

RIJETKI UZROCI NEKONJUGIRANE HIPERBILIRUBINEMIJE U NOVOROĐENČADI - PRIKAZ SLUČAJA

MARIJANA DRAŽIĆ, MIRNA GUGIĆ*

Postoje mnogi uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije u novorođenčadi. U njih se ubrajaju: fiziološke novorođenačke žutice, hemolitičke bolesti novorođenčeta, nasljedni nedostaci eritrocitnih enzima, nasljedni poremećaji eritrocitnog citoskeleta, nasljedne hemoglobinopatije, talasemije, hemoliza u velikim hematomima i izljevimima, povećana resorpcija bilirubina iz crijeva, produljena žutica novorođenčeta na prehrani majčinim mlijekom, konatalna hipotireoza s produljenom žuticom zbog zakašnjelog sazrijevanja glukuronil-transferaze, prolazna familijarna hiperbilirubinemija novorođenčeta (Lucey-Driscoll) te nasljedni manjak enzima glukuronil-transferaze (Crigler-Najjarov sindrom). Tip I Crigler-Najjarova sindroma vrlo je rijetka bolest, koja se nasljeđuje autosomno recesivno, a zbog potpunog nedostatka enzimske aktivnosti oboljelih osoba ne može se adekvatno konjugirati bilirubin. U prvim tjednima života uočava se tvrdokorna nekonjugirana žutica, koja se smanjuje isključivo fototerapijom, a koncentracije bilirubina kreću se između 400 i 600 $\mu\text{mol/L}$. Dijagnoza se temelji na mjerenju enzimske aktivnosti u bioptatu jetre ili na analizi gena. Liječenje se temelji na svakodnevnoj fototerapiji, a potom i transplantaciji jetre.

K.Č. novorođenče u dobi od 21 dan izrazito ikterične kože i vidljivih sluznica primljeno je Kliniku za dječje bolesti KBC Split. Vrijednosti ukupnog bilirubina kreću se od 200 do 400 $\mu\text{mol/l}$. Liječi se intermitentnom fototerapijom. Daljnjom obradom učini se analiza gena u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku u Parizu te se potvrdi Crigler-Najjarov sindrom tip I. K.Č. se liječi svakodnevno fototerapijom u kućnim uvjetima. Majka je educirana za provedbu iste, djetetu se redovito kontroliraju vrijednosti bilirubina i transaminaza.

Deskriptori: MANJAK GLUKURONIL-TRANSFERAZE, NEKONJUGIRANA HIPERBILIRUBINEMIJA, CRIGLER-NAJJAROV SINDROM

*KBC Split

Adresa za dopisivanje:
Marijana Dražić
KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: marijanadrazic@live.com

Novorođenačka žutica

U prvim danima života kod veći-
ne djece se može zamijetiti žuta obojenost
kože i sluznica. Riječ je o novorođenačkoj
žutici koja nastaje zbog razgradnje eritro-
cita i promjena u metabolizmu hemoglobi-
na nakon rođenja. Novorođenačka žutica je
prolazno stanje čiji se simptomi, bez tera-
pije, kod zdrave djece povlače unutar pr-

vog tjedna života. Da bi žutica bila vidljiva koncentracija bilirubina treba biti iznad 120 $\mu\text{mol/L}$ odnosno 7 mg/dl (1).

Fiziološka žutica

Posljedica je nekoliko međusobno povezanih stanja koja utječu na metabolizam bilirubina:

- nezrela funkcija enzima glukuronil-transferaze
- pojačana hemoliza zbog kraćeg životnog vijeka eritrocita
- veća enterohepatična cirkulacija bilirubina
- smanjena sposobnost vezanja bilirubina za jetrenu stanicu zbog nedovoljne količine liganda (2).

Patološka žutica

Patološka žutica je svaka žutica koja se javlja u prvim satima nakon rođenja, karakterizirana je brzim razvojem i jakim intenzitetom a trajanje joj je duže od trajanja fiziološke žutice. Patološka žutica nastaje zbog niza stanja, odnosno bolesti novorođenčeta koja u svojoj patogenezi zahvaćaju metabolizam bilirubina. Vrijeme pojavljivanja žutice, duljina trajanja i konvenciji-

ja bilirubina samo su neki od kriterija na osnovi kojih možemo razlikovati patološke od fiziološke žutice (Tablica 1).

Patološke žutice se mogu podijeliti na:

- nekonjugirane hiperbilirubinemije
- konjugirane hiperbilirubinemije (kolestatske žutice)

Nekonjugirane hiperbilirubinemije karakterizirane su povećanjem koncentracije samo nekonjugiranog bilirubina u serumu, a uzrok toga može biti:

- pojačana hemoliza eritrocita najčešće je posljedica hemolitičke bolesti novorođenčadi zbog fetomaternalne izoimunizacije u Rh sustavu ili drugim antigenima. Uzrok pojačane hemolize mogu biti i prirodene hemolitičke anemije ili hemoliza krvi u velikim hematoma i izljevima (2).
- poremećena konjugacija bilirubina posljedica je zakasnjelog sazrijevanja ili nasljedne enzimopatije glukuronil transferaze, što susrećemo kod konatalne hipotireoze ili Crigler-Najjarove bolesti (2).

Tijekom obrade i dijagnoze novorođenačke žutice svakako treba posumnjati na bolesti i stanja u kojima žutica može biti dio kliničke slike, kao primjer možemo navesti:

Tablica 1.

Kriteriji za razlikovanje patološke od fiziološke žutice

(Preuzeto iz Mardešić D i sur. Pedijatrija. VIII izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

Žutica novorođenčeta je patološka ako je:

Klinički prisutna žutica u prva 24 sata života (icterus praecox)

Koncentracija bilirubina u serumu raste brzinom većom od 85 $\mu\text{mol/l/dan}$

Koncentracija bilirubina u serumu viša od 255 $\mu\text{mol/l}$ u donošenog novorođenčeta

Koncentracija bilirubina u serumu viša od 205 u nedonošenog $\mu\text{mol/l}$ novorođenčeta

Koncentracija direktnog bilirubina viša od 35 $\mu\text{mol/l}$

Kliničko postojanje žutice poslije kraja 1. tjedna kod donošenog ili poslije kraja 3. tjedna kod nedonošenog novorođenčeta (icterus prolongatus)

Tablica 2.

Uzroci patološke žutice kod novorođenčadi (Preuzeto iz Avery GB: Neonatology 1995.)

Povećana proizvodnja bilirubina	Poremećena konjugacija ili izlučivanje
Neslaganje krvnih grupa (Rh, ABO, Well. Kell)	Manjak hormona (hipotireoza, hipopituitarizam)
Abnormalnosti enzima eritrocita (G6PD, piruvat kinaza)	bolesti metabolizma bilirubina Crigler-Najjar sy tip I
Sepsa	Crigler-Najjar sy tip II
Defekt membrane eritrocita	Gilbertova bolest
Hereditarna sferocitoza, eliptocitoza, poikilocitoza	Lucey Driscoll sy
Ekstravaskularna krv	Povećana enterohepatična cirkulacija
Policitemija	Opstrukcija intestinuma, pilorostenozna Ileus, mekonijski ileus, cistična fibroza

Konatalna hipotireoza

Zbog nezrelosti enzima koji su neophodni za konjugaciju bilirubina dolazi do produžene žutice kod novorođenčadi. Također zbog usporenja metabolizma tijekom hipotireoze dolazi i do usporenog prolaza crijevnog sadržaja. Posljedično u crijevu dolazi do povećane dekonjugacije bilirubina i glukuronske kiseline, pojačane povratne resorpcije nekonjugiranog bilirubina iz crijeva u krv, te opterećenja ekskretornog kapaciteta jetre za bilirubin (2).

Gilbertov sindrom

Riječ je o bezazlenoj nekonjugiranoj hiperbilirubinemiji koja se nasljeđuje autosomno recesivno a u nekih obitelji autosomno dominantno dolazi do mutacije promotorskog dijela gena koji kodira enzim glukuronil-transferazu. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza nekonjugirane bilirubinemije i isključenjem hematološke i jetrene bolesti. Liječenje nije potrebno.

Nedostatak alfa-1-antitripsina

Manjak je udružen s bolešću jetre u novorođenačkom razdoblju. Zbog defekta transporta alfa 1-antitripsina sekretorni protein od endoplazmatskog retikuluma do

Golgijevog aparata dolazi do akumulacije alfa 1-antitripsina u endoplazmatskom retikulumu što dovodi do bolesti jetre. Ukoliko se javlja u novorođenačkoj dobi dovodi najčešće do fatalne ciroze. Međutim u novorođenačkoj dobi moguća je i samo nekonjugirana hiperbilirubinemija čak i u heterozigota.

Hemolitička bolest novorođenčadi

Hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta uzrokuju antieritrocitna protutijela majke koja prolaze posteljicu i uzrokuju ubranu razgradnju eritrocita fetusa i novorođenčeta te mogu dovesti do teške anemije i smrti in utero. Klinička slika manifestira se u rasponu od blage (laboratorijski prepoznatljive hemolize), do težih oblika bolesti koji se očituju slikom fetalne anemije te u najtežim slučajevima, do kliničke slike fetalnog hidropsa. Nakon poroda izražena je hiperbilirubinemija koja bez izmjene krvi može uzrokovati kernikterus (3).

Lucey-Driscoll

Rijetka prolazna porodična hiperbilirubinemija, nastaje u svakog novorođenčeta zahvaćene majke i tijekom prvih četiri

dana života doseže visoke koncentracije koje zahtijevaju izmjenu krvi radi sprječavanja bilirubinske encefalopatije. Nema za sada jednostavnog načina za dijagnozu osim isključenja drugih poznatih uzroka hiperbilirubinemije (2).

Crigler-Najjar sindrom

Crigler-Najjar tip I je vrlo rijetka bolest (incidencija oko 1/1.000.000) koja se nasljeđuje autosomno recesivno. Zbog potpunog nedostatka aktivnosti enzima glukuronil-transferaze bilirubin se ne može konjugirati. U prvim tjednima života uočava se tvrdokorna nekonjugirana žutica, a koncentracije bilirubina kreću se između 400 i 600 $\mu\text{mol/L}$. Dijagnoza se temelji na mjerenju enzimske aktivnosti u bioptatu jetre ili na analizi gena. Za razliku od Crigler-Najjar tip II nema pada vrijednosti bilirubina uz upotrebu Fenobarbitona. Liječenje se temelji na svakodnevnoj fototerapiji, a potom i transplantaciji jetre, nakon čega bolesnicima više ne treba fototerapija (4).

Tip II Crigler-Najjarova sindroma je nešto češća bolest, koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Kod bolesnika postoji određena minimalna enzimska aktivnost pa je i hiperbilirubinemija blaža. Aktivnost enzima može se pojačati davanjem fenobarbitona, a prognoza je uz terapiju dobra (4).

PRIKAZ SLUČAJA

Muško novorođenče u dobi od 21 dana, ikterične kože i vidljivih sluznica, primljeno je u Kliniku za dječje bolesti KBC-a Split. U laboratorijskim nalazima krvi uočavaju se visoke vrijednosti ukupnoga i nekonjugiranoga bilirubina, bez znakova hemolize. Uz fototerapiju ordinira se i terapija fenobarbitonom, koja ne dovodi do pada vrijednosti bilirubina, te kolestiraminom. Vrijednosti ukupnoga bilirubina kretale su se između 200 i 400 $\mu\text{mol/L}$. Genotipizacijom UDP-glukuro-

nil-transveraze za Gilbertov sindrom nađe se genotip TA7/TA7, koji govori u prilog Gilbertova sindroma. Međutim, klinička slika, tijek bolesti, kao i razine ukupnog bilirubina, nisu govorili u prilog istoga. Daljnja obrada i liječenje intermitentnom fototerapijom nastavljaju se kroz Dnevnu bolnicu Klinike za dječje bolesti KBC-a Split. Učini se ekstrakcija DNA te analiza gena UGT1A1 za Crigler-Najjarov sindrom u Laboratoriju za molekularnu genetiku Bolnice Antoine-Béclère u Parizu. Utvrdi se genotip [c.722_723delAG]+[c.722_723delAG] i homozigotnost za promotorski polimorfizam (TA7/TA7), što odgovara Crigler-Najjarovu sindromu tip I. K.Č.se liječi svakodnevnom fototerapijom u kućnim uvjetima u trajanju od 9 h, uz redovitu kontrolu vrijednosti bilirubina, koje se sada kreću od 200 do 280 $\mu\text{mol/L}$. U dobi od 15 mjeseci urednog je psihomotornog razvoja. U daljnjem tijeku liječenja bit će potrebna transplantacija jetre.

ZDRAVSTVENA NJEGA DJETETA S HIPERBILIRUBINEMIJOM

Medicinska sestra sudjeluje u svim aktivnostima vezanim za detaljnu obradu i tretman novorođenčeta s teškom hiperbilirubinemijom. Provode se laboratorijske pretrage, primjenjuje se terapija u svrhu snižavanja bilirubina (fototerapija, TIV, eksangvinotransfuzija, per os terapija). Fototerapija: izvodi se tako da se dijete razodijene tijekom 12-24 h, potrebno je zaštititi oči te pratiti tjelesnu temperaturu i izgled kože. Eksangvinotransfuzija: provodi se kod teške hiperbilirubinemije, višekratnim izmjenjivanjem malih količina krvi, može se i ponavljati. Postupak je invazivan te se primjenjuje u uvjetima asepsa.

ZAKLJUČAK

Crigler-Najjar tip I je vrlo rijedak sindrom. U svijetu ih je tek nešto manje od 200. Za sada se liječe isključivo fototerapijom do transplantacije jetre, što ipak ne isključuje mogućnost neuroloških kom-

plikacija. Sama transplatacija također nije bez rizika no za sada je jedino rješenje. Genska terapija i transplatacija hepatocita mogu biti bolja rješenja u budućnosti.

LITERATURA

1. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 459-63.
2. Mardešić, D. i suradnici. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga, 2016; 333-41, 879-80.
3. Antončić Furlan I, Barle M, Družić M. Novorođenačka žutica. Paediatr Croat 2004; 48: 66-72.
4. Stevenson, D.K.; Cohen, R.S.; Sunshine, P. Neonatology: Clinical Practice and Procedures. SAD: McGraw-Hill Education, 2015; 430-1.

Summary

RARE CAUSES OF UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA IN NEWBORNS - CASE REPORT

Marijana Dražić, Mirna Gugić

There are many causes of unconjugated hyperbilirubinemia in newborns. They include: newborn icterus and hemolytic diseases of the newborn, inherited shortcomings of erythrocytes enzymes, inherited disorders of erythrocyte cytoskeleton, inherited hemoglobinopathies, thalassemies, hemolysis in big hematomas, increased resorption of bilirubin from intestine, prolonged icterus in newborns on breastfeed, conatal hypothyroidism with prolonged icterus caused by late maturation of glucuronyl-transferase, passing familial hyperbilirubinemia of newborns (Lucey-Driscoll) and inherited deficiency of enzyme glucuronyl-transferase (Crigler-Najjar sindrom). Type I of Crigler-Najjar syndrome is a very rare illness, and it is autosomal recessive inherited, but also because of complete deficiency of enzymatic activity the bilirubin can not be conjugated. In the first weeks of life we can detect unconjugated icterus, which we can decrease only by phototherapy. Concentrations of bilirubin vary from 400-600 $\mu\text{mol/L}$. The diagnosis is based on the measurement of the enzymatic activity by doing the biopsy of the liver or by doing the genetic analysis. The treatment is based on phototherapy and then liver transplantation.

K. Č. a newborn of 21 days with extremely icteric skin and and visible mucosa is taken in pediatric clinic KBC Split. Amount of total bilirubin is varying from 200 to 400 $\mu\text{mol/l}$. It is treated by intermittent phototherapy. Doing the further analysis of genes in Laboratory for molecular diagnostics in Paris we confirm Crigler-Najjar syndrome type I. K.Č. is treated daily by phototherapy at home. The mother is educated to do the therapy and newborns values of bilirubin and transaminase are taken every day.

Descriptors: GLUKURONYL-TRANSFERASE DEFICIENCY, UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA, CRIGLER-NAJJAR SYNDROME