

Hyperbilirubinemie novorozenců

- * Metabolismus bilirubinu
- * Příčiny a formy hyperbilirubinemie
 - * Léčba hyperbilirubinemie

Žloutenka novorozence

- Žloutenka je **symptom** řady onemocnění novorozenců;
- **Výskyt** : - v 60% u donošených novorozenců
(fyziologická žloutenka), cca v 80% u nedonošených dětí
(žloutenka z prematurity);
- **80% Bi vzniká dekompozicí Hb** - zbytek pochází z jiných
substancí, obsahujících hem (myoglobin, cytochromy,
tryptofan, pyroláza či peroxidáza);

Produkce bilirubinu



1 g Hb uvolní 35 mg Bi. (600 μ mol)

Zdravý, donošený novorozenec „zpracuje“ 0.5 g Bi/24 hod.

Základní formy bilirubinu

- Nekonjugovaný Bi
- Bi-monoglukuronid
- Bi-diglukuronid

Základní struktura Bi: - Bi IX- α (Z,Z) izomer, lipofilní, ve vodě nerozpustný při normálním pH.

Během fototerapie se změnou pozice postranních řetězců pyrolových jader z cis (Z) do trans (E) konfigurace mění na ve vodě rozpustný izomer Bi IX- α (Z,E).

Vlastnosti bilirubinu

- **Nekonjugovaný Bi** - lipofilní, ve vodě nerozpustný.
- **Nekonjugovaný, volný Bi je toxický.**
- **Toxický efekt spočívá ve:**
 - ↓ oxidativní fosforylace, ↑ glykolýzy,
 - ↓ proteosyntézy
- **Výsledkem je zánik buňky** (v případě bilirubinové encefalopatie neuronů)

Transport bilirubinu

V krvi je nekonjugovaný Bi transportován ve vazbě na proteiny (zejména albumin)

Vazebná kapacita albuminu pro Bi (VKA/Bi):

70-140 $\mu\text{mol/g}$ albuminu při pH 7.3 - 7.4

Faktory, limitující VKA/Bi: - hypoxie a acidóza, \downarrow albumin, hladovění, kompetitory endogenní (FFA), exogenní (ATB, sulfonamidy, Furosemid, benzodiazepiny).

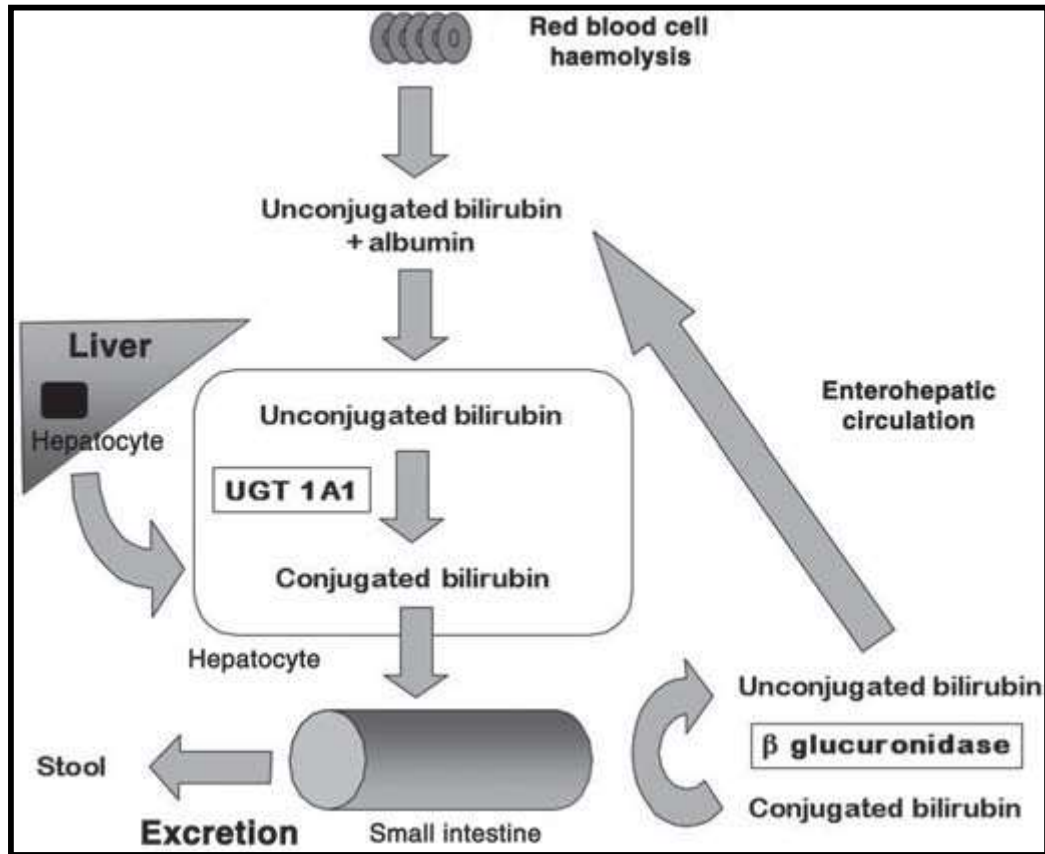
Transport bilirubinu

- **Disociací** z vazby na albumin a následně **difuzí** přechází Bi. do hepatocytu.
- **Intracelulární přenos Bi** v cytoplasmě prostřednictvím ligandinů (Y, Z).
- Na úrovni mikrosomů endoplazmatického retikula je **Bi konjugován s kyselinou glukuronovou** za účasti enzymu UDP glukuronyltransferázy.
- **Konjugovaný Bi-diglukuronid** je vylučován žlučí do střeva

Enterohepatální cirkulace

- **Enterohepatální cirkulace** zvyšuje koncentraci Bi a prodlužuje trvání žloutenky.
- **β -glukuronidáza** z mukózy tenkého střeva hydrolyzuje Bi-diglukuronid zpět na Bi a kys. glukuronovou.
- **Dekonjugovaný Bi** se vrací krevním oběhem zpět k játrům (k hepatocytům) a prochází „re-konjugací“.
- **Množství recirkulujícího Bi** je ovlivňováno střevní peristaltikou a vyprazdňováním smolky/stolice.

Metabolizmus bilirubinu u novorozence



Stanovování bilirubinémie

- Většina Bi. v nekonjugované formě, **konjugovaný** tvoří zpravidla **< 20%**.
- **Transkutánní bilirubinometrie** jako screening (kolorimetrická metoda) - stanovuje se celkový Bi., vč. netox. fotoizoméru (lumirubinu).
- **Stanovení v krevním vzorku** – třeba chránit před světlem, stanovuje se jak nekonjugovaný, tak konjugovaný Bi.

Fyziologická žloutenka

- **Projev adaptace** z fetálního na neonatální metabolismus Bi.
- Až **2/3** donošených, zdravých novorozenců **má fyziologickou žloutenku** a kolem **6%** ji má velice výraznou ($> 300 \mu\text{mol/l}$)
- **Koncentrace cirkulujícího Bi.** kulminuje 3. - 4.den života.
- **Pokles bilirubinémie** cca od 4. - 5.dne, většinou rychlý, kolem 10. - 14.dne života činí konc. Bi. cca $30 \mu\text{mol/l}$.
- **Žloutenka z prematurity (nedonošených dětí)** - obdoba fyziologické žloutenky, má delší trvání (až 14 dnů).

Patologické žloutenky

Nekonjugované hyperbilirubinémie – mohou se projevit během 48 hod. po porodu

Konjugované hyperbilirubinémie (podíl př. Bi.: > 20%) se objevují později, cca po 14 dnech po porodu.

Nekonjugované žloutenky

Hemolytická nemoc novorozence – ABO, Rh

Defekt Ery (sferocytóza, deficit G-6-PDH, glutathion reduktáza, pyruvátkináza)

Hemoglobinopatie

Polycytemie (Hct > 65), **extravazáty** (kefalhematom, IVH)

Snížená konjugace (Crigler-Najjar sy. – deficit UDPGT, sepse)

Vystupňovaná enterohepatální cirkulace (žloutenka kojených dětí - ↑ α glukuronidáza v MM, porucha pasáže – funkční či anatomická, hypotyreóza)

Konjugované žloutenky

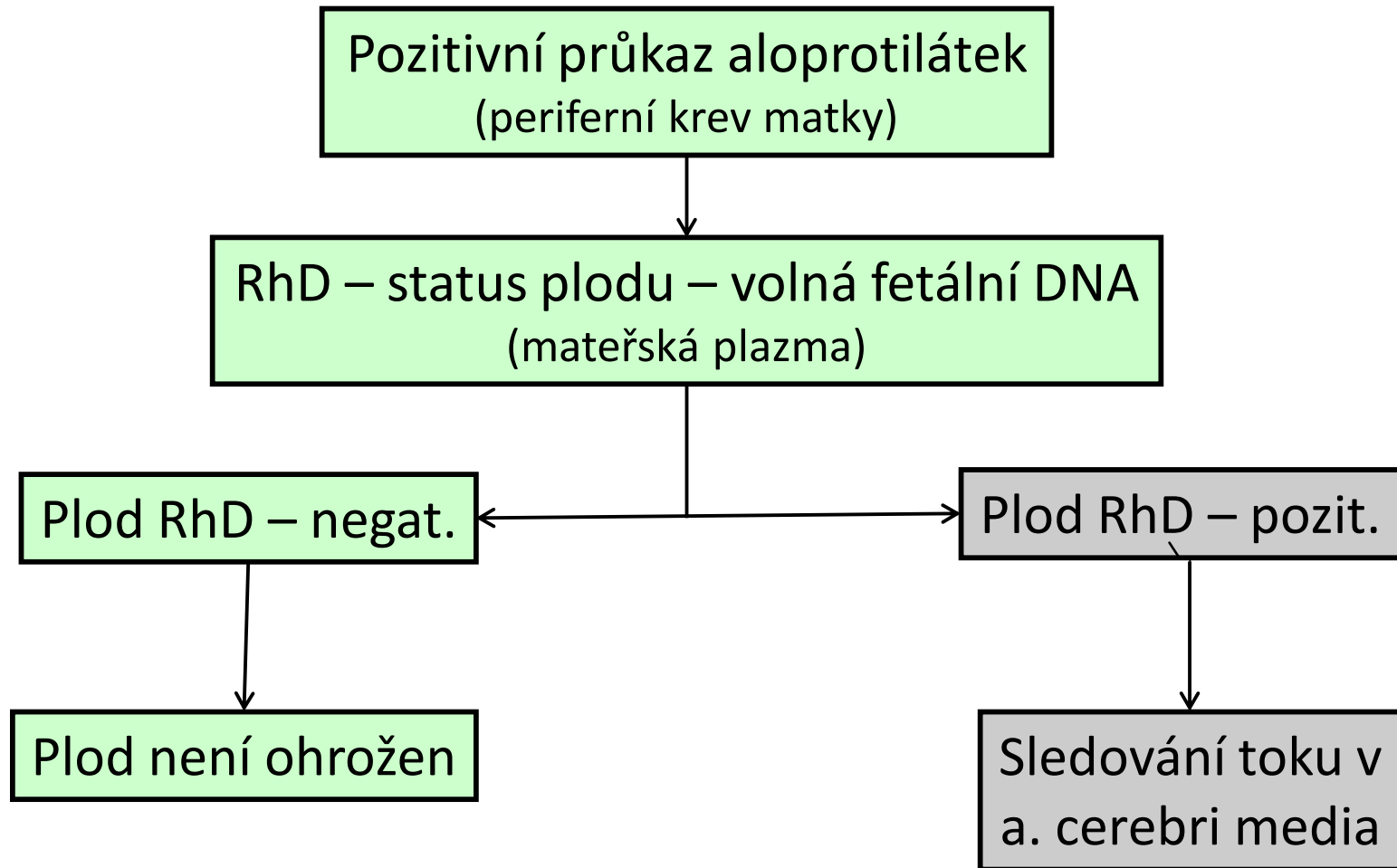
Obecně- porucha hepatocelulární funkce, exkrece konj. Bi.

- **Adnátní infekce** postihující játra
- **Poruchy metabolismu** (galaktosémie, tyrosinémie, α -1-AT deficit)
- **Vzácná familární postižení** (Dubin-Johnson, Rotor sy.- porucha transportu konj. Bi z jaterní buňky)
- **Prolongovaná parenterální výživa**
- **Obstrukce odtoku žluči** (mechanická, funkční)

RhD erytrocytární aloimunizace

- *RhD Ery aloimunizace* (synonyma izoimunizace, HNN) – díky rutinní imunoprophylaxi *t.č. výskyt sporadický*;
- *Bez imunoprophylaxe hrozí závažný průběh HNN*;
- Výskyt atypické aloimunizace non-RhD antigeny zůstává neměnný;
- Pokroky v *genové diagnostice, imuno hematologii a USG technologii* významně snižují frekvenci invazivních dg. a léčebných metod.

Současná diagnostika RhD - aloimunizace



Sledování senzibilizované gravidity

- Vyšetřování koncentrace a titru anti-D (C, E, K) protilátek z periferní mateřské krve (kritický titr: ≥ 16 ; pro „K“ již ≥ 2);
- Sledování dynamiky titru protilátek se provádí \bar{a} 2-4 týdny;
- Průkaz komplementárního antigenu: - stanovením genotypu plodu z volné DNA ve vzorku periferní krve matky;
- Dg. anemie plodu: - UZ dopplerovskou flowmetrií
 - a) Flow < 1.5 MoM = dále flowmetrie;
 - b) Flow > 1.5 MoM po 35.tt. = sledovat trend, při vzestupu ukončení gravidity do konce 38.tt.;
 - c) Flow > 1.5 MoM před 35.tt. = kordocentéza/ev. ukončení gravidity.

(MoM – násobky mediánu rychlosti toku = Multiples of the Median)

Imunoprolaxe RhD-aloimunizace

1. TRIMESTR

- Operace od 44 dne po PM (vč. sp. abortu, UPT)
- Biopsie choria
- Fetální redukce vícečetného těhotenství

Kontraindikace imunoprolaxe:

- prokázaná hypersenzitivita na anti-D-imunoglobulin.

2. a 3. TRIMESTR

- AMC, kordocentéza
- Invazivní metody dg. a fetální terapie
- Indukovaný abort
- Intrauterinní smrt plodu
- Břišní trauma
- Předčasné odlučování placenty

Léčba anemického plodu: - intraumbilikální transfuze (IUT)

- *Indikace k IUT:* - významná anemie + známky ascitu při USG
- *Způsob podání IUT:* - kordocentéza pod USG kontrolou
- *Podává se Ery masa Rh negat. s Hct 0.80 a doplňuje se na Hct plodu 0.40 -0.45*
- *Při IUT se doporučuje odebrat vzorek VP na mikrobiologické vyšetření*
- *Poslední IUT přichází v úvahu nejpozději během 35. t.t., porod SC obvykle následuje mezi 37. – 38. t.t.*

Léčba hemolytické žloutenky

- ***Adekvátní přívod tekutin*** - event. navození lehké osmotické diurézy (10% roztok glukózy), 5% albumin jen při snížené koncentraci bílkovin v plazmě
- ***Fototerapie***
- ***Výměnná transfuze krve***

Princip účinku fototerapie

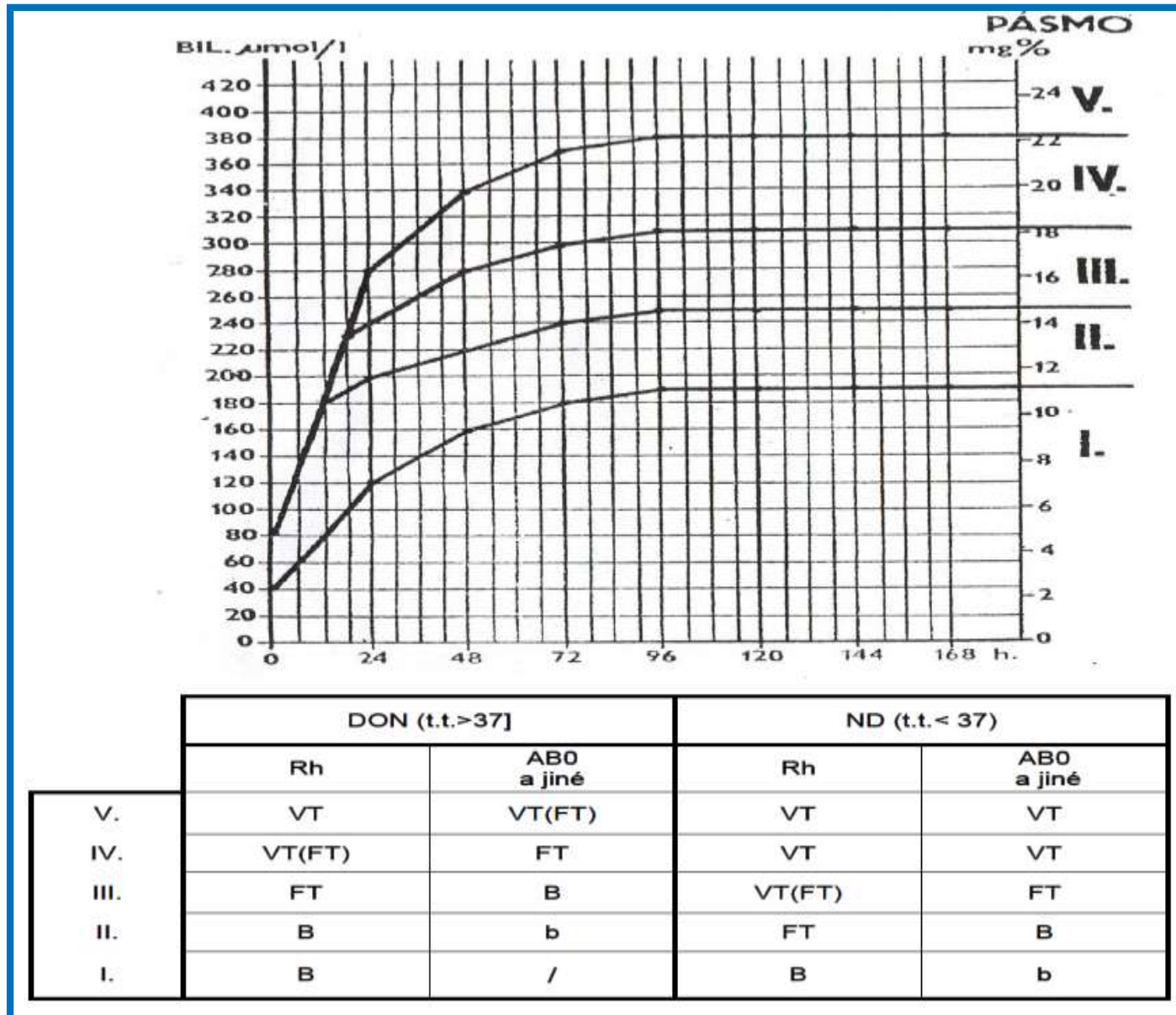
● Fotoisomerizace :

- a) Základní konfigurace Bi IX α (Z,Z) se mění konformací na isomer Bi IX α (Z,E) ve vodě rozpustný;
- b) a na strukturální isomer lumirubin.

● Fotooxidace: - indukce vysoce nestabilního energeticky bohatého „singletového kyslíku“

$^1\text{O}_2$ (singletový, excitovaný kyslík)

Indikační graf pro léčbu hemolytické žloutenky



Vedlejší účinky fototerapie

- **Zrychlení peristaltiky** – iritace fotoizomery B₁₂
- Zvyšuje **ztráty tělesné tekutiny**
- Ovlivňuje stabilitu **tělesné teploty**
- Může poškodit **sítnici oka**
- Modré světlo „**maskuje**“ **stav prokrvení dítěte**
- Působí přechodný **erytematózní „rash“**

Výměnná transfuze krve

- **Výměnná transfuze krve (VT)** - eliminační invazivní metoda.
- **Přístup** : - přes vena umbilicalis - jednocestná technika
přes arteria/vena umbilicalis - dvoucestná technika.
- **Provádí se částečné odstranění Bi (50%) a fetálních Ery (až 80%)** z organismu.
- K VT krve se používá cca **2 násobné množství objemu cirkulující krve** (tj. 160 ml krve/kg váhy).
- **Před VT zkontrolovat** - vitální funkce a vnitřní prostředí, během výkonu a po VT krve pečlivě monitorovat stav novorozence (alespoň 6 hod.).

Komplikace výměnné transfuze

- **Katetrové komplikace** – vzduchové emboly, krvácení kolem katetru, aortální/portální trombózy.
- **Vliv na hemodynamiku** – při příliš rychlém postupu přetížení oběhu, přechodné oblenění peristaltiky.
- **Hypokalcémie** – v důsledku citrátu, obsaženém v krevní „konzervě“.
- **Hyperkalémie** – K^+ stoupá v odebrané krvi cca o 0.5 mmol/den. Hyperkalémie hrozí při podání krve starší 3 dny.