

Žloutenka v novorozeneckém věku

Definice:

• žloutenka je žluté zbarvení kůže a sliznic, způsobené vzestupem koncentrace bilirubinu v extra- a intracelulárních prostorech.

• hyperbilirubinemie je zvýšená koncentrace bilirubinu v krevním séru $> 17 - 25,7 \text{ umol/l}$ bez ohledu na věk dítěte.

Žloutenka v novorozeneckém věku

25-50% zralých novorozenců má žloutenku...

U nezralých novorozenců je procento ještě vyšší 70-80%...

Žloutenka u novorozence je fyziologická nebo patologická...

Metabolismus bilirubinu

Zdroj: metabolismus hemo-proteinů v RES

(nejvíce ve slezině a játrech).

*** u dospělých produkce bilirubinu 3 - 4mg/kg/den**

*** u plodu přechází placentou * u novorozence 6 -10mg/kg/den**

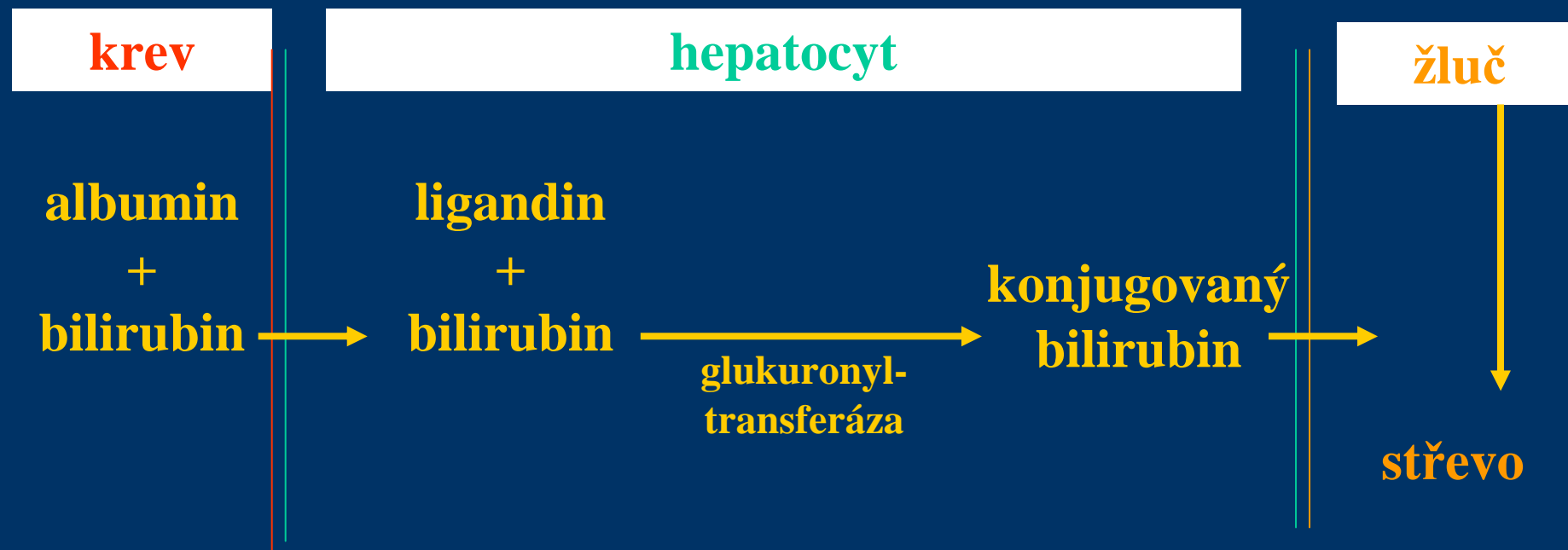
Hlavní zdroj = 75 % bilirubinu je z hemoglobinu

(1g Hb = 34mg = 600 umol bilirubinu)

**Ostatní zdroje = myoglobin, cytochromy, neefektivní
krvetořba (nezralé prekurzory ery)**



Metabolizmus bilirubinu



bilirubin (rozpustný v tucích) x bilirubin (rozpustný ve vodě)

nekonjugovaný x konjugovaný

nepřímý x přímý

Zvláštnosti metabolismu bilirubinu v perinatálním období - fyziologické příčiny:

1. Zvýšená nabídka bilirubinu jaterní buňce

- *vyšší objem erytrocytární masy/kg hmotnosti
- *kratší doba života erytrocytů (90 dnů)
- *zvýšený enterohepatální oběh (24 H -odchod smolky)

2. Snížená eliminace bilirubinu v organismu

- *snížené vychytání bilirubinu jaterní buňkou (*ligandin-Y*)
- *snížená konjugační schopnost hepatocytu (*k. glukoronová, glukuronyltransferáza*)
- *snížená eliminace střevem (*vyšší aktivita beta glukuronidázy*)

Zvláštnosti metabolismu bilirubinu v perinatálním období - *patologické příčiny:*

1. Zvýšená nabídka bilirubinu jaterní buňce

*hemolytická nemoc plodu a novorozence

*kongenitální defekty erytrocytů

*polycytemie *extravazáty a hematomy

*enterohepatální oběh (obstrukce GIT...)

2. Snížená eliminační schopnost bilirubinu

*snížené vychytávání bilirubinu (deficit ligandinu)

*snížená konjugační schopnost hepatocytu (Crigler-Najjar, Gilbert, nezralost)

*snížená eliminace střevem (obstrukce GIT...)

*komplexní kombinované poruchy (hypoxie, infekce...)

Toxicita bilirubinu

1. **S-bilirubin: toxický ≥ 420 $\mu\text{mol/l}$ (D) ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$ (N)**

Bilirubin = buněčný jed *poškozuje funkci buněčné membrány, únik iontů z buňky, p. oxidativní fosforylace, syntézu DNK, inhibuje enzymy zúčastněné na glykolýze, mitochondriálních pochodech a působí na neurotransmitery*

**Toxicita bilirubinu je důvodem, proč žloutenku léčit a proč ji předcházet
=KRITERIUM LÉČBY ŽLOUTENKY a PREVENCE
PATOLOGICKÝCH HODNOT**

Toxicitu ovlivňují faktory:

- **hladina volného - nepřímého bilirubinu + vazba bilirubinu na albumin**
- **propustnost H-E bariery + vnímavost nervové tkáně (př.nezralost)**
- **asfyxie (př acidóza $\text{pH} \leq 7,21$, hypoalbuminemie S-alb ≤ 25 g/l**

Bilirubinová encephalopatie

Proniknutním bilirubinu přes H-E bariéru vzniká přechodné nebo trvalé postižení CNS jako klasický projev neurotoxicity = důsledek zabarvení bazálních ganglií a jader hlavových nervů)

AKUTNÍ=ENCEFALOPATIE 1. týden života :

1. stadium - hypotonie, letargie, vysoko laděný pláč
2. stadium - opistotonus, rigidita, křeče, paralýza vzestupného charakteru až exitus v 1. týdnu

CHRONICKÁ=JÁDROVÝ IKTERUS od 3. M. věku:

3. stadium - spasticita ustupuje koncem 1. týdne
4. stadium - pozdní spasticita, atetóza, mentální retardace, poruchy senzoneuronální, hluchota, poruchy spánku

Základem diagnostiky ikteru je dif.dg. hyperbilirubinemie

**Ikterus je u novorozenců patrný
od hodnoty celkového bilirubinu 70- 85umol/l**

hyperbilirubinémie

nekonjugovaná

konjugovaná

**fyziolog.
ikterus**

**patolog.
ikterus**

**patolog.
ikterus**

Df.dg. podle **intenzity** a příčiny

Celkový bilirubin:

- věk/koncentrace $\mu\text{mol/l}$
- 0 – 1 den 34 – 103
- 0 – 2 dny 103 – 171
- 3 – 5 dní 68 – 137
- 1 – 15 roků 3,4 – 17,1
- 15 – 99 roků 3,4 – 17,1

Konjugovaný bilirubin:

- 0 – 99 roků 0 -3,4

Diagnostika podle příčiny

Nekonjugované : převaha nepřímého bili

- „fyziologický novorozenecký ikterus“
- patologický ikterus

prehepatální 

Konjugované : přímý bili > 20% celkového

- vždy patologie !!!

posthepatální 

Smíšené

hepatální 

Klinické formy žloutenek: *nekonjugovaná hyperbilirubinemie*

1. Fyziologická žloutenka

2. Patologická žloutenka

a) **při hemolýze: izoimunizace (Rh, ABO...)**
hereditární sférocytóza...

b) **sepsy + TORCH adnátní infekce**

c) **extravaskulární rozpad ery (hematomy)**

d) **vroz. vady metabolismu (hypotyreóza!, galaktosémie!...)**

e) **polycytemie**

f) **vrozené enzymopatie (Criggler-Najar)**

d) **icterus kojených dětí (včasný), icterus z mateřského mléka (pozdní)**

e) **dítě diabetické matky**

g) **nedonošení**

Klinické formy žloutenek : konjugované hyperbilirubinémie

1. Poškození jaterní buňky (konjugovaná + nekonjugovaná)

*syndrom neonatální hepatitidy (obrovskobuněčná idiopatická, bakteriální, TORCH)

*toxické postižení (endotoxiny, léky)

metabolické vady - galaktosemie, glykogenoza,

2. Cholestáza (typická konjugovaná)

* extrahepatální (extrahepatální atrezie žlučových cest)

* intrahepatální (intrahepatální atrezie žlučových cest)

* syndrom inspisované žluče při těžké hemolýze

Fyziologický novorozenecký ikterus - klinika

- **pupečníkový bilirubin: do 50umol/l**
- **nástup fyziol. ikteru: po 1.dni, maximum 3.-4. den**
ústup po 1 týdnu života
- **hodnota celkového bilirubinu obvykle nepřesahuje 300 umol/l**
- **„jinak zdravý“ novorozenec**
- **zpravidla nevyžaduje léčbu**

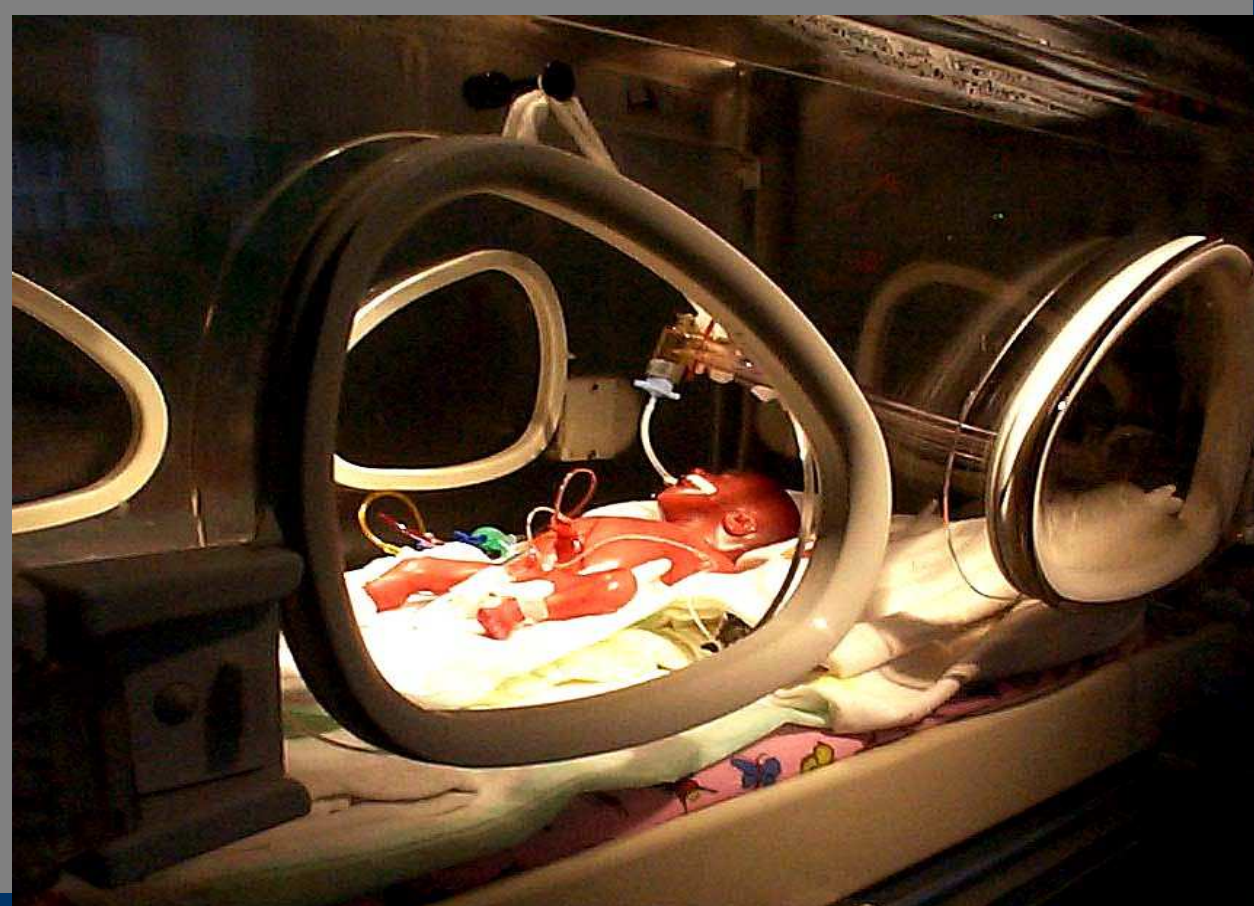
Fyziologický ikterus



Patologický novorozenecký ikterus

- **pupečníkový bilirubin: nad 50umol/l**
- **nástup ikteru v prvních 24 hodinách života**
- **rychlá progrese ikteru, vysoká hodnota celkového bilirubinu**
- **„nemocný“ novorozenec (neprospívání, letargie, dráždivost, teplotní nestabilita, poruchy dechu,...)**
- **každé zvýšení přímého bili > 20% celkového bilirubinu**
- **léčba nutná**

Extrémní nezralost



Patologický ikterus -cholestatický



Vyšetření

Při fyziolog.ikteru: KS, bili (opak.dle intenzity), KO+diff

Při patolog. ikteru:

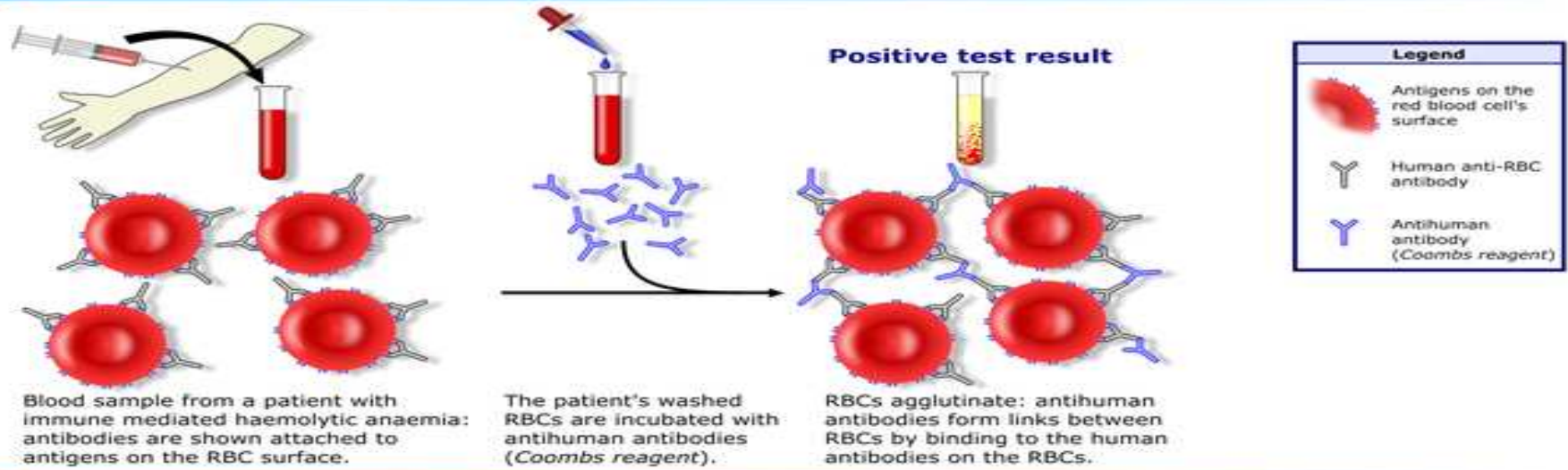
- KO+diff + retikulocyty,
- KS a Coombs test (PCT, NCT), volné inkompletní
- bili celkový i přímý,
- hodnota aminotransferáz,
- moč+sedim.,

- UZ břicha

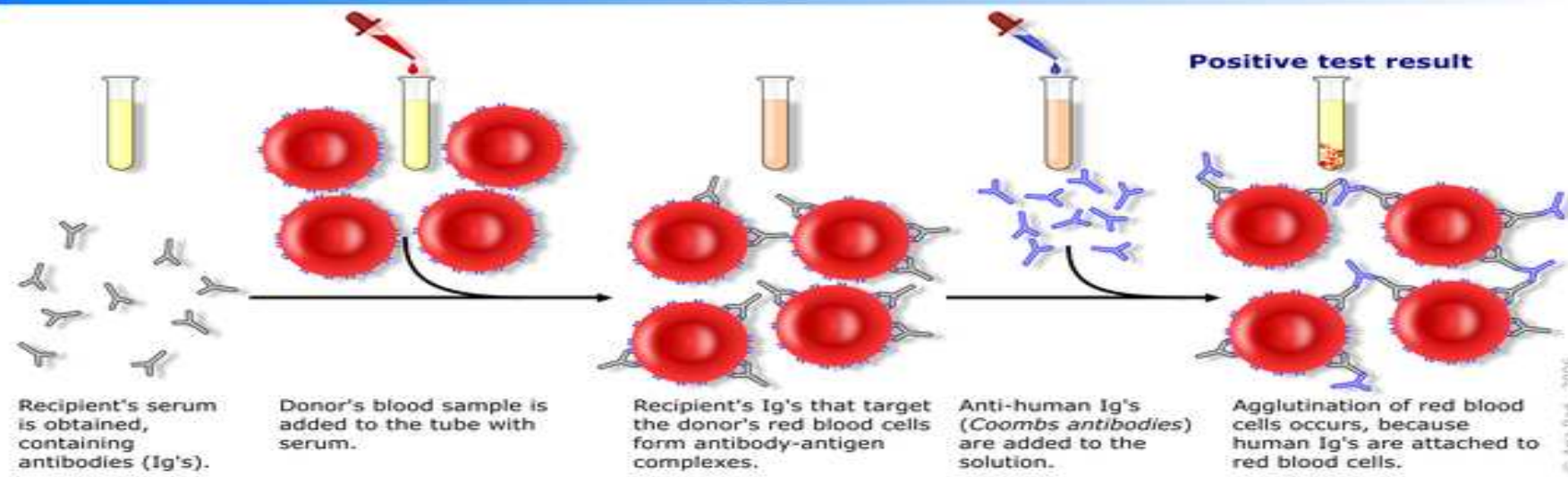
Dále dle diff.dg rozvahy a výsledků základních vyšetření (morfologie erytrocytů, serologické vyšetření...)

Coombs test

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



HNN -hemolytická nemoc novorozence

- **RH izoimunizace - anti D**
- **1. fáze: izoimunizace matky**
Matka KS Rh negativní (v populaci 15 % d/d). Erytrocyty plodu do krve matky
- **2. fáze: hemolýza PL IgG**
- **a) prenatálně** : anemie - hypoxie -hydrops -odúmrtí plodu
- **b) postnatálně**: ikterus - anemie

- **ABO izoimunizace**
- **1.fáze: matka KS O**
produkuje inkompletní PL anti A, anti B - IgG procházejí přes placentu a způsobují hemolýzu - již při první graviditě

Léčba žloutenky

- Prenatálně: prevence v ČR - rizikové gravidity (KS matky, titry protilátek). Anti D gamaglobulin matce do 72 hodin po porodu (konflikt KS)
- kordocentéza (RH izoimunizace) - erytrocytární fetální transfuze
- Postnatálně:
 - *medikamentózně?* phenobarbital, carbo adsorbens
 - *fototerapie*
 - *výměnná transfuze*

Fototerapie - indikace podle ‘Hodrova indikačního grafu’

- Účinkem světla s určitou vlnovou délkou 425 - 475 nm (modré světlo) - **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*
- **Pozor:** krytí očí (fotosensibilizace), přehřátí, dostatek tekutin, monitorování!!! **syndrom bronzového dítěte** (bronz baby) - u cholestázy KI FT !! lumirubin - bilifuscin

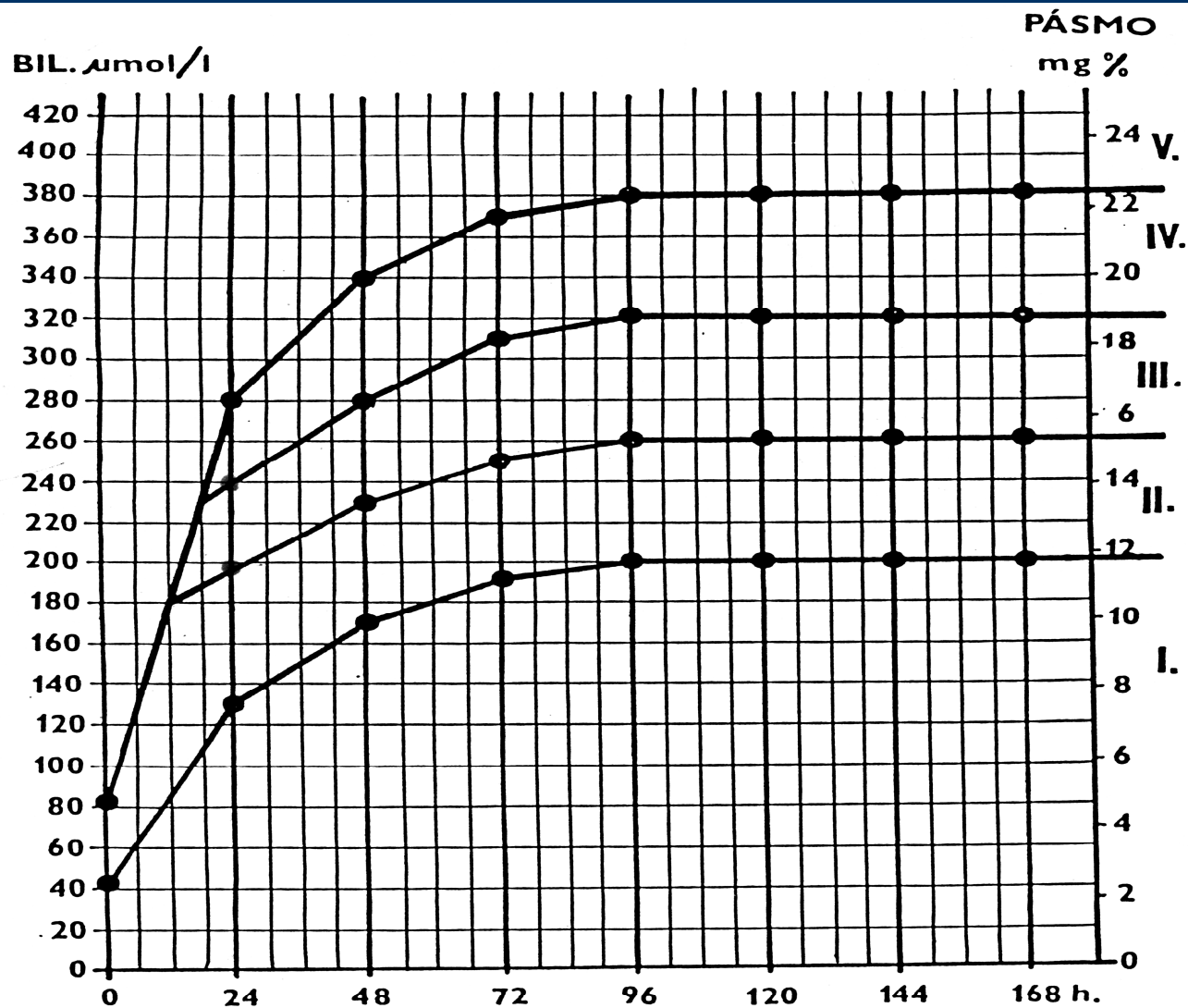
Fototerapie



Fototerapie ochranné brýle



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 VT, ukončit při hodnotě bili v I.pásmu

(FT) =terapeutický pokus 12hodin

- FT trvale nebo intermitentně 2H/1H-pauza

Výměnná transfuze

VT= eliminační metoda (seps, hyperbilirubinemie)

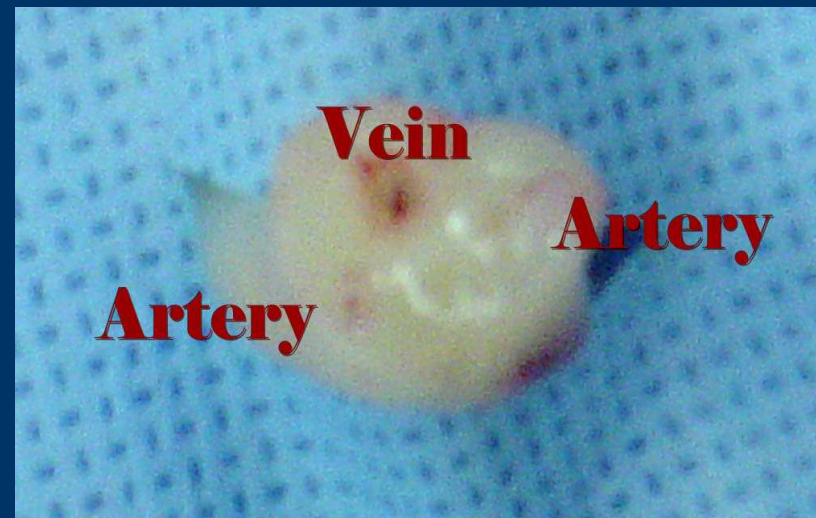
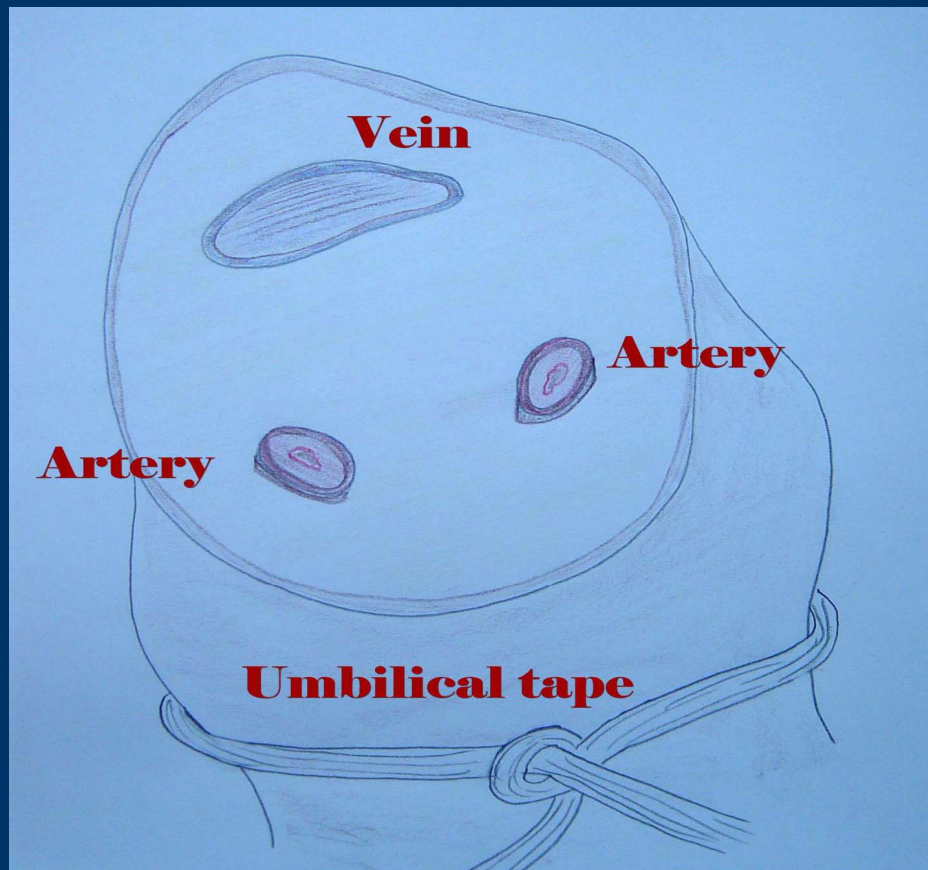
Při hyperbilirubinémii: eliminace bilirubinu, senzibilizovaných erytrocytů a protilátek

Technika: Na transfúzním oddělení: KS dítěte a matky, stanovení PL (NCT,PCT, inkompletní PL v ABO systému) - křížový pokus - krevní konzerva+ krev matky + krev dítěte

Na specialiozovaném pracovišti (JIP) - KS dítěte a konzervy orientačními testy - aglutinací - sanguitest + kontrola dokumentace (č. konzervy!!) - biologický pokus - výměna po 5 - 10 - 20 ml. Monitorování TK, AS, EKG, SPO2.

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

Kanylace UVC



Výměnná transfuze-komplikace

Cévní přístup: venózní (pupeční žíla)
arterio-venózní

Komplikace: hypokalcémie
hypoglykémie
hyperkalémie
infekce
GVH reakce -vždy ozářenou krev
cévní (embolie, trombotizace)
kardiovaskulární (arytmie, hypervolemie, asystolie)