

ΙΚΤΕΡΟΣ

Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης

Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας

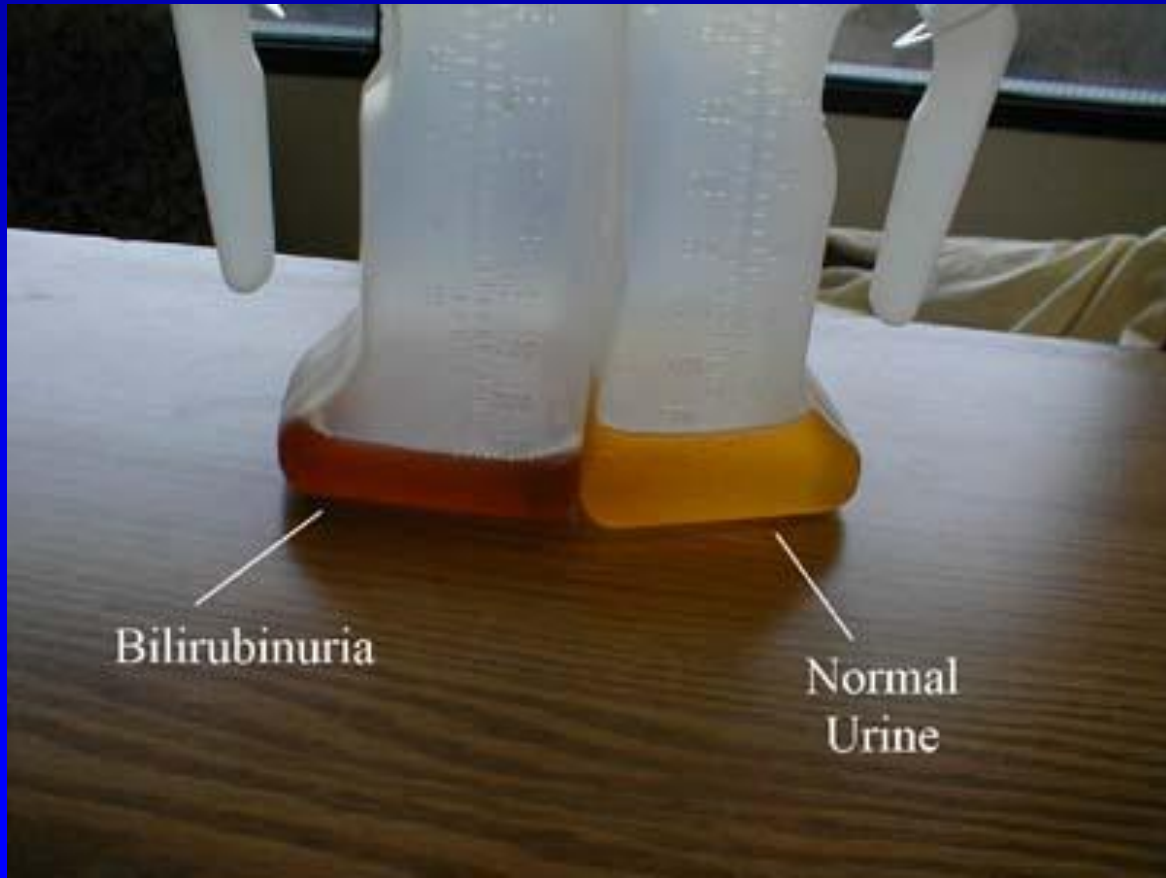
*Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής
Γ. Ν. Αθηνών «Λαϊκό»*

Ίκτερος

Κίτρινη χροιά δέρματος- βλεννογόνων
(χολερυθρίνη ορού: >3 mg/dL)

Εξάρτηση από:
χρώμα δέρματος, αγγείωση, οίδημα

Υπίκτερος: κίτρινη χροιά σκληρών
(χολερυθρίνη: 2-3 mg/dL)



ΔΕΣ

Καταστροφή
γηρασμένων
ΕΚ

Μυελός οστών

Καταστροφή
πρόδρομων κυττάρων
ερυθράς σειρά

70-85%

Αιμοσφαιρίνη

Σφαιρίνη

Αποδόμηση
αιμοπρωτεϊνών

Ήπαρ

Αίμη

Οξυγενάση αίμης

Χολοβερδίνη

Αναγωγή χολοβερδίνης

Χολερυθρίνη

Αποδόμηση Hb



Λιποδιαλυτή (έμμεση) χολερυθρίνη



Σύζευξη με γλυκουρονίδια (ηπατοκύτταρα)

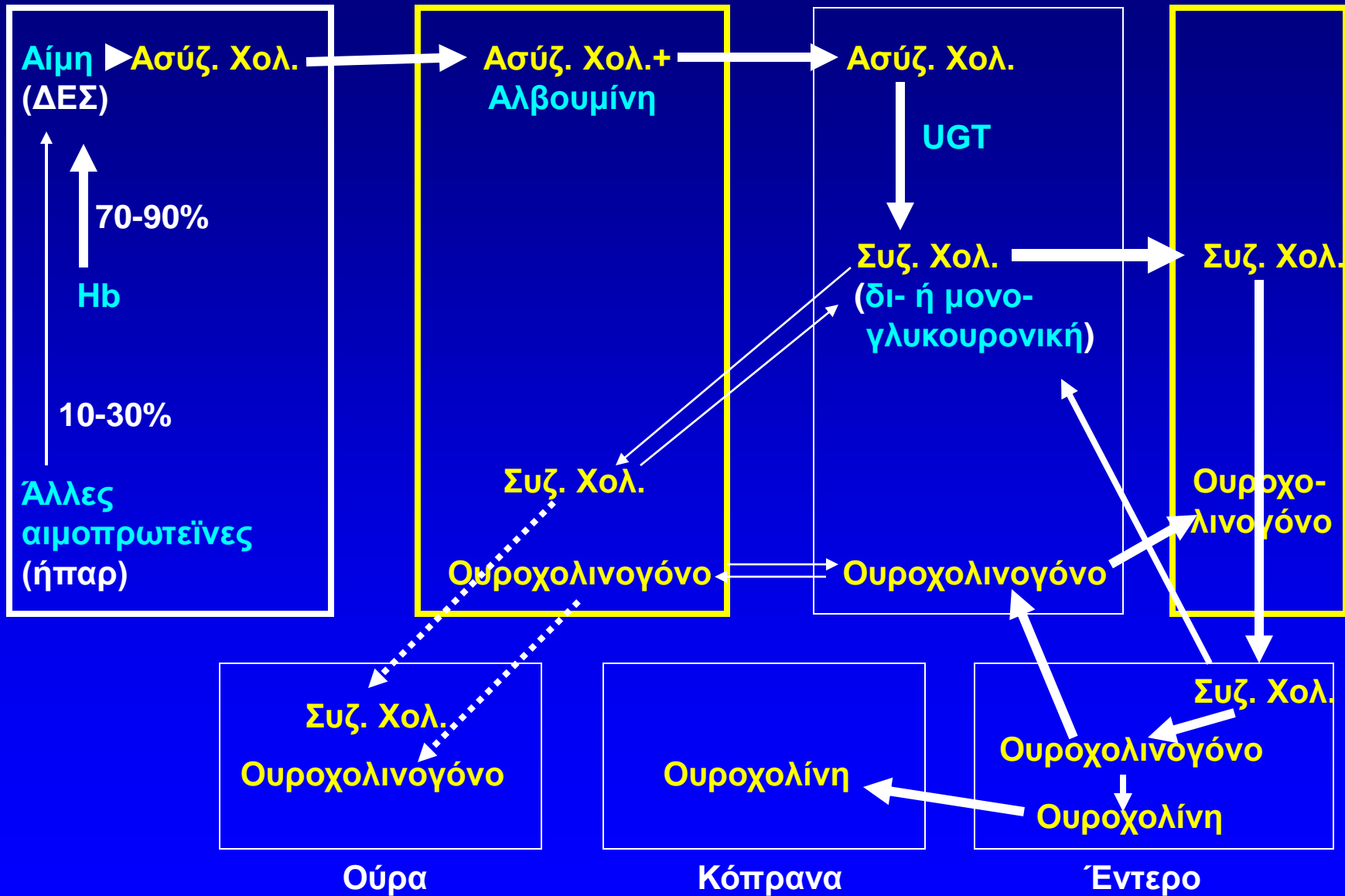


Υδατοδιαλυτή (άμεση) χολερυθρίνη



Αποβολή μέσω χολής σε κόπρανα

**Παραγωγή (4mg/Kg/24h)
Χολερυθρίνης (Χολ.)**

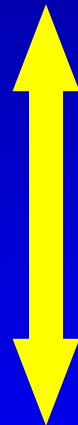


ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

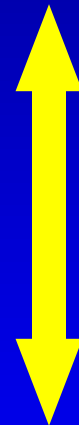
Φυσιολ. χολερυθρίνη ορού: <1-1.5 mg/dL

Ασύζευκτη

Συζευγμένη (<5%)



Όχι 100%
αντιστοιχία



Έμμεση

Άμεση

Μέτρηση: αντίδραση Van den Bergh
(ολική & άμεση χολερυθρίνη)

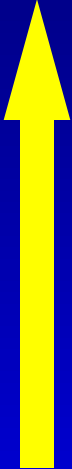
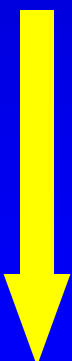
Συζευγμένη χολερυθρίνη στο αίμα

- **Σύνδεση με αλβουμίνη:** αναστρέψιμη ή μη
- Επί μακρόχρονης αύξησης: **χολοπρωτεΐνη**
(συζ. χολερ.+αλβουμίνη - μη αναστρέψιμη:
μη αποβολή από νεφρά)
 $t^{1/2}$: 15-20 ημέρες
- Ίκτερος- ↑ άμεση χολερ. για εβδομ. παρά την άρση του αιτίου

Χολερυθρίνη στα ούρα

- **Ουροχολινογόνο:** <4 mg/24h
- **Συζευγμένη-Άμεση χολερυθρίνη:**
Ελάχιστες ποσότητες - μη ανιχνεύσιμες
με συνήθεις μεθόδους
- **Ασύζευκτη-Έμμεση χολερυθρίνη:**
δεν υπάρχει

Ουροχολινογόνο ούρων

- 
- ↑ παραγωγή χολερυθρίνης (αιμόλυση)
 - Ηπατοκυτταρικές βλάβες - ουροχολινογόνο
 - διαταραχή πρόσληψης από ηπατοκύττ.
 - διαταραχής αποβολής στα χοληφόρα
-
- 
- Χολόσταση, εξωηπ. απόφραξη χοληφόρων
 - ↓ εντερική φάση μεταβολισμού χολερ.:
 - ↓ παραγωγή ουροχολινογόνου

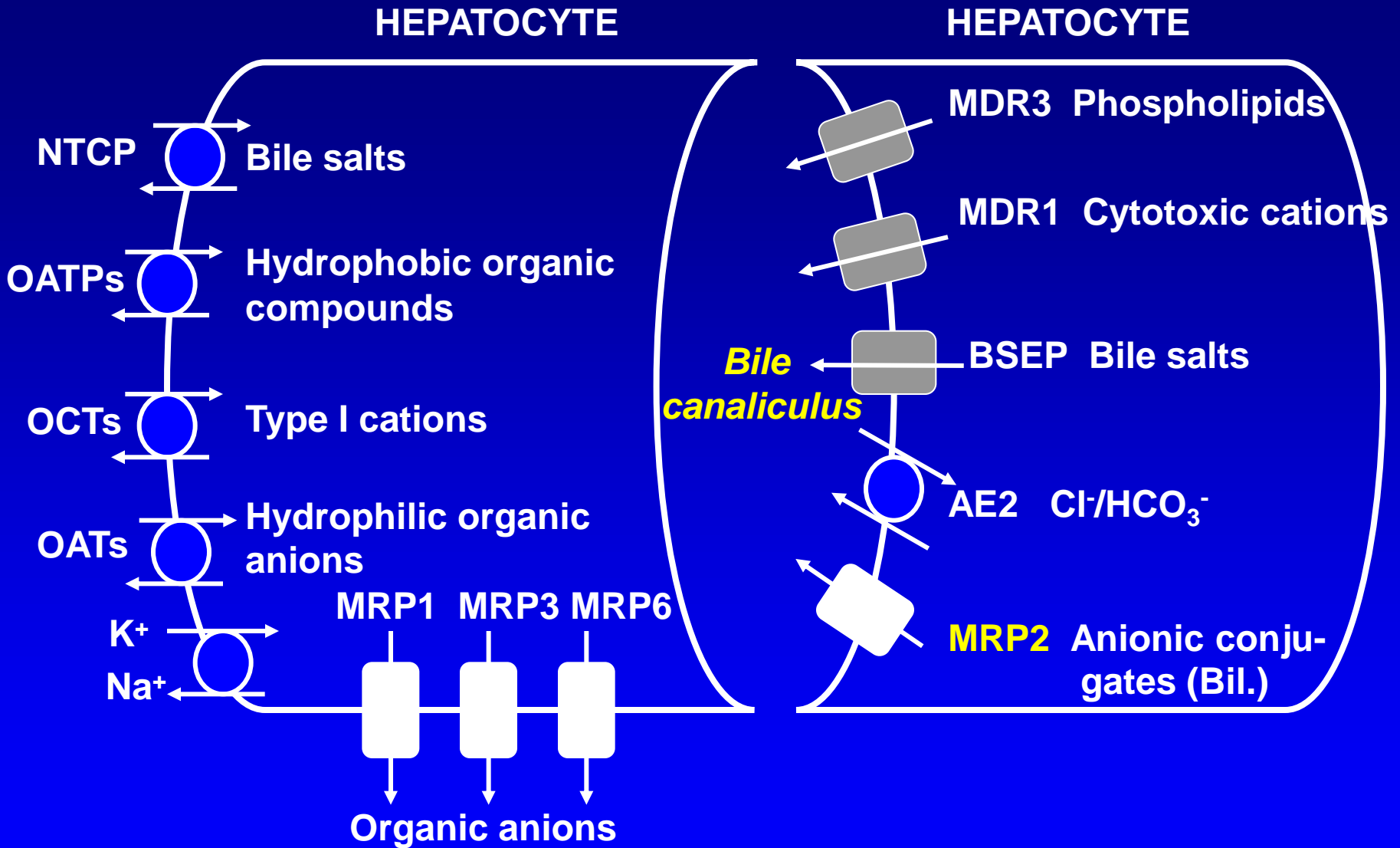
Χολερυθρίνη σε σωματικά υγρά

- **Χολερυθρίνη: ναι** σε σωματικά υγρά ανάλογα με περιεκτικότητα πρωτεΐνης (αρθρικά υγρά, ασκίτης, πλευριτικές συλλογές, κύστεις, ΕΝΥ κλπ)
- **Χολερυθρίνη: όχι** σε αληθείς εκκρίσεις (δάκρυα, σίελος, παγκρεατικό υγρό κλπ)

ΙΚΤΕΡΟΣ - ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

ΟΧΙ ΠΑΝΤΑ ΜΑΖΙ

- **Χολόσταση:** στάση χολικών αλάτων
(Αύξηση χολικών οξέων ορού???)
αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, γGT)



ΑΙΤΙΑ ΙΚΤΕΡΟΥ

**A. Μεμονωμένες διαταραχές
μεταβολισμού χολερυθρίνης**

B. Ηπατικά νοσήματα

Γ. Απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

Ίκτερος - Μεμονωμένες διαταραχές μεταβολισμού χολερυθρίνης

Έμμεση υπερχολερυθριναιμία

- ↑ παραγωγή χολερ. (αιμόλυση, μη αποδοτική ερυθροποίηση, απορρόφηση αιματώματος)
- ↓ πρόσληψη έμμεσης χολερ. (φάρμακα, ίσως σ. *Gilbert?*)
- Ανεπαρκής σύζευξη χολερ. με γλυκουρονικά οξέα (σ. *Gilbert*, σ. *Crigler-Najar I/II*, φυσιολ. ίκτερος νεογνού)

Άμεση υπερχολερυθριναιμία (καθ' υπεροχή)

- Σύνδρομο Dubin-Johnson
- Σύνδρομο Rotor
- Διαταρ. απέκκρισης χολ. σε χοληφόρα (σήψη, *Hodgkin*)

Συνέπειες έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας

Ενήλικες

- Οξέως: καμμία - πρόγνωση βασικής νόσου
- Χρονίως: χολολιθίαση

Νεογνά - Βρέφη

- Οξέως: πυρηνικός ίκτερος
(ασύζ. χολερ.>20 mg/dL)

Έμμεση υπερχολερυθριναιμία σε αιμολυτικές αναιμίες

- Χολερυθρίνη <4-5 mg/dL - κυρίως έμμεση
- Μεγαλύτερη ↑ έμμεσης χολερ. επί σ. Gilbert
- Σημαντική ↑ και άμεσης χολερ. επί σήψης, υποξαιμίας, ισχαιμίας ήπατος, ηπατ. δυσλειτουργίας

Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα

- ↓ Ht/Hb, ↑ ΔΕΚ, ↑ LDH, ↓ απτοσφαιρίνης

Έμμεση υπερχολερυθριναιμία από άλλα αίτια αυξημένης παραγωγής χολερυθρίνης

Χολερυθρίνη <4-5 mg/dL

Συνήθη νοσήματα

- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Σιδηροβλαστική αναιμία
- Ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία
- Μαζικές μεταγγίσεις ΕΚ
- Απορρόφηση αιματωμάτων
- Πνευμονική εμβολή

Σύνδρομο Gilbert

- 3-10% πληθυσμού - Καλοήθης διαταραχή
- Μεταλλαγή-προσθήκη ΤΑ σε εκκινητή γονιδίου UGT
- Ήπιες ↑ έμμεσης χολερυθρ. (<5-6 mg/dL)
- Άμεση χολερ. <20%
χρωματογραφία: χολερ.= >95% ασύζευκτη
- Ίκτερος σε: νηστεία, λοιμώξεις, εγχείρηση, κόπωση, κατάχρηση αλκοόλ
- Ίσως και: λανθάνουσα αιμόλυση,
↓ πρόσληψη χολερ. από ηπατοκύτταρα

Σύνδρομο Gilbert

- Δοκιμασία νηστείας: 300 Kcal επί 2 ημέρες
→ αύξηση χολερυθρίνης κατά ≥ 1.5 mg/dL
(όχι σε αιμόλυση)
- Χορήγηση φαινοβαρβιτάλης: ↓ χολερυθρ.

Διάγνωση σε: Ήπια έμμεση υπερχολερυθριναιμία

- Χωρίς συστηματικά συμπτώματα
- Χωρίς στοιχεία αιμόλυσης (Ht/Hb, ΔΕΚ, LDH)
- Χωρίς λήψη ύποπτων φαρμάκων
- Φυσιολογική ηπατική λειτουργία
- Έλεγχος μεταλλαγής???

Σύνδρομο Crigler-Najjar

Μεταλλαγές γονιδίου UGT

- **Τύπος I:** μεταλλαγή στο σταθερό 3' άκρο - *πλήρης απουσία UGT*

Πυρηνικός ίκτερος-Θάνατος σε βρεφική ηλικία
Φωτοθεραπεία, πλασμαφαίρεση, OLT

- **Τύπος II:** μεταλλαγή στη μεταβλητή περιοχή - *μερική ανεπάρκεια UGT*

Ίκτερος ίσως και σε εφηβεία - Φαινοβαρβιτάλη

Κληρονομικές έμμεσες υπερχολερυθριναιμίες με ανεπάρκεια UGT

	Gilbert Ήπια	Cr.-Najjar II Μέτρια	Cr.-Najjar I Σοβαρή
Κληρονομικότητα	Ασαφής	Επικρατούσα*	Υπολειπ.
Χολερυθρίνη (mg/dL)	1-6	6-20	20-45
Πυρηνικός ίκτερος	Όχι	Σπάνια	Ναι
Συζ. χολερ. σε χολή	Ναι	Ναι	Όχι
Φαινοβαρβ.-απάντηση	Ναι	Ναι	Όχι

*Όχι 100% φαινοτυπική έκφραση

Επίκτητες ανεπάρκειες UGT

Κυρίως κατά τη νεογνική-βρεφική ηλικία
λόγω ↓ δραστηριότητας UGT

- **Φάρμακα** (χλωραμφενικόλη, νοβοβιοκίνη, βιτ. Κ)
- **Μητρικό γάλα**
- **Υποθυρεοειδισμός**
- **Ηπατοκυτταρική βλάβη** (συνήθως κυριαρχεί η διαταραχή της απέκκρισης συζ. χολερυθρ.)

Σύνδρομο Dubin-Johnson

- Καλοήθους διαταραχή - Χρόνιος ιδιοπαθής ίκτερος
- Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
- **Δυσλειτουργία MRP2 (Multidrug Resistance Protein 2)**
- ↓ απέκκριση συζ. χολερυθρίνης σε χοληφόρα
- **Χολερυθρίνη**: 3-15 mg/dL -κυρίως άμεση (διγλυκουρ.)
Υγρή χρωματογραφία: αύξηση και ασύζ. χολερ.
- Ήπαρ: μαύρο-καφέ/μαύρη χρωστική σε ηπατοκύτταρα
- Δοκιμασία BSP: αύξηση BSP σε πλάσμα στα 90 min

Σύνδρομο Dubin-Johnson

- Χωρίς συμπτώματα
- Ίσως άτυπα ενοχλήματα ΔΕ υποχονδρίου-επιγαστρίου
- Όχι κνησμός (*φυσιολ. επίπεδα χολικών οξέων ορού*)
- Ίσως ηπατομεγαλία
- Επιδείνωση ικτέρου με αντισυλληπτικά
- Άριστη πρόγνωση

Σύνδρομο Rotor

- Φαινοτυπικά παρόμοιο με σ. Dubin-Johnson
- Όχι χρωστική σε ηπατοκύτταρα
- Διαταραχή απέκκρισης ή αποθήκευσης συζ. χολερυθρίνης
- Χολερυθρίνη: <7 mg/dL - καθ' υπεροχή άμεση (κυρίως μονογλυκουρ.)

Κληρονομικές καθ' υπεροχή άμεσες υπερχολερυθριναιμίες

Dubin-Johnson

Rotor

	Dubin-Johnson	Rotor
Κληρονομικότητα	Αυτοσ. υπολειπ.	Αυτοσ. υπολ.
Χολερυθρίνη (mg/dL)	<7 (1-25)	<7
Άμεση χολερυθρ.	>50% (διγλυκ.)	>50% (μονογλ.)
Δοκιμασία BSP-πλάσμα		
κατακράτ. σε 45 min	<20%	30-50%
αύξηση σε 90-120 min	Συχνά	Όχι
Χολοκυστογραφία -απεικόν. ΧΚ	Όχι	Ναι
Κοπροπορφυρίνες ούρων	I	III
Οιστρογόνα-επιδείνωση	Ναι	Όχι
Χρωστική σε ηπατοκύτταρα	Ναι	Όχι

ΑΙΤΙΑ ΙΚΤΕΡΟΥ

A. Μεμονωμένες διαταραχές μεταβολισμού χολερυθρίνης

B. Ηπατικά νοσήματα

- Οξεία ή χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη
- Ηπατικά χολοστατικά νοσήματα

Γ. Απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

Αίτια ίκτέρου από ηπατοκυτταρική βλάβη

- Ιογενείς ηπατίτιδες
- Φάρμακα-ηπατοτοξίνες
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Ισχαιμική ηπατίτιδα
- Κίρρωση
- Μεταβολικά νοσήματα ήπατος
(νόσος Wilson, αιμοχρωμάτωση, ανεπάρκεια α_1 -AT)
- Ίκτερος κατά την κύηση (λιπώδες ήπαρ της κύησης, εκλαμψία κλπ)

Αίτια ίκτέρου από χολοστατικές ηπατικές παθήσεις

- **Βλάβες ενδοηπατικών χοληφόρων**
 - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
 - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 - Φάρμακα
- **Διάχυτα διηθητικά νοσήματα ήπατος**
 - Λοιμώξεις με μυκοβακτηρίδια, παράσιτα, σπειροχαίτες
 - Αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση
 - Αιματολογικές κακοήθειες, δρεπανοκυτταρική αναιμία,
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα, νοσήματα κολλαγόνου
- **Διάφορα νοσήματα**
 - Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση,
 - Ολική παρεντερική διατροφή
 - Μετεγχειρητική χολόσταση
 - Ενδοηπατική χολόσταση (υποτροπιάζων ίκτερος) κύησης

ΑΙΤΙΑ ΙΚΤΕΡΟΥ

**A. Μεμονωμένες διαταραχές
μεταβολισμού χολερυθρίνης**

B. Ηπατικά νοσήματα

Γ. Απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

Ίκτερος από απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

A. Χοληδοχολιθίαση

B. Νοσήματα χοληδόχου πόρου

- Φλεγμονές-Λοιμώξεις
(πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, AIDS χολαγγειοπάθεια, μετεγχειρητικές στενώσεις κλπ.)
- Νεοπλάσματα

Γ. Εξωτερική πίεση χοληδόχου πόρου

- Νεοπλάσματα (Ca παγκρέατος, μεταστ. λεμφαδενοπάθεια)
- Παγκρεατίτιδα
- Αγγειακές βλάβες

Ιστορικό, Φυσική εξέταση,
Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις

ALP, ALT/AST

Παθολογικές

Φυσιολογικές

**Κλινική υποψία
αποφράξεως
εξωηπατικών
χοληφόρων**

**Αιμόλυση (Hb, ΔΕΚ, LDH)
Άλλα επίκτητα αίτια
Κληρονομικές έμμεσες
ή άμεσες υπερχολερυθρ.**

Υψηλή

Χαμηλή

Καμμία

ERCP/MRCP

U/S

**Ειδικές
εξετάσεις
ηπατικών
νόσων**

Διάταση
χοληφόρων

Φυσιολογικά
χοληφόρα

Απόφραξη
χοληφόρων

Μη απόφραξη
χοληφόρων

**Θεραπευτική
παρέμβαση**

**Παρακολούθηση ή
Βιοψία ήπατος**