

Žloutenka u novorozence



Pokorná P.

JIRP KDDL VFN a I. LF UK Praha

Přednosta: Prof. MUDr. Zeman J., PhD

Žloutenka u novorozence

Definice:

**žloutenka žluté zbarvení kůže a sliznic, způsobené vzestupem koncentrace bilirubinu v extra/- intracelulárních prostorech*

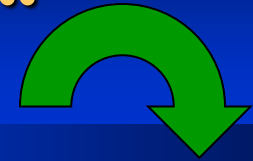
**Hyperbilirubinemie zvýšená koncentrace bilirubinu v krevním séru nad 25,7 $\mu\text{mol/l}$ bez ohledu na dětský věk (někdy uváděno 17.1 $\mu\text{mol/l}$)*

Žloutenka u novorozence

Výskyt:

- 25-50% u zralých novorozenců**
- až 80% u nezralých novorozenců**

„Guideline - Pediatrics 2004“



AAP - Subcommittee on Hyperbilirubinemia (od r. 1994) :

www.aap.org/family/jaundicefaq.htm

- *redukovat incidenci hyperbilirubinemie a encefalopatie
- * motivace kojící matky
- * definovat riziko propuštění a *follow up*
- * léčbou u novorozence předcházet vzniku jádrového ikteru
- * cost benefit

www.pediatrics.org

„Guideline - Pediatrics 2009“



AAP - Subcommittee on Hyperbilirubinemia (1994) :

www.aap.org/family/jaundicefaq.htm

- * **predikce** časného ikteru
- * **nová doporučení** v managementu časného ikteru
- * definovat riziko vzniku **cholestatického ikteru**
- * definovat riziko neonatální onemocnění jater při hyperbilirubinemii

www.pediatrics.org

ČNEOS- Neoweb (2015)

Doporučené klinické postupy:

Nejčastěji diskutované otázky:

- Diagnostika a léčba hyperbilirubinémie
- FOTOTERAPIE – TcB vs. S-bili
- Propuštění novorozence $\leq 24\text{H}$ (pupečnicková krev)
- Follow-up u PLDD $\leq 72\text{H}$, u rizika 2-4 týdny KO + biochemické vyšetření + SCREENING SLUCHU

www.neonatologie.cz

INFLUENCE
OF THE
BLUE RAY OF THE SUNLIGHT
AND OF THE
BLUE COLOUR OF THE SKY,

! IN DEVELOPING ANIMAL AND VEGETABLE LIFE;
IN ARRESTING DISEASE, AND IN RESTORING HEALTH IN ACUTE AND
CHRONIC DISORDERS TO HUMAN AND DOMESTIC ANIMALS, !

AS ILLUSTRATED BY THE EXPERIMENTS OF
GEN. A. J. PLEASANTON, AND OTHERS,
Between the years 1861 and 1876.

Addressed to the Philadelphia Society for Promoting Agriculture.

"Error may be tolerated, when reason is left free to combat it."—Thomas Jefferson.
"If this theory be true, it upsets all other theories."—Richmond Whig.

PHILADELPHIA:
CLAXTON, REMSEN & HAFFELFINGER, PUBLISHERS.
1877.

Historie

1876 - Pleasonton „*blue glass mania*“

1958 - Cremer (*Evropa*)

1968 - Lucey *klasická fototerapie (USA)*

1985 - Hegyi - *transkutánní měření*

1985 - Poláček, 1991 Hadr (*indikace k léčbě, FT, transfuze in utero*)

Metabolizmus bilirubinu

Zdroj: hemo-proteiny v bb. RES

Denní produkce bilirubinu:

* u dospělých 3 - 4 mg/kg/den

* u plodu *transplacentární eliminace*

* u novorozence 6 - 10 mg/kg/den

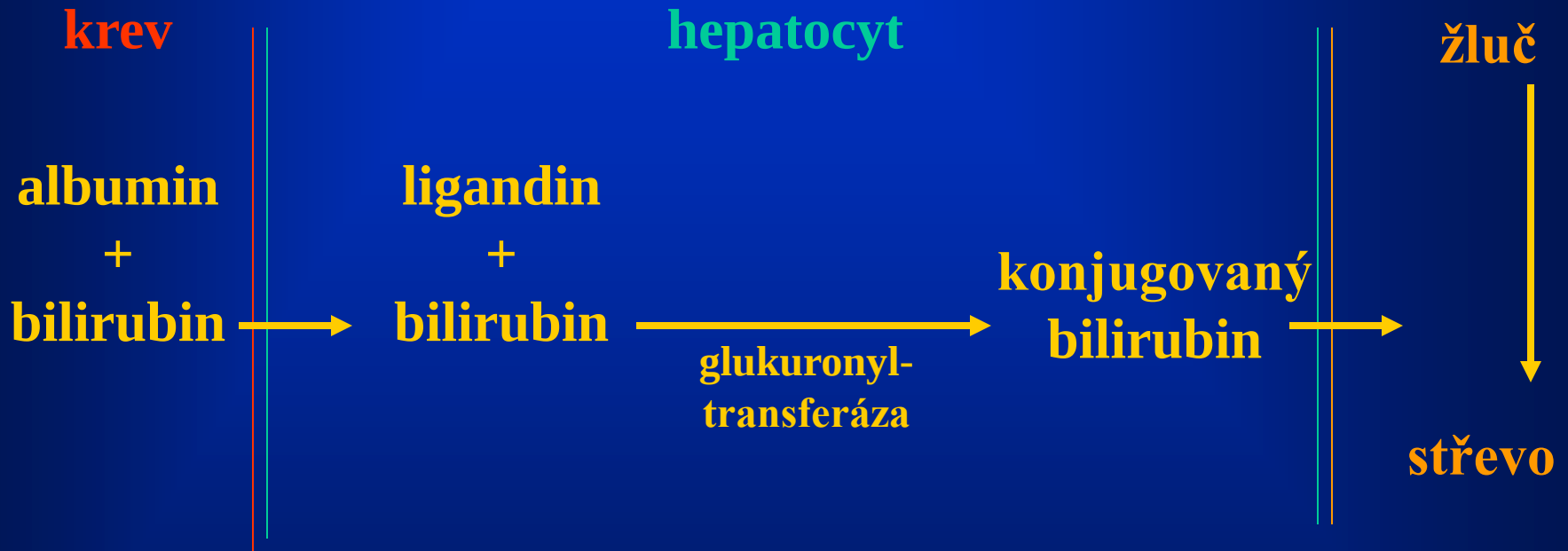
hlavní zdroj 75 % bilirubinu z Hb

1g Hb = 34mg = 600 umol bilirubinu

ostatní zdroje 25 % myoglobin, cytochromy, krvetvorba



Metabolizmus bilirubinu



bilirubin rozpustný v tucích
nekonjugovaný
nepřímý

rozpustný ve vodě
konjugovaný
přímý

Fyziologické příčiny ikteru

1. Zvýšená nabídka bilirubinu jaterní buňce

**vyšší* erytrocytární masa/kg hmotnosti

**kratší* délka ž. erytrocytů (90 dnů)

**zvýšený* enterohepatální oběh (*odchod smolky*)

2. Snížená eliminace bilirubinu

**snížené* vychytání bili jaterní buňkou (*ligandin -Y*)

**snížená* konjugační schopnost (*k.glukoronová*)

**snížená* eliminace GIT (*vyšší aktivita beta glukuronidázy*)

Patologické příčiny ikteru

1. Zvýšená nabídka bilirubinu jaterní buňce

- * hemolýza
- * defekty erytrocytů
- * polycytemie, extravazáty a hematomy

2. Snížená eliminační schopnost bilirubinu

- * snížená konjugační schopnost hepatocytu
- * nezralost
- * snížená eliminace střevem (obstrukce GIT...)

3. Komplexní poruchy (hypoxie, infekce...)

Toxicita bilirubinu

** je důvodem, proč hyperbilirubinemii léčit a proč ji předcházet*

Cytotoxicita :

porucha funkce buněčné membrány, únik iontů z buňky, p. oxidativní fosforylace a syntézy DNK, inhibice enzymů zúčastněných na glykolýze mitochondriálních pochodech a neurotransmiterů

Faktory a stavy:

hladina volného (nepřímého) bilirubinu + vazba bilirubinu na albumin + propustnost H-E bariery (inhibice P-glykoproteinu), pH, S-alb + vnímavost nervové tkáně , asfyxie, nezralost

Neurotoxicta

Postižení CNS, zbarvení bazálních ganglií a jader hlavových nervů

Posl. údaj v ČR 1950 (?)

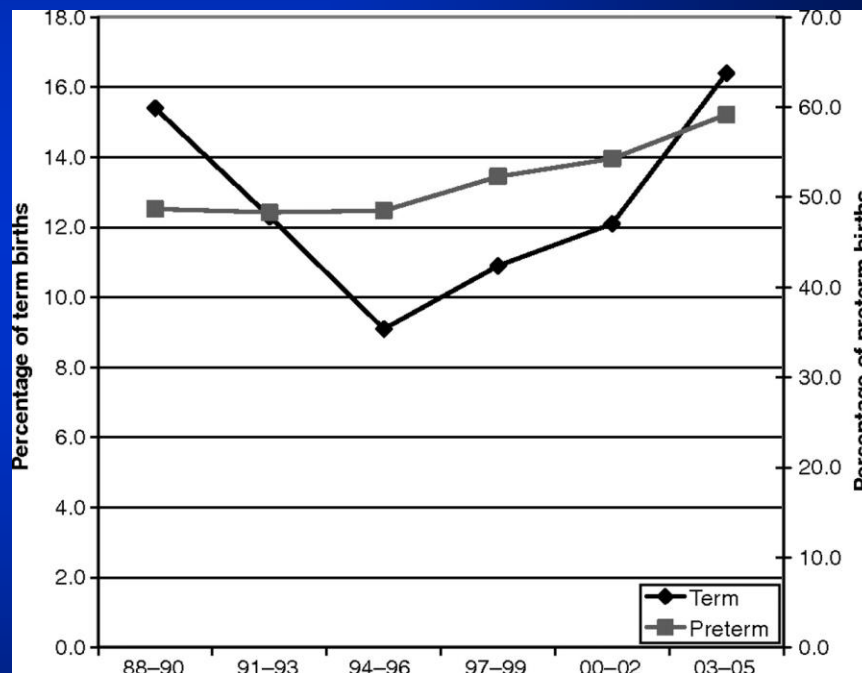
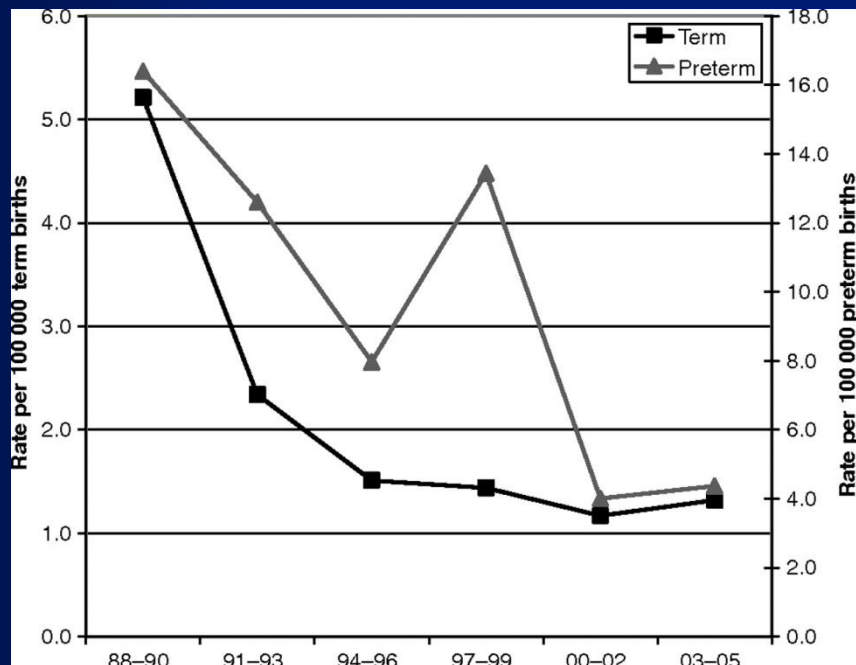
AKUTNÍ = encefalopatie (difúzní postižení CNS)

- 1. stadium** - hypotonie, letargie, vysoko laděný pláč
- 2. stadium** - opistotonus, rigidita, křeče, exitus (paralýza dýchání)

CHRONICKÁ = jádrový ikterus (jádra hlavových nn.)

- 1. stadium** - spasticita ustupuje koncem 1. týdne
- 2. stadium** - pozdní spasticita, atetóza, PMR, senzoneuronální postižení

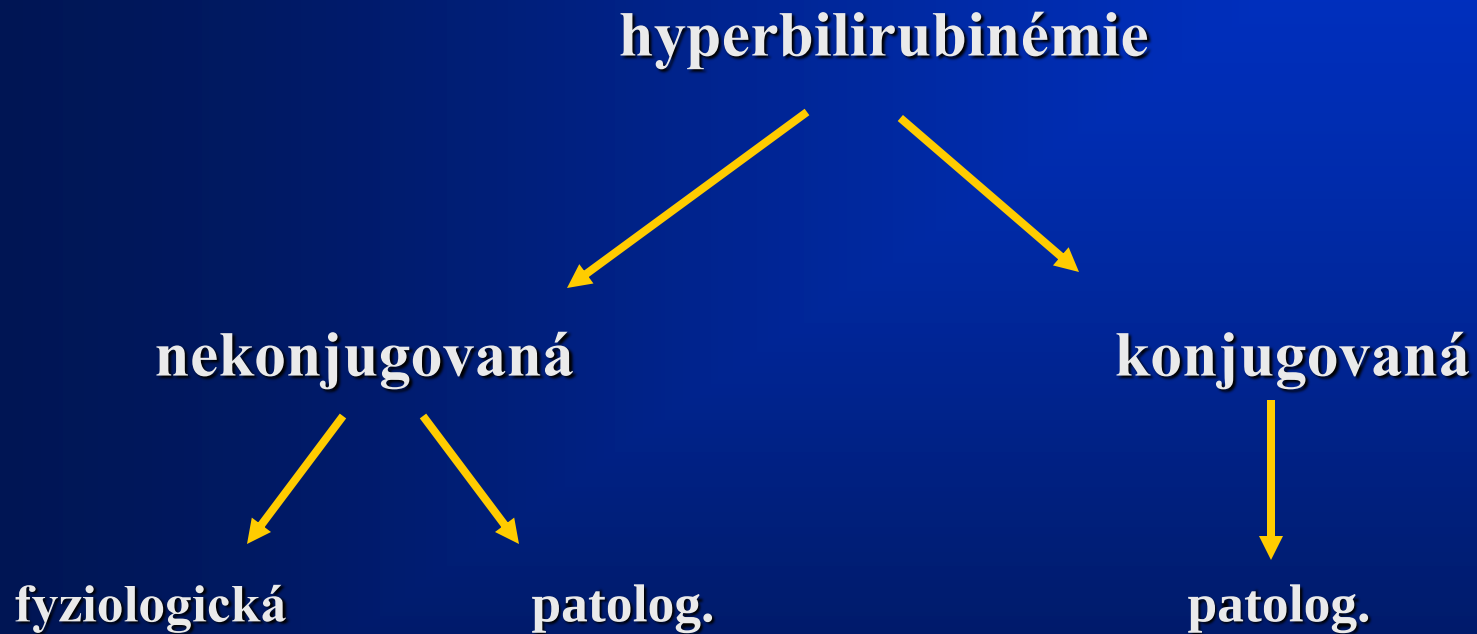
RIZIKA JÁDROVÉHO IKTERU U NEZRALÝCH



Burke, B. L. et al. Pediatrics 2009;123:524-532

PEDIATRICS®

Diagnostika I



Diagnostika II

kritéria klinická a biochemická

Klinicky: $\geq$ S - bilirubin 70 - 85 $\mu\text{mol/l}$

Nekonjugované : převaha nepřímého bili

fyziologické

patologické

Konjugované : přímý bili $> 20\%$ celkového

vždy patologické

Rozmezí hodnot bilirubinu v populaci

Celkový bilirubin:

Věk	S-bilirubin umol/l
0 – 1 den	34 – 103
0 – 2 dny	103 – 171
3 – 5 dnů	68 – 137
1 – 15 rok	3,4 – 17,1
15 – 99 rok	3,4 – 17,1

Konjugovaný bilirubin:

0 – 99 R	$\leq 3,4$
----------	------------

Rozdělení hyperbilirubinemií (podle příčin)-I

1. Hyperbilirubinemie nekonjugovaná

1.1. hemolytická

- korpuskulární – vrozené hemolytické anémie
- abnormity membrány erytrocytů
- enzymatický deficit
- hemoglobinopatie
- extrakorpuskulární – hemolytická nemoc novorozence
- hematomy

Rozdělení hyperbilirubinemií (podle příčin)-II

1.2. nehemolytická

- fyziologická
- kojených dětí
- nezralost
- děti matek s diabetes mellitus
- obstrukce gastrointestinálního traktu
- hypothyreóza
- cystická fibróza
- vrozené defekty konjugace (Gilbertův syndrom, Crigler- Najjarův syndrom)

Rozdělení hyperbilirubinemií (podle příčin)-III

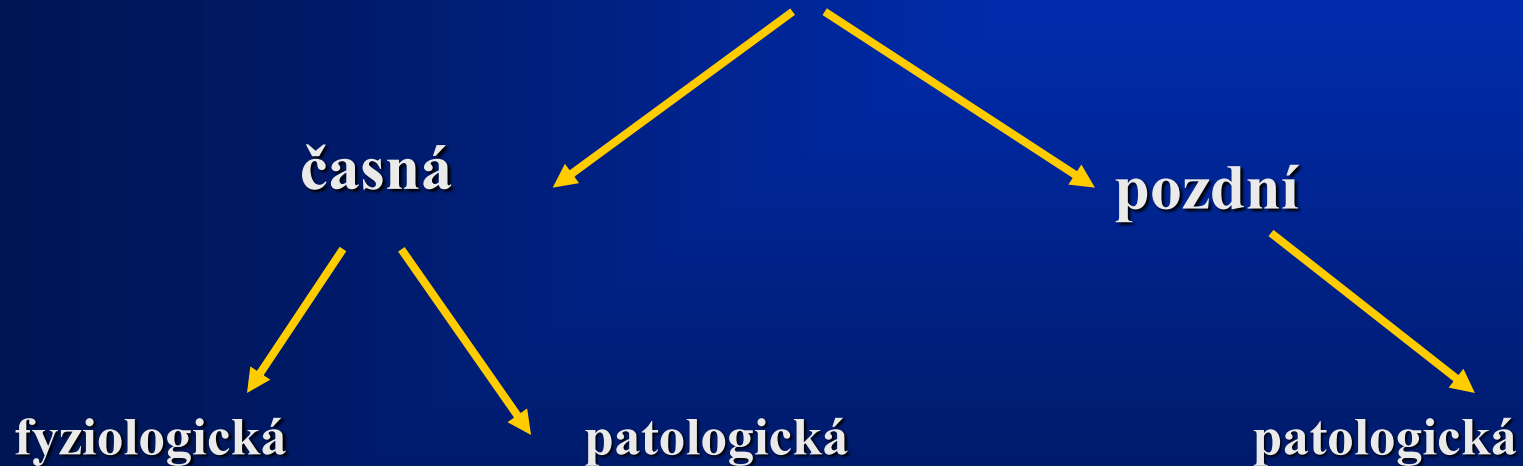
2. Hyperbilirubinemie konjugovaná

- 2.1. poškození jater
 - vrozené metabolické vady (např. galaktosemie), deficit α -1-antitrypsinu, Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom
 - infekční nemoci (hepatitis, sepse)
toxické vlivy (léky, parenterální výživa)
- 2.2. atrezie žlučových cest
- 2.3. idiopatická neonatální hepatitis

Diagnostika

klinické a časové kritérium

HYPERBILIRUBINEMIE



Fyziologická forma

*** pupečníkový bilirubin: do 50 $\mu\text{mol/l}$**

projevy od 24 hodin - maximum 5. den

ústup po 1 týdnu života

hodnota celkového bilirubinu obvykle nepřesahuje 300 $\mu\text{mol/l}$

„jinak zdravý“ novorozenec

*** zpravidla nevyžaduje léčbu**

Patologická forma

* **pupečníkový bilirubin nad 50 $\mu\text{mol/l}$**

projevy před 24.h / po 10. dnu života

vysoká hodnota celkového bilirubinu a rychlá progrese

„nemocný“ novorozenec

riziko akutní encefalopatie * *S-bili (≥ 315 nezralí, nedonošení)*

$\geq 420-520$ $\mu\text{mol/l}$ (*zralí, donošení*)

* **Pravidelné monitorování a léčba nutná: léčba ikteru a příčiny**

Klinické formy žloutenek *nekonjugovaná hyperbilirubinemie*

Fyziologická žloutenka

Patologická žloutenka

- a) při hemolýze izoimunizace (Rh, ABO) hereditární sferocytóza
- b) sepse + TORCH adnatní infekce
- c) extravaskulární rozpad erytrocytů (hematomy)
- d) DPM - hypotyreóza, galaktosémie
- e) polycytemie
- f) vrozené enzymopatie (např. Criggler-Najar)
- d) kojených dětí (včasný), icterus z mateřského mléka (pozdní)
- e) dítě diabetické matky
- g) nedonošení

Klinické formy žloutenek *konjugované hyperbilirubinémie*

Poškození jaterní buňky (konjugovaná + nekonjugovaná)

* toxické poškození endotoxiny, asfyxií, léky ATB

* DPM

Cholestáza (*typická konjugovaná*)

* extrahepatální (VVV)

* intrahepatální (VVV)

* syndrom inspisované žluče při těžké hemolýze

Hemolytická nemoc novorozence

RH izoimunizace - anti D

1. fáze: izoimunizace matky

Matka KS Rh negativní
(v populaci 15 % d/d). Ery -
trocyty plodu do krve matky

- **a) prenatálně :**
anemie - hypoxie hydrops
plodu
- **b) postnatálně:**
ikterus - anemie

2. fáze: hemolýza PL

ABO izoimunizace

1.fáze:

matka KS O produkuje
inkompletní PL anti A, anti B
již při první graviditě

Vyšetření

**KO*

**odeslat krev matky (Cc, Dd, Kelly, Duffy)*

**KS, Coombs test, volné protilátky*

**bili celkový i přímý, jaterní enzymy, amoniak, laktát, ABR*

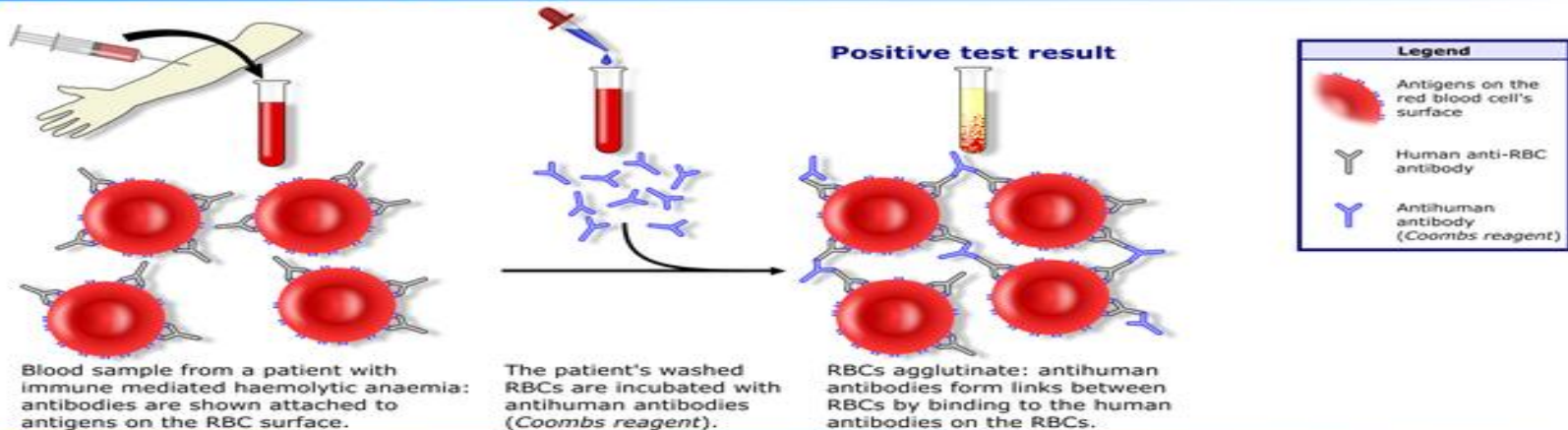
**MOČ*

**Zobrazovací metody UZ břicha*

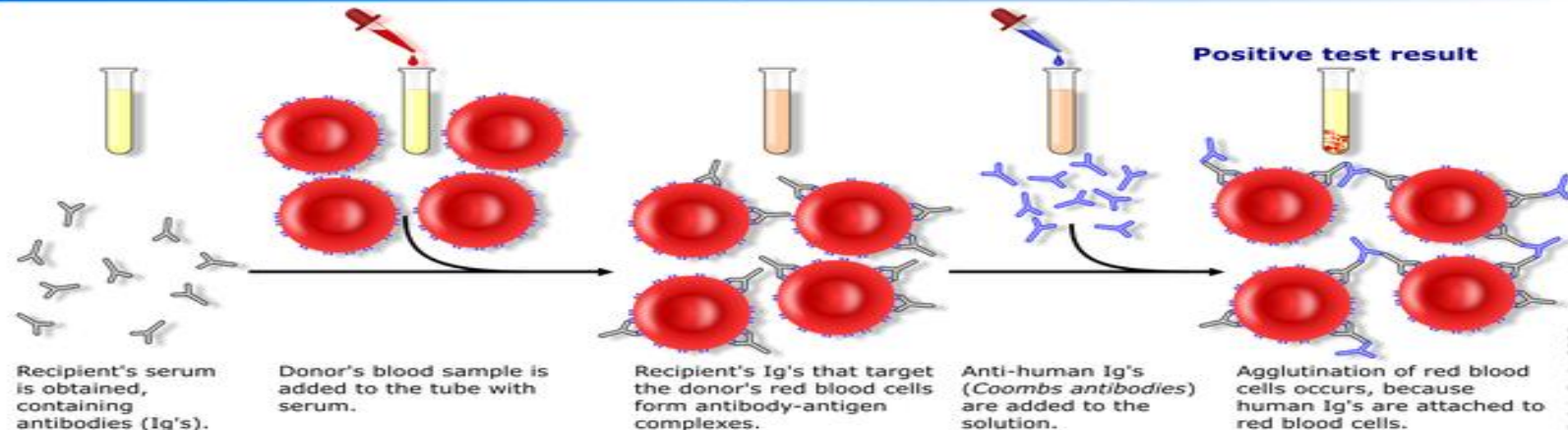
•Dif.DG: tvar erytrocytů + TORCH + DPM (screening ČR 2009→ výsledky)

Coombs test

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



Léčba žloutenky

Prenatálně: v ČR - prevence Anti D/72 hodin
fetální TRF + podání albuminu (kordocentéza)

Postnatálně:

- **Medikamentózně:** phenobarbital, carbo-adsorb.
- fototerapie , hydratace, HDIVIG:
- HDIVIG 0.5 mg/kg/d iv. (*Gottstein 2003*)
- **Fototerapie:**
- **Invazivní metoda:** výměnná transfúze

Fototerapie

- Účinkem světla s vlnovou délkou 425 - 475 nm
- fotodegradace bilirubinu na netoxický izomér bilirubinu, který nemusí být konjugován v játrech
- a) fotoizomerizace - exkrece do žluči izomér bilirubinu
- b) intramolekulární cyklizace - exkrece do žluči lumirubin
- c) fotooxidace - eliminace močí
- CAVE: krytí očí (fotosensibilizace), přehřátí, dostatek tekutin, monitoring, syndrom bronzového dítěte (bronz baby)- cholestáza lumirubin - bilifuscin = Kontraindikace FT!

Hodrův indikační graf



Hodrův indikační graf

	nad 37. t.t.			pod 37.t.t.	
	Rh	ABO	jiné	Rh	Jiné
V.	VT	VT _(FT)	FT _(VT)	VT	VT
IV.	VT _(FT)	FT	FT	VT	VT
III.	FT	B 2x	B 2x	VT _(FT)	FT
II.	B 2x	B 2x		FT	B 2x
I.	B 2x			B 2x	B 1x

FT o 1 pásmo dříve u dětí pod 31.t.t. nebo jiné zátěže před a po ET, ukončit při hodnotě bili v I.pásmu

(FT) =terapeutický pokus 12hodin (u dg HNN) před ET

FT trvale nebo intermitentně 2H/1H-pauza (při ukončování FT)

Fototerapie v praxi



Fototerapie - model



Výměnná transfúze (ET)

***JIRP monitorování základních životních funkcí**

*** Indikace:** Eliminace bilirubinu, senzibilizovaných erytrocytů a protilátek

1. krok* KS dítěte a matky, stanovení PL

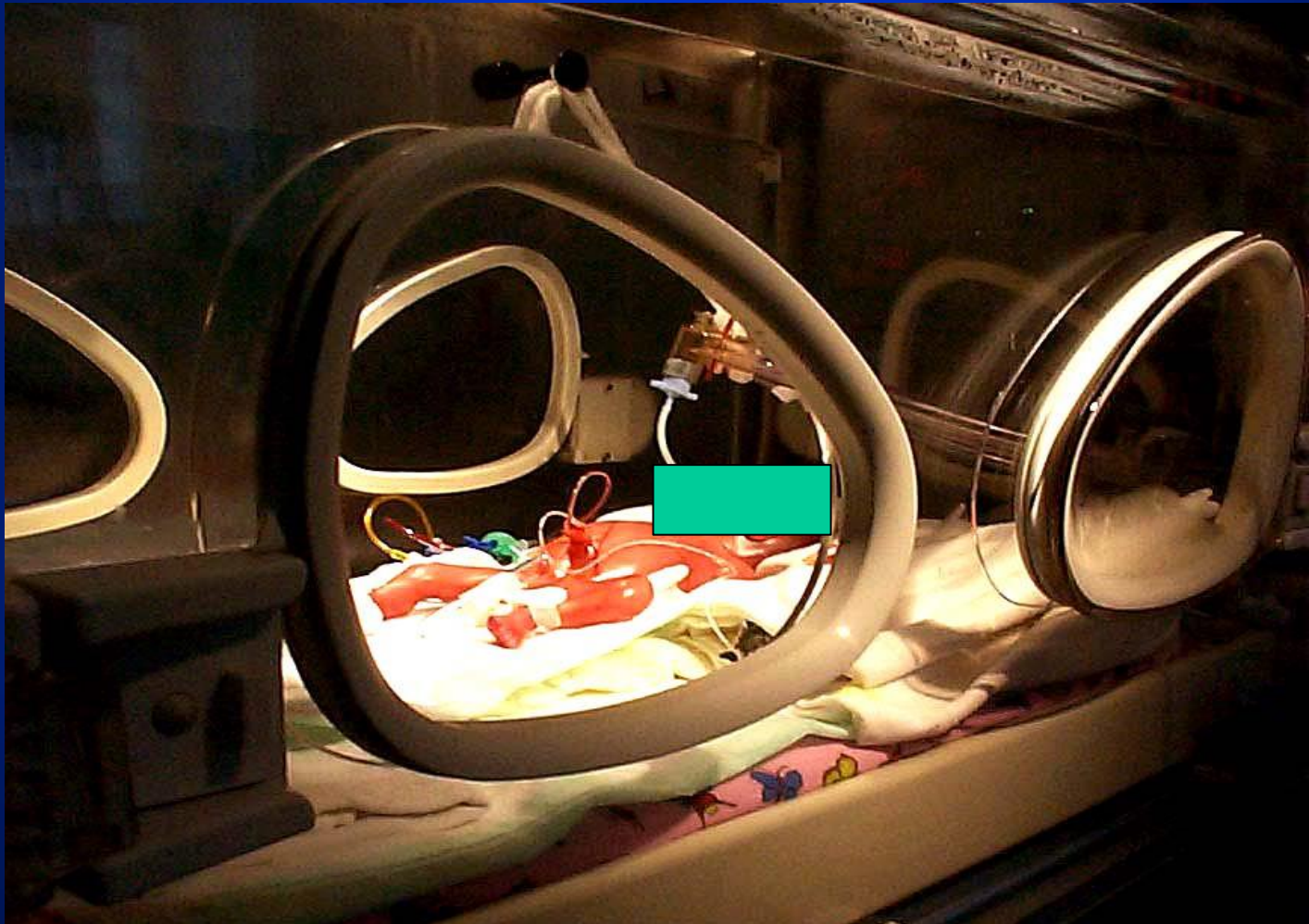
2. krok* krevní konzerva + krev matky + krev dítěte

3. krok* výměnná transfúze

***Technika provedení:**

Plná čerstvá (pod 7dní) krev HCT 45-50, volba dle transfuzní stanice (Rh iso: ORh neg, ABO iso: O Rh dítěte) v množství 160-200ml/kg. Výměna 90 - 120 minut. Na 50 ml krve 0,5 ml 10 % Ca gluconicum (antidotum citrátu) + 5-10 ml 10% Glukosy parenterálně. Výměna po 5-10 - 20 ml.

Novorozenec 26. GT – důvod (y) ikteru ?



Novorozenec 24. GT – důvod (y) ikteru, rizika akutní encefalopatie ?



Předvídavost rozvoje ikteru v časně fázi 18 – 30H: důvod monitorování stavu

- $\geq 6,4$ mg/dL (81,0 μ mol/L) = riziko hyperbilirubinemie (*Rander S. 2010*)
- ≥ 17 mg/dL (215 μ mol/L) = signifikantní hyperbilirubinemie (*Pediatrics 2000, 2009*)

Novorozenec 35. GT
riziko cholestázy: ikterus ≥ 3 týdny $\rightarrow$ DG



Novorozenec s MODS riziko jádrového ikteru: DG



Cholestatický ikterus

(Bezerra JA. 2001, Doporučení NASPG – Mayer V a kol.)

- Df dg: Strukturální vs funkční
- Klinické projevy cholestázy (moč, stolice)
- Příčiny:
 - a. Virové – metabolické – toxické (DPM, CMV, GBS, HSV, CF)
 - b. Biliární atrezie
- Léčba: zlepšit biliární shunt, enterální příjem, ex ATB
Ursodiol 10 – 15 mg/kg/den (po 8-12h) p.o

Prevence a léčba ikteru

prevence postižení CNS s-BILI $\geq$ 315 μ mol/L

Transientní neurologická dysfunkce (BAEP)

Akutní a chronická encefalopatie ($\geq$ 24H - basální ggl. , mozkový kmen)

Kernikterus (apoptóza neuronů basální ggl., hippocampus, cerebellum, subthalamická oblast)

(Shapiro SM. 2006)

„Guideline - Pediatrics 2009“

AAP - Subcommittee on Hyperbilirubinemia (od r.1994) :

www.aap.org/family/jaundicefaq.htm

- * **predikce** časného ikteru ($\leq 30H$ věku)
- * **nová doporučení** v managementu časného ikteru
- * definovat riziko vzniku **cholestatického ikteru** ($\geq 3 T$ věku, **20% konjug. bili**)
- definovat riziko postižení **jater a CNS** při hyperbilirubinemii (genetické riziko)

www.pediatrics.org + www.neonatalogie.cz

Závěr



Prevence a léčba ikteru je aktuální a její součástí je mezioborová spolupráce

Základní filozofie hyperbilirubinemie je prevence postižení CNS a je po staletí neměnná