

NOVOROZENECKÁ HYPERBILIRUBINÉMIE - 2022

Autor: Staníková A., Malý J.

Odborná recenze: výbor ČNeoS

Body doporučeného postupu:

- A. Úvod
- B. Stručný přehled metabolismu bilirubinu
- C. Fyziologická nekonjugovaná hyperbilirubinémie
- D. Patologická nekonjugovaná hyperbilirubinémie, důsledky
- E. Konjugovaná hyperbilirubinémie
- F. Diagnostika hyperbilirubinémie
- G. Terapie nekonjugované hyperbilirubinémie
- H. Použité zkratky
- I. Tabulky
- J. Literatura

A. Úvod

Hyperbilirubinémie patří k nejčastěji řešeným diagnózám na neonatologických odděleních. Ve většině případů se jedná o přechodnou mírnou elevaci hladiny nekonjugovaného bilirubinu s nekomplikovaným průběhem. Tato „fyziologická“ hyperbilirubinémie je pozorována u více než poloviny donošených a u téměř 80 % nedonošených novorozenců. Příčinou je především nezralost mechanismů exkrece bilirubinu v období jeho nejvyšší produkce a hyperbilirubinémie je nejčastější příčinou rehospitalizace v prvním týdnu života. Pokud produkce bilirubinu z různých příčin výrazně přesáhne eliminační schopnosti organismu, mluvíme o tzv. patologické hyperbilirubinémii. Vysoké hladiny bilirubinu mohou být příčinou přechodného, ale i trvalého poškození centrálního nervového systému (akutní encefalopatie, kernikterus). Elevace konjugovaného bilirubinu naopak může být příznakem závažného jaterního nebo systémového onemocnění, jehož včasná diagnostika a terapie zásadně ovlivňují prognózu novorozence. Cílem doporučeného postupu je stručné shrnutí problematiky s důrazem na řešení nekonjugované hyperbilirubinémie v novorozeneckém období.

B. Stručný přehled metabolismu bilirubinu

Bilirubin je produktem katabolismu hemu v retikulo-endoteliálním systému. Většina hemu pochází z degradace hemoglobinu při rozpadu erytrocytů. Hem se za pomoci hemoxygenázy mění na biliverdin, netoxický ve vodě rozpustný modro-zelený pigment. U savců se působením biliverdin reduktázy mění na ve vodě nerozpustný a jediný toxický izomer bilirubinu – bilirubin IX α . Ten je naopak rozpustný v tucích, což mu umožňuje prostupovat buněčnými membránami a biologickými bariérami jako je placenta a hematoencefalická bariéra. V krvi je bilirubin po vazbě na albumin transportován do jater, kde jeho konjugací s kyselinou glukuronovou enzymem UDPGT (uridin difosfoglukuronyltransferáza) vznikají opět ve vodě rozpustné formy bilirubinu (mono a diglukuronid). Ty se aktivním transportem dostávají do žluče a následně do střeva. Konjugované formy bilirubinu jsou relativně nestabilní, pouze část z nich se v nezměněné formě vylučuje z těla stolicí. Na rozdíl od dospělých jedinců, u kterých se bilirubin působením mikroflóry v tlustém střevě mění na urobilinogen, je u novorozenců valná část bilirubinu hydrolyzována v tenkém střevě zpátky na nekonjugovaný bilirubin, čemuž napomáhá několikanásobně zvýšená aktivita β -glukuronidázy v tenkém střevě. Po dekonjugaci může bilirubin opět vstoupit do enterohepatální cirkulace a za určitých podmínek, při překročení kapacity zapojených enzymů, dosáhnout patologických hodnot v krvi novorozence.

C. Fyziologická nekonjugovaná hyperbilirubinémie

V časném novorozeneckém období dochází fyziologicky ke zvýšené degradaci erytrocytů, která spolu s nezralostí enzymatických procesů zapojených do metabolismu hemu vede k elevaci bilirubinu v krvi novorozence. Již první den života je produkce bilirubinu 2–3násobně vyšší než v dospělosti, a naopak vazebná kapacita albuminu v séru, vylučování bilirubinu hepatocyty i aktivita enzymů zapojených do jeho metabolismu jsou sniženy. Maximálních hodnot dosahuje bilirubin u donošených novorozenců 3. - 4. den po porodu a v průběhu prvních dvou týdnů postupně klesá. Téměř u třetiny donošených plně kojených novorozenců může ikterus přetrvávat i několik týdnů (tzv. ikterus kojeného dítěte vyvolaný působením steroidních hormonů v mateřském mléce). U nedonošených novorozenců je nástup lehce opožděn, peak dosahuje 5. - 7. den a pokles je prolongován i na několik týdnů.

D. Patologická nekonjugovaná hyperbilirubinémie

Známky patologické nekonjugované hyperbilirubinémie:

- a) nástup ikteru v prvních 24 hodinách
- b) bilirubin v pupečnickové krvi $>65 \mu\text{mol/l}$
- c) vzestup bilirubinu o $7-9 \mu\text{mol/l/hod.}$ ev. $85 \mu\text{mol/l/den}$

Příčiny protrahované nebo patologické hyperbilirubinémie:

- a) hemolytická nemoc novorozence (AB0, Rh, minoritní antigeny – zejména c, E, Kell, Duffy...)
- b) sepse
- c) prematurita
- d) extravazace hemoglobinu (hematomy, porodní trauma)
- e) polycytémie
- f) perinatální hypoxie
- g) vrozená hemolytická anémie (sférocytóza, deficit glukózo-6P-dehydrogenázy a další...)

Důsledky patologické nekonjugované hyperbilirubinémie

Bilirubin je důležitým antioxidantem, který vazbou na lipidy buněčných membrán brání jejich poškození peroxidací, nicméně pokud není vázaný na albumin, snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou a je pro mozek toxický. V případě nižší hodnoty albuminu (nedonošený novorozenec), nebo jeho snížené vazebné kapacity (infekce, hypoxie, nezralost) se riziko poškození centrálního nervového systému (CNS) zvyšuje. Při sepsi nebo hypoxii navíc dochází ke zvýšené tvorbě volných mastných kyselin, které kompetitivně bojují s bilirubinem o vazebné místo na albuminu. Permeabilitu hematoencefalické bariéry zvyšuje hypoxie, hypertonicita séra nebo meningitida.

Neurotoxicita bilirubinu na bazální ganglia a jádra mozku se manifestuje abnormálními neurologickými příznaky, rozvojem akutní bilirubinové encefalopatie. Iniciálně je přítomna letargie, hypotonie, slabé pití (mírná forma). Ta přechází ve vysoce laděný křik, dráždivost a hypertonus (střední forma) a v nejzávažnější formě pak dominuje horečka a

porucha vědomí (stupor a opistotonus). U nedonošených novorozenců se setkáváme s mitigovanými klinickými projevy.

Pokud hyperbilirubinémie přetrvává, může akutní encefalopatie progredovat do chronického trvalého postižení CNS v důsledku nekrózy neuronů – mluvíme o „kernikteru“ neboli jádrovém ikteru. Ten je charakterizován patologickým nálezem v oblasti CNS – především nekrózou neuronů bazálních ganglií, hipokampu, jader mozkových nervů a mozečku. Chronická forma bilirubinové encefalopatie – „kernikterus“ je provázen dystonicko-dyskinetickou formou DMO (choreoatetóza), poruchami sluchu (senzineurální porucha sluchu, auditorní neuropatie) a dysplazií skloviny. Ačkoliv děti mají časté motorické poruchy, intelekt a kognitivní funkce mohou zůstat zachovány.

E. Konjugovaná hyperbilirubinémie

Konjugovaná hyperbilirubinémie je vždy patologická a provází především onemocnění jater a žlučových cest. Obvykle je definována jako vzestup podílu konjugované složky hyperbilirubinémie nad 20 % z celkové hladiny bilirubinu. Klinicky je patrný nazelenalý (verdínový) ikterus, v případě aplikace fototerapie potom typické bronzové zbarvení kůže novorozence. Dalšími průvodními projevy onemocnění jsou hypocholesterolická nebo acholická stolice, tmavá moč, pruritus, hepatomegalie, ev. hepatosplenomegalie a neprosívání. Tato problematika již překračuje záměr tohoto textu, proto zájemce o téma konjugované hyperbilirubinémie odkazujeme na učebnice pediatrie nebo dětské hepatologie. Vzhledem k široké diferenciální diagnostice (viz Tabulka Etiologie neonatální konjugované hyperbilirubinémie) by měl být každý novorozenec/kojenec s konjugovanou hyperbilirubinémií hospitalizován na specializovaném pracovišti.

F. Diagnostika hyperbilirubinémie

U donošených zdravých novorozenců si v každodenní praxi zpravidla vystačíme vizuální identifikací ikteru a následným transkutánním měřením hladiny bilirubinu využitím kolorimetrických nebo fotometrických metod. Přesnost měření je relativně dobrá u hodnot do 250 $\mu\text{mol/l}$ (s odchylkou cca 35-50 $\mu\text{mol/l}$), u vyšších hodnot nebo u nedonošených novorozenců by měla být hodnota ověřena vyšetřením sérového bilirubinu. Vizuální hodnocení ikteru je značně subjektivní, nicméně je vhodné zdůraznit, že transkutánní bilirubinometrie není indikována u dítěte bez klinicky patrného ikteru.

Základním laboratorním vyšetřením je hladina celkového bilirubinu v séru nebo krvi. Zatímco u dospělých jedinců mluvíme o hyperbilirubinémii již u hodnot 25–34 $\mu\text{mol/l}$, u novorozence je tato hodnota zcela fyziologická. Je důležité si uvědomit, že sledujeme především dynamiku růstu ev. poklesu hodnot bilirubinu.

U novorozenců matek s riziky (event. prenatalně prokázanou hemolytickou nemocí) vyšetřujeme bilirubin z pupečnickové krve, krevní skupinu, Coombsův test a další testy k průkazu specifických protilátek a imunofenotypizaci konkrétního případu dle doporučení imunohematologa.

V případě vyšší hladiny pupečnickového bilirubinu ($> 65 \mu\text{mol/L}$) event. při rozvoji klinicky významné hyperbilirubinémie doplňujeme vyšetření vnitřního prostředí včetně krevních plynů, glykémie a albuminu, zánětlivých ukazatelů a krevního obrazu včetně retikulocytů. Naopak význam vyšetření jaterních testů (ALT, AST) je v případě běžné hyperbilirubinémie minimální. Mnohem větší význam má vyšetření konjugovaného bilirubinu a vyloučení konjugované hyperbilirubinémie, zvláště při prolongovaném ikteru nebo symptomech asociovaných s cholestázou. Diferenciální diagnostika konjugované hyperbilirubinémie by měla probíhat již na specializovaném pracovišti.

G. Terapie nekonjugované hyperbilirubinémie

Fototerapie

Základní terapií nekonjugované hyperbilirubinémie je aplikace fototerapie (FT). Její účinek je založen na schopnosti bilirubinu absorbovat světlo především o vlnové délce 425 – 475nm (modré spektrum, maximum 460), čím dochází k jeho fotodegradaci. Indikace fototerapie se řídí tzv. nomogramy, v současnosti nejčastěji využívané grafy (AAP Phototherapy Guidelines 2004 jsou dostupné na webových stránkách České neonatologické společnosti (<https://www.neonatologie.cz/praktick%C3%A9-n%C3%A1stroje>)). Hodnota bilirubinu je vztažena ke gestačnímu i postnatálnímu věku novorozence a jeho celkové kondici. Pro zájemce je volně dostupné i zcela recentní doporučení Americké pediatrické asociace z letošního září (8). Při indikování FT se doporučuje neodečítat přímou složku, pokud nepřesáhne 50 % celkového bilirubinu. Při nekomplikovaném průběhu hyperbilirubinémie lze fototerapii zpravidla přerušit např. po dobu kojení. Po ukončení FT je důležité následné sledování kvůli riziku rebound fenoménu.

V průběhu fototerapie je nutné monitorovat základní životní funkce dítěte a zabránit poškození sítnice ochranou očí. Kvůli riziku přehřátí a dehydratace je vhodné děti dostatečně hydratovat (cca 25% nárůst příjmu tekutin), podpořit kojení, adekvátní odchod moči a stolice. Zavedení nových fotolamp s využitím LED technologie naštěstí tato rizika (přehřátí, dehydratace) výrazně eliminovalo. Absolutní kontraindikací fototerapie je erytropoetická porfýrie, raritní onemocnění charakterizované hemolýzou, splenomegalií a růžovou až červenou močí. Aplikace FT u takhle postižených novorozenců vede k těžkému bulóznímu poškození kůže a progresi hemolýzy.

Imunoglobuliny

U nekonjugované hyperbilirubinémie v důsledku hemolýzy při Rh nebo ABO izoimunizaci, s rychlým vzestupem hladiny bilirubinu ($>8,5$ $\mu\text{mol/l}$ za hodinu) a nedostatečnou terapeutickou odpovědí na zahájenou fototerapii podáváme i.v. imunoglobuliny v dávce 0,5 g/kg během 4 h (lze opakovat). Navázáním cirkulujících protilátek lze výrazně snížit progresi hemolýzy.

Albumin

V případě prokázané hypoalbuminémie je vhodné albumin substituovat, obvykle ve formě 5 % nebo 20 % roztoku, rutinní podávání se nedoporučuje. Poměr bilirubin: albumin slouží jako kritérium k posouzení bezpečnosti a rizika zastoupení volného bilirubinu (který jediný přestupuje přes hematoencefalickou bariéru).

Gestační věk a rizika	Poměr bilirubin/albumin ($\mu\text{mol/l}$ a g/l) kdy je vhodné zvážit výměnnou transfuzi
≥ 38 .t.g., bez rizik	13.6
≥ 38 .t.g. a hemolýza 35.g.t.+0–37.t.g.+6 bez rizik	12.2
35.t.g.+0–37.t.g.+6 a rizika	11.6

Výměnná transfúze

Výměnná transfúze je velice efektivní metodou eliminace volného bilirubinu, protilátek, senzibilizovaných erytrocytů i řešením anémie u novorozence. V léčbě hemolytické nemoci byla poprvé využita již v roce 1925. Principem je výměna dvojnásobného objemu krve novorozence (cca 160 ml/kg) v průběhu 2–3 h v menších objemech (max. 10 % objemu krve dítěte), čím dochází k poklesu hladiny bilirubinu asi o 50 % a v průběhu procedury se vymění

cca 85 % erytrocytů. Výměnná transfúze je invazivní výkon s možnými závažnými komplikacemi, proto k ní zpravidla přistupujeme až po vyčerpání ostatních léčebných možností a vždy po transferu nemocného dítěte do perinatologického centra, případně spádové pediatrické kliniky.

Fenobarbital

V minulosti se fenobarbital využíval v léčbě hyperbilirubinémie, studie však u něj neprokázaly lepší výsledky než u fototerapie samotné, navíc má sedativní účinky. Vzhledem k jeho schopnosti indukovat nebo zvyšovat aktivitu UDPGT se využívá v léčbě Crigler-Najjarova syndromu II. typu. Zde je jeho efekt nejvyšší, pokud se s podáváním začne již u těhotných žen cca 2 týdny před porodem, účinek u novorozenců po narození je mnohem menší.

H. Použité zkratky

AAP – American Academy of Pediatrics, **AB0** – antigeny krevních skupin, **ALT** – alaninaminotransferáza, **AST** – aspartátaminotransferáza, **CMV** – cytomegalovirus, **CNS** – centrální nervový systém, **DM** – diabetes mellitus, **DMO** – dětská mozková obrna, **DPM** – dědičné poruchy metabolismu, **Ery** – erytrocyt, **FT** – fototerapie, **GALD-NH** – gestační alloimunitní onemocnění jater (neonatální hemochromatóza), **G6PD** – glukózo-6fosfát-dehydrogenáza, **HAV/HBV/HCV** – virus hepatitidy A/B/C, **HIV** – virus lidské získané imunodeficiency, **HSV** – herpes simplex virus, **IUGR** – intrauterinní růstová restrikce, **IVH** – intrakraniální krvácení, **LED** – elektroluminiscenční dioda, **PFIC** – progresivní familiární intrahepatální cholestáza, **Rh** - Rhesus faktor, antigen krevních skupin, **TcB** – transkutánní hodnota bilirubinu, **TORCHL** – původci specifických vrozených infekcí, **UDPGT** - uridin difosfoglukuronyltransferáza, **VT** - výměnná transfúze

I. Tabulky

Etiologie neonatální nekonjugované hyperbilirubinémie	
Bez hemolýzy	S hemolýzou
polycytemie	AB0
novorozenec matky s DM	Rh inkompatibilita
extravazace (hematomy, kefalhematom, IVH)	inkompatibilita jiných krevních antigenů
prematurita	infekce
nižší kalorický příjem, dehydratace	enzymopatie erytrocytu (např. deficit G6PD)
obstrukce trávicího traktu, dysmikrobie	membránové defekty (např. sférocytóza)
deficit UDPGT (Crigler-Najjar, Gilbert sy)	hemoglobinopatie (talasemie)

Etiologie neonatální konjugované hyperbilirubinémie
Infekční hepatitidy (HSV, CMV, HAV, HBV, HCV, enteroviry, rubeola, HIV..., listerióza, toxoplazmóza, syfilis)
Intrahepatální cholestáza (PFIC, Allagileův sy, Bylerova nemoc, GALD)
Extrahepatální cholestáza (atrézie žlučových cest, cysta ductus choledochus a další anomálie extrahepatálních žlučovodů, cholelithiáza)
DPM (tyrosinémie, galaktosémie, Zellwegerův syndrom...)
Endokrinopatie (hypotyreóza, hypopituitarismus)
Genetické poruchy (trisomie 21, 18..., cystická fibróza, deficit alfa-1 antitrypsinu)
Dlouhodobá parenterální výživa, syndrom krátkého střeva
Hypoxie, šok
Sepse, infekce močových cest
Idiopatická neonatální hepatitida (dg. per exclusionem)

J. Literatura:

1. Buitter HD, Dijkstra SS, Oude Elferink RF, Bijster P, Woltil HA, Verkade HJ. Neonatal jaundice and stool production in breast- or formula-fed term infants. *Eur J Pediatr.* 2008 May;167(5):501-7.
2. Du L, Ma X, Shen X, Bao Y, Chen L, Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production. *Semin Perinatol.* 2021 Feb;45(1):151351.
3. Jegathesan T, Ray JG, Bhutani VK, Keown-Stoneman CDG, Campbell DM, Shah V, Berger H, Hayeems RZ, Sgro M; NeoHBC. Hour-Specific Total Serum Bilirubin Percentiles for Infants Born at 29-35 Weeks' Gestation. *Neonatology.* 2021;118(6):710-719.
4. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, Vreman HJ, Stevenson DK, Wong RJ, Bhutani VK. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol.* 2020 Feb;40(2):180-193.
5. Rennie JM. *Textbook of Neonatology.* 5th edition. Elsevier 2012.
6. Martin JR, Fanaroff AA, Walsch MC. *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of fetus and infant.* 9th edition. Elsevier 2011.
7. Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm N American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297-316.eonates. *Clin Perinatol.* 2016 Jun;43(2):215-32.
8. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2022 Aug 5:e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859. Epub ahead of print. PMID: 35927462.