (ST) a se skupinou 50 chronických perzistujících hepatitid (CHPH), vesměs biopticky ověřených.

Metodika a výsledky

U 71 BH jsme vyloučili hemolytický syndrom a na základě podrobného vyšetření jsme dospěli k závěru, že u 10 nemocných šlo o typickou formu Gilbertovy choroby, u 26 nemocných o posthepatitickou Kalkovu BH. U 23 nemocných jsme vyslovili pouze podezření na Gilbertovu nemoc a u 12 nemocných jsme na základě jednorázového vyšetření na lůžku nemohli přesně určit typ BH.

Z těchto 12 nemocných jsme u 7 zjistili v mikroskopickém obraze jaterního punktátu hromadění žlutohnědého nebo hnědozeleného pigmentu v hepatocytech, avšak chyběla další kritéria, která by nás opravňovala k závěrečné diagnóze Dubinova-Johnsonova syndromu. Zbývajících 5 nemocných s izolovaně zvýšeným nepřímým bilirubinem v séru a občas i přímo reagujícím, ale bez nálezu pigmentu při biopsii, se nám rovněž nepodařilo jednoznačně zařadit.

Diferenciální diagnóza jednotlivých typů BH není podle literárních údajů příliš obtížná, avšak v praxi, zvláště pak při jednorázovém komplexním vyšetření bez dlouhodobého sledování a opakovaných biopsií, je podle našeho názoru někdy velmi obtížná až nemožná. V posledních letech se ukázalo, že vedle klasických výše uvedených BH existují různé přechodné formy [10].

Ve všech 3 skupinách nemocných jsme vyhodnotili věk bez hodnocení pohlaví, protože v naší sestavě absolutně převažují muži, dále předchorobí, fyzikální nález, biochemické a hemokoagulační vyšetření, výskyt australského antigenu, bioptický nález a scintigrafii jater.

Tab. 1

VĚK NEMOCNÝCH	71 BH	53 ST	50 CHPH
	%	%	%
do 20ti let	32,4	0	2,0
21 - 30	42,3	24,5	14,0
31 - 40	12,7	18,9	26,0
41 - 50	9,8	28,3	34,0
51 - 60	2,8	20,8	20,0
nad 60 let	0	7,5	4,0
průměrný věk	26,8	42,2	41,9

Z tabulky vyplývá, že 75 % nemocných s BH bylo mladších 30 let, zatímco převaha nemocných u steatóz a CHPH spadá do 4. a 5. dekády. Rovněž věkový průměr je podstatně nižší u BH a činí 26 let proti 42 letům v obou kontrolních skupinách (tab. 1).

Tab. 2

ANAMNEZA	BH	ST	CHPH
	%	%	%
IH	39,4	18,9	64,0
ALKOHOL	2,8	39,6	28,0
DM	0	17,0	4,0
OBEZITA	5,6	54,7	14,0
TOXIC. (LÉK.) POŠKOZENÍ	7,0	11,3	4,0

V předchorobí jsme především vyhodnocovali onemocnění urychlující rozvoj steatózy nebo CHPH. Výskyt infekční hepatitidy byl nejčastější ve skupině CHPH, a to téměř 2krát častější než u BH. Abusus alkoholu jsme zjistili u více než 1/3 steatóz, zvláště u mladých jedinců do 30 let. Rovněž úplavice cukrová se vyskytovala nejčastěji u steatóz jater, podobně jako obezita, a to především u starších jedinců. Pokud jde o toxické poškození, nenašli jsme významnější rozdíl (tab. 2).

Naše zkušenosti potvrzují názor, že obezita, abusus alkoholu a diabetes mellitus v předchorobí nás opravňují pomýšlet na steatózu jater, zatímco infekční hepatitis nejčastěji vede k chronické hepatitidě nebo BH.

Ze subjektivních obtíží vyhodnocojeme pouze nejčastěji udávané. Mezi jednotlivými skupinami nemocných nejsou významnější rozdí-

Tab. 3

SUBJEKTIVNÍ OBTÍŽE	BH	ST	CHPH
	%	%	%
TLAK V PR. PODŽEBŘÍ	52,1	41,5	64,0
DYSPEPSIE	40,8	26,4	32,0
ÚNAVA	33,8	28,3	44,0
ŽLOUTENKA	31,0	9,4	14,0
TMAVÁ MOČ	29,6	3,8	6,0
NECHUTENSTVÍ	18,3	11,3	20,0
ZVRACENÍ	18,3	0	12,0
PRŮJEM	16,9	18,9	24,0
METEORISMUS	9,9	5,7	24,0
ÚBYTEK NA VÁZE	1,4	9,4	14,0

ly, pouze údaj o intermitentně se objevujícím ikteru sklér a kůže a tmavší moči je častější u nemocných s BH. Je zřejmé, že hodnocení subjektivních obtíží, které jsou u všech onemocnění jater nespecifické, nemá zásadní význam v diferenciální diagnostice (tab. 3).

Tab. 4

FYZIKÁLNÍ NÁLEZ		BH	ST	CHPH
		%	%	%
SUBIKTERUS	SKLÉR	47,9	11,3	4,0
	POKOŽKY	9,9	1,9	0
PŘEDNÍ PLOCHA JATER	do 13 cm	85,9	30,3	62,0
	14 - 15 cm	14,1	37,7	34,0
	nad 15 cm	0	32,0	4,0
KONZISTENCE JATER	norm.	87,3	18,9	26,0
	+	12,7	49,0	58,0
	++	0	32,1	16,0
LEHKÁ SPLENOMEGALIE		5,6	0	0

Při fyzikálním vyšetření jsme se zaměřili na nejdůležitější a nejčastější fyzikální znaky a nevyhodnocojeme změny kožní a další, které jsou typické pro závažnější hepatopatie. Velikost jater jsme určovali proměřováním přední plochy se stanovením horní hranice poklepem a dolní hranice pohmatem na výši vdechu, což je podle našich zkušeností metoda dobře korespondující se scintigrafií, která patří mezi nejobektivnější, pokud jde o určování velikosti přední plochy jater. Subikterus sklér a kůže byl přirozeně daleko nejčastější u BH, zatímco CHPH se výjimečně projevuje klinicky ikterem. Normálně velká játra jsme zjistili u 86 % BH, u 14 % pouze lehce zvětšená. Velikost jater byla však také normální téměř u 2/3 CHPH, takže pouhé určování velikosti ja-

ter nemůže být rozhodující v diferenciální diagnóze mezi BH a CHPH. Hepatomegalií, zvláště pak výraznou, jsme zjišťovali nejčastěji u steatóz, avšak ani normálně velká játra nevyklučují steatózu (tab. 4).

V diferenciální diagnóze vlekklých hepatopatií je důležitější posuzování konzistence jater. U BH jsme zjistili normálně pružná játra u 87 % nemocných (zbytek tvořili nemocní s lehce sníženou pružností), u 81 % steatóz a 74 % CHPH byla konzistence jater patologicky změněna. Splenomegalie se vyskytuje především u závažnějších vlekklých hepatopatií.

Tab. 5

BIOCHEMICKÉ A HEMOKOAGULAČNÍ VYŠETŘENÍ		BH		ST		CHPH	
		počet vyšetření	%	počet vyšetření	%	počet vyšetření	%
ZVÝŠENÁ FW	(nad 20/35)	71	1,4	53	28,3	50	24,0
BILIRUBIN	PŘÍMÝ (+)		25,2		7,5		4,0
	NEPŘÍMÝ (nad 1,5 mg %)		100,0		20,8		20,0
THYMOL	(nad 8 j.)		0		5,7		28,0
ALKAL. FOSFATAZA	(nad 12 j.)		4,2		5,7		22,0
GPT	(nad 2 mM)		5,6		50,9		70,0
GAMAGLOBULINY	(nad 23 rel. %)		1,4		13,2		34,0
BSP	(nad 8 %)	54	24,1	41	19,5	37	32,4
HYPERLIPOPROTEINEMIE		41	9,8	49	24,5	45	11,1
AUSTRALSKÝ ANTIGEN	NEGAT.	15	100,0	20	100,0	20	60,6
	POSIT.	0		0		13	39,4
QUICK	(pod 80 %)	71	5,6	53	7,5	50	10,0
TROMBINOVÝ ČAS	(nad 22 sec.)	14	35,7	13	53,8	30	66,7

Z biochemického a hemokoagulačního vyšetření jsme opět vybrali jen nejdůležitější, přičemž jsme u některých ukazatelů záměrně stanovili normální hodnoty vyšší, než jsou obvykle udávány biochemickou laboratoří proto, abychom vyloučili hraniční patologické hodnoty, které mohou být způsobeny i laboratorní chybou (tab. 5).

Zvýšenou FW nad 20 za první hodinu jsme našli u BH pouze u jediného nemocného, zatímco u steatózy a CHPH jsme našli zvýšenou FW asi u 1/4 nemocných.

Hyperbilirubinémii, která je podmínkou diagnózy BH, jsme zjistili v obou kontrolních skupinách u 1/5 nemocných. U 1/4 BH byl zjištěn i přímo reagující bilirubin na +, je však nutno si uvědomit, že hodnocení přímo reagujícího bilirubinu laborantem může být ovlivněno subjektivní chybou. Přesvědčivě pozitivní bilirubin jsme zjistili pouze u 3 nemocných.

Zvýšená tymolová zákalová reakce je vždy suspektní pro zánětlivé onemocnění jater. Hodnocení alkalické fosfatázy má spíše význam v diferenciální diagnostice ikterů, avšak nikoli v dif. dg. chronických hepatopatií vyjma těch, které vedou k intrahepatální obstrukci.

Důležitý biochemický ukazatel je určování aktivity transaminázy GPT. Zatímco lehce zvýšenou GPT maximálně do 3 mM jsme zjišťovali výjimečně u BH, je zvýšení GPT u CHPH téměř pravidlem a u steatóz jsme je zjistili u poloviny nemocných.

Zvýšené gamaglobuliny svědčí pro vlekklý zánětlivý proces a téměř vylučují BH.

Bromsulftalein, který se uvádí jako jedna z nejcitlivějších biochemických zkoušek, je snad až příliš citlivý, takže lehce zvýšené hodnoty jsme našli téměř u 1/4 BH, a proto nemá v diferenciální diagnóze větší význam.

Poruchy tukového metabolismu jsme prokázali především u 1/4 steatóz.

Pozitivní australský antigen, pokud jsou přítomny i jiné biochemické známky poškození jater, je vždy suspektní pro vlekklý zánět jater. V našem souboru byl australský antigen u BH i steatóz vždy negativní, u CHPH pozitivní téměř ve 40 %.

Stanovení protrombinu nemá v diferenciální diagnóze těchto hepatopatií význam, protože byl patologicky snížen jen ojediněle. Citlivější je stanovení trombinového času, který byl prodloužen u více než 1/2 steatóz a u 2/3 CHPH. Lehké prodloužení trombinového času však nevylučuje ani BH.

Tab. 6

ROZPTYL PATOLOG. HODNOT BILIRUBINU a GPT v %		BH	ST	CHPH
BILIRUBIN NEPŘÍMÝ	1,5-3,0 mg %	63,4	7,5	18,0
	3,1-4,5 mg %	31,0	-	-
	4,6-6,0 mg %	5,6	-	-
GPT	2,1-3,0 mM	5,6	30,2	22,0
	3,1-5,0 mM	-	9,4	14,0
	5,1 a více	-	9,4	32,0

V tabulce č. 6 uvádíme rozptyl patologických hodnot bilirubinu a transaminázy GPT, které mají největší význam v diferenciální diagnostice. Ve skupině BH dosahovala hladina bilirubinu v séru až 6 mg %, u steatóz a CHPH byl bilirubin ojediněle lehce zvýšen do 3 mg %. Naopak u transaminázy GPT jsme pozorovali hodnoty nad 3 mM téměř u poloviny nemocných s CHPH, zatímco u BH jsme ojediněle, tj. u 3 nemocných, zjistili hodnoty v rozmezí 2-3 mM.

Z uvedeného přehledu biochemických nálezů je možno uzavřít, že tam, kde zjišťujeme opakovaně zvýšené hodnoty GPT, vyšší TZR a gamaglobuliny, musíme vždy pomýšlet na vlekklou zánětlivou afekci jater. U BH s lehce zvýšenými hodnotami jiných biochemických zkoušek než hladiny bilirubinu v séru nutno vždy provádět jaterní biopsii k vyloučení závažnější hepatopatie.

Z tabulky č. 7 vyplývá, že scintigrafie jater je příliš hrubá metoda k odlišení námi sledovaných onemocnění jater, protože normální

Tab. 7

VYHODNOCENÍ SCINTIGRAFIE JATER					
		BH	ST	CHPH	
POČET VYŠETŘENÍ		19	25	25	
NORMÁLNÍ SKEN		%	63,1	40,0	56,0
HEPATO-MEGALIE	PROSTÁ	15,8	20,0		
	NEHOMOGENNÍ VYCHYTÁVÁNÍ KOLOIDU	5,3	28,0		
	NEHOMOGENNÍ VYCHYTÁVÁNÍ K. + AKTIVACE RESu SLEZ.			4,0	
	ZVÝŠENÁ AKT. RESu SLEZ.	5,3			
NEHOMOGENNÍ VYCHYTÁVÁNÍ	PROSTÉ		8,0	36,0	
	SPLENOMEGALIE + ZVÝŠ. AKT. RESu SLEZ.			4,0	
ZVÝŠENÁ AKTIVITA RESu SLEZINY		10,5	4,0		

sken byl zjištěn téměř u poloviny steatóz a CHPH. Scintigraficky zjištěná hepatomegalie a nehomogenní vychytávání radiokoloidu se vyskytovaly především u steatóz a CHPH, a proto jsou indikací k provedení jaterní biopsie.

Rozprava

Benigní hyperbilirubinémie je možno po vyloučení prehepatálních, především hemolytických žloutenek a vzácné zkratové hyperbilirubinémie roztrždit do dvou skupin: hyperbilirubinémie s nekonjugovaným bilirubinem a hyperbilirubinémie s konjugovaným bilirubinem (8). Do první skupiny patří vedle familiární žloutenky Criglerovy-Najjarovy, vyskytující se pouze u kojenců a malých dětí, vrozený icterus juvenilis intermittens Meulengracht či Gilbertova cholemie simple a získaná posthepatitická hyperbilirubinémie Kalkova. Do druhé skupiny hyperbilirubinémii s konjugovaným bilirubinem patří vzácnější Dubinův-Johnsonův a Rotorův syndrom. Vrozenou hyperbilirubinémii s nekonjugovaným bilirubinem poprvé popsali Gilbert a Lereboullet jako cholemia familiaris simple a Meulengracht jako icterus juvenilis intermittens (5). U nás se tímto onemocněním zabývali Libánský, Hoenig a Brodanová a v posledních letech Mikulecký (10, 11, 16, 20, 21).

Etiopatogeneza Gilbertovy choroby (dále GCH) není dodnes zcela jasná (8), avšak převládá názor, že jde o poruchu konjugace bilirubinu v jaterní buňce na podkladě vrozeného deficitu uridin-difosfát-glukuronyltransferázy (2, 12, 15, 18, 20, 28), enzymu umožňujícího konjugaci bilirubinu na glukuronidy a tím i jeho vylučování do žluče. Tato enzymopatie však byla jednoznačně prokázána jen u familiárního ikteru Criglerova-Najjarova a dodnes se diskutuje, zda u GCH nejde spíše o poruchu transportu bilirubinu z krve do hepatocytů (8, 20) nebo o frustní hemolytický syndrom (9, 10, 16, 24).

Gilbertova choroba, kterou Darnis (cit. 20)

dělí na Morbus Gilbert maior a minor, je obecně považována za vrozený bezvýznamný defekt funkční s naprosto příznivou prognózou. Klinicky se manifestuje nejčastěji v období dospívání (3, 10, 11), častěji postihuje muže než ženy (6:1), především duševně pracující (10, 11). Onemocnění probíhá cyklicky v nárazech ikteru a subjektivních obtížích souvisejících s fyzickým, duševním nebo jiným zatížením, např. infekcí, operací, menses nebo těhotenstvím, event. vojenským cvičením (10, 11), méně často s dietní chybou, i když někteří nemocní udávají intoleranci tučných jídel (10, 11). Nejčastěji si stěžují na zvýšenou únavnost, bolestivé pocity v krajině jater a dyspeptické obtíže, především nauzeu a nechutenství, někteří nemocní jsou však bez subjektivních obtíží a udávají jen občas se vyskytující ikterus (8, 10). Objektivně zjišťujeme u těchto nemocných normální fyzikální nálezy nebo jen subikterus až ikterus sklér, ojediněle nacházíme lehce zvětšená játra bez zmenšené pružnosti (11) nebo lehkou splenomegalii (11, 24). Výsledky biochemických i hemokoagulačních vyšetření jsou normální až na zvýšenou hladinu nekonjugovaného bilirubinu v séru, dosahujícího maximálních hodnot 7 mg% (10, 18, 25), podle některých až 20 mg% (cit. 10). Ojediněle je zjišťována lehká hypergamaglobulinémie (11, 16, 18), lehké snížení protrombinové aktivity (15, 20) včetně jednotlivých faktorů (15) a prodloužení trombinového času (15), retikulocytóza se sníženou osmotickou rezistencí erytrocytů (10). Vylučování BSF a bengálské červeně bývá normální, avšak je prodlouženo vylučování i. v. podaného bilirubinu (10). Histologický obraz jaterního punktu bývá zcela normální, avšak byly popsány zcela lehké a necharakteristické změny, jako hromadění pigmentu (lipofuscinu) v hepatocytech (6, 10), aktivace Kupferových buněk nebo lehká steatóza (6, 24).

Posthepatitickou benigní hyperbilirubinémii poprvé popsali Kalk a Wildhirt v r. 1955. Její častost po infekčním zánětu jater se odhaduje na 4–7 % (3, 13, 19, 23), tj. přibližně stejně často jako vleklá hepatitida. Etiopatogeneza této žloutenky je stejná jako u Gilbertovy choroby a rovněž klinicko-morfologický obraz je velmi podobný, ne-li stejný (4, 16), takže je diskutována otázka, zda nejde o koincidenci GCH s posthepatitickým syndromem (19). Proto odlišení obou typů BH s nekonjugovaným bilirubinem v séru je značně obtížné a opírá se především o rozbor anamnézy. Zatímco u Gilbertovy choroby zjišťujeme intermitentní ikterus od dětství nebo rodinný výskyt onemocnění, u posthepatitické BH se potíže nemocného objevují po proběhlé infekční hepatitidě. V praxi je však toto odlišení velmi obtížné, protože začátek onemocnění nelze velmi často časově určit a navíc frustní anikterická forma inř. hepatitidy s následnou posthepatitickou hyperbilirubinémii může být zaměněna

za vrozenou hyperbilirubinémii Gilbertova typu. Ani hodnocení subjektivních obtíží i objektivního nálezu nám nepomáhá. U posthepatitické hyperbilirubinémie bývá častější střední dyspeptický syndrom a častěji zjišťujeme lehkou hepatosplenomegalii (8) a nespecifické změny v jaterním punktátu, při laparoskopii byla popsána perihepatitis a fibrotické změny v játrech (13, 15).

Benigní vrozenou hyperbilirubinémii s konjugovaným bilirubinem popsal poprvé v r. 1948 Rotor (cit. 7), v r. 1954 Dubin a Johnson a nezávisle na nich Sprinz a Nelson (1), u nás Karpíšek v r. 1957 (14), později Houbal se Šabackou, Haník (7) a v poslední době Šošovec a spol. (27, 28). Do skupiny vrozených BH s konjugovaným bilirubinem dnes patří Dubinův-Johnsonův a Rotorův syndrom. U obou těchto typů jde o geneticky podmíněnou poruchu vylučování konjugovaného bilirubinu na žlučovém pólu jaterní buňky. Dubinův-Johnsonův syndrom (dále DJS) postihuje opět mladé lidi do 25 let v 90 % (8) a projevuje se intermitentně se objevujícím ikterem, zhoršujícím se po požití alkoholu, při infekci, v těhotenství (27). Jinak mohou být nemocní buď zcela bez obtíží, nebo si mohou stěžovat na dyspeptické obtíže, především nechutenství, nauzeu, zvracení a průjem, zvýšenou únavnost a především kolikové bolesti pod pravým žeberním obloukem (7, 10, 27), které spolu s ikterem obstrukčního typu a afunkčním žlučníkem při cholecystografii jsou až v 60 % důvodem k zbytečné indikaci chirurgické revize žlučových cest (1, 7, 10).

Objektivně zjišťujeme u těchto nemocných ikterus sklér a pokožky, játra bývají normálně velká nebo lehce zvětšená (7, 27), nikdy však nenacházíme splenomegalii (27). Celkový bilirubin v séru dosahuje hodnot až 6 mg% (10, 27), ale i vyšších do 25 mg% (27), přičemž jde z 20–70 % o konjugovaný bilirubin (8, 27), a proto jej můžeme najít i v moči. Dále se popisuje u některých nemocných zvýšená alkalická fosfatáza (7, 27), TZR (7), transaminázy (7, 10), nižší aktivita protrombinu, zejména F VII (20). Pro DJS je charakteristické opožděné vylučování BSF v hodnotách 10 až 20 % za 45 min. a především dvouvrcholový průběh BSF křivky se vzestupem po 45 až 60 minutách do 210 minut (7, 8, 10, 20, 27, 28). Při cholecystografii zjišťujeme afunkční žlučník a při biligrafii se žlučové cesty nezobrazují, protože k náplni kontrastní látkou dochází opožděně až za 3–7 hodin (27). Pro DJS je typický nálezní hnědočerného pigmentu typu lipofuscinu nebo melaninu v hepatocytech při histologickém vyšetření (7, 8, 10, 27, 28) a endoskopický obraz nápadně tmavěhnědých, černoželených až černých jater (7, 10, 27).

Vzácnější Rotorův syndrom se liší od DJS chyběním pigmentu v hepatocytech, chyběním dvoufázového průběhu BSF křivky, normálním plněním žlučníku kontrastní látkou při chole-

cystografii a konečně bezpříznakovým průběhem (8, 10, 20).

V současné době je diskutován názor, zda neexistují různé přechodné formy BH, jako např. DJS s kolísavým množstvím pigmentu, Gilbertova choroba s pigmentem; Wolf prokázal současný výskyt DJS a Rotorova syndromu v jedné rodině (cit. 8). Proto vyvstává otázka, zda BH nemají stejný genetický základ, který má však různou expresivitu (10).

Od těchto BH s konjugovaným bilirubinem nutno odlišit benigní intermitentní intrahepatální žloutenku, popsanou v r. 1959 Summershilem a Walshem, resp. cholestatickou hepatózu popsanou v r. 1960 Kühnem, projevující se intermitentní žloutenkou obstrukčního typu nejasného původu s laboratorními i jinými projevy cholestázy. Benigní hyperbilirubinémie s nekonjugovaným i konjugovaným bilirubinem mají jednoznačně benigní průběh, přičemž v průběhu let má nekonjugovaný bilirubin tendenci klesat a naopak konjugovaný stoupat (8, 20, 21).

K diagnóze Gilbertovy choroby může podle Felschera a Carpia (2, 17) přispět zkouška hladověním. Tito autoři zjistili, že na rozdíl od normálních jedinců dochází u Gilbertovy choroby až k trojnásobnému zvýšení bilirubinu v séru proti původním hodnotám. Sami jsme tento test provedli u několika nemocných s BH a máme obdobné výsledky. Je však prokázáno, že hladovění může vést k lehkému zvýšení bilirubinu v séru i u zdravých jedinců, což může být příčinou přechodně lehké hyperbilirubinémie u vojáků ambulantně vyšetřovaných pro dyspeptický syndrom s anorexií. Proto k diagnóze BH je nutné opakované zjištění zvýšené hladiny bilirubinu v séru s vyloučením faktoru hladovění. Franken (cit. 19) zjistil stejné procento hyperbilirubinémie v kontrolní skupině zdravých jako u nemocných po prodělané infekční hepatitidě a klade otázku, zda u části zdravé populace se fyziologicky vyskytují vyšší hladiny bilirubinu.

BH je pro vojenské lékaře i závažný problém posudkový. Je otázkou, zda dosavadní praxe propouštění těchto nemocných mimo činnou službu je v každém případě správná. Problém je to složitý, protože na jedné straně víme, že jde o zcela benigní onemocnění, na druhé straně tyto nemocní mají někdy značné subjektivní obtíže a hyperbilirubinémie může být provokována nadměrnou fyzickou nebo duševní námahou. Domníváme se, že je správné posuzovat tyto nemocné zcela individuálně a řídit se závažností subjektivních obtíží s přihlédnutím na frekvenci a výši hyperbilirubinémie. V každém případě je však BH důvodem k snížení klasifikace na „C“ — tj. zařazení podle občanského povolání a k dispenzarizaci.

Závěr

1. Jsme toho názoru, že u mladého člověka s klinickým obrazem BH, který má normálně

velká a pružná játra, normální scintigrafii jater a z biochemických vyšetření pouze zvýšený nekonjugovaný bilirubin v séru a negativní australský antigen, není třeba k potvrzení diagnózy provádět jaterní biopsii a podstupovat tak i její riziko. Je však nutno tyto nemocné dlouhodobě sledovat.

2. U všech nemocných s tzv. BH a současně s hepatomegalií, se změněnou konzistencí jater, splenomegalií, jinými patologickými nálezy biochemických a hemokoagulačních vyšetření, dále u nemocných s patologickým skenem, pozitivním australským antigenem a s rizikovými faktory steatózy v anamnéze je nutno provést jaterní biopsii.

3. Zvýšená konzistence jater, výrazná hepatomegalie, zvýšené hodnoty TZR, GPT a gammaglobulinů, výraznější prodloužení trombinového času a nehomogenní vychytávání radiokoloidu při scintigrafii jater svědčí pro závažnější hepatopatii než je BH.

4. K diagnóze BH nestačí jednorázově zjištěná zvýšená hladina bilirubinu v séru, která může být podmíněna hladověním. Test po 48hodinovém hladovění může být přínosem k zpřesnění diagnózy Gilbertovy choroby.

5. Z posudkového hlediska je nutno hodnotit BH individuálně podle stupně subjektivních obtíží, četosti a výše hyperbilirubinémie a klasifikovat toto onemocnění v rozmezí C—D u vojáků v základní službě.

Souhrn

Autoři vyhodnotili 71 hospitalizovaných nemocných s benigní hyperbilirubinemií, u nichž byla stanovena diagnóza vyloučením hemolytického syndromu a ověřena necílenou jaterní biopsií. Kontrolní skupiny tvořili nemocní s jaterní steatózou a chronickou perzistující hepatidou. Jsou diskutovány problémy diferenciální diagnózy mezi těmito onemocněními, indikace k jaterní biopsii u benigní hyperbilirubinémie a její posudkové hodnocení u vojáků v základní službě.

Literatura

- Dubin, J. N.: Chronic idiopathic jaundice. Amer. J. Med., 24, č. 2, 1958, s. 268—292.
- Felsher, B. F. — Carpio, N. M.: Caloric intake and unconjugated hyperbilirubinemia. Gastroenterology, 69, č. 1, 1975, s. 42—47.
- Franken, F. H. — Amelung, D. — Gabe, D. — Probst, G. — Wahle, H.: Posthepatitische Hyperbilirubinemia Gründungsversammlung der Europäischen Gesellschaft zum Studium der Leber, 4, Marburg 1966, Acta hepato-splenol., 13, 1966, s. 372.
- Franken, F. H. — Mohr, D.: Katanamnestische und klinische Untersuchungen zur Prognose der Leberzirrhose. Acta hepato-splenol., 16, 1969, s. 185—196.
- Gilbert, A. — Hercher, M.: Sur les variations de la cholestémie physiologique. Presse Med., 14, 1906, s. 209 až 211.
- Gros, H. — Herzog, W.: Die chronische hepatitis. Münchener med. Wschr., 105, č. 1, 1963, s. 20—26.
- Haník, L.: Vlekklá idiopatická žloutenka s konjugovaným bilirubinem v séru — Rotorův syndrom. Čas. Lék. čes., 103, č. 5, 1964, s. 708—712.
- Hegglin, R.: Diferenciální diagnostika vnitřních chorob. Praha, SZN, Avicenum 1972, s. 613—614.
- Henning, N.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten Stuttgart, Thieme Verlag 1956.
- Hoenig, V.: Choroby jater a žlučových cest v praxi. Praha, SZN 1966, s. 128—132.
- Hoenig, V. — Brodanová, M.: O prognóze tzv. Gilbertovy choroby. Čas. Lék. čes., 104, č. 37, 1965, s. 1009—1011.
- Hynčík, V. — Chlumský, J. — Nováková, O.: Klinický význam konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu v séru. Prakt. Lék., 52, č. 22, 1972, s. 840 až 843.
- Charousek, J. — Čiháček, Č.: Posthepatitický syndrom a chronická hepatitis u mladých osob. Čs. Gastroent. Výživa, 21, 1967, s. 294—298.
- Karpíšek, J. — Lhotka, J. — Tion, F. — Vaněček, R.: Vlekklá žloutenka s neurčitým pigmentem v jaterních buňkách, Dubinův syndrom. Čas. Lék. čes., 96, č. 20, 1957, s. 611—614.
- Kolektiv autorů ÚVN Praha: Diagnostika vlekklých onemocnění jater. Thom. sbírka 463, Praha, SZN Avicenum 1973, s. 151—153.
- Libánský, J.: Hemolytické stavy v souvislosti s infekční hepatidou. Čas. Lék. čes., 100, č. 16, 1960, s. 491—497.
- Lämlä, J.: Fasting hyperbilirubinemia. A test for diagnostic of Gilbert's syndrome or a physiological phenomenon? Dtsch. Med. Wschr., 98, 1973, s. 1704 až 1706.
- Magyar, I.: Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Berlin, Akademie Verlag 1961.
- Martini, G. A. — Strohmeyer, G.: Posthepatitis syndromes. Clinics in Gastroenterology, 3/2, 1974, s. 377—390.
- Mikulecký, M.: Benigní hyperbilirubinémie, jejich třídění a průběh. Folia Fac. Med. Univ. Comenianae Bratisl. XI., č. 2, 1973, s. 7—78.
- Mikulecký, M.: Dlouhodobé sledování pacientů s různými formami benigní hyperbilirubinémie. Brat. Lék. listy, 60, č. 2, 1973, s. 222—228.
- Pelikán, V. a kol.: Patologická fyziologie jater. Praha, SZN Avicenum 1973, s. 228.
- Pelikán, V. — Seidlová, V. — Dušek, J. — Kaláb, M.: Posuzování aktivity u chronických hepatopatií. Čs. Gastroent. Výživa, 19, č. 8, 1965, s. 495—496.
- Siede, W.: Virushepatitis u. Folgezustände. Leipzig, J. A. Barth Verlag 1958.
- Sherlock, S.: Primární biliární cirhóza. Gastroenterology, 37, č. 5, 1959, s. 574—586.
- Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. (Second edition) Blackwell scientific publications Oxford, s. 258—260.
- Šošovec, V. — Pešek, J.: Rodinná benigná konjugovaná hyperbilirubinémie s obsahem pigmentu v pečeni (Dubinův-Johnsonův syndrom). Vnitř. lék., 17, č. 4, 1971, s. 382—387.
- Šošovec, V. — Ivičič, L. — Gašpar, I. — Lachová, B.: Spišská lokalita benignej konjugovanej hyperbilirubinémie s obsahom pigmentu v pečeni (Dubin-Johnsonovho syndrómu). Čs. Gastroent. Výživa, 29, č. 6, 1975, s. 400—405.
- Wepler, W.: Die pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis. Fortschritte der Gastroenterologie. München, Urban u. Schwarzenberg 1960.