

### 4.1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΙΚΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης

#### ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Ίκτερος (αύξηση χολερυθρίνης ορού) και χολόσταση (αύξηση χολικών οξέων/αλάτων ορού που διαγιγνώσκεται με την αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης και γGT) αποτελούν δύο διακριτά κλινικά σύνδρομα που μπορεί να συνυπάρχουν ή να υπάρχει το καθένα μόνο του.
- Ίκτερος ή/και χολόσταση μπορεί να συνυπάρχουν με υπερτρανσαμινασαιμία σε οποιοδήποτε διπλό ή και τριπλό συνδυασμό.
- Η διαφοροδιάγνωση του ίκτερου ξεκινά με την αναγνώριση της ομάδας υπεύθυνων αιτιών: α) μεμονωμένες διαταραχές μεταβολισμού χολερυθρίνης, β) ηπατοκυτταρική βλάβη, γ) ενδοηπατική χολοστατική βλάβη και δ) απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων.
- Ο αλγόριθμος διερεύνησης ίκτερου στην κλινική πράξη βασίζεται ιδιαίτερα στο καλό ιστορικό, την αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων και το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας.
- Η διερεύνηση της χολόστασης ξεκινά με την επιβεβαίωση της ηπατικής προέλευσης της αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης και είναι παρόμοια με τη διερεύνηση ίκτερου από ενδοηπατικές χολοστατικές βλάβες και από απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων.

#### Ορισμοί

Ίκτερος είναι το αντικειμενικό εύρημα που χαρακτηρίζεται από κίτρινη χροιά του δέρματος και των βλεννογόνων και οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης στον ορό. Ο ίκτερος γίνεται συνήθως αντιληπτός όταν τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού υπερβούν τα 3 mg/dL (ανώτερο φυσιολογικό όριο: 1,2 mg/dL). Από έμπειρους εξεταστές μπορεί να γίνουν αντιληπτά (κυρίως με επισκόπηση των σκληρών χιτώνων των οφθαλμών) και επίπεδα χολερυθρίνης ορού 2-3 mg/dL, που χαρακτηρίζονται ως *υπίκτερος*. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάποιες χώρες τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού εκφράζονται σε μmol/L (1 mg/dL αντιστοιχεί σε 17,1 μmol/L χολερυθρίνης).

Χολόσταση είναι η στάση των χολικών οξέων/αλάτων οποιασδήποτε αιτιολογίας με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τους στον ορό. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της χολόστασης είναι ο κνησμός. Επειδή η ανίχνευση των χολικών οξέων/

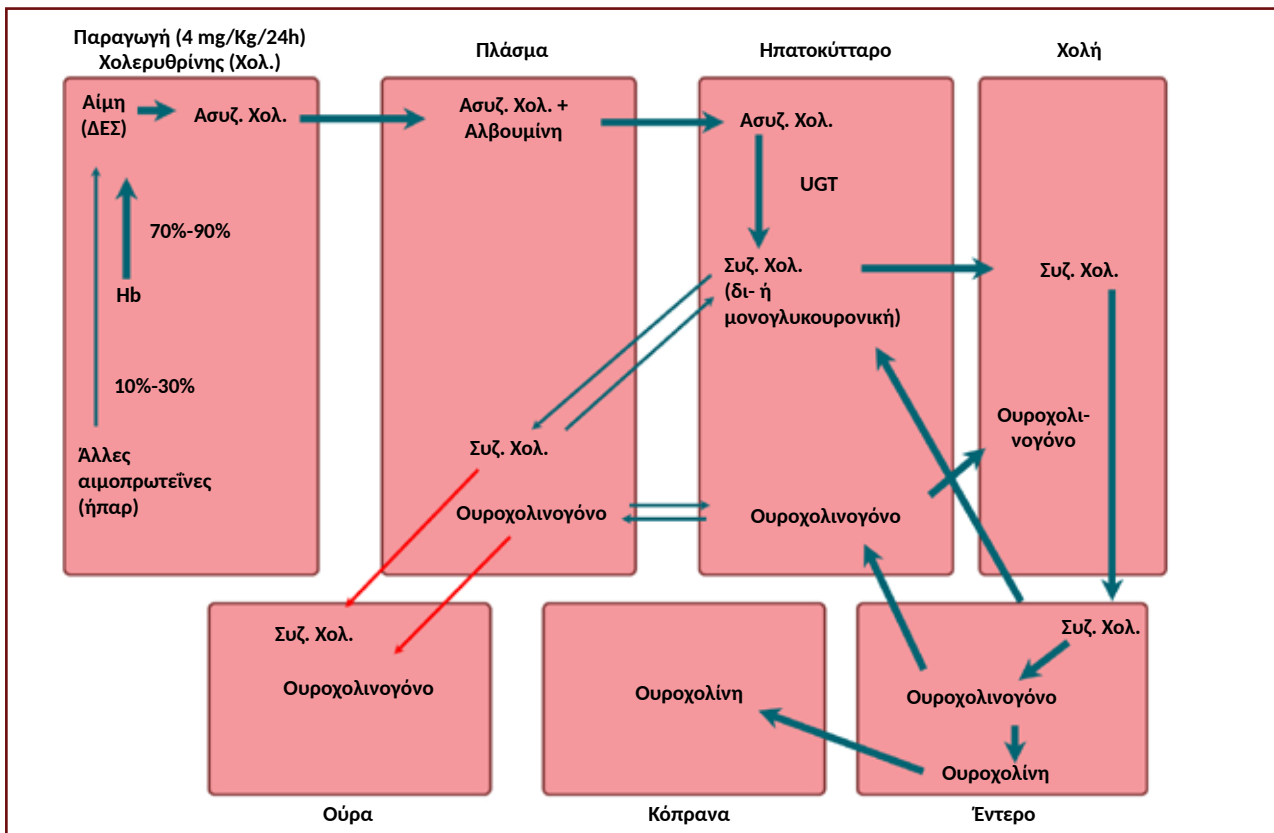
αλάτων είναι δυσχερής και γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια, η διάγνωση της χολόστασης βασίζεται στην αύξηση των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) ορού, η οποία οφείλεται στην αύξηση της σύνθεσης ALP από τα ηπατοκύτταρα που παρατηρείται πάντα σε χολόσταση ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Δεδομένου ότι η ALP μπορεί να προέρχεται και από άλλα όργανα ή ιστούς (κυρίως οστά, έντερο, πλακούντας), η ηπατική προέλευσή της βεβαιώνεται με την ταυτόχρονη αύξηση της γάμμα-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γGT) (και ίσως της 5-νουκλεοτιδάσης, που όμως μπορεί να μετρηθεί σε λίγα εργαστήρια σήμερα) ή σπανιότερα με την ανίχνευση των ισοενζύμων της ALP που δηλώνουν την προέλευσή της. Συνεπώς, στην κλινική πράξη, η διάγνωση της χολόστασης τίθεται κατά κανόνα από τη συνδυασμένη αύξηση των επιπέδων ALP και γGT ορού. Και τα δύο αυτά ένζυμα εκφράζονται σε U/L και έχουν φυσιολογικά όρια που μπορεί να κυμαίνονται ευρέως μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων (ιδιαίτερα τα φυσιολογικά

ορία της ALP) και για αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση των επιπέδων ALP.

Ο ίκτερος και η χολόσταση αποτελούν δύο διακριτά κλινικά σύνδρομα που μπορεί να συνυπάρχουν, αλλά μπορεί και το καθένα από αυτά να υπάρχει μόνο του. Συχνά, ίκτερος ή/και χολόσταση μπορεί επίσης να συνυπάρχουν με υπερτρανσαμινασαιμία σε οποιοδήποτε διπλό ή και τριπλό συνδυασμό. Επειδή τα αίτια της υπερτρανσαμινασαιμίας και της χολόστασης είναι διαφορετικά, απαιτείται αποσαφήνιση του συνδρόμου που πρέπει να διερευνηθεί σε κάθε ασθενή. Ανεξαρτήτως της παρουσίας ικτέρου ή όχι, η ηπατική βλάβη θεωρείται ηπατοκυτταρική όταν η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) υπερβαίνει το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (Α.Φ.Τ.) και ο λόγος της αύξησης της ALT προς την αύξηση της ALP (ALT/ALP, και οι δύο εκφραζόμενες σε φορές ×Α.Φ.Τ.) είναι  $\geq 5$ . Η ηπατική βλάβη θεωρείται χολοστατική όταν η ALP είναι  $>2 \times$ Α.Φ.Τ. και ο λόγος των αυξήσεων ALT/ALP είναι  $\leq 2$ . Τέλος, η ηπατική βλάβη θεωρείται μικτή (ηπατοκυτταρική και χολοστατική) όταν ALT και ALP είναι  $>2 \times$ Α.Φ.Τ. και ο λόγος των αυξήσεων ALT/ALP είναι  $>2$  και  $<5$ .

### Παθοφυσιολογία ικτέρου

Η χολερυθρίνη παράγεται από τον καταβολισμό της αίμης (με ενδιάμεσο παράγωγο τη χολοβερδίνη), που προέρχεται από τον καταβολισμό κυρίως της αιμοσφαιρίνης και άλλων αιμοπρωτεϊνών (**Σχήμα 1**). Αρχικά, παράγεται ασύζευκτη χολερυθρίνη που είναι λιποδιαλυτή και σχηματίζει σύμπλοκο με λευκωματίνη για να κυκλοφορήσει στο πλάσμα και να φθάσει τελικά στο ήπαρ. Δεδομένου ότι η λευκωματίνη δεν αποβάλλεται από τα νεφρά (εκτός από ειδικές περιπτώσεις, π.χ. ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο), το σύμπλοκο ασύζευκτης χολερυθρίνης με λευκωματίνη δεν αποβάλλεται από νεφρά. Στα ηπατοκύτταρα, η ασύζευκτη χολερυθρίνη απελευθερώνεται από τη λευκωματίνη και με τη δράση μίας γλυκουρονικής τρανσφεράσης (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT) ενώνεται με ένα ή δύο γλυκουρονίδια, οπότε μετατρέπεται σε υδατοδιαλυτή συζευγμένη χολερυθρίνη. Η συζευγμένη χολερυθρίνη απεκκρίνεται ενεργητικά με ειδικό μεταφορέα MRP-2 (multidrug resistance protein-2) από τα ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα και στη συνέχεια προωθείται στο έντερο όπου το μεγαλύτερο μέρος της μεταβολίζεται σε ουροχολινογόνο. Φθά-



**Σχήμα 1.** Μεταβολισμός - Κύκλος χολερυθρίνης.  
 Ασυζ.: ασύζευκτη, Συζ.: συζευγμένη, UGT: ουριδυλο-γλυκουρονική τρανσφεράση.

νοντας στον τελικό ειλεό, συζευγμένη χολερυθρίνη και ουροχολινογόνο (μαζί με τα χολικά οξέα/άλατα) απορροφώνται και μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας προωθούνται στο ήπαρ (εντεροηπατικός κύκλος). Μικρό μέρος του ουροχολινογόνου που δεν απορροφάται στον τελικό ειλεό προωθείται στο παχύ έντερο, όπου υπόκειται σε περαιτέρω μεταβολισμό (ουροχολίνη, κοπροχολινογόνο) και τελικά αποβάλλεται με τα κόπρανα δίνοντας το κίτρινο χρώμα τους. Το ουροχολινογόνο και η συζευγμένη χολερυθρίνη που φθάνουν στα ήπατοκύτταρα κυρίως απεκκρίνονται ενεργητικά προς τα χοληφόρα, αλλά ένα μικρό μέρος του ουροχολινογόνου και ελάχιστη συζευγμένη χολερυθρίνη περνάνε στη συστηματική κυκλοφορία και τελικώς αποβάλλονται με τα ούρα δίνοντας το κίτρινο χρώμα τους.

Με βάση τα παραπάνω είναι σαφές ότι υπάρχουν δύο κλάσματα χολερυθρίνης: ασύζευκτη και συζευγμένη. Στα εργαστήρια, όμως, μετρώνται επίπεδα πλάσματος ολικής και άμεσης χολερυθρίνης και από την αφαίρεσή τους προκύπτουν τα επίπεδα της έμμεσης χολερυθρίνης (φυσιολογικά: έμμεση > άμεση). Παρότι δεν υπάρχει 100% αντιστοιχία, η ασύζευκτη θεωρείται ότι ισοδυναμεί στην έμμεση και η συζευγμένη στην άμεση χολερυθρίνη. Σε ασθενείς με ίκτερο αυξάνονται κατά κανόνα και τα δύο κλάσματα της χολερυθρίνης, αλλά το κλάσμα που υπερέχει σχετίζεται με το εμπλεκόμενο αίτιο. Στα ούρα φυσιολογικά μπορεί να ανιχνευθούν μόνο ελάχιστες ποσότητες ουροχολινογόνου (οι ελάχιστες ποσότητες άμεσης χολερυθρίνης των ούρων δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους). Χολερυθρίνη μπορεί να ανιχνευθεί επίσης σε σωματικά υγρά (αρθρικά υγρά, ασκίτης, πλευριτικές συλλογές, κύστεις, εγκεφαλονωτιαίο υγρό κ.λπ.), αλλά όχι σε αληθείς εκκρίσεις (δάκρυα, σίελος, παγκρεατικό υγρό κ.λπ.).

Η άμεση (συζευγμένη) χολερυθρίνη δεν συνδέεται συνήθως με λευκωματίνη, εκτός από ασθενείς

με παρατεταμένη αύξησή της, οπότε παρατηρείται μη αναστρέψιμη ένωσή της με λευκωματίνη, που καλείται χολοπρωτεΐνη. Η χολοπρωτεΐνη δεν μπορεί να αποβληθεί από τα νεφρά παρά μόνον όταν καταστραφεί η λευκωματίνη, που έχει χρόνο ημισείας ζωής 15-20 ημέρες. Αυτό εξηγεί την παράταση της υπερχολερυθριναιμίας για 2-3 εβδομάδες σε ασθενείς με μακροχρόνιο χολοστατικό ίκτερο παρά την άρση του αιτίου.

### Διαφορική διάγνωση ικτέρου

Η αρχική διαφοροδιάγνωση της ομάδας των αιτίων ικτέρου είναι ιδιαίτερα σημαντική και συνήθως μπορεί να γίνει εύκολα με βάση την αξιολόγηση των τυχόν αυξήσεων όλων των ηπατικών ενζύμων (**Πίνακας 1**). Ειδικότερα, οι ομάδες αιτίων ικτέρου διακρίνονται σε: α) μεμονωμένες διαταραχές μεταβολισμού χολερυθρίνης με αύξηση καθ' υπεροχήν έμμεσης ή άμεσης χολερυθρίνης, όπου τρανσαμινάσες (ALT/AST), ALP και γGT είναι φυσιολογικά, β) ηπατοκυτταρική βλάβη (οξεία ή χρόνια), όπου ο ίκτερος με καθ' υπεροχήν άμεση χολερυθρίνη συνοδεύεται από υπερτρανσαμινασαιμία, γ) ενδοηπατική χολοστατική βλάβη και δ) απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων, όπου ο ίκτερος με καθ' υπεροχήν άμεση χολερυθρίνη συνοδεύεται συνήθως από αύξηση ALP και γGT. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να συνυπάρχουν περισσότερα του ενός αίτια ικτέρου που προκαλούν αύξηση χολερυθρίνης με διαφορετικούς μηχανισμούς, οπότε η διαφοροδιάγνωση περιπλέκεται.

Η μεμονωμένη αύξηση καθ' υπεροχήν έμμεσης χολερυθρίνης οφείλεται συνήθως είτε σε αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης είτε σε μειωμένη σύζευξή της με γλυκουρονίδια (**Πίνακας 2**). Τα επίπεδα της έμμεσης χολερυθρίνης σπάνια ξεπερνούν τα 5-6 mg/dL και δεν έχουν κλινικές συνέπειες, με εξαιρέσεις τη χρόνια έμμεση υπερχολερυθριναιμία που αυξάνει τον κίνδυνο χολολιθίασης και τα νεογνά που κινδυνεύουν από σοβαρές νευρολογικές βλάβες.

**Πίνακας 1.** Αρχική διαφοροδιάγνωση ομάδων αιτίων ικτέρου.

Ομάδες αιτίων ικτέρου	Αυξημένη χολερυθρίνη	ALT/AST	ALP/γGT
Μεμονωμένες διαταραχές μεταβολισμού χολερυθρίνης	Καθ' υπεροχήν έμμεση ή άμεση	Φυσιολογικές	Φυσιολογικές
Οξεία ή χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη	Καθ' υπεροχήν άμεση	Αυξημένες	Φυσιολογικές*
Ενδοηπατική χολοστατική βλάβη	Καθ' υπεροχήν άμεση	Φυσιολογικές*	Αυξημένες
Απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων	Καθ' υπεροχήν άμεση	Φυσιολογικές**	Αυξημένες

\* Ίσως ήπια αυξημένα, αλλά όχι επικρατούσα αύξηση.

# Εκτός από τις πρώτες 1-2 ημέρες οξείας απόφραξης χοληφόρων, όταν πολύ υψηλές τιμές ALT/AST μπορεί να παρατηρηθούν.

**Πίνακας 2.** Αίτια ίκτερου λόγω μεμονωμένων διαταραχών μεταβολισμού χολερυθρίνης.

**A. Καθ' υπεροχήν έμμεση υπερχολερυθριναιμία**

- Αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης
  - Απορρόφηση αιματωμάτων
  - Αιμόλυση
  - Μη αποδοτική ερυθροποίηση (μεγαλοβλαστική, σιδηροβλαστική αναιμία)
  - Ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία
  - Μαζικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων
  - Πνευμονική εμβολή
- Μειωμένη πρόσληψη έμμεσης χολερυθρίνης
  - Φάρμακα
  - Ίσως (σπάνια) σύνδρομο Gilbert
- Ανεπαρκής σύζευξη χολερυθρίνης με γλυκουρονίδια
  - Σύνδρομο Gilbert
  - Σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου I ή II
  - Φυσιολογικός ίκτερος του νεογνού
  - Υποθυρεοειδισμός

**B. Καθ' υπεροχήν άμεση υπερχολερυθριναιμία**

- Σύνδρομο Rotor
- Σύνδρομο Dubin-Johnson
- Επίκτητη μείωση απέκκρισης χολερυθρίνης από ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα (φάρμακα, βότανα, σηψαιμία, λεμφώματα)

βες (πυρηνικός ίκτερος) εάν τα επίπεδα έμμεσης χολερυθρίνης υπερβούν τα 20 mg/dL. Συνύπαρξη περισσότερων του ενός αιτίου ίκτερου ή/και ηπατικής νόσου σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων έμμεσης χολερυθρίνης. Επειδή αρκετά αίτια συνδέονται με ειδικές ηλικιακές ομάδες (π.χ. σύνδρομο Crigler-Najjar σε νεογνά ή παιδιά, φυσιολογικός ίκτερος νεογνού) ή κλινικά έκδηλες νοσολογικές οντότητες (π.χ. αιματώματα, ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία, μαζικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, πνευμονική εμβολή), η διαφοροδιάγνωση για ενήλικες που προσέρχονται με μεμονωμένη έμμεση υπερχολερυθριναιμία επικεντρώνεται στην αιμόλυση και το σύνδρομο Gilbert. Η διάγνωση της αιμόλυσης βασίζεται σε μείωση της αιμοσφαιρίνης, παθολογική μορφολογία ερυθροκυττάρων (π.χ. σφαιροκύτταρα), αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογονάσης, αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων και ίσως μείωση της απποσφαιρίνης. Το σύνδρομο Gilbert είναι μία ιδιαίτερα συχνή καλοήθης διαταραχή (3%-10% του πληθυσμού), που οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα της UGT λόγω μεταλλαγών στον εκκινητή του γονιδίου της (τα σύνδρομα Crigler-Najjar σχετίζονται με σημαντική μείωση της UGT λόγω μεταλλαγών επί του γονιδίου της).

Το σύνδρομο Gilbert έχει αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή σπανιότερα επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και η φαινοτυπική του έκφραση ποικίλλει ευρέως από καμμία εκδήλωση μέχρι συχνά επεισόδια ήπιου ίκτερου. Στην κλινική πράξη, η διάγνωσή του βασίζεται στη συμβατή κλινική-εργαστηριακή εικόνα (επεισόδια υπικτέρου ή ήπιου ίκτερου με αυξημένη καθ' υπεροχήν έμμεση χολερυθρίνη σε ασυμπτωματικό ασθενή με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα) σε συνδυασμό με αποκλεισμό λήψης ύποπτων φαρμάκων και κυρίως αιμόλυσης. Εφόσον απαιτείται, η διάγνωση του συνδρόμου Gilbert μπορεί να επιβεβαιωθεί και με γονιδιακό έλεγχο. Το σύνδρομο γίνεται συνήθως αντιληπτό στην εφηβεία ή την αρχή της ενηλίκου ζωής και χαρακτηρίζεται από ήπιο ίκτερο μετά από νηστεία, λοιμώξεις, εγχείρηση, κόπωση, κατάχρηση αλκοόλ ή εμμηνορυσία, ενώ οι τιμές της χολερυθρίνης βελτιώνονται μετά από ανάπαυση με καλή διατροφή ή λήψη φαινοβαρβιτάλης που φαίνεται ότι επάγει τη λειτουργία της UGT.

Η μεμονωμένη αύξηση καθ' υπεροχήν άμεσης χολερυθρίνης οφείλεται είτε σε δύο γενετικά σχετικά σπάνια σύνδρομα είτε σε μειωμένη απέκκριση της χολερυθρίνης από τα ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα λόγω επίκτητων αιτιών (Πίνακας 2). Τα σύνδρομα Rotor και Dubin-Johnson έχουν παρόμοια φαινοτυπική εικόνα και η διάγνωσή τους βασίζεται στην κλινικοεργαστηριακή εικόνα (επεισόδια ίκτερου με αύξηση καθ' υπεροχήν άμεσης χολερυθρίνης) σε ασυμπτωματικό ασθενή με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα που δεν λαμβάνει ύποπτα φάρμακα (Κεφάλαιο 4.4.4). Από τα επίκτητα αίτια μεμονωμένης καθ' υπεροχήν άμεσης υπερχολερυθριναιμίας, η σηψαιμία και τα λεμφώματα κατά κανόνα δεν αποτελούν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα, αλλά η λήψη φαρμάκων, βοτάνων, συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να διαφύγει ή/και να μην αξιολογηθεί σε περίπτωση μη λήψης πολύ προσεκτικού ιστορικού ή/και απουσίας χαμηλού ουδού υπόνοιας.

Ο ίκτερος από ηπατοκυτταρική βλάβη μπορεί να παρατηρηθεί κατά την πορεία είτε οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης (οξείας ηπατίτιδας) είτε μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών (ALT >5×Α.Φ.Τ.), εφόσον έχουν οξεία ηπατίτιδα, ή από κάποιο πρόσθετο σημείο μη αντιρροπούμενης κίρρωσης (ασκίτης, κίρροραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Περιστασιακά μπορεί να υπάρχουν



και αυξήσεις της ALP (χολόσταση), αλλά πάντα κυριαρχεί η αύξηση της ALT. Αξίζει να σημειωθεί ότι αύξηση της γGT χωρίς αύξηση της ALP (δεν χαρακτηρίζεται ως χολόσταση) παρατηρείται σε κάποια αίτια ηπατοκυτταρικής βλάβης (π.χ. αλκοολική ηπατοπάθεια, μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος). Τα αίτια ποικίλλουν ευρέως και η διαφοροδιάγνωσή τους είναι αυτή της υπερτρανσαμινασαιμίας, ανάλογα με τα επίπεδα της ALT (Κεφάλαιο 4.1.3.).

Τα αίτια ικτέρου από ενδοηπατικές χολοστατικές βλάβες είναι πολλά (**Πίνακας 3**) και συχνά δύσκολο να διακριθούν είτε μεταξύ τους είτε από τα αίτια ικτέρου από απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων (**Πίνακας 4**), αφού σε όλες τις περιπτώσεις ο ίκτερος με καθ' υπεροχήν άμεση χολερυθρίνη συνοδεύεται από χολόσταση (αύξηση ALP και γGT) (**Πίνακας 1**). Ο αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης των ασθενών με ίκτερο (**Σχήμα 2**) αφορά κυρίως τη διάκριση αυτών των αιτιών δεδομένου ότι οι μεμονωμένες διαταραχές του μεταβολισμού της χολερυθρίνης διαγιγνώσκονται εύκολα, ενώ αίτια οξείας απόφραξης εξωηπατικών χοληφόρων μπορεί να προβάλλουν ακόμη και με βιοχημική εικόνα οξείας ηπατίτιδας τις πρώτες 1-2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (σοβαρή αύξηση της ALT λόγω οξείας νέκρωσης ηπατοκυττάρων εξαιτίας απότομης αύξησης της πίεσης στα χοληφόρα). Ένα χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα υπέρ ικτέρου από πλήρη απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων είναι η ανίχνευση στα ούρα άφθονης άμεσης χολερυθρίνης αλλά όχι ουροχολινογόνο (η συζευγμένη χολερυθρίνη δεν προωθείται στο έντερο για να παραχθεί ουροχολινογόνο), σε αντίθεση με όλα τα άλλα αίτια άμεσης υπερχολερυθριναιμίας όπου και η άμεση χολερυθρίνη και το ουροχολινογόνο των ούρων είναι αυξημένα.

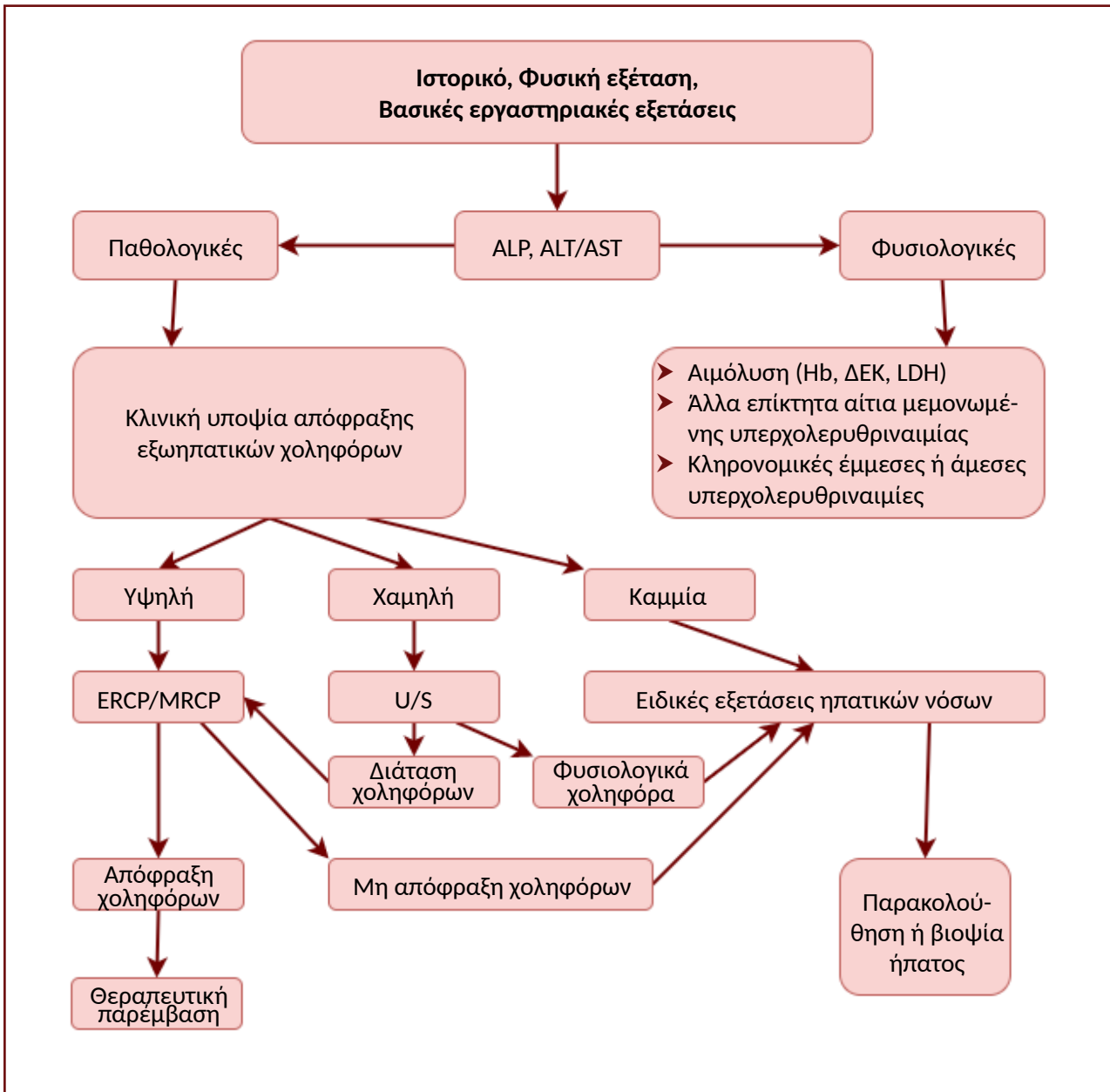
**Πίνακας 3.** Αίτια ικτέρου από ενδοηπατικές χολοστατικές βλάβες.

- **Βλάβες ενδοηπατικών χοληφόρων**
  - Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
  - Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
  - Σύνδρομο αλληλεπικάλυψης αυτοάνοσων ηπατικών νόσων
  - IgG4 χολαγγειίτιδα
  - Σύνδρομο εξαφάνισης χοληφόρων
  - Φάρμακα
- **Διάχυτα διηθητικά νοσήματα ήπατος**
  - Λοιμώξεις με μυκοβακτηρίδια, παράσιτα, σπειροχαίτες
  - Αμυλοείδωση
  - Σαρκοείδωση
  - Δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση, δρεπανοκυτταρική αναίμια
  - Αιματολογικές κακοήθειες, ηπατικές μεταστάσεις
  - Ρευματοειδής αρθρίτιδα, νοσήματα κολλαγόνου
- **Διάφορα νοσήματα**
  - Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση
  - Προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση
  - Ολική παρεντερική διατροφή
  - Μετεγχειρητική χολόσταση
  - Ενδοηπατική χολόσταση (υποτροπιάζων ίκτερος) κύησης
  - Θυρεοειδοπάθειες (συχνότερα νόσος Grave's)

Βασικό στοιχείο στην αρχική προσέγγιση του ικτέρου είναι το προσεκτικό ιστορικό και η λεπτομερής αντικειμενική εξέταση των ασθενών (**Σχήμα 2**). Η οξεία απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων χαρακτηρίζεται από παρουσία κωλικού χοληφόρων, που τυπικά είναι οξύ άλγος στο δεξιό υποχόδριο χωρίς αυξομειούμενη ένταση (υποτροπιάζοντα επεισόδια μπορεί να υπάρχουν) και συνήθως μετά από μεγάλο λιπαρό γεύμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εκδήλωση του κωλικού χοληφόρων μπορεί να μην είναι τυπική σε ασθενείς ηλικιωμένους ή/και με συννοσηρότητες (π.χ. σακχαρώδη διαβήτη). Αντίθετα, οι ασθενείς με χρόνια απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

**Πίνακας 4.** Αίτια ικτέρου από απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων.

- **Χοληδοχολιθίαση**
- **Νοσήματα χοληδόχου πόρου**
  - Φλεγμονές-Λοιμώξεις (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, AIDS χολαγγειοπάθεια, μετεγχειρητικές στενώσεις, χοληδοχοκίλες κ.λπ.)
  - Νεοπλάσματα
- **Εξωτερική πίεση χοληδόχου πόρου**
  - Νεοπλάσματα (καρκίνος/ψευδοκύστη παγκρέατος, μεταστατική λεμφαδενοπάθεια)
  - Παγκρεατίτιδα (οξεία ή χρόνια)
  - Αγγειακές βλάβες



Σχήμα 2. Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης ίκτερου στην κλινική πράξη.

προσέρχονται με ανώδυνο ίκτερο και κατά κανόνα ψηλαφητή ανώδυνη διογκωμένη χοληδόχο κύστη (σημείο Courvoisier). Η αναζήτηση λήψης φαρμάκων και άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών ουσιών είναι πολύ σημαντική, αφού μπορεί να σχετίζεται με ίκτερο οποιουδήποτε τύπου και παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία οξείας ή χρόνιας απόφραξης εξωηπατικών χοληφόρων με βάση το ιστορικό, η διαγνωστική διερεύνηση ξεκινά με μαγνητική ή ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP ή ERCP) (η ERCP προσφέρει επιπλέον τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης). Σε ασθενείς με μέτρια ή χαμηλή υπο-

ψία απόφραξης εξωηπατικών χοληφόρων, η αρχική διερεύνηση βασίζεται στο υπερηχογράφημα άνω κοιλίας (U/S), που έχει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της διάτασης τουλάχιστον των ενδοηπατικών χοληφόρων που υπάρχει στην απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων, εκτός από τις πρώτες ημέρες της οξείας απόφραξης και την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Σε περίπτωση διάτασης χοληφόρων, η διερεύνηση συνεχίζεται με MRCP ή/και ERCP, ενώ στην αντίθετη περίπτωση διενεργούνται ειδικές, συνήθως ορολογικές, εξετάσεις αιτίων ηπατικής βλάβης. Τέτοιες εξετάσεις για ασθενείς με ίκτερο και χολόσταση ποικίλλουν ανάλογα με