

# ΙΚΤΕΡΟΣ

Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης

*Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας*

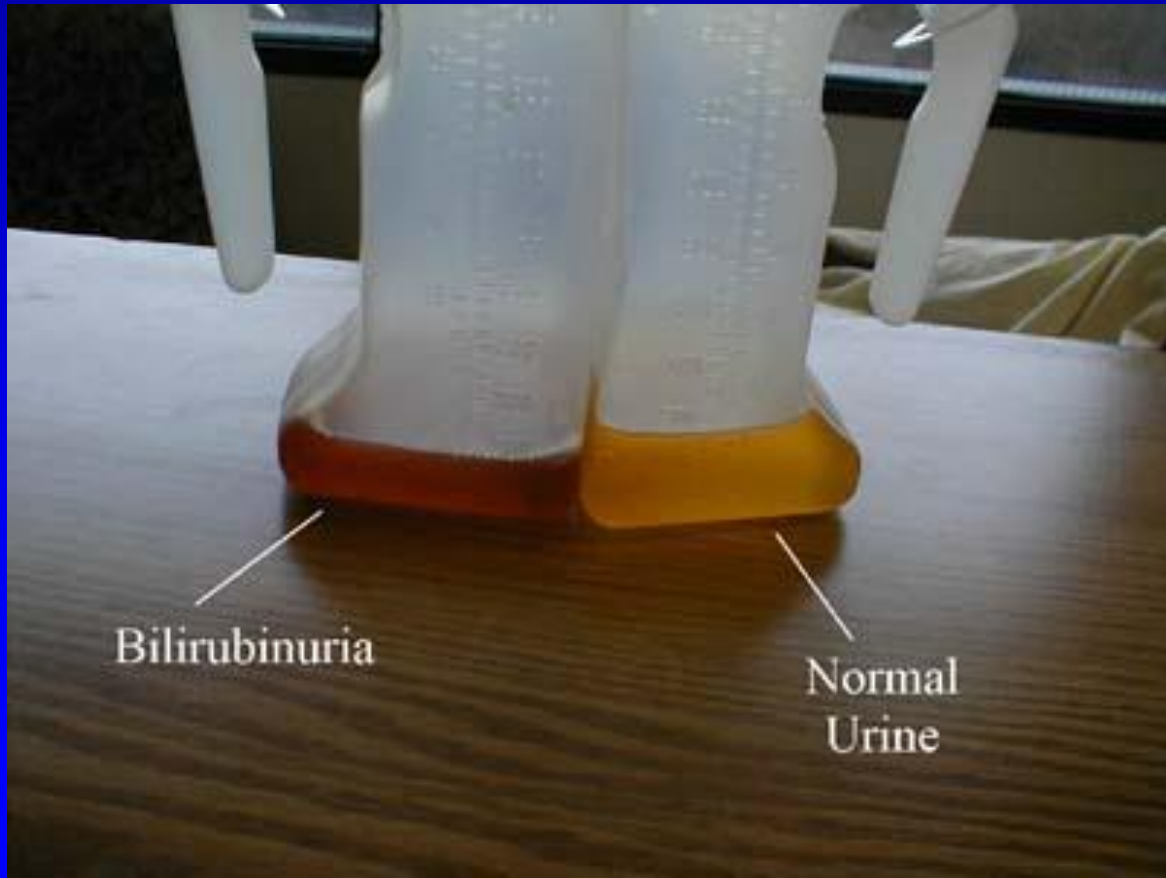
*Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής  
Γ. Ν. Αθηνών «Λαϊκό»*

# 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 σειράς

70-85%

**Αιμοσφαιρίνη**

**Σφαιρίνη**

Αποδόμηση  
αιμοπρωτεϊνών

**Ήπαρ**

**Αίμη**

Οξυγενάση αίμης

**Χολοβερδίνη**

Αναγωγάση χολοβερδίνης

**Χολερυθρίνη**

**Αποδόμηση Hb**



**Λιποδιαλυτή (έμμεση) χολερυθρίνη**



**Σύζευξη με γλυκουρονίδια (ηπατοκύτταρα)**

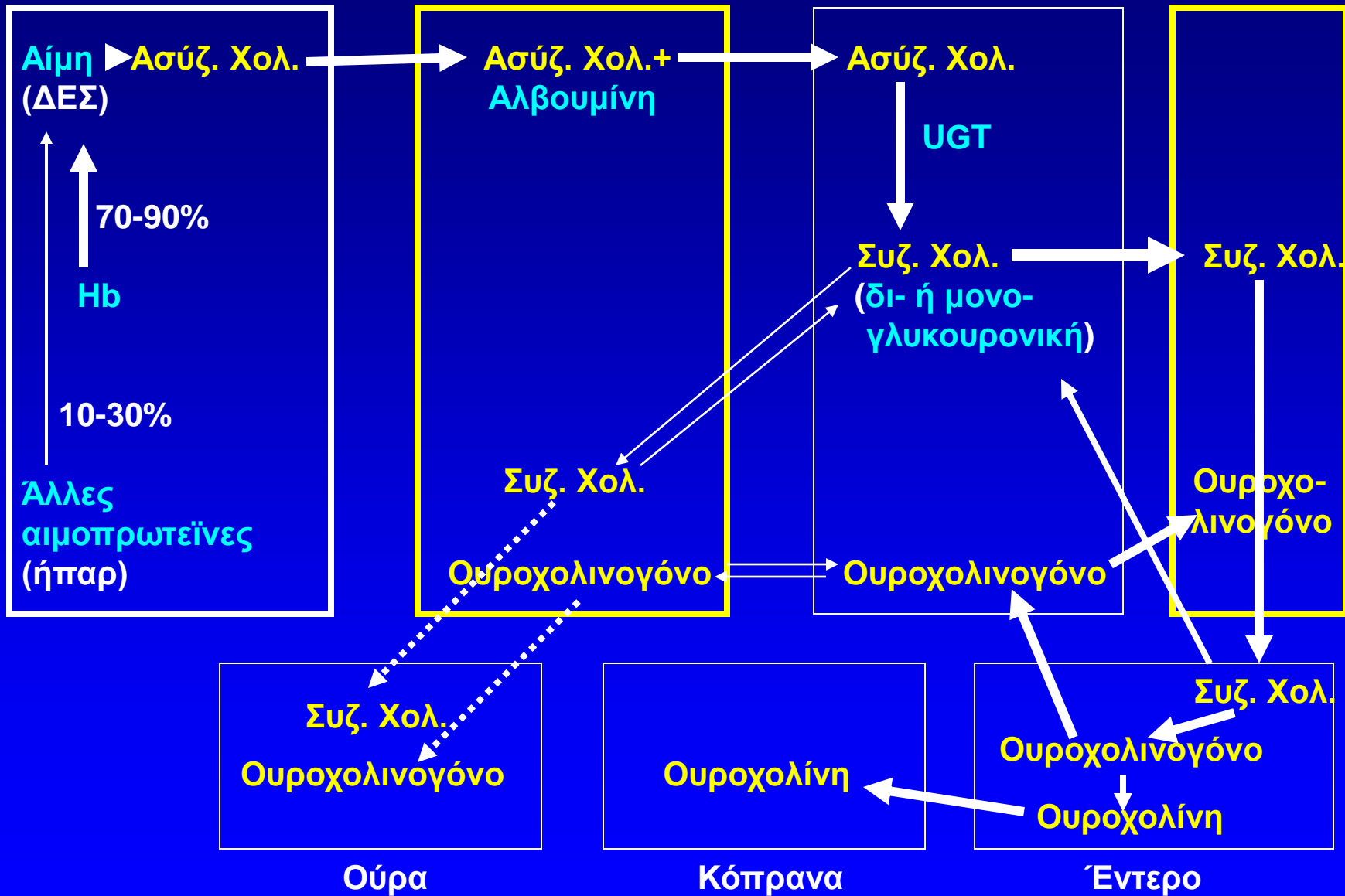


**Υδατοδιαλυτή (άμεση) χολερυθρίνη**



**Αποβολή μέσω χολής σε κόπρανα**

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

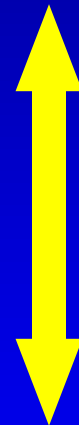
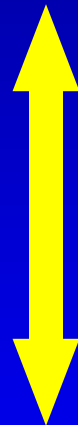


# ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

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

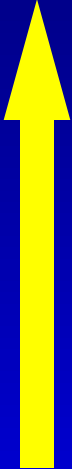
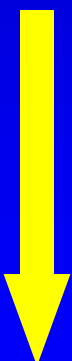
- **Σύνδεση με αλβουμίνη:** αναστρέψιμη ή μη
- Επί μακρόχρονης αύξησης: **χολοπρωτεΐνη**  
(συζ. χολερ.+αλβουμίνη - μη αναστρέψιμη:  
*μη αποβολή από νεφρά*)  
 **$t^{1/2}$ : 15-20 ημέρες**
- Ίκτερος- ↑ άμεση χολερ. για εβδομ. παρά την άρση του αιτίου



# 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

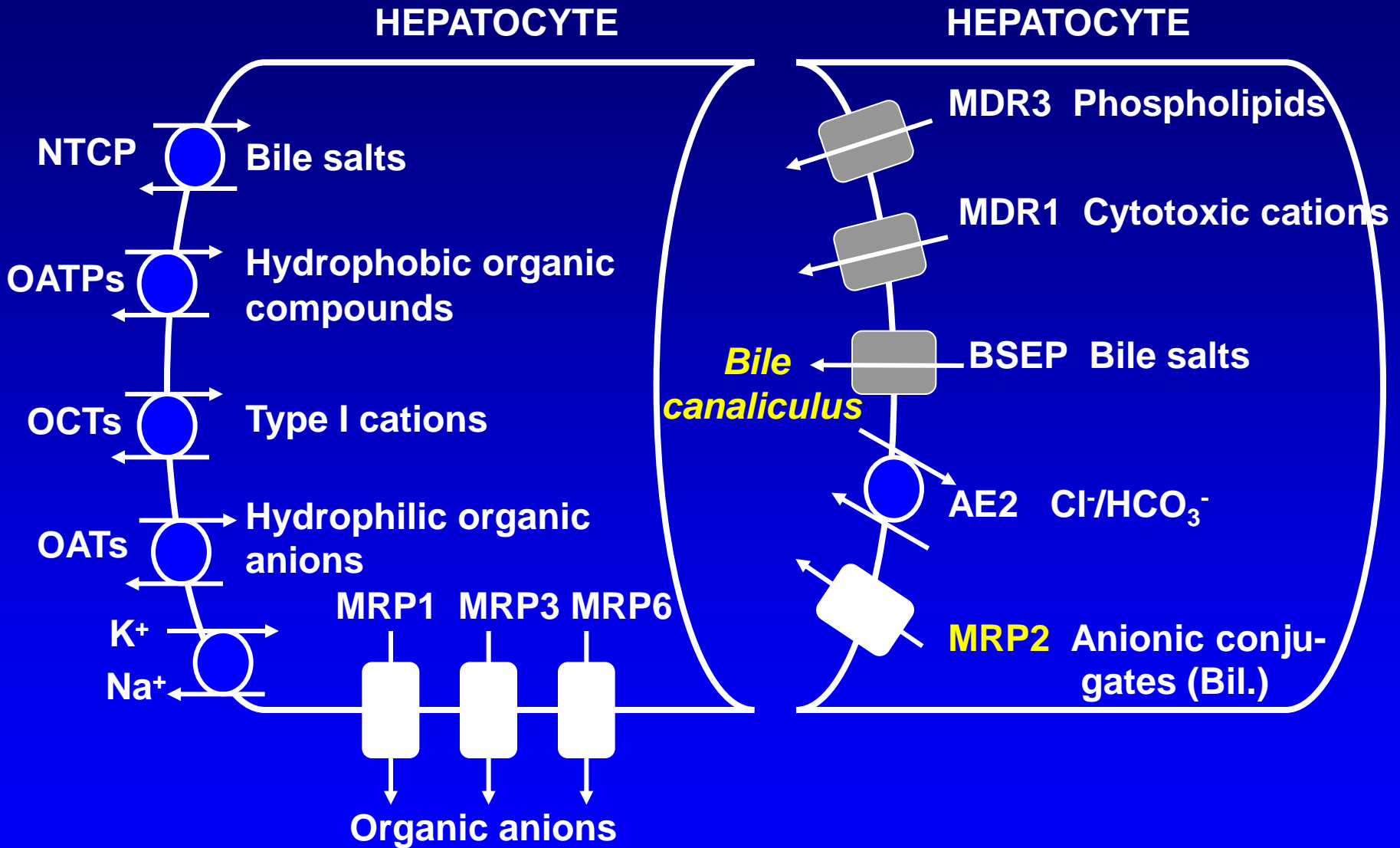
# Χολερυθρίνη σε σωματικά υγρά

- **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  $\geq 1.5$  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

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

\*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
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  $\alpha_1$ -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**