

Újszülöttkori hyperbilirubinaemia

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Definíció és alapvető megállapítások

A normális szérumbilirubin $< 1 \text{ mg\%}$ ($17 \mu\text{mol/l}$). Ezt meghaladó szérumbilirubin-koncentráció esetén hyperbilirubinaemiáról beszélünk.

Gyakoriság: az érett újszülöttek 60%-ában, a koraszülöttek 80%-ában fordul elő.

Az újszülöttkori indirekt hyperbilirubinaemia jelentősége:

A bilirubin jelentős védő (antioxidáns), valamint toxikus hatással rendelkezik.

Az indirekt bilirubin toxicitása:

- gátolja a sejtek oxidatív foszforilációját,
- gátolja az aminosavak sejtfehérjébe történő beépülését.

- Legkifejezettebb a toxikus hatás az alábbi szervekben:
 - idegrendszer;
 - vese;
 - máj;
 - vestibulocochlearis rendszer;
 - szívizom.

A toxicitást fokozó tényezők:

- Az albumin bilirubinkötő képességét befolyásoló, csökkentő tényezők:
 - acidózis;
 - endogén kompetitív anyagok;
 - exogén kompetitív anyagok:
 - szalicilátok, Na-benzoát, diuretikum, albuminoldatok stabilizátorai.

- Glükuronizációt csökkentő anyagok:
 - szalicilátok;
 - Seduxen;
 - chloramphenicol;
 - 3α 20β pregnandiol.

- Hypoxia.
- Hypothermia.
- Hypoglykaemia.

Fiziológias icterus

Tranzitórius, indirekt bilirubinemelkedéssel járó icterus, amely csaknem minden újszülöttben kialakul az élet első hetében. Oka a fokozott bilirubintermelés, a besűkülte bilirubinfelvevő, -konjugáló és -kiválasztó kapacitás és a bilirubin fokozott enterális reabszorpciója. Születéskor az uridin-difoszfát-glükuronil transzferáz enzim aktivitása igen alacsony, és fokozatos érést követően érett újszülötteknél a 4., koraszülötteknél a 7. posztnatalis napra éri el a felnőtt aktivitási szintet.

Fiziológias bilirubinkoncentráció: érett újszülöttekben szérumbilirubin < 12 mg% (204 $\mu\text{mol/l}$), koraszülöttekben szérumbilirubin < 15mg% (255 $\mu\text{mol/l}$).

Látható icterus újszülöttnél >7 mg% (119 $\mu\text{mol/l}$).

Kóros hyperbilirubinaemiák

1. Indirekt hyperbilirubinaemiák

Fokozott bilirubinképződéssel járó formák

- Morbus hemolitikus neonatorum:
 - Rh-inkompatibilitás 7S(IgG) típusú anti-D antitest.
 - ABO-inkompatibilitás 19S(IgM) típusú anti-A vagy anti-B antitest.
 - Egyéb, vércsoportrendszeren belüli inkompatibilitás: Düffy, Kell, Kidd stb.

- Foetofoetalis, maternofoetalis transzfúzió.

- Egyéb hemolitikus öröklött és szerzett anémiák és hyperbilirubinaemiák:
 - vörösvértestmembrán enzimdefektusa
 - sphaerocytosis,
 - elliptocytosis,
 - stomatocytosis;

 - vörösvértest-enzimdefektus
 - glükóz-6 foszfát-dehidrogenáz hiánya,
 - piruvátkináz-hiány.

 - Haemoglobinopathiák
 - α , β , γ , thalassaemiák.

 - Szerzett hemolízisek:
 - nagyfokú E-vitamin-hiány (<25 IU/l);
 - K-vitamin, nitrofurantoin, sulfonamid;

- penicillin, antimaláriás szerek, oxytocin, bupivacain;
- glükuronizációt és albuminkötődést gátló gyógyszerek;
- disszeminált intravasculáris coagulopathia.

Csökkent bilirubinkiválasztással járó formák

- (csökkent hepatocellularis felvétel, konjugáció, kiválasztás).

Csökkent uridin-difoszfát-glükuronil transzferáz (UDP-GT) aktivitás

- Crigler–Najjar (1., 2. típus);
- Gilbert-kór.

Hormonális hatások:

- anyatejes icterus;
- Lucey–Driscoll-szindróma;
- hypothyreosis és hypopituitarismus.

Egyéb indirekt hyperbilirubinaemiát okozó kórképek

- Extravasalis vérzések
- növekvő enterohepaticus keringés (obstipáció, ileus, atresia, pylorus stenosis, kis kalóriabevitel);
- diabéteszes anya újszülöttje;
- RDS;
- asphyxia.

2. Direkt hyperbilirubinaemiák

Neonatalis hepatitis szindróma

- Congenitalis infekció:
 - toxoplazmózis;
 - rubeola;
 - cytomegalovírus (CMV);
 - herpes simplex vírus (HSV);
 - human herpes vírus-6 (HHV-6);
 - varicella zoster vírus (VZV);
 - Treponema pallidum;
 - hepatitis B-vírus (HBV);
 - hepatitis C-vírus (HCV);
 - human immunodeficientia vírus (HIV);
 - parvovírus B19;
 - enteralis víruszepszis (ECHO-vírus, Coxsackie A- és B-vírus, adenovírus).

- Genetikai okok:
 - triszómiák 18 (21), cat-eye szindróma.

- Endokrin okok:
 - hypopituitarismus (septo-opticus dysplasia);
 - hypothyreosis.

- Metabolikus okok:
 - α_1 antitripszinhiány;
 - cisztás fibrosis;
 - galactosaemia;
 - tyrosinaemia;
 - hereditær fructosaemia;
 - glikogén tárolási betegség IV. típus;
 - Niemann–Pick A és B típus;
 - Wolman-betegség;
 - epesavsintézis primer rendellenessége;
 - Byler-betegség;
 - Zellweger-szindróma;
 - neonatalis haemochromatosis.

- Autoimmun betegségek:
 - neonatalis lupus erythematosus;
 - autoimmun hemolitikus anémia.

- Inhereditær megbetegedések:
 - Dubin–Johnson-szindróma;
 - Rotor-szindróma.

- Egyéb:
 - gyógyszerek és parenteralis táplálás mellett kialakuló cholestasis.

Strukturális okok:

- extrahepaticus biliaris atresia;
- Caroli ciszta, choledochus ciszta;
- neonatalis szklerotizáló cholangitis;
- hair-like epevezeték szindróma;
- besűrűsödött epe szindróma;
- epeutak spontán perforációja.

Tünettan

Indirekt hyperbilirubinaemia:

- icterusos bőrszín (citromsárga, fejtől lefelé terjed);
- aluszékonyság;
- etetési nehézségek;
- neurológiai tünetek (hiperirritabilitás, görcsök, apnoék);
- hepatosplenomegalia (izoimmunizáció esetén).

Direkt hyperbilirubinaemia:

- icterusos bőrszín (zöldessárga);
- sötét vizelet, világossárga vagy acholiás széklet;
- etetési nehézségek, súlygyarapodás hiánya;
- dysmorph külső (triszómiák);
- hypoglykaemia (metabolikus betegségek);
- hepatosplenomegalia;
- ascites;
- szívzörej (Alagille-szindróma);
- K-vitamin-hiányos vérzékenység.

Diagnózis

Indirekt hyperbilirubinaemia

- Családi anamnézis;
- teljes vérkép;
- reticulocytaszám;
- szérumbilirubin (direkt, indirekt);
- vércsoport, szerológia.

Anyai vérmintából:

- AB0, Rh(D);
- ellenanyag-azonosítás;
- ellenanyag antigénjének vizsgálata;
- ellenanyagtiter meghatározása.

Újszülötti vérmintából:

- AB0, Rh(D);
- direkt és indirekt Coombs-vizsgálat;
- májfunkció: ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), gamma GT, ALP;
- LDH, G6PD, PK.

Direkt hyperbilirubinaemia

- Családi anamnézis (öröklődő betegségek);
- teljes vérkép;
- elektrolitok;
- szérumvas, teljes vaskötő kapacitás, transferrin;
- szérumbilirubin (direkt, indirekt);
- májfunkció: ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), gamma GT, ALP;
- LDH;
- szérumammónia;
- szérumösszfehérje – albumin;
- elfo, immun-elfo;
- C-reaktív protein;
- hemokultúra
- testváladékok, liquorbakteriológia; } szepszis gyanúja esetén;
- vércukor (éhezési is);
- szérum α_1 antitripszin (mennyiség és fenotípus);
- α -foetoprotein;
- véralvadási faktorok;
- pajzsmirigyfunkció (T3, T4, TSH);
- HbsAg, HCV, HIV;
- cytomegalovírus, Epstein–Barr-vírus, herpes simplex vírus;
- varicella zoster vírus (ellenanyagtiter, antigenaemia);
- toxoplazma (ellenanyagtiter);
- aminosavak (szérum, vizelet);
- Guthrie-teszt (PKU, galactosaemia);
- verejték, delta F508;
- széklet szterkobilin;
- szemészeti vizsgálat;
- hasi (máj) ultrahangvizsgálat;
- izotópvizsgálat (BrIDA);
- gyermeksebészeti konzílium;
- májbiopszia;
- laparotomia.

A diagnózis felállításához nem szükséges minden esetben a fenti vizsgálatok mindegyikét elvégezni. A klinikai tünetek és a bilirubin fajtája alapján indikáljuk az egyes vizsgálatokat.

- Pl. indirekt hyperbilirubinaemia esetén indokolt a vércsoport, vérkép, Coombs-teszt, szabad ellenanyag, vvt.-morfológia vizsgálata, de nem szükséges pl. hemokultúra, bakteriológiai tenyésztés, vagy gyermeksebészeti konzílium.
- Pl. direkt hyperbilirubinaemiával járó esetekben nem szükséges vércsoport-szerológiai vizsgálat, Coombs-teszt, de indokolt vérkép, bakteriológiai tenyésztés, hasi UH, ill. gyermeksebészeti konzílium.

Az újszülöttkori icterus kivizsgálásánál figyelembe veendő tényezők:

<p>Hemolitikus betegségre utaló rizikótényezők</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemolitikus betegség családi előfordulása; ■ 24 óras kor előtt megjelenő icterus; ■ totál bilirubinkoncentráció rapid emelkedése $> 8,5 \mu\text{mol/l/h}$ ($0,5 \text{ mg/dl/h}$); ■ anémia, hepatomegalia; ■ fototerápia nem kellő hatása; ■ öröklődő betegségek (G6PD enzim hiánya, Magyarországon ritka).
<p>Szisztémás betegségekben manifesztálódó icterusra (szepszis, galactosaemia, stb.) utaló tünetek</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hányás, letargia, táplálékintolerancia; ■ hepatosplenomegalia; ■ jelentős súlycsökkenés; ■ apnoe, tachypnoe; ■ termolabilitás.
<p>Cholestasis (kizárandó a bilialis atresia) gyanújelei</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sötét, bilirubinpozitív vizelet; ■ acholiás széklet; ■ 3 héten túl perzisztáló icterus.

Differenciáldiagnosztika

Indirekt hyperbilirubinaemia

Az újszülöttkori indirekt hyperbilirubinaemia differenciáldiagnosztikáját és kivizsgálási algoritmusát az 1. ábra szemlélteti.

Direkt hyperbilirubinaemia (cholestasis)

Az újszülöttkori direkt hyperbilirubinaemia differenciáldiagnosztikáját és kivizsgálási algoritmusát a 2. ábra szemlélteti.

Terápia

A hyperbilirubinaemia etiológiájától és az icterus súlyosságától (Ht, szérumbilirubin) függően választjuk meg. Az idegrendszeri szövődmények megelőzése szempontjából a kezelés indikációjánál figyelembe vesszük az alábbi tényezőket: gestációs kor, testsúly, posztnatalis kor, hypoxia, acidózis, hypoglykaemia, hypalbuminaemia, hypothermia, infekció.

1. Fénykezelés

- Kék fény 425–475 μm hullámhosszon;
- fehér fény;
- zöld fény;
- száloptikás öv ($7 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$).

Csak az indirekt hyperbilirubinaemia kezelésére indokolt.

Érett újszülöttekben:

- 24 órán belül icterus klinikai tünetei;
- 25–48 óra között indirekt szérumbilirubin $> 170 \mu\text{mol/l}$ (10 mg%);
- 49–72 óra között indirekt szérumbilirubin $> 220 \mu\text{mol/l}$ (13 mg%);
- 73–96 óra között indirekt szérumbilirubin $> 257 \mu\text{mol/l}$ (15 mg%);
- > 96 óra indirekt szérumbilirubin $> 291 \mu\text{mol/l}$ (17 $\mu\text{mg}\%$).

Koraszülöttek esetén eggyel alacsonyabb kategóriát veszünk figyelembe.

2. Folyadékbevitel növelése

Fénykezelés során a folyadékszükséglet kb. 10%-kal nő.

3. Gyógyszeres kezelés

- Enzimindukció (phenobarbital): indirekt szérumbilirubin csökkentésére;
- albumininfúzió (a szabad bilirubin megkötése miatt korábban gyakran alkalmazott kezelés ma már nem tekinthető korszerűnek, ezért a legtöbb helyen nem is alkalmazzák);
- cholestyramin (ioncserélő gyanta) direkt szérumbilirubin csökkentésére;
- ón-protoporfirin.

4. Anyatejes táplálás elhagyása

Csak magas, $290 \mu\text{mol/l}$ feletti szérumbilirubin esetén indokolt, 24–72 órára.

5. Diéta

- Anyatej elhagyása (pl. galactosaemia);
- anyagcsere-betegség esetén speciális tápszerek.

6. Vércsere

Az indirekt bilirubin a vér-agy gáton átjutva lerakódik az agyalapi magvakban (Kern-icterus), és súlyos agykárosodást, esetleg halált idézhet elő.

Vércsere-indikáció

a) Köldökzsínórvér-szérumbilirubin $>77 \mu\text{mol/l}$ (4,5 mg%).

b) Az első 48 órában ABO- vagy Rh-inkompatibilitás (hemolízissel):

- éretlen	1000–1500 g	150–200 $\mu\text{mol/l}$ (9–12 mg%);
	1500–2500 g	175–250 $\mu\text{mol/l}$ (10–15 mg%);
- érett	>2500 g	200–275 $\mu\text{mol/l}$ (12–16 mg%).

c) 48 órán túl hemolízissel:

- éretlen	1000–1500 g	220–250 $\mu\text{mol/l}$ (11,7–14,7 mg%);
	1500–2500 g	260–275 $\mu\text{mol/l}$ (15–16 mg%);
- érett	>2500 g	306–340 $\mu\text{mol/l}$ (18–20 mg%).

d) Hemolízis nélkül (kortól függetlenül):

- éretlen	1000–1500 g	190–275 $\mu\text{mol/l}$ (11–16 mg%);
	1500–2500 g	225–290 $\mu\text{mol/l}$ (13–17 mg%);
- érett	>2500 g	390–425 $\mu\text{mol/l}$ (23–25 mg%).

Beteg újszülötteknél (szepszis, acidózis, agyvérzés stb.) az alsó érték a kezelés indikációja.

A vércsere célja

- Hyperbilirubinaemiában indirekt bilirubin csökkentése;
- Rh-izoommunizációban szenzibilizált vvt.-k eltávolítása;
- szepszisben exotoxinok eltávolítása;
- vvt.-ellenes anyai antitestek eltávolítása.

A vércsere kivitelezése

A véna umbilicalisba vezetett katéteren át (ennek kivitelezhetetlensége esetén a vena jugularison át), zárt rendszerben 10 vagy 20 ml-s frakciókkal végezve, a keringő vérmennyiség kétszeresével történik. Vércsere közben 100 ml-ként 1 ml calcium glükonikum adása a hypocalcaemia elkerülésére.

A vérkészítmény kiválasztása

1. ABO-, Rh(D)-kompatibilitás esetén, ha alloimmunizáció nem áll fenn, de vércsere mégis szükséges, az újszülöttével azonos ABO és Rh(D) tulajdonságú vérrel.
2. ABO-inkompatibilitás esetén:
 - 0 csoportú, alacsony anti-A és anti-B titerű vörösvérsejt-koncentrátummal, amely irreguláris antitesttől mentes, kétszer centrifugált, AB, vagy az újszülöttével azonos csoportú A-s vagy B-s plazmában van reszuszpendálva.

3. Rh-inkompatibilitás esetén adandó vérkészítmények:

ANYA		ÚJSZÜLÖTT			
Rh(D)	antiD	Rh(D)	direkt Coombs-pozitivitás	szabad anti D	Javasolt vérkészítmény
negatív	van	pozitív	nincs	nincs	Rh-negatív
negatív	van	pozitív	van	nincs	Rh-negatív
negatív	van	pozitív	van	van*	Rh-negatív

* Súlyos alloimmunizáció, erős direkt Coombs-pozitív, magas titerű szabad anti-D esetén alkalmazható eljárás: a vércserét 50 ml Rh(D)-pozitív vérrel kezdjük, majd Rh-negatívval folytatjuk.

4. Újszülöttkori hemolitikus betegséget ritkán előidéző antigénnel szemben immunizáció esetén (c, E, K, c, e, Fy, Jk stb.) az any a savójával választott kompatibilis, az immunizációért felelős antigént nem tartalmazó vér használható.

A vércseréhez használható vérkészítmény

- Kora: 5 naposnál nem idősebb.
- Hematokrit: 50%.
- Reszuszpendálható:
 - sejtzegény (kétszer centrifugált) FFP-ben;
 - 48 óránál nem idősebb saját plazmában.
- Minősége: fehérvérsejtzegény, választott.
- Ideális lenne: szűrt, besugárzott készítmény (graft versus host reakció elkerülésére, ez utóbbi rokontól kapott vér esetén kötelező).

Az újszülött transzfúziója

Az első 6 héten a transzfúziós elvek a cseretranszfúzióval leírtakkal egyeznek.

Minden kora- és újszülött 3 hónapos korig, ha transzfúzióra szorul, az anya vérmintájával is kompatibilis, választott vért kapjon.

Vércsere után ellenőrizendő:

- hematokrit, bilirubin, szérumkalcium, kálium, glükóz.

7. Sebészi beavatkozás

- Laparotomia biopsziával.
- Biliaris atresia bizonyos formája esetén Kasai-műtét.
- D. choledochus ciszta műtéti eltávolítása.
- Májtranszplantáció (végstádiumú májelégtelenség esetén).

Prognózis

A prognózis a korai diagnózis függvénye, az esetek döntő többségében igen jó. Előrehaladott, súlyos hydrops foetus universalis, szépszis, ill. inoperábilis epeút-atresia esetén lehet számolni fatális kimenetellel is.

Társuló betegségek, szövődmények

1. Korai szövődmények

A magas bilirubinszint szövődményei:

- görcs, apnoe;
- hipotónia;
- Kern-icterus.

A fénykezelés szövődményei:

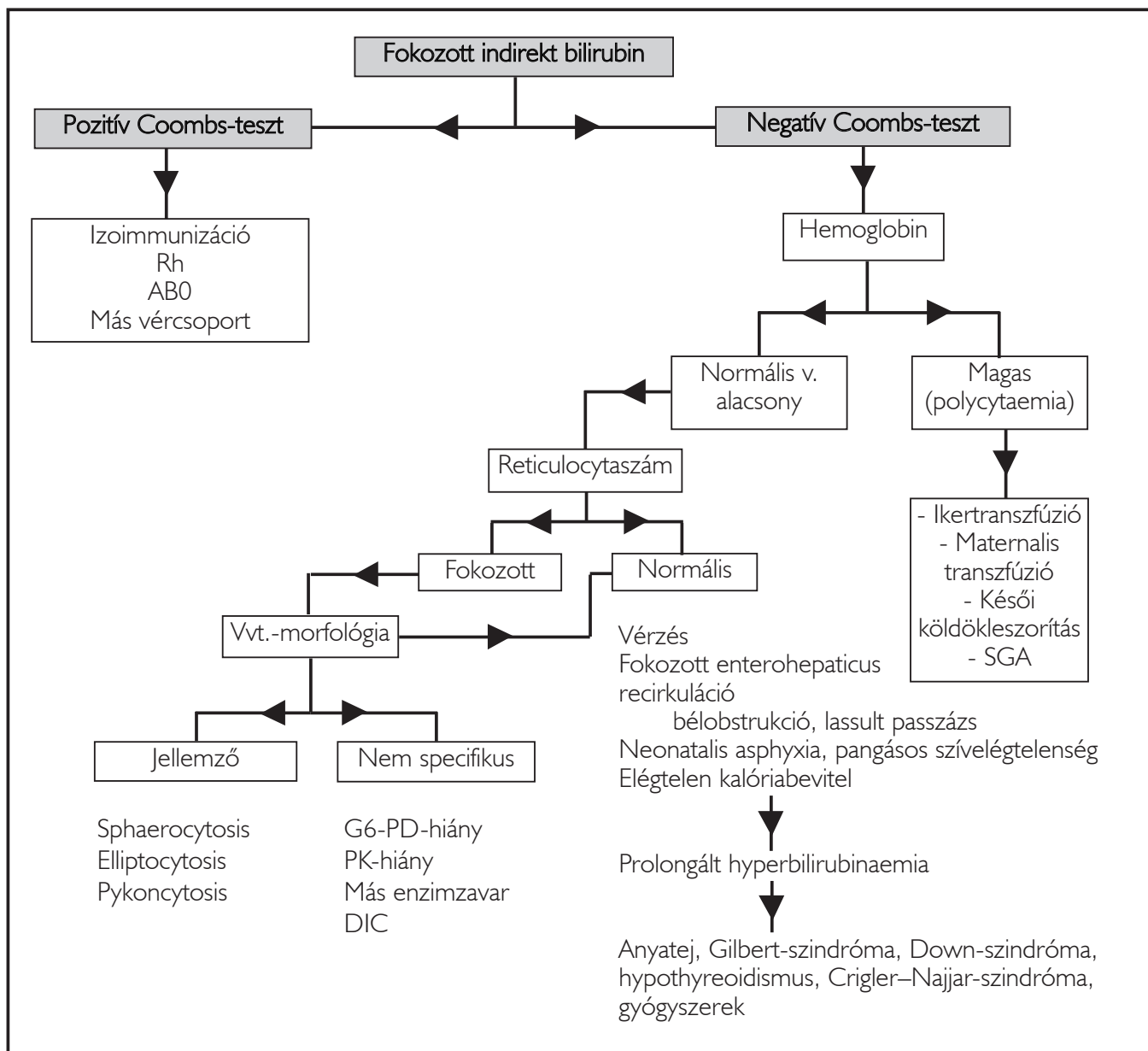
- dehidráció;
- hyperpyrexia;
- diarrhoea;
- hiperpigmentáció;
- „bronz baby”-szindróma (szürkés-barnás bőrszín, a direkt bilirubin nő);
- retinakárosodás (ha a szem nincs megfelelően takarva);
- a riboflavin és a szabad triptophan csökkenése;
- hypocalcaemia.

A vércsere szövődményei:

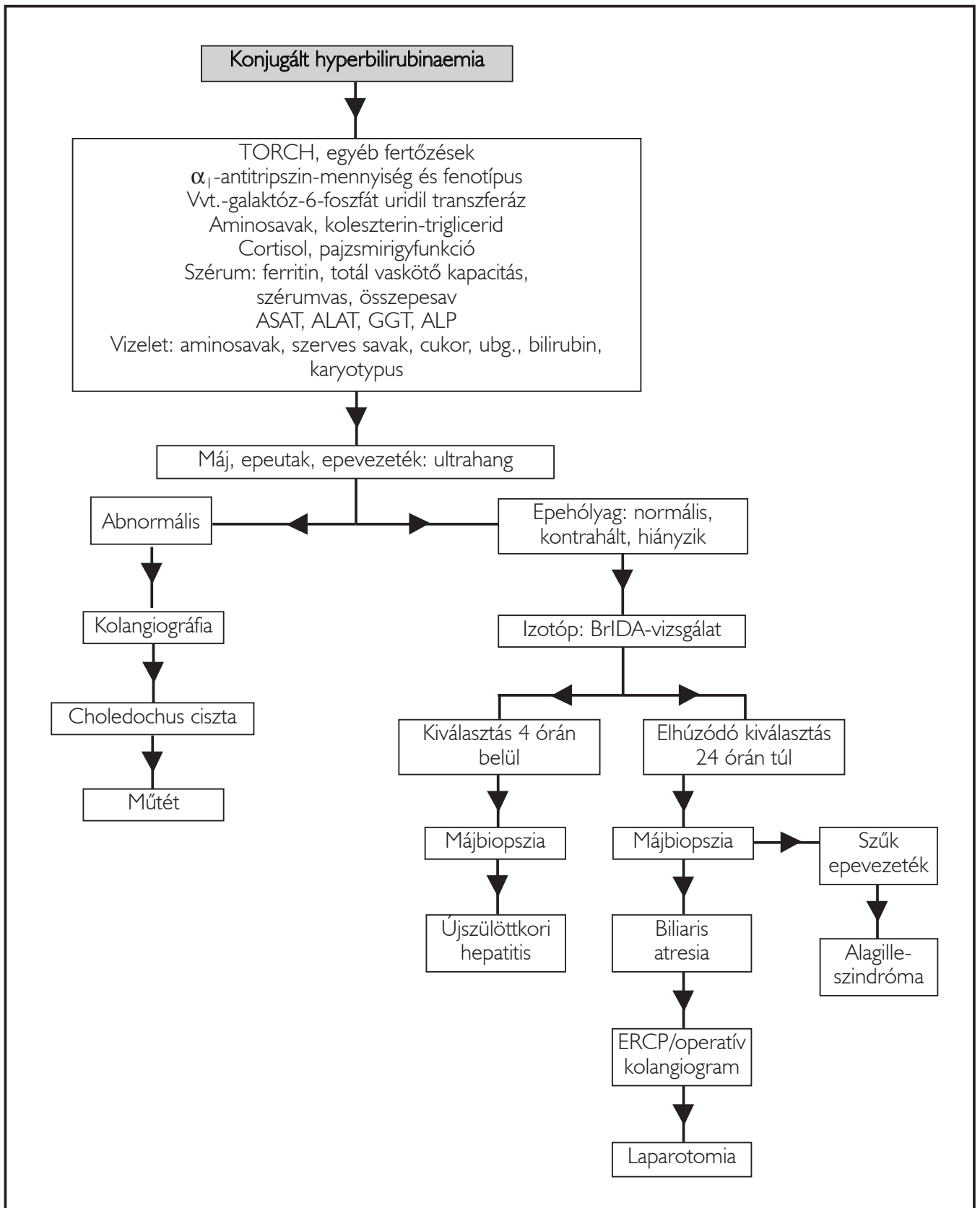
- infekció;
- vérvesztés;
- trombózis;
- aritmia;
- keringési elégtelenség (hipo- vagy hiperhidratáció);
- az intracranialis nyomás ingadozása;
- enterocolitis necrotisans;
- hyperkalaemia, hypocalcaemia, hypoglykaemia;
- acidózis.

2. Késői szövődmények

- Halláskárosodás;
- idegrendszeri károsodás;
- mentális retardáció;
- extrapiramidális mozgászavar;
- cirrhosis hepatis;
- microcephalia;
- epilepszia;
- vestibulocochlearis zavarok;
- besűrűsödött epe szindróma (alloimmunizációnál).



I. ábra Az újszülöttkori indirekt hyperbilirubinaemia kivizsgálási javaslata (G6-PD=glükóz-6 foszfát-dehidrogenáz; PK=piruvátkináz)



2. ábra Újszülöttkori konjugált hyperbilirubinaemia kivizsgálási javaslata
(BrIDA: Tc-trimetil-brom-iminodiacetsav
ERCp: endoszkópos retrográd kolangio-pancreatográfia)

Rövidítések

ASAT	=	aspartat transzamináz
ALAT	=	alanin transzamináz
GammaGT	=	gamma glutamil transzferáz
SGOT	=	szérumglutamát oxál acetát transzamináz
SGPT	=	szérumglutamát piruvát transzamináz
ALP	=	alkalikus foszfatáz
LDH	=	laktát-dehidrogenáz
PTI	=	protrombinidő
T ₃	=	trijód-tironin
T ₄	=	tiroxin
TSH	=	thyreoidea-stimuláló hormon
HbsAg	=	hepatitis B felszíni antigén
HCV	=	hepatitis C-vírus
HIV	=	human immunodeficiencia vírus
PKU	=	phenylketonuria
G6PD	=	glükóz-6 foszfát-dehidrogenáz
SeBi	=	szérumbilirubin
PK	=	piruvátkináz
FFP	=	friss, fagyasztott plazma