

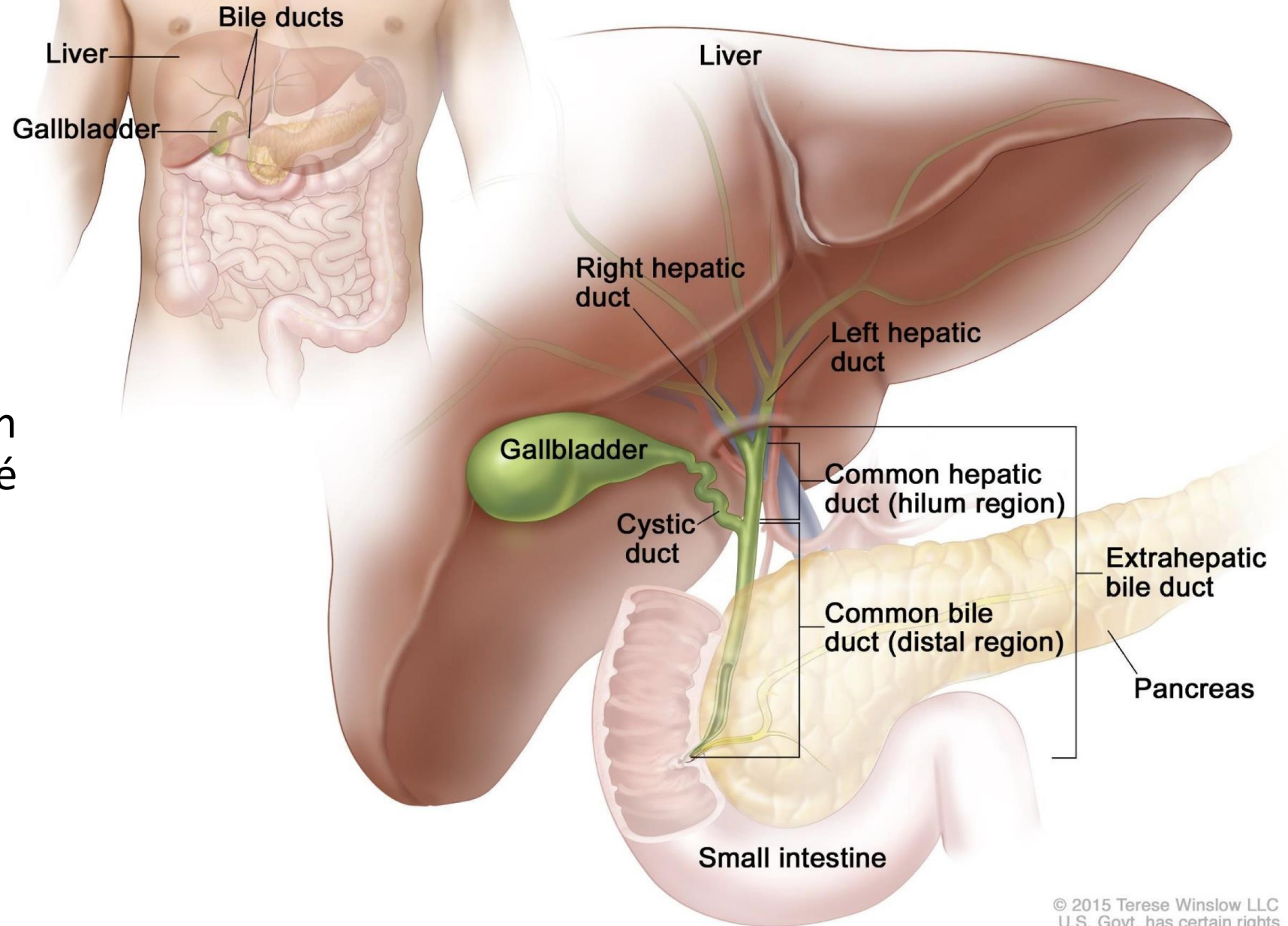
# Játra – GIT, přehled

prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., DABCC

Katedra laboratorních metod LF MU a Ústav laboratorní medicíny FN Brno

# Játra

- nepárový orgán
- 1200-1800 g
- funkční celek s krevním zásobením (nutriční=hepatické arterie, funkční = portální žíla) a žlučovými cestami



# Funkce jater

- Metabolismus všech živin
- Proteosyntéza
- Energetická zásoba
- Zásoba vitaminů, stopových prvků a železa
- Rezervoár krve
- Detoxikační funkce – nejen xenobiotik, ale především odpadů
- metabolismus = syntéza močoviny, vylučování **bilirubinu**
- Tvorba žluči (trávicí i detoxikační funkce)
  
- Extramedulární hematopoéza

# Laboratorní vyšetření hepatobiliárního systému

základní vyšetření jaterních funkcí (vstupní)	Integrita hepatocytů	ALT, AST
	Poruchy žlučvodů	ALP, GGT
	Proteosyntetické funkce jater	<b>albumin</b> , prealbumin, cholinesterasa, koagulační faktory – měří se nepřímo pomocí koagulačních časů /hlavně <b>INR</b> /
	Diagnostika žloutenek	<b>bilirubin</b> (celkový, konjugovaný, nekonjugovaný), žlučové kyseliny
pokročilá laboratorní vyšetření	Specifické jaterní choroby	<b>S-Fe, transferrin, ferritin</b> (hemochromatóza), <b>S-Cu, ceruloplazmin</b> (Wilsonova nemoc), <b>U-porfobilinogen, U-ALA</b> (porfyrie)
	Hodnocení závažnosti jaterní fibrózy	S-kyselina hyaluronová, PIIINP, TIMP1

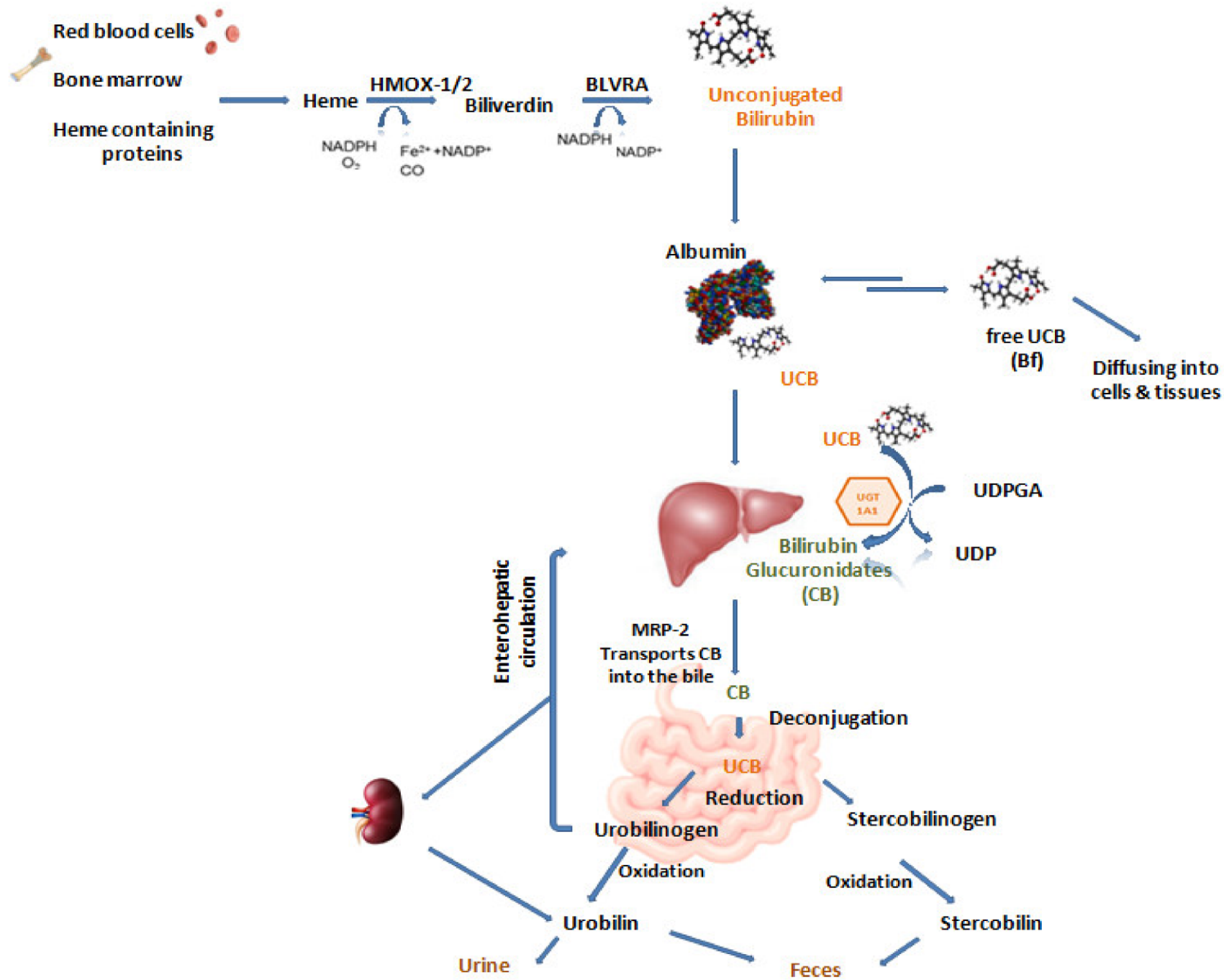
# Laboratorní parametry diagnostiky hyperbilirubinemií

- **Bilirubin v séru/plazmě**

- metabolický produkt katabolismu hemu
- konjugován s kyselinou glukuronovou v játrech a vyloučen do žluči
- konjugace v játrech zvyšuje jeho rozpustnost ve vodě (**konjugovaný bilirubin**)
- **konjugovaný bilirubin** je zpětně vychytáván ve střevech a přes játra přechází do krevního oběhu, vylučován močí

- **Urobilinogen v moči**

- urobilinogeny vznikají ve střevě redukcí bilirubinu bakteriální mikroflórou
- resorpce ve střevě do portálního systému, vylučovány močí



# Terminologie

- **Terminologie:**

ikterus = **žloutenka** (žluté zbarvení tkání / kůže v důsledku deponit bilirubinu)

hepatitida = **zánět jater**

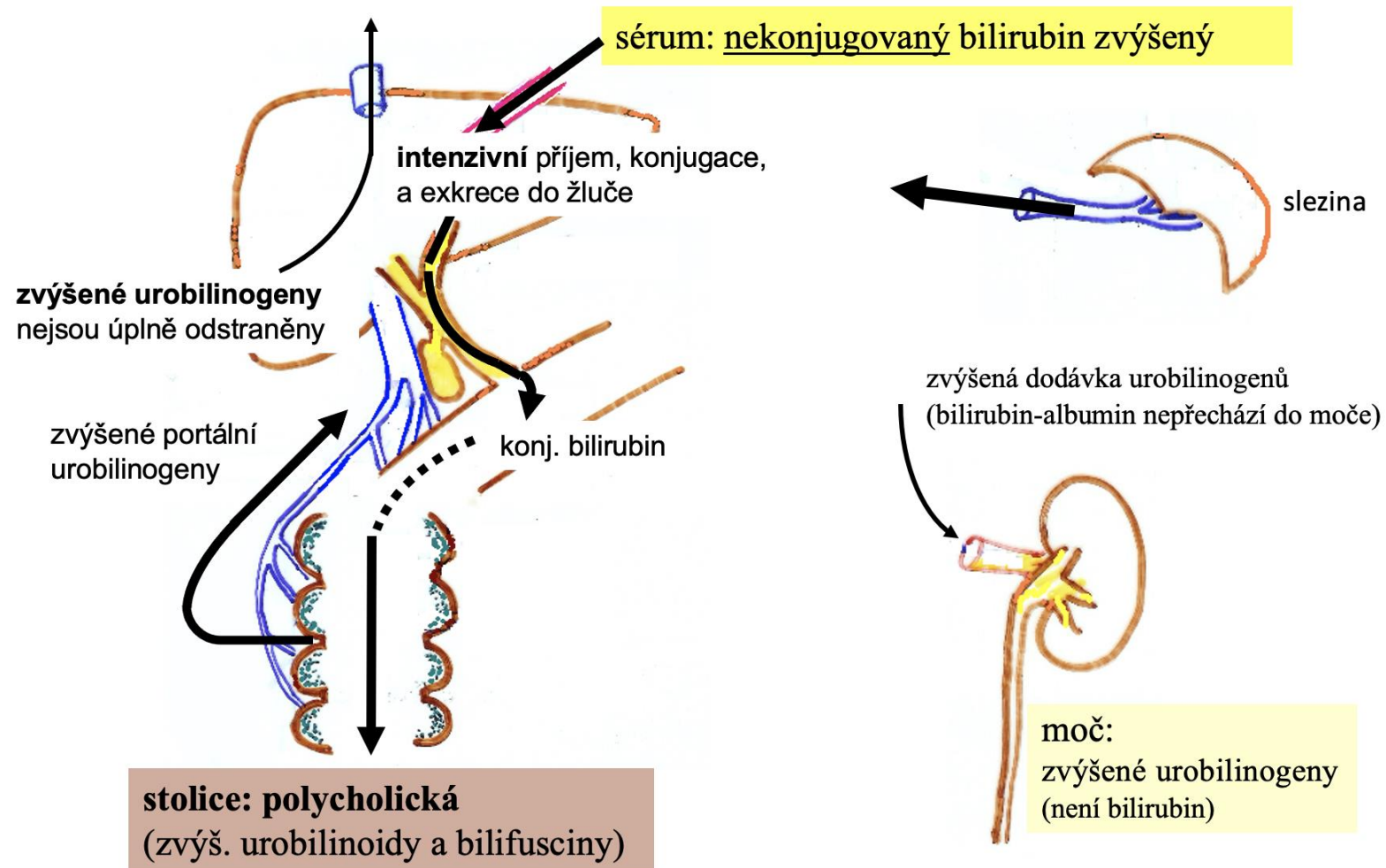
infekční hepatitida = **infekční žloutenka** striktně řečeno

*...!! Ne každá hyperbilirubinémie se projeví žloutenkou.*

*...!!! Ne při každé hepatitidě musí být žloutenka.*

# Prehepatální hyperbilirubinemie

- **zvýšený rozpad erytrocytů**
- **jaterní funkce většinou normální**
- **není obstrukce žluč. cest**
  
- **zvýšený odpad ve stolici (polycholická stolice)**
- **zvýšený odpad urobilinogenů v moči**

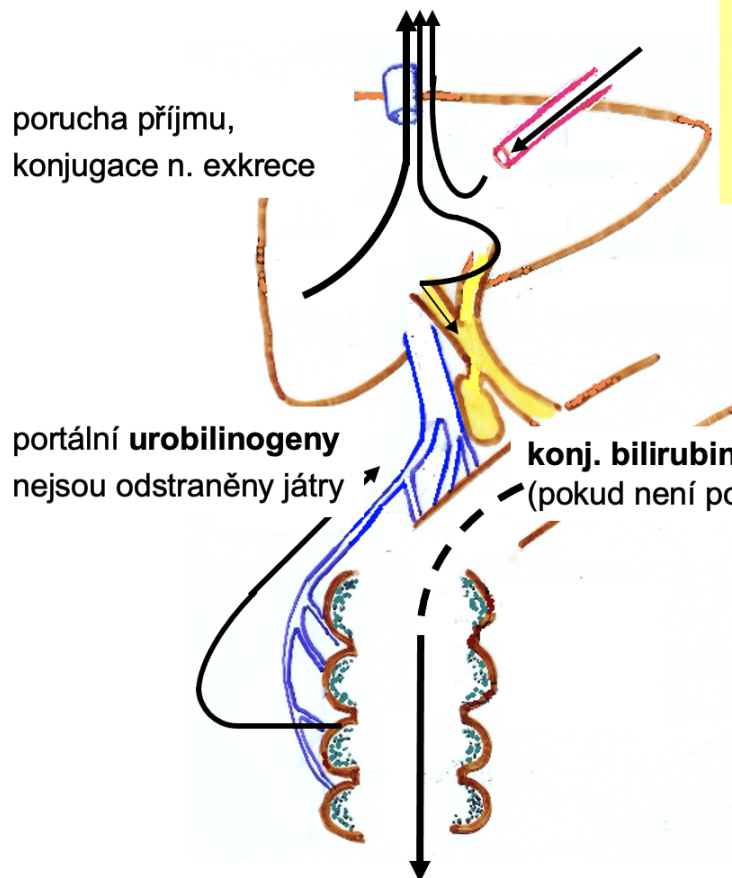




# Smíšená / hepatální hyperbilirubinémie

Biochemický obraz záleží na tom, který jaterní proces je převážně porušen:

**příjem, konjugace nebo exkrece**



**stolice:** normální charakter  
(pokud není porucha exkrece)

**sérum:**

**nekonj. bilirubin** zvýš. při poruše příjmu n. konjugace

**konj. bilirubin** zvýš. při poruše exkrece

ALT, AST zvýšené

urobilinogeny a konj. bilirubin  
přecházejí do moče  
(bilirubin-albumin ne)

**moč:**

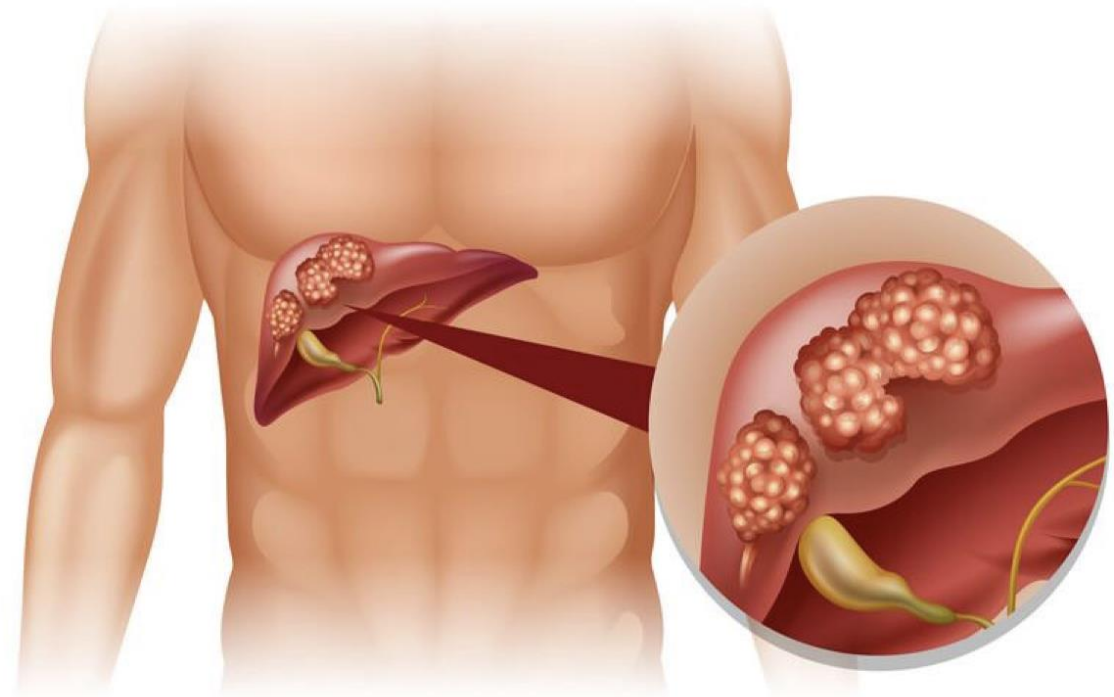
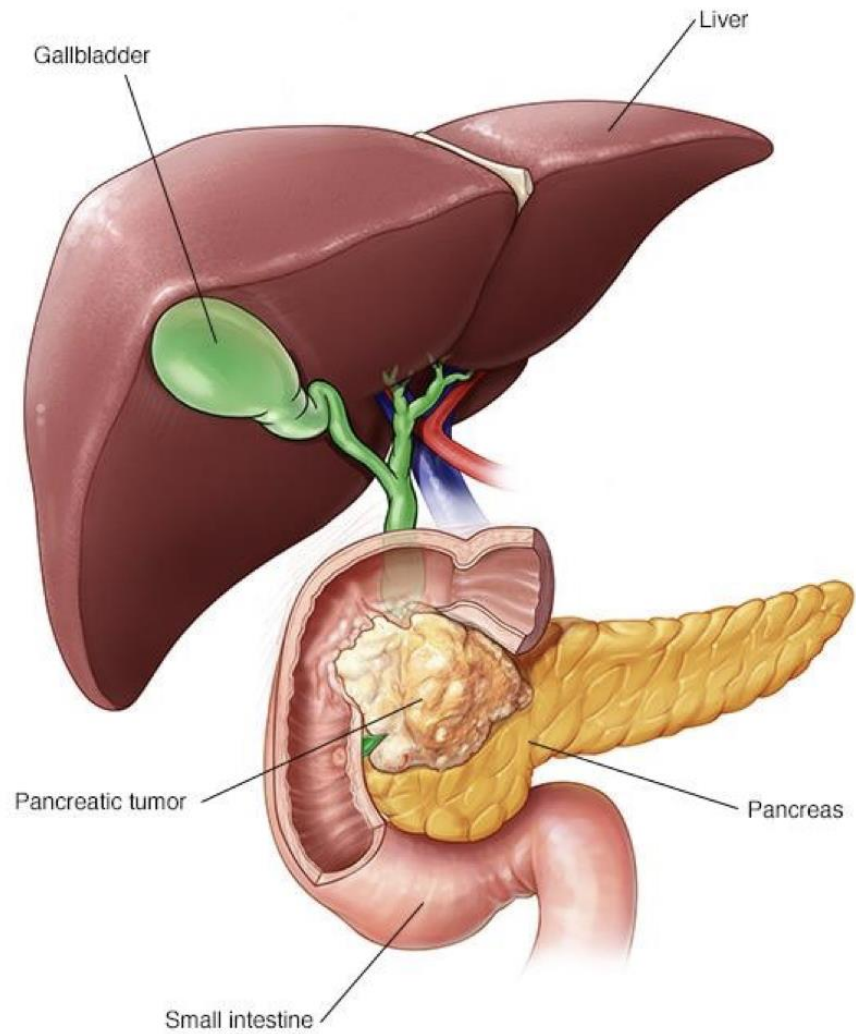
**zvýšené urobilinogeny**

(pokud není porucha exkrece)

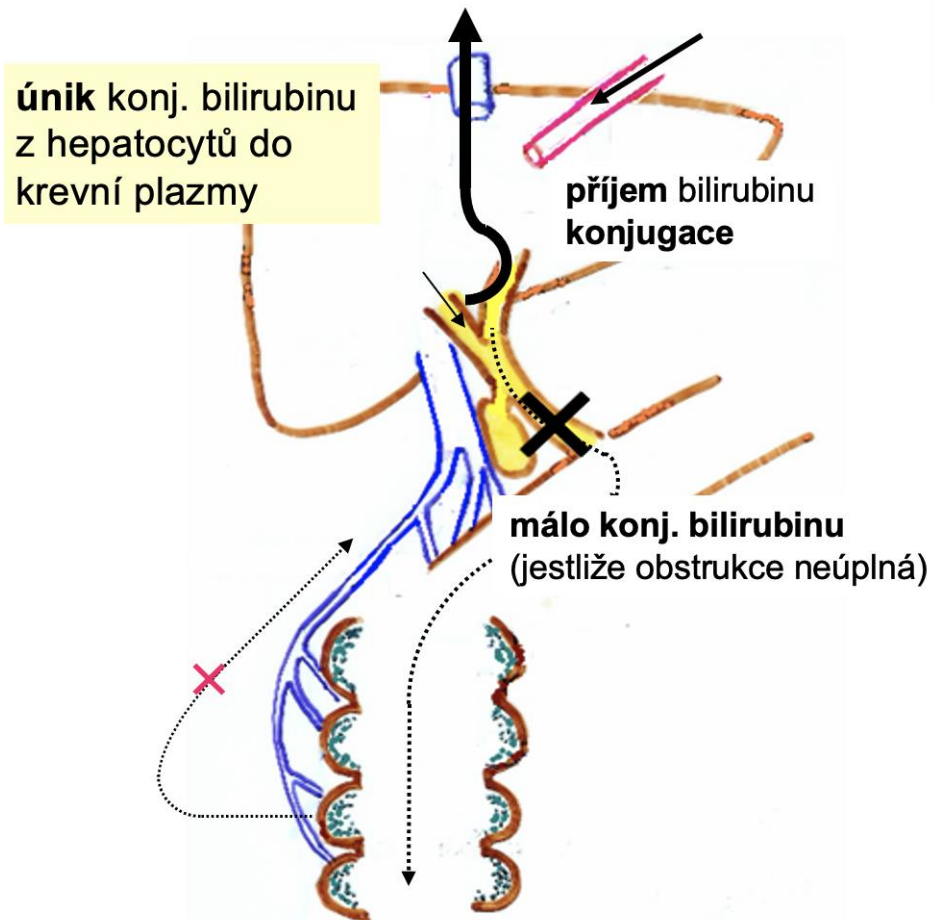
**bilirubinurie**

(při zvýš. konj. bilirubinu v plazmě)

# Konjugovaná (obstrukční) hyperbilirubinémie



# Konjugovaná hyperbilirubinemie



**stolice:** urobilinoidy a bilifusciny **snížené** nebo **chybějí** (šedá **acholická stolice**)

**sérum:**

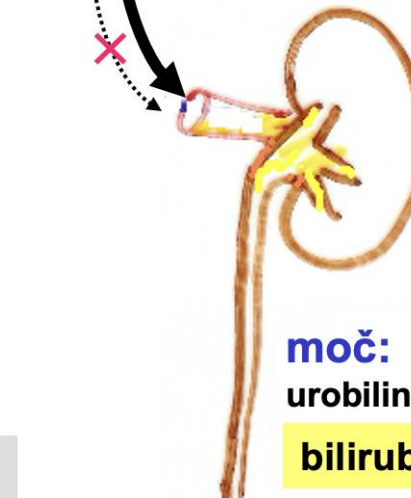
**konjug. bilirubin zvýšený**

**žluč. kyseliny zvýšené**

**ALP zvýšené**

konj. bilirubin přechází do moče

ubg



**moč:**

**urobilinogeny nepřítomny**

**bilirubinurie**

# Novorozenecký ikterus

- fyziologický důsledek **absence střevní mikroflóry** a **snížené konjugační schopnosti jater**, typicky postihuje **cca polovinu zdravých novorozenců**
- zvýšený **nekonjugovaný bilirubin (70 – 80  $\mu\text{mol/l}$ )**, který je špatně rozpustný ve vodě
- v průběhu 8 – 10 dnů návrat k normě
- patologická hyperbilirubinémie vzniká např. při Rh inkompabilitě mezi matkou a plodem, nebo při vrozených poruchách, nutná fototerapie
- **fototerapie**: modré světlo (425 – 475 nm) – izomerace na jiné konfigurační izomery s menším počtem vodíkových vazeb – **zvýšuje se rozpustnost a odpad ledvinami**

# Globální hodnocení funkce jater

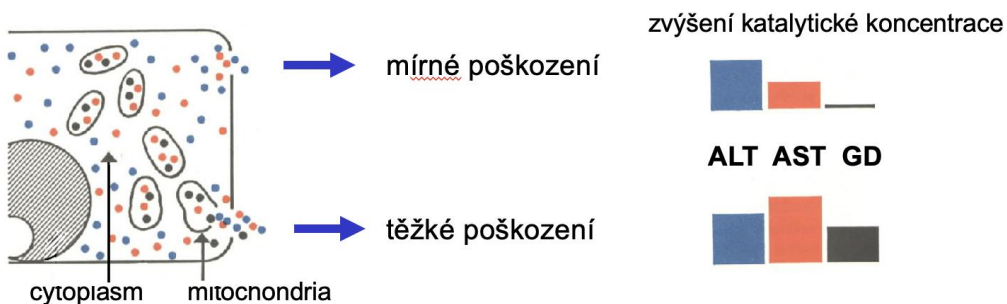
- klinická a laboratorní klasifikace jaterního selhání při jaterní cirhóze

*Child-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou.*

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Poruchy žlučvodů			
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 35	35-50	> 50
Albumin (g)	> 35	28-35	< 28
Ascites	0	mírný	střední/těžký
Encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,7 -2,20	> 2,20

# Význam hodnocení poměru AST/ALT

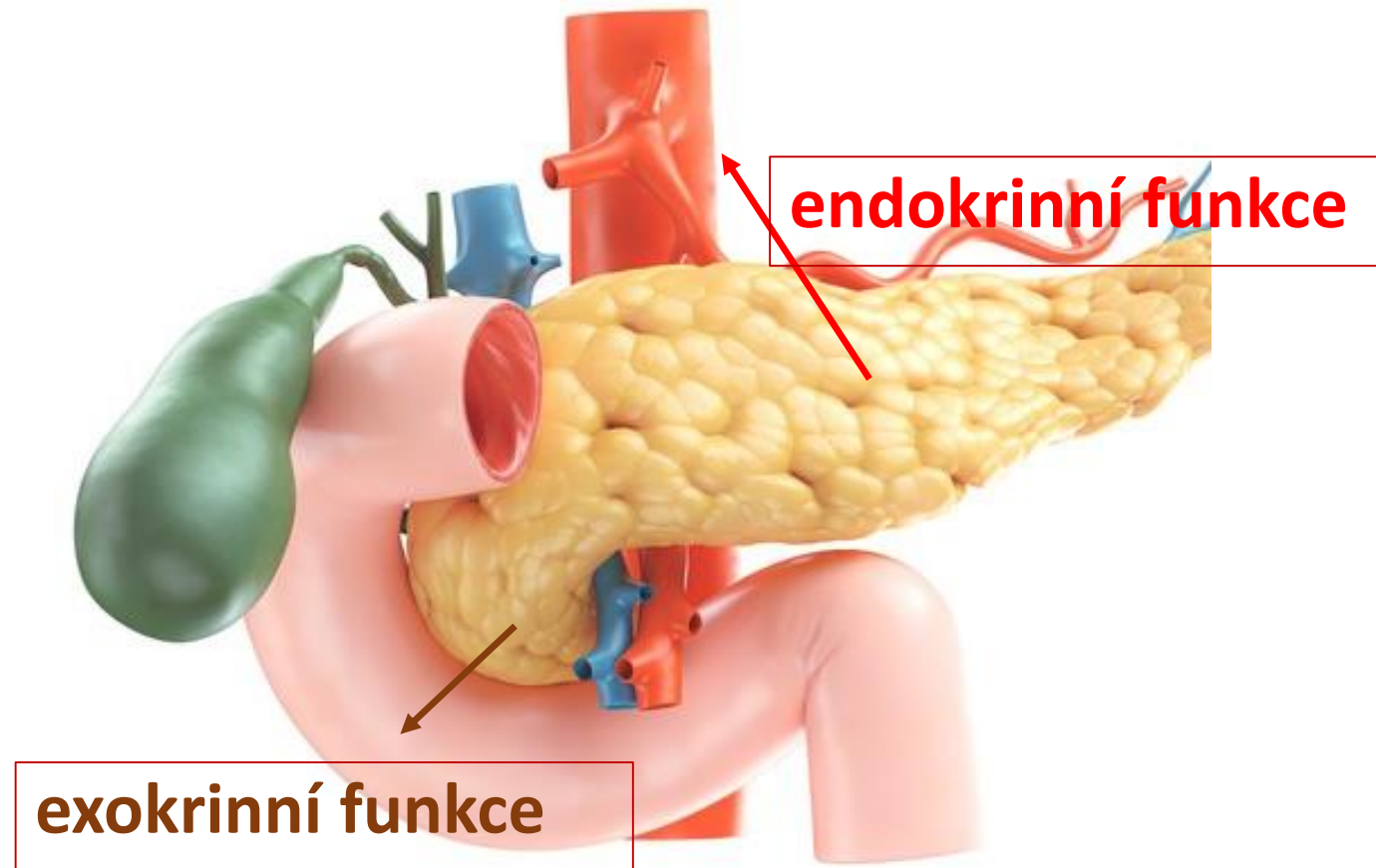
AST/ALT	Komentář
< 1	mírnější poškození <u>hepatocytu</u> (poškození membrány)
> 1	závažnější destrukce <u>hepatocytu</u> včetně mitochondrií
> 2	známka alkoholického poškození, alkohol působí jako induktor syntézy mitochondriální AST



GD = glutamátdehydrogenasa

# Pankreas

- **endokrinní funkce**
  - hormony (insulin, gastrin atd.)
  - lze vyšetřovat (**C-peptid atd.**)
  - **význam: diabetes mellitus**
- **exokrinní funkce**
  - produkce amyláz, lipáz
  - proteázy
  - **dg. význam – pankreatitidy**



# Další poruchy GIT

- **akutní diagnostika: krvácení do GIT**
  - **akutní** vs **chronické** (závisí na klinickém obrazu dle vyšetření lékařem)
  - **akutní diagnostika – krevní obraz** (zásadní pro diagnostiku – hlavně Hgb, Leu, Plt), **koagulace, biochemie** (statimové metody), vyšetření přítomnosti hemoglobinu ve stolici (POCT peroxidázová zkouška hemoglobinu = nespecifická, ale používá se), lékař koreluje s výsledky *zobrazovacích metod a endoskopie*
  - vyšetření **chronického krvácení do GIT** – rovněž **krevní obraz** (ale zaměříme se na pomocné metody – při anemii hlavně **MCV** – mikrocytóza = Fe ztráty – **MCH, MCHC**, makrocytóza = např. poruchy vstřeb. folátu/B12), **biochemie** ("anemický soubor"), **stolice** – okultní krvácení (**specifický imunochem. test**)



# Další poruchy GIT (pomocná vyšetření)

- **autoimunitní onemocnění (m. Crohn, UC)**
  - speciální testy – **calprotektin, ASCA protilátky, CRP (nespec. marker zánětu)**
  - v akutních stavech bývá anemie (malabsorpce Fe, ale i vitamínů)
  - **diagnostická je histologie**
  
- **Celiakie**
  - protilátky proti TTG, proti EMA anti-IgA
  - **diagnostická je biopsie** (před zahájením dietní léčby)

# Nádorové markery při tumorech GIT

- tumorové markery neslouží k diagnostice, ale sledování léčebné odpovědi
  - jsou málo senzitivní a specifické
  - pokud jsou iniciálně pozitivní, dobře odpovídají terap. odpovědi

# Maligní onemocnění

- Vykazuje obvykle řadu laboratorně zjistitelných abnormalit, jež jsou svým charakterem nespecifické
- Často dochází k situaci, že tyto abnormality mohou předcházet vývoji manifestního onemocnění – někdy po dlouhou dobu

# Diferenciální diagnosa z laboratorního pohledu – nejvýznamnější nálezy

- anémie, trombocytopenie,
- Změněné jaterní testy, např. LDH
- Elektroforéza sérových bílkovin (M-spike)
- Tendence k hyperkoagulaci
- Zvýšená sedimentace

# Problém časně detekce rakoviny

- Limitace existujících metodologií (sensitivita VERSUS specificita)
- Celulární kinetika:
  - $10^6$  buněk = 1 mg nádoru
  - 10 buněk = 1 ng nádoru

# Situace, které nastávají v reálném životě častěji

- $10^{12}$  buněk= i.e 1 kg tumoru (!)
- ...detekce pomocí PET je slibným nástrojem za předpokladu, že tumor ochotně vychytává radiofarmakum

# Co jsou nádorové markery ?

- enzymy: (LDH, NSE, PSA etc)
- hormony: katecholaminy, hCG, ACTH
- onkofetální antigeny: AFP, CEA,
- „specifické“ antigeny: CA15-3, CA19-9, CA125
- hormonální receptory
- genetické markery: onkogeny, tumor supresory

# Karcinoembryonální antigen (CEA)

- **glykoprotein (MW 180,000D)**
- **má 6 antigenních determinant**
- **Je produkován během embryonálního vývoje v GIT fétu**
- **Hladiny jsou zvýšené u kuřáků**
- **Je zvýšen u kolorektálního karcinomu, karcinomu pankreatu, prsu, plic, žaludku**
- **Jeho hlavní klinické využití: detekce návratu choroby a efektu terapie.**



# Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)

- marker volby u karcinomu pankreatu (82 % sensitivita)
  - pacienti s variantou krevní skupiny sialyl-Lewis a-b neprodukují CA19-9 (3-7% populace)
- **Je také zvýšen u gastrointestinálních tumorů a u mucinosních ovariálních nádorů**
  - vylučuje se žlučí – cholestáza může tedy působit falešnou pozitivitu

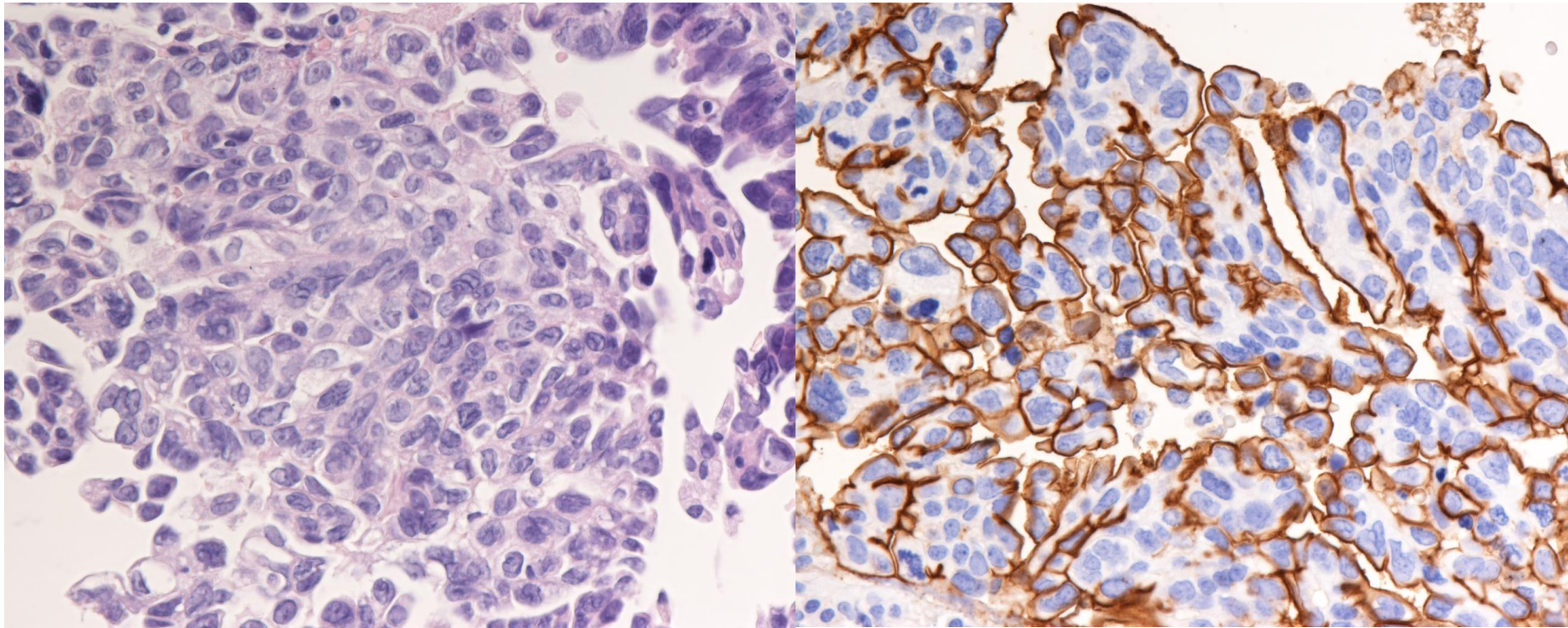
# Alfa-fetoprotein (AFP)

- glykoprotein (MW 70,000D)
- Objevuje se v žloutkovém vaku, fetálních játrech a GIT, jeho funkce je neznáma (fetální analog albuminu ?)
- Peak ve fetálním séru mezi 12-16 týdnem
- Používá se pro:
  - diagnostiku NTD and trisomie 21
  - diagnosu a monitoring hepatocelulárního karcinomu
  - monitoring terapie germinálních tumorů (testikulárních a ovariálních nádorů)
  - pro screening HBs-positivní hepatitidy (2x/year)

# Cancer antigen 125 (CA 125)

- **Jde o diferenciační antigen z coelomového epitelu**
  - Zejména se zvyšuje u ovariálních nádorů
- **užití ve sledování efektu terapie, kde má sensitivitu až 80% při 90% specificitě)**
- **vyskytuje se ovšem řada falešných pozitivit – ascitická tekutina, jaterní poškození, cholestáza, jakýkoli proces proces v omentu (zánět, atd)**

## Poorly differentiated serous ovarian cancer



Hematoxylin/eosin

CA125 immunostaining  
with presurgery serum concentration  
of 5404 U/ml (AxSYM)

