

Praktické řešení novorozenecké žloutenky

MUDr. Marcela Černá

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Článek se zabývá současným pohledem na problematiku novorozenecké žloutenky v praxi PLDD, možnostmi jejího sledování a posuzování a úskalími jejího hodnocení v každodenní praxi.

Klíčová slova: novorozenecká žloutenka, bilirubin, kojení.

Practical approach to neonatal jaundice

The article discusses the topic of neonatal jaundice, the possibilities for monitoring and evaluation as well as the relevant resulting problems in the setting of general paediatrics practise.

Key words: neonatal jaundice, bilirubin, breastfeeding.

Pediatr. praxi 2015; 16(6): 372–374

Úvod

Novorozenecká žloutenka zůstává pro pediatrii stálou výzvou, protože na jejím vzniku se podílí celá řada faktorů. Její vývoj se nedá vždy dobře predikovat a své limity mají jak monitorovací možnosti, tak laboratorní vyšetření. Z hladiny sérového bilirubinu rovněž nelze stanovit přesnou hranici, kdy je novorozenec již ohrožen (1). Na druhé straně je třeba vnímat hyperbilirubinémii jako ochranný antioxidantní proces (2, 3, 4), cílem proto není úplná eliminace bilirubinu z organismu, ale kontrola jeho hladiny (2).

Poměrně přísný přístup k problematice novorozenecké žloutenky vede k tomu, že ve světě téměř vymizely problémy s pozdními následky novorozenecké žloutenky a případnými úmrtími na ni. Případy bilirubinové encefalopatie a kernikteru však nevymizely zcela, a to dokonce ani v rozvinutých zemích, a proto stále trvá snaha najít a prosadit takové doporučené postupy, které by těmto případům zabránily.

Definice hyperbilirubinémie, fyziologická a patologická žloutenka

Hyperbilirubinémie je bez ohledu na věk definována jako hladina bilirubinu vyšší než 25 $\mu\text{mol/l}$. Klinicky se novorozenecká žloutenka projevuje ikterem – žlutým zabarvením sklér a kůže. Z praktického pohledu je žloutenka novorozenců patrná u hodnot nad 85 $\mu\text{mol/l}$. V prvních dnech života dochází u novorozence k rozpadu části erytrocytů. K rozvoji hyperbilirubinémie u novorozence vede snížená eliminační schopnost jater, zejména snížená činnost uridyldifosfoglukuronyltransferázy při zvýšené zátěži bilirubinu v časném postnatálním období. Novorozenec má rovněž vyšší procento bilirubinu, který z erytrocytů nepochází, zvýšenou aktivitu glukuronidázy ve střevě a vyšší

enterohepatální oběh bilirubinu. Všechny tyto faktory se podílejí na situaci, kdy hladina bilirubinu i u zdravého dítěte stoupá mezi 3.–5. dnem života k vyšším hladinám než kdykoliv později v dospělosti. Za běžných okolností pak postupně klesá a nevyžaduje další léčbu ani sledování. Mluvíme o tzv. **fyziologické žloutence**. Pokud se však žloutenka objeví před 24. hodinou života, hodnoty bilirubinu rychle stoupají (o více než 85 $\mu\text{mol/l/den}$) nebo je podíl přímého bilirubinu vyšší než 20 %, mluvíme o **žloutence patologické** (5). Toto dělení se sice v poslední době opouští, z hlediska každodenní praxe je však užitečné.

Prevence novorozenecké žloutenky

Molekulární mechanismus vzniku jádrového ikteru není ještě zcela prozkoumán, a to je pravděpodobným důvodem, proč počet případů zcela nevymizel ani v rozvinutých zemích (1, 6). Podílil se na něm i nedostatečné sledování novorozenecké žloutenky při časném propouštění novorozenců z porodnice (2). Proto AAP (Americká pediatriká akademie) v r. 2004 vydala doporučení pro primární i sekundární prevenci závažné hyperbilirubinémie (7), kterou pak aktualizovala v r. 2009 (8). Je třeba si uvědomit, že tato doporučení nemohla vzniknout na základě Evidence Based Medicine, ale na základě všeobecného konsenzu, v praxi je však tento přístup všeobecně akceptován (9). Primární prevence zahrnuje časté ačasné kojení v prvních dnech života (8–12× denně) a nepodávání vody ani roztoku glukózy v této době, protože ani voda ani glukóza nesnižují hladinu bilirubinu. K sekundární prevenci patří testování krevní skupiny matky, Rh faktor a provádění screeningu protilátek u těhotných. Dále je nutné v prvních dnech žloutenku monitorovat a každý zdravotník, který v té době o dítě

pečuje, by měl postupovat podle protokolu na sledování ikteru. Velmi důležité je při posuzování hyperbilirubinémie zvažovat gestační věk dítěte, věk dítěte v hodinách a nikoliv dnech a žloutenku nesledovat jen zrakem. Rodiče by měli být poučeni o sledování žloutenky u svého dítěte při propuštění z porodnice.

Posuzování žloutenky

Doporučuje se dodržovat banální zásady: prohlížet rozbaleného novorozence v dostatečném osvětlení a při posuzování vytlačit na hrudníku důlek do kůže (7). Ikterická předloktí znamenají nezbytnost odběru krve. Vzhledem ke kefalokaudálnímu postupu lze u dítěte s výrazně sytější odstínem na hlavě oproti nohám očekávat v dalších hodinách spíše nárůst bilirubinémie (7). Rovněž při ústupu žloutenky je známo, že nejprve opticky odeznívá zabarvení kůže a teprve později dochází k poklesu sérových hladin bilirubinu. Zbarvení očních sklér není při posuzování novorozenecké žloutenky rozhodující. Rovněž etnický původ není překážkou při posuzování žloutenky. Do úvahy je třeba vzít i případnou anémii u dítěte, kdy se obvyklý pomerančový odstín žloutenky u dítěte s normálním krevním obrazem mění na odstín barvy citronu u anemického dítěte. U dětí s vysokým podílem konjugovaného bilirubinu se odstín ikteru mění dohněda a vzniká tzv. bronzový ikterus, který však vyžaduje zcela odlišný přístup než nekonjugované hyperbilirubinémie.

K přesnějšímu posouzení novorozenecké žloutenky je možné využít i transkutánní ikterometrie a bilirubinometrie. Jde o výbornou, ale orientační metodu posuzování žloutenky, v praxi PLDD není nezbytná. Hodnoty naměřené ikterometrem a v laboratoři se mohou lišit nejen mezi jednotlivými dětmi, ale i u stejného

Tabulka 1. Vyšetření při nekonjugované hyperbilirubinémii

Krevní skupina, Rh faktor, přímý Coombsův test
 Přímý bilirubin
 Krevní obraz s diferenciálním počtem
 Retikulyocyty
 Anamnéza: věk dítěte v hodinách, kojení, etnikum, stupeň hydratace

Tabulka 2. Vyšetření při konjugované hyperbilirubinémii

Anamnéza: totální parenterální výživa, infekce
 Krevní obraz s diferenciálním počtem
 Coombsův přímý test
 aPTT, albumin
 Retikulyocyty
 Jaterní testy (ALT, AST, ALP)
 Hemokultura, moč na kultivaci
 TORCH a další virové infekce
 Alfa1antitrypsin
 Metabolické vady (galaktosémie, hypotyreóza, cystická fibróza)
 Sonografie jater

dítěte, přesto je vhodná validace konkrétního přístroje s laboratorními výsledky. Přístroje se také musí pravidelně kalibrovat. Přesnost bilirubinometru je $\pm 25 \mu\text{mol/l}$, rozsah 0–425 $\mu\text{mol/l}$. Je třeba si dále uvědomit, že transkutánní bilirubinometr měří koncentrace bilirubinu v podkožní tkáni a nikoliv v séru a tyto hodnoty nejsou stejné.

Při vysokých transkutánních hodnotách je nutné provádět odběry krve a stanovit hladinu bilirubinu laboratorně. Odběr se zpravidla provádí ze séra. K dispozici jsou i kapilární metody, nejsou však vždy spolehlivé. Dále je třeba vzít do úvahy i chybu laboratoře, která bývá cca 4%, výrobce testovacího setu však připouští chybu podstatně větší. Nesmíme neopomenout ani preanalytickou fázi, např. zkumavka by neměla být dlouho vystavena světlu (10). Pokud je vyšetřováno hemolytické sérum, může být hladina významně arteficiálně nižší a hrozí podcenění žloutenky. Limitem je i samotné posuzování míry rizika pro vznik jádrového ikteru, protože toxicita bilirubinu je dána jeho volnou složkou, tzv. free bilirubinem, nikoliv sérovou hladinou celkového bilirubinu navázaného na albumin. Měření volného bilirubinu je zatím v praxi nedostupné.

Management žloutenky

Žloutenku je nutné posuzovat už od prvních hodin od narození k zachycení jejího časného nástupu, musí se v dostatečné frekvenci monitorovat a u rychle rostoucí hyperbilirubinémie včas provést vyšetření hladin sérového bilirubinu. Jen tak nedojde k pozdnímu zahájení terapie. K hodnocení žloutenky se používají grafy dle Hodra nebo se užívá doporučení dle AAP z roku 2004 (7). Grafy dle Hodra se v průběhu mnoha dese-

tileť dobře osvědčily. Grafy jsou rozděleny do 5 pásem, kdy pro donošené novorozence platí, že by při hladinách bilirubinu zanesených dle časové osy měl být odběr krve v II. pásmu prováděn 1x denně, v III. pásmu 2x denně. Pokud hladina bilirubinu dosáhne do IV. pásma, je indikováno zahájení fototerapie, v pásmu V pak provedení výměnné transfuze. Pro nedonošené děti s gestačním věkem do 36 + 6 se tyto grafy požívají s tím rozdílem, že se hodnocení posouvá o jedno pásmo výše, tzn. že bilirubin dosahující do III. pásma již znamená indikaci k fototerapii. Četnost odběrů je však nutné přísně individualizovat. To platí zejména pro časné hyperbilirubinémie v prvních hodinách života a dále pro hyperbilirubinémie se známou příčinou jako je např. ABO izoimunita s výraznou hemolýzou. V praxi se osvědčuje založit každému dítěti s odběry bilirubinu vlastní graf jako součást zdravotnické dokumentace a dynamiku hyperbilirubinémie zaznamenávat číselně i graficky společně se záznamem rizikových faktorů.

Léčba novorozenecké žloutenky

Základní léčba se provádí pomocí fototerapie. K dalším možnostem patří podání imunoglobulinů, které u izoimunita vyvolává protilátky. Nesníží sice hladinu bilirubinu, ale omezí jeho toxicitu. Z tohoto důvodu je nutné je podat časně. Dříve se v léčbě používal fenobarbital, dnes už má své použití jen v jediné indikaci – Crigler Najjar typ II, kdy indukuje zralost glukuronyltransferázy. Metaloporfyriny fungují tak, že snižují produkci bilirubinu kompetitivní inhibicí hemoxxygenázy (2, 11, 12), ale v současné chvíli jsou zatím ve fázi klinického zkoušení. K výměnné transfuzi jako možnosti eliminace bilirubinu z těla se dnes naštestí musí sahát už jen ojed-

něle, nejčastějším důvodem jsou závažné formy hemolytických žloutenek.

Multifaktoriální příčiny vzniku novorozenecké žloutenky

U každé novorozenecké žloutenky je třeba vždy hledat příčinu nebo kombinaci příčin, které mohou mít vliv na její další průběh. U časného průběhu musíme rychle reagovat, aby hladiny nedosáhly výše, které může dítě ohrozit. U přetrvávající žloutenky se provádějí doplňující vyšetření (viz tabulky 1 a 2). Příčinou žloutenky může být i sepsa, a to je jeden z důvodů, proč mají být u dětí v průběhu fototerapie monitorovány vitální funkce a fototerapie není vhodné provádět v domácích podmínkách. Neměli bychom rovněž zapomínat na kultivační vyšetření moči k vyloučení infekce močových cest jako příčiny hyperbilirubinémie (13, 14). Výrazně se rovněž zvětšuje skupina tzv. late preterm novorozenců, tedy dětí narozených těsně na hranici zralosti, u kterých není prolongovaná žloutenka žádnou výjimkou. Obdobně žloutenka kojeného dítěte vede k prolongované žloutence s různě vysokými hladinami bilirubinu, které mohou dosáhnout až 300 $\mu\text{mol/l}$, na druhé straně nebyl dosud popsán žádný případ kernikteru u žloutenky kojeného dítěte. Tuto diagnózu však lze stanovit až po vyloučení ostatních příčin. Zásadní je u přetrvávající žloutenky provést vyšetření přímého bilirubinu, jehož vysoká hladina může upozornit na biliární atrezii, která vyžaduje k záchraně dítěte včasný chirurgický zásah. Při nejasné nebo přetrvávající žloutence je proto vhodné dítě odeslat na specializované pracoviště k podrobnému vyšetření, které může stanovit i méně časté příčiny hyperbilirubinémie (deficit alfa1antitrypsinu, galaktosémie atd.)

Závěr

Novorozenecká žloutenka představuje stále potenciální nebezpečí pro novorozence. Přesto jsme při jejím hodnocení zřejmě příliš přísní. Dosud však neznáme všechny mechanismy vedoucí k toxicitě bilirubinu a chybí nám i lepší klinicky použitelné markery predikce rizika neurotoxicity bilirubinu jako je např. hladina volného bilirubinu.

Literatura

1. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? *Neonatology* 2011; 100: 354–362.
2. Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: A perspective on causation. *Pediatr Neonatol*, 2010; 51: 143–148.

3. Gazdin S, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurological damage: J Matern Fetal and Neonatal Med, 2011; 24: 154–155.
4. Raimondi F, Maffucci R, Milite P, Ferrari T, Borrelli A, Sodano A, Capalo L. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011? J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24: 83–84.
5. Brumbaugh D, Mack C: Conjugated hyperbilirubinemia in children. Pediatrics in Reviews, 2012; 33: 291–302.
6. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks gestation. Seminars in fetal and neonatal medicine 2010; 15: 129–135.
7. AAP Clinical practice guideline, subcommittee on hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297–307.
8. Maisels MJ, Bhutani VK, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn 35 $\geq$ weeks gestation: An update with clarifications, Pediatrics, 2009; 124: 1183–1118.
9. Maisels MJ, Srochko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 week of gestation J Perinatol 2012; 32: 660–664.
10. Laboratorní příručka OKB ÚPMD, str. 21.
11. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effect of phototherapy for neonatal jaundice: what we know? what should we do? Eur J Pediatr 2011; 170: 1247–1255.
12. Dijk PH, Hulzebos CV. An evidence-based view on hyperbilirubinemia, Acta Paediatrica 2012; 101(suppl. 464): 3–10.
13. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns North Am J MedSci 2011; 3: 544–547.
14. Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR. A practical approach to neonatal jaundice, Am Fam Physician, 2008; 77: 1255–1262.

Článek doručen redakci: 29. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2015

MUDr. Marcela Černá

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
Podolské nábřeží 157, 147 10 Praha 4
marcela.cerna@upmd.eu
