


Hyperbilirubinemie novorozenců a kojenců

Hyperbilirubinemie je zvýšení hladiny bilirubinu v krvi nad 25 $\mu\text{mol/l}$. **Ikterus** (žloutenka) je žluté zbarvení sklér, později i kůže a sliznic, které je patrné obvykle při hodnotách nad 68–85 $\mu\text{mol/l}$. Fyziologická hyperbilirubinemie (*icterus neonati*) postihuje 45–65 % zdravých novorozenců.^[1] Důležité je odlišit hyperbilirubinemii fyziologickou a patologickou. Fyziologická hladina bilirubinu není škodlivá, je součástí přirozené ochrany proti kyslíkovým radikálům. Toxický je volný nekonjugovaný bilirubin, který působí jako buněčný jed na bazální ganglia, jádra hlavových nervů, mozeček a sluchové dráhy.

Bilirubin

 Podrobnější informace naleznete na stránce [Bilirubin](#).

- Konečný degradační produkt hemoglobinu.
- Hlavním zdrojem jsou erythrocyty odstraněné z cirkulace a destruované retikuloendoteliálním systémem.
- V krvi vázán na albumin (pokud není překonána jeho vazebná kapacita) – *nekonjugovaný, nepřímý bilirubin* – rozpustný v tucích (→ usazuje se v tukových tkáních a CNS) → vychytáván játry → konjugován s kyselinou glukuronovou → *konjugovaný, přímý bilirubin* – rozpustný ve vodě → vylučován do žluče.



ikterus sklér novorozence při fyziologické hyperbilirubinémii

Metabolismus bilirubinu u novorozence

- Ve fetálním období je bilirubin transportován transplacentárně, játra jsou málo aktivní.
- Po porodu nastává rychlý nárůst koncentrace bilirubinu (kratší životnost erythrocytů, větší objem krve, minimální pasáž GIT a reabsorpce nekonjugovaného bilirubinu ze střeva).
- Konjugační systém jater je nezralý.

Faktory ovlivňující toxicitu bilirubinu

- Pro CNS je toxický jen tzv. *volný bilirubin* – ta část nekonjugovaného bilirubinu, která není navázaná na albumin.
- Hladina bilirubinu v krvi (volného, nevázaného na albumin).
- Vazba bilirubinu na albumin (vazebnou kapacitu albuminu snižuje acidóza, sepsa, nezralost a léky vážící se na albumin – furosemid, ampicilin, gentamicin, ...).
- Propustnost hematoencefalické bariéry (zvýšena díky nezralosti, hypoxémii, hyperkapnií).
- Vnímavost nervové tkáně na poškození bilirubinem.

Fyziologická hyperbilirubinemie

Jako fyziologickou hyperbilirubinemii označujeme **přechodné zvýšení nekonjugovaného (nepřímého) bilirubinu**.

Kritéria

- začíná po 24 hodinách věku;
- maximální hladina bilirubinu je 3. až 5. den života (u nedonošených novorozenců 5. až 7. den života);
- pokles nastává bez intervence do 10 dní (u nedonošených do 14 dní);
- odezní do 14 dní (u nedonošených do 21 dní);
- hladina bilirubinu je alespoň 50 $\mu\text{mol/l}$ pod hranicí fototerapie (dle indikačního grafu);
- bilirubin stoupá o méně než 85 $\mu\text{mol/l/den}$;
- konjugovaný bilirubin < 34 $\mu\text{mol/l}$ (< 20 % celkového bilirubinu);
- absence hemolýzy a obstrukce biliárních cest;
- absence patologických příznaků: dehydratace/hydrops, krvácení, bledost, pletora, hepatosplenomegalie, splenomegalie, sepsa, pozitivní TORCH, zpomalená peristaltika, bilirubinová encefalopatie.

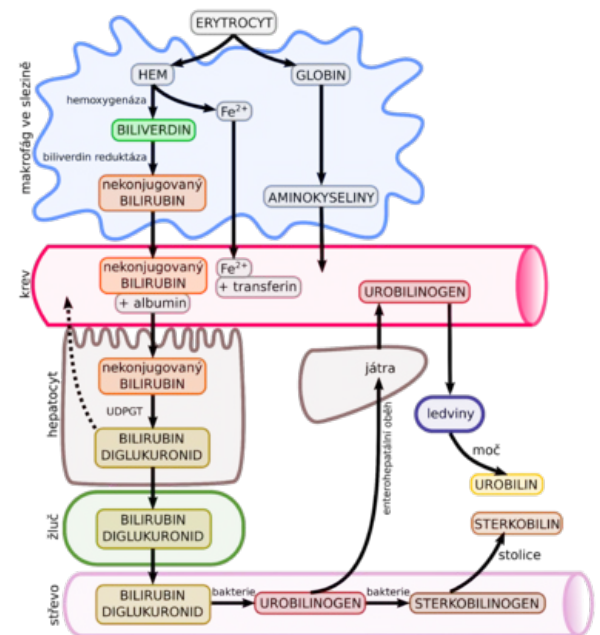
Příčiny

- snížená eliminační schopnost bilirubinu v játrech (zejména snížená hladina uridindifosfoglukuronyltransferázy);
- vyšší rozpad erythrocytů po narození;
- větší procento bilirubinu nepocházejícího z erythrocytů;
- zvýšená aktivita beta-glukuronidázy ve střevě;
- vyšší enterohepatální oběh bilirubinu.

Nevyžaduje léčbu.^[1]

Žloutenka kojeného dítěte

- Výskyt u zdravých kojených donošených novorozenců, kteří prospívají, mají normální jaterní testy a nemají zvýšený konjugovaný bilirubin.
- Maximální hladina bilirubinu 5. až 6. den života (někdy až ke konci 2. týdne).
- Bilirubin klesá pomaleji a 25–50 % přechází do prolongovaného ikteru.
- Ikterus spontánně ustupuje během 1–4 měsíců.



Metabolismus hemu.

Patologická hyperbilirubinemie

Patologická hyperbilirubinemie se může projevit některým s z následujících příznaků:


- ikterus v prvních 24 hodinách života;
 - ikterus u nemocného novorozence;
 - celkový bilirubin > 250 $\mu\text{mol/l}$ do 48 hodin života nebo > 300 $\mu\text{mol/l}$ do 72 hodin života;
 - rychlý vzestup bilirubinu (> 100 $\mu\text{mol/l/24 h}$);
 - ikterus nereagující na fototerapii;
 - prodloužený ikterus > 14 dní u доноšených a > 21 dní u předčasně narozených novorozenců;
 - konjugovaný bilirubin > 25 $\mu\text{mol/l}$;
 - světlé či acholické stolice a tmavá moč (u dítěte, které není na fototerapii).^[2]
- **Perzistující ikterus** déle než 1–2 týdny u donošeného, 2–3 týdny u nedonošence (u plně kojených může klidně 2–3 měsíce přetrvávat).
- **Prolongovaný ikterus** vrcholí v 1. týdnu života a neklesá ani ve 2. a 3. týdnu života (u plně kojených novorozenců může přetrvávat i 4 měsíce).

Příčiny nekonjugované hyperbilirubinemie novorozence

- **Hemolýza:** isoimunizace (Rhesus, AB0, minoritní skupiny jako např. Kell), sférocytóza, deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (především novorozenci mužského pohlaví ze Středomoří, Asie a Afriky, manifestace obvykle 3.–5. den života), deficit pyruvátkinázy, sepse, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, alfa-talasémie.
- **Polycytémie:** hypotrofie, transfuzní syndrom dvojčat, oddálené přerušení pupečníku, materno-fetální transfuze, novorozenec diabetické matky.
- **Extravazace krve:** hematomy, kefalhematom, plicní krvácení, intrakraniální krvácení, intraabdominální krvácení.
- **Zvýšená enterohepatální cirkulace:** pylorostenóza, střevní obstrukce, spolykaná krev.
- **Endokrinní/metabolické:** hypotyreóza, hypopituitarismus, hypoadrenalismus, deficit glukuronosyl-transferázy, galaktosémie (hepatomegalie, problémy s krmením, zvracení), tyrosinémie, hypermethioninémie.
- **Criglerův-Najjarův syndrom** (v prvních dnech života se rychle rozvíjí nehemolytická nekonjugovaná hyperbilirubinemie, typ I – absence UDPGT v hepatocytech, AS dědičný, vyžaduje opakované výměnné transfuze a transplantaci jater; typ II – snížená aktivita UDPGT, sérový bilirubin lze snížit fenobarbitalem, který indukuje UDPGT).^[2]

Příčiny konjugované hyperbilirubinemie novorozence

- Dlouhodobá parenterální výživa;
- idiopatická novorozenecká cholestáza;
- perinatální asfyxie;
- závažná hemolýza, např. erythroblastóza;
- **infekce:** bakteriální sepse; intrauterinní infekce (TORCH): toxoplasmóza, zarděnky, cytomegalovirus, herpes simplex, coxsackie a další viry;
- **obstrukce žlučových cest:** biliární atrezie (acholické stolice, biopsie jater, chirurgická korekce); cysta choledochu (dilatace žlučovodů, které intermitentně způsobují biliární obstrukci, chirurgická korekce); syndrom žlučové zátky;
- spontánní perforace žlučovodu (mírný ikterus, neprospívání, ascites; chirurgická korekce);
- intrahepatická biliární hypoplázie (Alagillův syndrom);
- progresivní familiární intrahepatická cholestáza;
- deficit alfa1-antitrypsinu;
- cystická fibróza;
- galaktosémie, tyrosinémie.^[2]

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Novorozenecká cholestáza.*

Jádrový ikterus (kernikterus)

Kernikterus je velmi závažnou, nicméně vzácnou komplikací hyperbilirubinemie. Vzniká ukládáním nekonjugovaného bilirubinu do mozkové tkáně, bazálních ganglií a mozkového kmene. Přesná hodnota koncentrace bilirubinu, která vede ke vzniku kernikteru není známa. Toxicitu bilirubinu ovlivňuje řada faktorů – gestační věk, etnicita, přítomnost hemolýzy, asfyxie, acidóza, hypoperfúze, hyperosmolalita, sepse. Nejprve se objevují mírné, nespecifické příznaky toxického působení bilirubinu na centrální nervový systém: **letargie, problémy s krmením, vysoce laděný pláč a hypotonie**. Asi po týdnu se rozvíjí **zvýšená dráždivost, opistotonus, křeče, apnoe, hypertonie, teploty**. Následně dochází k rozvoji **chronické encefalopatie**, ve formě dětské mozkové obrny (atetoidní forma), mentální retardace, dentální dysplazie, poruchy sluchu až hluchoty a paralýzy okohybných svalů.^[1]

Vyšetření ikterického novorozence

- *Rodinná anamnéza* se zaměřením na výskyt žloutenky, anémie, splenektomie u příbuzných, vyšetření hepatitid a syfilis u matky;
- *porodní anamnéza* – mechanismus porodu, kefalhematom, asfyxie, prematurita, diabetes mellitus matky atd.
- *klinické vyšetření* – žloutenka, bledost, hepatosplenomegalie, tachykardie, dyspnoe, apatie při pití, nechutenství, termolabilita;
- doba manifestace prvních klinických projevů.
- K orientačnímu vyšetření hladiny bilirubinu se používá neinvazivní transkutánní ikterometrie.

Laboratorní vyšetření

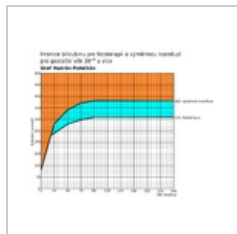
- Celkový a konjugovaný bilirubin, krevní skupina a Rh faktor, přímý Coombsův test (odhaluje protilátky proti erytrocytům);
- krevní obraz vč. retikulocytů (> 6 % po 3. dnu života svědčí pro hemolýzu)^[2] a diferenciálu, morfologie erytrocytů (nátěr na sklíčko), hemoglobinopatie, enzymopatie;
- CRP, jaterní enzymy, ABR, glykemie, serologie TORCH (CMV v moči), vyšetření metabolických vad;
- cholesterol, celková bílkovina, albumin, hemokoagulační vyšetření, laktát, amoniak, fT4, TSH, α_1 -antitrypsin;
- moč chemicky a močový sediment;
- kultivace moči, výtěry, hemokultura.

Laboratorní vyšetření prolongované hyperbilirubinemie

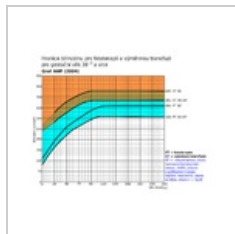
- Krevní obraz, krevní skupina, Rh faktor a přímý Coombsův test, celkový a konjugovaný bilirubin, fT4, TSH, (popř. jaterní testy, α1-antitrypsin, screening cystické fibrózy (součást novorozeneckého laboratorního screeningu ze suché kapky), kortisol, imunoreaktivní trypsin, vyšetření sérových aminokyselin);
- moč – kultivace, průkaz redukujících látek (galaktosémie).^[2]

Terapie nekonjugované hyperbilirubinémie novorozence

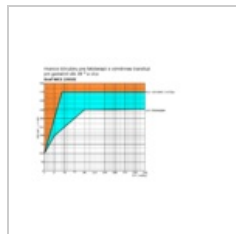
- Cílem je předejít hladinám bilirubinu, které by ohrozily novorozence rozvojem jádrového ikteru.
- Léčba základního onemocnění. Eliminace bilirubinu pomocí fototerapie, výměnné transfúze, popř. farmakoterapie.
- Terapie se řídí hladinami celkového bilirubinu. Způsob terapie určují indikační grafy, které zohledňují gestační věk novorozence, postnatální věk (počet hodin od narození) a přítomnost rizikových faktorů. Existuje celá řada grafů, které se vzájemně mírně liší. V České republice se často využívá **Hodrův-Poláčkův indikační graf** nebo například doporučení Americké pediatrické asociace (AAP).^[1]



Indikační graf podle Hodra-Poláčka



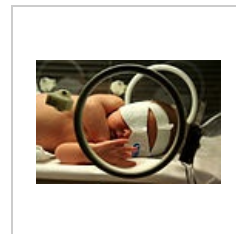
Indikační graf podle AAP (2004)



Indikační graf podle NICE (2010)



Fototerapie



Ochrana očí během fototerapie

Fototerapie

- Nejúčinnější je modré světlo, jehož vlnová délka je nejbližší absorpčnímu spektru bilirubinu (460 nm).
- Opatření: zakrytí očí, monitorace životních funkcí, zajištění normotermie, dostatečná hydratace a výživa.
- Doporučuje se začít fototerapii při hodnotách nad 350 μmol/l ve stáří 72 hod., (v nižším věku dříve).
- Pro léčbu fototerapií u 96 hod. starých novorozenců jsou to hodnoty nad 320 μmol/l (u nedonošenců nad 260 μmol/l).

Výměnná transfúze

- Odstranění senzibilizovaných erytrocytů, protilátek, bilirubinu a toxických látek; korekce anémie.
- Při ABO inkompatibilitě se podávají erytrocyty 0 v AB plazmě.
- Při Rh inkompatibilitě se podává krevní skupina dítěte, Rh negativní.
- O výměnné transfúzi lze uvažovat při hladině nad 450 μmol/l.
- S odstupem se doporučuje screeningové vyšetření sluchu a sledování psychomotorického vývoje.

Farmakoterapie

- Izoimunitní hemolytická nemoc – intravenózně podané **imunoglobuliny** vážou cirkulující mateřské protilátky a snižují tak riziko hemolýzy.
- Criglerův-Najjarův syndrom typu II – podávání **fenobarbitalu** k indukci UDP-glukuronosyltransferázy.^[1]

Odkazy

Související články

- Žloutenka (pediatrie) ■ Hemolytická nemoc novorozence ■ Juvenilní hyperbilirubinémie
- Ikterus ■ Diferenciální diagnostika ikteru ■ Novorozenecká cholestáza
- Krevní skupiny • Dědičnost krevních skupin • Rh systém • ABO systém

Externí odkazy

Doporučené postupy

- ČNeoS: Doporučené postupy v neonatologii - Hyperbilirubinémie novorozence (<http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislativa/Postupy/hyperbilirubinemie.pdf>)
- AAP: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation (2004) (<http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;114/1/297#SEC12>)
- AAP: Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications (2009) (<https://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1193>)
- NICE: Neonatal jaundice (2010) (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>)

Články

- Černá M.: Praktické řešení novorozenecké žloutenky (2015) (<https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2015/06/02.pdf>)
- J. Bronský: Novorozenecký ikterus (2013) (<https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2013-3/novorozenecky-ikterus-40836>)

Reference

1. JANOTA, Jan a Zbyněk STRAŇÁK. *Neonatologie*. 1. vydání. Praha : Mladá fronta, 2013. s. 121-129. ISBN 978-80-204-2994-0.
2. RENNIE, JM, et al. *Textbook of Neonatology*. 5. vydání. Churchill Livingstone Elsevier, 2012. s. 681-684. ISBN 978-0-7020-3479-4.

Zdroj

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2007. [cit. 2009]. <<http://www.jirben.wz.cz/>>.

Literatura

- HRODEK, O a J VAVŘINEC, et al. *Pediatric*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. 767 s. ISBN 80-7262-178-5.
- ŠAŠINKA, M, et al. *Pediatric, zv. I a II*. 1. vydání. Košice : Satus, 1998. ISBN 80-967963-0-5.

Citováno z „https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Hyperbilirubinemie_novorozenců_a_kojenců&oldid=443111“