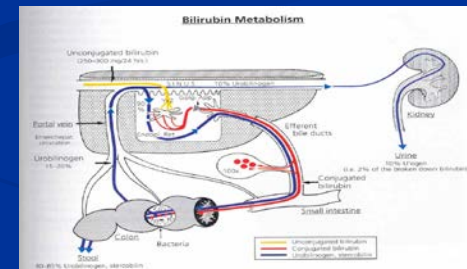


IKTERUS

v novorozeneckém a kojeneckém věku



MUDr. Radana Kotalová, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM Praha



Z prezentace byly odstraněny fotografie pacientů a ostatní podklady,
k nimž se vztahují autorská práva

novorozenec

- ↑ denní produkce bilirubinu 6 – 8 mg/kg/den
(↑ počet ery ↓ doba přežívání ery)
u dospělého denní produkce bilirubinu 3 - 4 mg/kg/den
- ↓ aktivita **bilirubin-uridin- difosfat- glukuronosyl transferázy**
- ↑ poměr monoglukoronidů/diglukuronidů
- ↑ zpětná resorpce bilirubinu ze střeva enterohepatálním oběhem
aktivita β glukuronidázy /vlastní nebo z MM/
(snadná dekonjugace zvl. bilirubin-monoglukuronidů)
- ↓ bakteriální degradace bilirubinu ve střevě na následné metabolity
neresorbovatelné enterohepatálním oběhem
E.coli, Clostridium ramosum

játra novorozence

snížená schopnost

metabolizační, detoxifikační exkreční pro léky

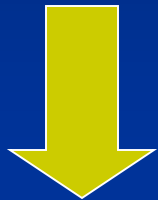
- deficiencie oxidáz, reduktáz, hydroláz a enzymů pro konjugační pochody (UDP a další)
- **cytochrom P450** - opožděná exprese řady CYP1A2 enzymů - zvl. metabol.léků
- řada **CYP3A7** - **metabolismus kortikosteroidů je již plně vyzrálý !**

alkoholdehydrogenáza 3% hodnot v dospělosti

vysoký obsah mědi

játra novorozence

ŽLUČOVÉ KYSELINY



syntéza

ev. tvorba „primitivních žlučových kyselin“

+ snížená glukuronidizace

+ snížená sekrece → snížené ve žluči - střevě



zvýšená hladina v séru

období fyziologické cholestázy 0 - 3 (6 měsíců)

nezralé
exkreční funkce jater

vystavují

novorozence a kojence

k zvýšené vnímavosti

k vlivům:

toxickým

infekčním

metabolickým

imunitním atd.



CHOLESTÁZA

FYZIOLOGICKÝ IKTERUS

NEkonjugovaná hyperbilirubinemie

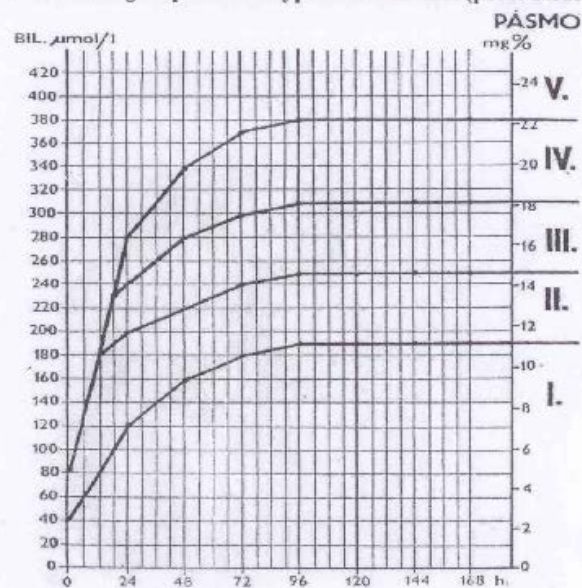
- 30 - 60% donošených novorozenců
80% nedonošených novorozenců
- klinicky rozlišitelný při bilirubinu > 85umol/l

KRITERIA pro FYZIOLOGICKÝ IKTERUS

- neobjeví se dříve než za 36 hodin života
resp. všichni mají bilirubin > 25 umol/l
a 5. - 7. den života u nedonošených novorozenců
- maximální hodnota nepřevyší 210 umol/l u donošených
a 240 umol/l u nedonošených novorozenců
- netrvá déle než 8 dnů u donošených novorozenců
2 týdny u nedonošených novorozenců
- hodnota konjugovaného bilirubinu < 10 % celkového



Příloha : Indikační graf pro léčbu hyperbilirubinémie (podle Hodra)




	DON (t.t.>37)		ND (t.t.<37)	
	Rh	AB0 a jiné	Rh	AB0 a jiné
V.	VT	VT(FT)	VT	VT
IV.	VT(FT)	FT	VT	VT
III.	FT	B	VT(FT)	FT
II.	B	b	FT	B
I.	B	/	B	b

- FT** - o jedno pásmo dříve u ND 31 t.t. a méně, při RDS
 - při indikaci k VT po dobu přípravy výkonu
 - vždy po výkonu
 - ukončení po poklesu bilirubinémie do pásma I.
- (FT)** - fototerapeutický pokus, (max. 12 hodin), při neúspěchu provedení VT
- VT** - pro opakování indikace stejně jako pro první VT
- b** - vyšetření hladiny bilirubinu denně
- B** - vyšetření hladiny bilirubinu dvakrát denně nebo častěji

Patologický ikterus

- nástup ikteru v prvních 24 hodinách
- vzestup celkového bilirubinu $> 85 \text{ } \mu\text{mol/l/ den}$
- celková hladina bilirubinu po 3. dnu u donošeného novorozence $> 265 \text{ } \mu\text{mol/l}$
- konjugovaný bilirubin $> 17 \text{ } \mu\text{mol/l}$
- kromě ikteru jsou přítomny i další odchylky zdravotního stavu

- persistující ikterus u donošeného > 2 týdny
-  u nedonošeného > 3 týdny

Nekonjugovaná hyperbilirubinémie

■ 1. zvýšená hemolýza

inkompatibilita KS

v systému Rh, ABO

membránový defekt ery

hereditární sférocytoza

enzymový defekt ery

deficit glukózo-6-
fosfátdehydrogenázy
deficit pyruvátkinázy

infekce

sepsy

látky vyvolávající hemolýzu

vitamín K

extravasace krve

hematomy, spolykaná krev

Nekonjugovaná hyperbilirubinémie

■ 2. zvýšený počet ery

maternofetální x
fetofetální transfuze

pozdní podvázání

pupečníku

■ 3. zvýšená střevní

retence mekonia

resorpce

Nekonjugovaná hyperbilirubinémie

4. defekt
vychytávání

x

porušená
konjugace
bilirubinu

Nekonjugovaná hyperbilirubinémie

- 5. neúplně objasněné mechanismy

(nebo kombinace předchozích)

Volný bilirubin je toxický pro CNS

nevyzrálá hematoencefalická bariéra



jádrový ikterus

= NEKONJUGOVANÝ + NENAVÁZANÝ
na ALBUMIN

zhoršení : albumin je vyvázán

- LÉKY

- PARENTERÁLNÍ VÝŽIVOU- TUKY

hypoxie

dehydratace

hyperosmolalita

acidóza

sepsy

ikterus trvající >14 dnů

PROLONGOVANÝ - PROTRAHOVANÝ



stanovení

celkového a konjugovaného bilirubinu



rozlišení hyperbilirubinemie

nekonjugované x KONJUGOVANÉ

PROTRAHOVANÝ IKTERUS

HYPERBILIRUBINEMIE

NEKONJUGOVANÁ

ikterus kojeného dítěte
patol. nekonj. hyperbilirubinemie

KONJUGOVANÁ

patologický stav

Žloutenka kojeného dítěte

prolongovaný ikterus



dítěte živeného mateřským mlékem
1 - 2% novorozenců

- objevuje se po 3. dnu
 - maximum konec 2. týdne
- spontánní ústup 1. - 4. měsíc
- bilirubin event. až $> 250 - 350 \text{ umol/l}$
- **NEKONJUGOVANÁ HYPERBILIRUBINEMIE
+ VYBARVENÉ STOLICE**

Žloutenka kojeného dítěte

MECHANISMUS

není plně objasněn

potlačení glukuronidizace bilirubinu látkami v MM
(neesterifikované MK ?)
glukuronidáza - dekonjugace bilirubinu

Žloutenka kojeného dítěte

diagnostika

1. barva stolice - normocholická

2. stanovení hladiny celk. a konj. bilirubinu

→ průkaz NEKONJUGOVANÉ HYPERBILIRUBINEMIE

3. přerušení kojení na 24 - 48 h
podání hypoantigenního mléka

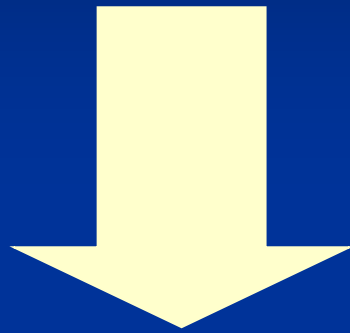
4. následně - snížení sytosti ikteru

průkaz POKLESU NEKONJUGOVANÉ HYPERBILIRUBINEMIE
(o 34 - 85 $\mu\text{mol/l}$)

Vyšetření nekonjugované hyperbilirubinemie

- opakovaně celkový a konj. bilirubin
 - KO+ retikulocyty+ morfologie ery
 - KS matky a dítěte
 - Coombsův test
 - protilátky matky (anti-Rh (D), ev. další)
 - osmotická resistance erytrocytů
 - glukózo-6-fostátdehydrogenáza v erytrocytech
-
- CRP
 - bakteriolog.vyšetření - včetně hemokultury, bakteriurie
 - screening metabolických vad - zvl. galaktosemie, tyrosinemie
(fruktosemie)
 - FT4, TSH

Konjugovaná hyperbilirubinemie



vždy patologický stav
projev hepatobiliární léze

Neonatální cholestáza (konjugovaná hyperbilirubinemie)

Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64, 154 – 168

konjugovaná hyperbilirubinemie

> 17 $\mu\text{mol/l}$ (> 1,0 mg/dl)

IDENTIFIKACE CHOLESTÁZY

včasné odhalení !!!!

prolongovaný ikterus - **ikterus trvající >14 dnů**

- vyšetření hladiny celkového a konj. bilirubinu

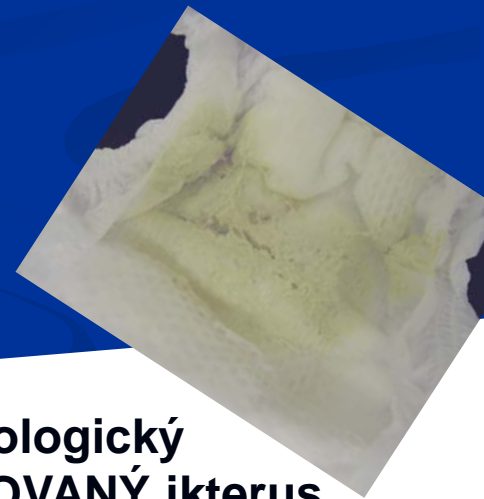
hypocholické - acholické stolice

aspexe stolice

fyziologický
NEKONJUGOVANÝ
ikterus

stolice vybarvene

patologický
KONJUGOVANÝ ikterus



Neonatální cholestáza

1 : 2 500 novorozenců

(v ČR se jedná o 47 dětí ročně)

Příčiny neonatální cholestázy

EXTRAHEPATÁLNÍ

biliární atrezie, cysta choledochu a další typy cystických malformací žlučových cest, syndrom žlučové zátky, cholelitiáza

INTRAHEPATÁLNÍ

neonatální hepatitidy - infekční nebo idiopatické (ev. autoimunitní)

syndromatická hypoplasie intrahepatálních žlučových cest

Alagilleův syndrom

syndrom arthrogrypózy, renální dysfunkce a cholestázy

Ageneauův syndrom

nesyndromatická hypoplázie intrahepatálních žlučových cest

metabolická onemocnění:

deficit α -1-antitrypsinu,

galaktozémie, tyrozinémie, (hereditární fruktózová intolerance),

glykogenóza 4. typu, neonatální hemochromatóza

Wolmanova choroba, Niemann - Pickova choroba,

vrozené poruchy syntézy žlučových kyselin

deficit 3 β -hydroxy-C27-steroid dehydrogenázy/izomerázy

deficit 3-oxosteroid 5 β -reduktázy

vrozené poruchy konjugace žlučových kyselin

familiární hypercholeremie (mutace v genu TJP2, BAAT nebo EPHX1)

progresivní familiární intrahepatální cholestáza typ 1 a 2, event. typ 3

cystická fibróza, peroxizomální poruchy

endokrinní onemocnění: hypotyreóza, panhypopituitarismus, Mc Cuneův-Albrighův syndrom

ostatní: Downův syndrom, Edwardsův syndrom,

cholestáza asociovaná s léky (furosemid, chloralhydát, ceftriaxon)

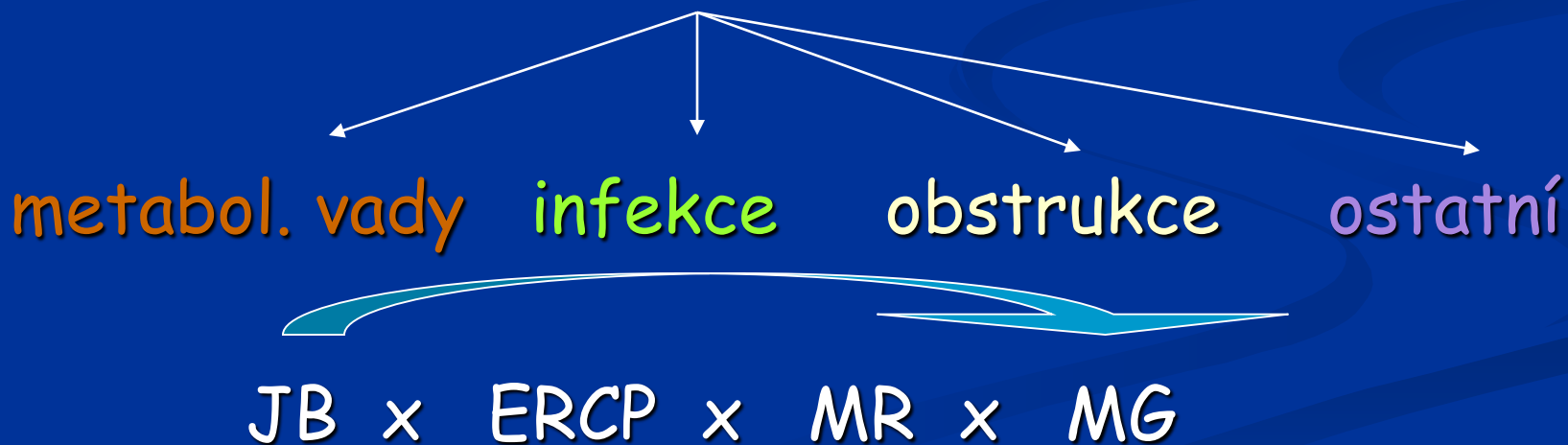
s parenterální výživou

šok, hypoxie, bakteriální seps

vyšetření

1. diagnóza cholestázy

2. diferenciální diagnostika cholestázy



diagnóza cholestázy

1. anamnéza

2. fyzikální vyšetření

(barva kůže, velikost jater, barva stolice,
stav výživy, pruritus)

3. laboratorní vyšetření:

CELKOVÝ + KONJUGOVANÝ BILIRUBIN

ŽLUČOVÉ KYSELINY v séru

GMT, ALP

AST, ALT, CHE, albumin

krevní obraz

VYŠETŘENÍ

- biochemie + α -1AT, α -FP + TSH, FT3, FT4, kortizol, glykemie
- infekční etiologie - CMV, EBV, HSV, rubeola, toxoplasmóza, HAV, HBV, HVC, BWR, rotaviry
- screening metabolických vad - zvl. galaktozémie, tyrozinémie
- imunologie - Ig, autoprotiátky
- **SONOGRAFIE**
- oční vyšetření - embryotoxom posterior, katarakta
- potní test
- echokardiografie
- rtg obratlů
- jaterní biopsie x ERCP X MRCP x mol.genetické vyšetření

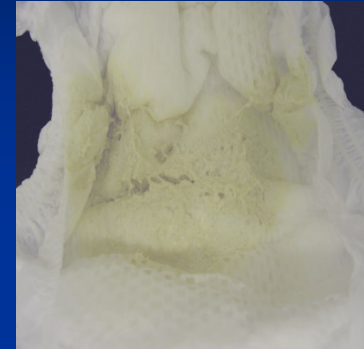
BILIÁRNÍ ATRÉZIE

důsledek idiopatického destruktivně fibrotizujícího zánětlivého procesu ŽC

incidence: 1 : 16 400 živě narozených

nejčastější indikace k Tx jater

embryonální-fetální forma /další anomálie/
perinatální - postnatální forma



BILIÁRNÍ ATRÉZIE

vzácné onemocnění
neznámé etiologie
s nepředvídatelným výsledkem
i při včasné diagnóze
a chirurgickém řešení

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

fenotypický projev

obliterujícího procesu žlučvodů

(ev. jejich chybění)

zevních - ev. současně x následně vnitřních

presentující se v prvních týdnech života



80-90% dětí se dožije dospělosti

jen 20-30% bez TJ (1/2 z nich s cirhózou)

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

1. BA kombinovaná s dalšími malformacemi

a. BA se splenickými malformacemi (BASM)

porucha morfogeneze

- asplenie, polysplenie, preduodenální v. portae, ageneze v. cava inferior, situs viscerum inversus, aj.

b. BA v rámci cat - eye syndromu (CES)

- aneuploidie nebo trisomie 22. chromozomu

c. BA s různými nahodilými malformacemi

- atresie jícnu, jejunu, srdeční vady

2. cystická BA (CBA)

- cystické změny v jinak obliterovaném žlučovém stromu

3. izolovaná BA (IBA)

- početně největší skupina

(4. BA asociovaná s CMV infekcí)

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

INCIDENCE

1 : 5 000 Taiwan

1 : 18 000 severoevropské státy

1 : 16 400 živě narozených dětí
(6,1 / 100 000)

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

vyšetření

dif. dg neonatální cholestázy

laboratorní – vyloučení infekce

metabolické vady

endokrinopatie

geneticky podm. cholestáz

sonografie

podezření na BA trvá

jaterní biopsie

ERCP

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

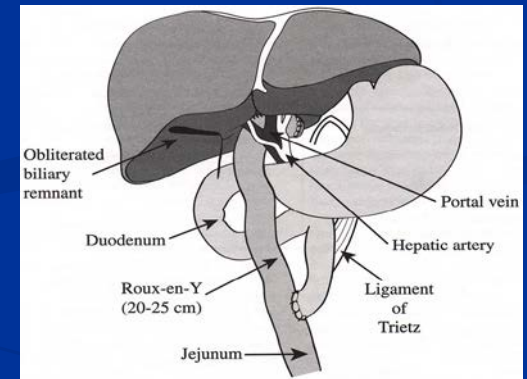
vyšetření **ERCP**

pozitivní prediktivní hodnota 96%
negativní prediktivní hodnota 100 %

varianty BA

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

terapie **PORTOENTEROSTOMIE**
dle Kasaie (1955)



..

realizace 4 - 8 týden života

cíl: dlouhodobé přežití s vlastními játry

BILIÁRNÍ ATRÉZIE

terapie

**TRANSPLANTACE
JATER**

**nejčastější indikace TJ
v dětském věku**

(50% TJ u dětí)

BILIÁRNÍ ATRÉZIE soubor pacientů

incidence BA v ČR

1 : 16 400 živě narozených dětí
(6,1 / 100 000)

Deficit α -1- antitrypsinu

antiproteáza - blokuje leukocytární elastázu

incidence 1 : 1 600 - 2 000

gen na Pi lokusu 14.chromozómu - genotyp PiZZ

90% dětí - příznivý - němý klinický průběh

CHOLESTATICKÝ IKTERUS v novoroz.věku

hladina ATT na 10 - 20% normy

10 - 20% dětí s genotypem Pi ZZ

90% dětí
ikterus vymizí



50%

cirhóza v dětství

2. nejčastější indikace k TX jater u dětí

10% dětí
ikterus trvá



jaterní selhání

< 3.rokem

Alagilleův syndrom - delece 20p, JAG1 gen, AD

1 : 70 - 100 000

- **duktopenie**
cholestáza, malnutrice
- **typická facies**
- **abnormity skeletu**
motýlovité obratle
- **srdeční vady**
stenózy perif.větví a. pulmonalis
Fallotova tetralogie
- **oční nález**
embryotoxon posterior
- **renální změny** -porucha konc.
schopnosti, solitární ledvina

Alagilleův syndrom



Charakteristika dětí s AGS

manifestace	lit. výskyt %		
játra	91-96		
srdce	90-97		
obratle	33-87		
oči	78-89		
obličej	95-96		
ledviny	40		
růst	50-90		

Neonatální obrovskobuněčná hepatitida

důsledek

uniformní reakce novorozeneckých jater
na řadu insultů

charakterizována histologickým průkazem:
obrovskobuněčná transformace hepatocytů

(4 - 10 ev. 20 jader)

lobulární extamedulární hepatopoeza (až v 75%)

portální pole s mírnou celulizací, minimální chronická zánětlivá
infiltrace

žlučové ductuly jen s minimálními změnami

fibrotizace - nepřítomna nebo minimální

cholestáza

klinika: konjugovaná hyperbilirubinemie, hypocholekové stolice + event. další

Neonatální obrovskobuněčná hepatitida

etiologie

infekce CMV, HSV, HZV, coxackie B,
ECHO viry, parvovirus B 19
rubeola, papilomaviry?
syfyilis, toxoplasmóza

možná záměň !!!

panhypopituitarismus

biliární atrézie, Alagilleův sy, duktopenie, ATT, PFIC a další

Neonatální obrovskobuněčná hepatitida

etiologie

nerozpoznána - **50% případů**

idiopatická neonatální obrovskobuněčná hepatitida

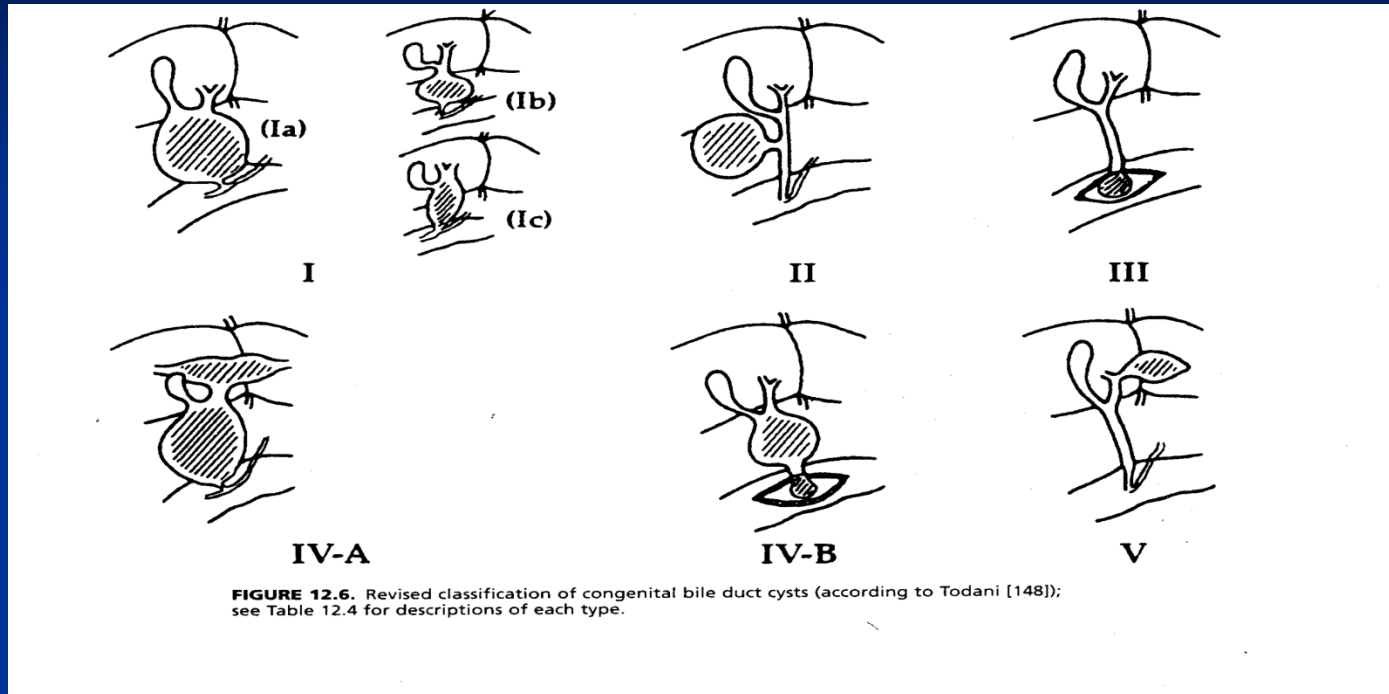
prognóza obvykle výborná

(dříve 15% špatná prognóza - vs. chybná diagnóza - nejčastěji PFIC)

Familiární cholestázy s nízkou aktivitou GGT

gen/protein	choroba vyvolaná jeho defektem
<i>ATP8B1/FIC1</i>	
<i>ABCB11/BSEP</i>	
Enzymy dráhy syntézy žlučových kyselin	
<i>BAAT/Bile acid CoA amino acid acyltransferase</i>	
<i>VPS33B/Yeast homologue of Vacuolar Protein Sorting 33B</i>	

Kongenitální dilatace žlučových cest



- klasifikace dle Todaniho (1977),event.Alonso Lej(1959)
- I A,B,C: cysta choledochu
- II. divertikl choledochu
- III. choledochokele
- IV A: cysta choledochu+intrahep.dilatace žl.cest
- IV B: cysta choledochu+ choledochokele
- V: mnohočetné komunikující cystické dilatace větších intrahepat.žl.cest
Caroliho choroba/syndrom