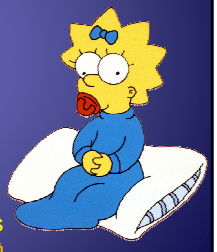
Hiperbilirubinemia - postępowanie 2017



Dr n. med. Monika Borkowska-Kłos
OIN GPSK Poznań

Bilirubina



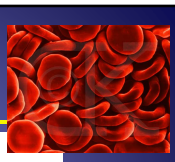
- (z łac. *bilis* – żółć, *ruber* – czerwony) – pomarańczowoczerwony barwnik żółciowy ssaków,
- produkt rozpadu hemu hemoglobiny i innych hemoprotein
- Wzrost stężenia bilirubiny we krwi i tkankach może powodować zażółcenie skóry i białkówki oczu, czyli żółtaczkę
- Barwnik ten wykryty został także u roślin z rodzaju strelicja.

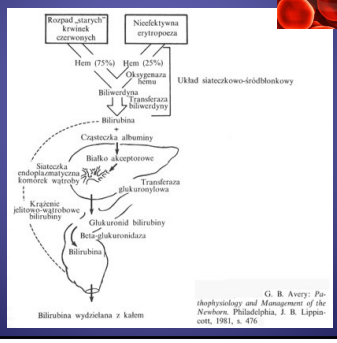
Bilirubina

Zwiększona produkcja u noworodków wynika z: wyższego Hkt i krótszego T1/2 Ec
Hemoglobina -> hem (+oksygenaza hemu) -> biliwerdyna (+reduktaza biliwerdyny) -> bilirubina

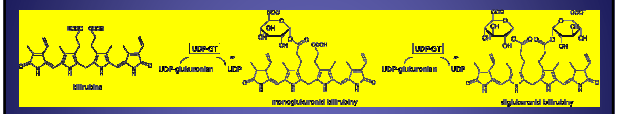
Hem	*oksygenaza hemu*	Biliwerdyna	*reduktaza biliwerdyny*	Bilirubina

Bilirubina



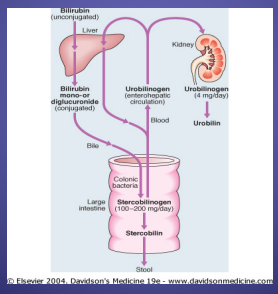


Bilirubina



Bilirubina wolna (pośrednia) krąży we krwi w wolnym związku z albuminami, co zapobiega przenikaniu przez barierę krew-mózg, ale nie jest rozpuszczalna w wodzie. To uniemożliwia jej wydalanie. Musi ulec glukuronizacji do formy wodorozpuszczalnej (związanej, bezpośredniej).

Wydalanie i krążenie zwrotne



Bilirubina – krążenie zwrotne

- Smółka zawiera 100-200mg związanej bilirubiny
- Wiązanie jest niestabilne! Rozpad bilirubiny do postaci niezwiązanej nie wymaga działania enzymów, ale nasila się w obecności β-glukuronidazy - enzymu jelitowego, który znajduje się w nie tylko w p. pokarmowym noworodków, ale także w pokarmie kobiecym. Powstaje niesprzężona bilirubina zwrotnie wchłaniana do p. pokarm.

Bilirubina – metabolizm u wcześniaków

- Aktywność UDPGT w 30 t.c. wynosi około 1% poziomu dorosłych
- Po porodzie stężenie i aktywność enzymu rosną, ale norma – 4-6 tyg.
- Ligandyny (wewnątrzkomórkowy transport bilirubiny) osiągają właściwe stężenie w 3-5 dobie życia

Bilirubina – wolna / związana

- Nadmiar bilirubiny związanej zawsze sygnalizuje żółtaczkę patologiczną
- Wzrost całkowitego stężenia bilirubiny podnosi stężenie bilirubiny związanej (do 20%), ale zazwyczaj nie przekracza 1mg%
- Stężenie bilirubiny związanej obniża się wolniej!
- Zaleca się oznaczanie obu frakcji z uwagi na różne etiologie i LECZENIE!

Noworodek z żółtaczką



Naturalny przebieg

- Początek po 1. dobie
- Szczyt pomiędzy 48 i 96 godziną życia
- U wcześniaków i noworodków rasy żółtej – szczyt żółtaczki przypada na 5-7 dobę
- Dzieci azjatyckie – szczyt to przeciętnie 16-18mg/dl, afrykańskie – 12mg/dl (ale często niedobór G6DP), europeidalne: „pomiędzy”

Żółtaczka fizjologiczna

- Wzrost wytwarzania bilirubiny: T1/2, nieefektywna erytropoeza, policytemia
- Nieefektywny transport (niedobór albumin)
- Powolny metabolizm wątrobowy (niska aktywność UDPT-G)
- Jelitowo-wątrobowe krążenie zwrotne: β-glukuronidaza, niedobór mikroflory, wolna perystaltyka

Czynniki ryzyka żółtaczki - rodzinne

- Żółtaczka u starszego dziecka zwiększa ryzyko żółtaczki 12-krotnie!
- Maksymalny poziom bilirubiny zazwyczaj jest u rodzeństwa podobny



Żółtaczka zw. z pokarmem naturalnym

WCZESNA	PÓŹNA
Breast-feeding jaundice	*Breast milk jaundice*
• 1. tydzień	• Pod koniec 1 t.
• Maximum śr. 12mg/dl	• Do 30mg/dl
• Szczyt – 3-6 doba	• Do 12 tygodni
	• Na 70% u 2. dziecka

Żółtaczka patologiczna -

Jest to objaw, nie choroba! Cechy:

- Początek – 1 doba
- Stężenie bilirubiny > N żółtaczki fizjologicznej
- Stężenie bilirubiny bezpośredniej > 10% bilirubiny pośredniej
- Tempo narastania >0,5mg/dl/h lub 5 mg/dl/d
- Towarzyszą jej inne objawy

Czynniki ryzyka żółtaczki



wcześniactwo

Karmienie piersią



Wystąpienie żółtaczki w 1. dobie

Rasa żółta



Krwiak podokostnowy

Niezgodność grup krwi

Zasinienia

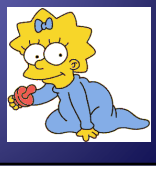
Fototerapia u rodzeństwa

Hiperbilirubinemia

Bilirubina pośrednia (wolna)		Bezpośrednia (związana)
Coombs +: - Niezgodności Rh, ABO, inne	**Coombs -:** - policytemia - „wynaczynienia" - „enzymatyczne Ec" - defekty ściany kom. - ch. metaboliczne, leki, zakażenie - FIZJOLOGICZNA	Choroby komórki wątrobowej lub dróg żółciowych (wewn. – z. Alagille'a lub zewn. – guz, krwiak, wada, kamica…) (TPN, zakażenia, leki, asphyxia, trisomia 13 i 18, mukowiscydoza)

Czynniki ryzyka żółtaczki- hemoliza

- Głównie niezgodność ABO
- Mimo to żółtaczka wymagająca leczenia tylko u 10-20%
- Ale UWAGA – bili może narastać bardzo szybko
- Oczywiście ryzyko rośnie w przypadku dodatniego testu Coombsa



Czynniki ryzyka żółtaczki- inne

- Niedobór G6PD – fawizm – 0,1% populacji
- Sferocytoza – 1:5000, najczęstsza wrodzona niedokrwistość hemolityczna w Europie Pn.
- Z. Gilberta – 5-7% populacji, gł. ♂, niedobór UDP-glukuronylotransferazy (UGT) w hepatocytach
- Z. Crigler-Najjar - <1/mln, całkowity brak aktywności UGT, co objawia się znacznie podwyższonym stężeniem bilirubiny niesprzężonej

Kernicterus



Kernikterus

Encefalopatia bilirubinowa – fazy:

1. wczesna – zaburzenia łaknienia, nieprawidłowa fonacja, obniżenie napięcia mięśniowego
2. pośrednia – stupor, drażliwość, wzmożone napięcie mięśniowe
3. zaawansowana – piskliwy płacz, niechęć do jedzenia, opisthotonus, bezdechy, drgawki, śpiączka, zgon

Kernikterus

Encefalopatia bilirubinowa:

- Fiksowanie wzroku
- Trudności w karmieniu
- Dystonia i zaburzenia koordynacji
- Pozapiramidowa postać MPD
- Sensoryczna utrata słuchu (wysokie częstotliwości)
- Uszkodzenie n. okoruchowych – niemożliwość patrzenia ku górze

Kernikterus

- Poziom bilirubiny > 30mg%
- w USA 120 przypadków/25 lat
- Głównie noworodki donoszone, karmione piersią
- Najniższy poziom z badań 1990-2001 – 20,7mg%, ale średni – 38,0!
- Zazwyczaj: brak zaleceń po wypisie oraz wypis <48 godziną życia

Kernikterus - albuminy

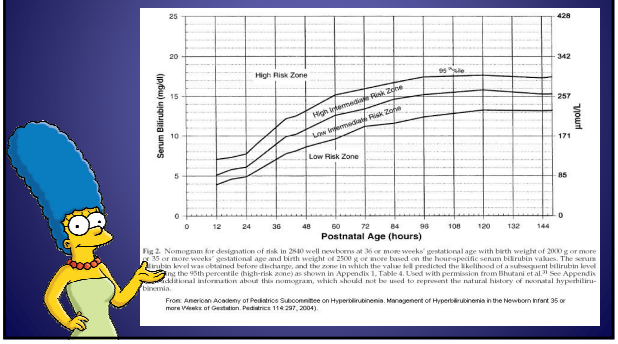
- Przyczyną kernikterus może być nadmiar bilirubiny lub niedobór albumin!
- Rekomenduje się stosunek molarny bilirubiny/albumin >0,5
- Toksyczność podobna przy:

bili 30mg/dl / 4g/dl alb	bili 15mg/dl / 2g/dl alb

Czynniki ryzyka ciężkiej żółtaczki

- Objawy od 1. doby
- Przyczyna: konflikt gr. krwi, inna hemoliza (niedobór G6PD)
- „late premie”
- Żółtaczka u rodzeństwa
- Rozległe zasinienia
- Wyłączne karmienie piersią + utrata masy >10%

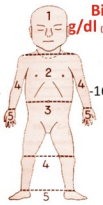
Żółtaczka - stopień ryzyka



Schemat Kramera

Clinical assessment of jaundice
(Kramer's staging)

Area of body	Bilirubin levels mg/dl (*17=umol)
Face	Zone-1: 4-6
Upper trunk	Zone-2: 6-8
Lower trunk & thighs	-16
Arms and lower legs	Zone-3: 8-12
Palms & soles	Zone-4 :12-14
	Zone-5 :>15



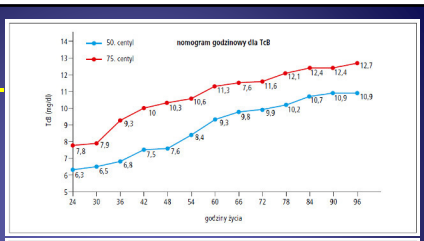
Przezskórny bilirubinometr

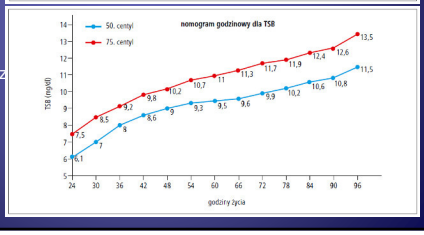




TcB/TSB

- Przykładowe nomogramy dla pomiaru przezskórnego i w surowicy
- Przy TcB> 75 pc należy oznaczyć TSB
- Małe ryzyko – TSB <50pc/48 godz i < 75pc w okresie 48-96godziny





Leczenie

- Leczenie przyczynowe
- Wyrównanie bilansu płynów – dokarmianie przy utracie masy >5%/24 godz lub braku PM
- Fototerapia
- Hamowanie wytwarzania bilirubiny
- Transfuzja wymienna

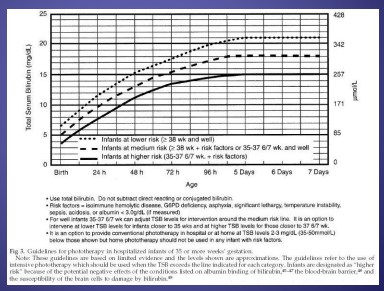
Zalecenia

W marcu 2015 roku Polskie Towarzystwo Neonatologiczne opublikowało zalecenia dotyczące monitorowania i leczenia hiperbilirubinemii u noworodków urodzonych po ukończeniu 35. tygodnia ciąży, porządkujące postępowanie zarówno w szpitalu, jak i po wypisie do domu.

(nomogramy De Luca, Lacjum, Włochy, 2014)

Wskazania do fototerapii < i >35tc





Fototerapia

Światło białe – dł. fali 400-500 nm, niebieskie 425-475 nm









Fototerapia

- Dopuszczalne przerwy do 30min (mniejsze ryzyko zakończenia karmienia piersią <1m-ca)
- Fototerapię można zakończyć, gdy TSB jest mniejsze od stężenia stanowiącego wskazanie do jej rozpoczęcia w dwóch kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 6–12 godzin.
- Kolejna kontrola – 12-24 godziny po zakończeniu fototerapii

Powikłania fototerapii

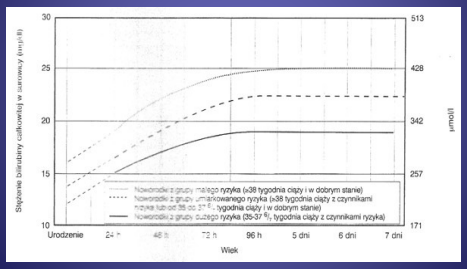
- Odwodnienie (zwiększona utrata płynów, luźne stolce)
- Rozdrażnienie lub senność
- Wysypka
- Przegrzanie
- Podrażnienie siatkówki
- Zaburzenia karmienia naturalnego

Immunoglobuliny

Immunoglobuliny zapobiegają wystąpieniu hemolizy. Zawierają IgG pochodzące z osocza ponad 1000 dawców krwi. W przypadku noworodków z żółtaczką wywołaną hemolizą z przyczyn immunologicznych, IVIG w dawce 500mg - 1g/kg mc. podane we wlewie trwającym 2–4 godziny zmniejszają konieczność wykonywania TW.

Jeżeli u noworodka z chorobą hemolityczną Rh lub AB0 TSB zwiększa o >0,5 mg/dl/h, IVIG należy podać w pierwszych godzinach życia dziecka.

Transfuzja wymienna



Fenobarbital? przerwa w karmieniu?

- Fenobarbital stymuluje aktywność UDPG-T – ew. w chorobie Gilberta, ale efekt widoczny po 5-7 dniach
- Przerwa w karmieniu na 24 godz. daje szansę na obniżenie stężenia bilirubiny o nie więcej niż 2mg/dl



Perspektywy

Stanate (*stannsoporfin*, InfaCare) – inhibitor oksygenazy hemu; preparat podawany domięśniowo w celu zapobiegania ciężkim żółtaczkom wymagającym transfuzji wymiennej (Children's Hospital Columbus, Ohio)



Przed wypisem

Ustalenie gł. czynników ryzyka:

1. Wcześniactwo
2. Ubytek m.c.
3. Konflikt Rh lub ABO
4. Żółtaczka u rodzeństwa
5. Wynaczynienia
6. Etniczność
7. Pomiar TcB > 75pc lub TSB >50pc



Po wypisie…

- położne środowiskowe -> lekarz rodzinny/pediatra
- fototerapia łóżeczkowej w domu – „bili blanket"
- Wiarygodność oznaczenia!
- Ponowna hospitalizacja = diagnostyka przyczyny wystąpienia hiperbilirubinemii (gł. odwodnienie, zakażenie)

Bibliografia



- •Tate, M, Neonatal Hyperbilirubinemia, Revised, June 2001 in MICC Curriculum.
- •Maisels MJ and E Kring, Transcutaneousbilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of >/= 35 weeks' gestation. Pediatrics. 2006, 117(4):1169-73.
- •Wennberg et. al., Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. Pediatrics. 2006, 117(2):474-485.
- •Watchko JF, Vigintophobia revisited. *Pediatrics*, 2005, 115(6):1747-53.
- •Gourley GR et. al., A controlled, randomized, double blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics*. 2005, 116(2):385-91.
- •Merhar SL and DL Gilbert, Clinical Findings and Cerebrospinal fluid neurotransmitters in 2 children with severe chronic bilirubin encephalopathy, including a former preterm infant without marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics, 2005, 116(5):1226-30.*
- •M Herschel et. al., Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobulin test-negative neonates. *Pediatrics*. 2002, 110(1):127-30.
- •LD Eggert et. al., The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*. 2006, 117(5):e855-62.
- •A Kappas, A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics*. 2004, 113(1)119-23.
- •D Alexander, Commentary on "A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics*. 113(1):135.
- •J Grupp-Phelan et. Al., Early newborn hospital discharge and readmission for mild and severe jaundice. *Arch Pediatr AdolescMed*. 1999;153:1283-1288.
- •P Goevaert et. al. Changes in globus palliduswith pre(term) kernicterus. *Pediatrics. 2003*, 112 (6): 1256-1263.
- •S Ip et. al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004, 114(1):e130-153.
- T WR Hansen, Neonatal Jaundice. eMedicine.com/ped/topic1061.htm, updated June 8, 2006.