

DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI HIPERBILIRUBINEMIJA

ALEMKA JAKLIN KEKEZ*

Hiperbilirubinemija u dječjoj dobi respektabilan je nalaz koji zahtijeva dijagnostičku evaluaciju obzirom na širok spektar uzroka, od kojih je važno ne propustiti one koji se mogu liječiti. Prema visini direktnog bilirubina, odnosno udjelu u ukupnom bilirubinu, razlikujemo nekonjugiranu i konjugiranu hiperbilirubinemiju. Konjugirana hiperbilirubinemija pokazatelj je oštećenja hepatocita i poremećaja u tijeku žuči, i teži je, iako rjeđi nalaz od nekonjugirane. Uzroci hiperbilirubinemije razlikuju se i prema dobi djeteta. Za novorođenačku dob karakteristične su fiziološki više vrijednosti bilirubina, te pojava fiziološke žutice. Od patoloških uzroka nekonjugirane hiperbilirubinemije u ranoj dobi najčešći su laktacijska žutica, hemoliza i sepsa, a od konjugiranih, ekstrahepatična bilijarna atrezija. U toj dobi najvažnije je razlikovati fiziološku od patološke žutice i spriječiti nastanak kernikterusa, te navrijeme otkriti uzroke koji zahtijevaju hitnu terapiju. Kod starijeg djeteta češći uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije su Gilbertov sindrom i hemolitičke anemije, a konjugirane akutni virusni hepatitis. U ovoj dobi također je važno razlučiti bezazlene uzroke od onih ozbiljnih, pogotovo gdje je moguće liječenje. Ovaj članak nastoji pokazati redoslijed dijagnostičkih postupaka koje je potrebno provesti kod djeteta sa hiperbilirubinemijom, razvrstano prema dobi i tipu hiperbilirubinemije.

Deskriptori: HIPERBILIRUBINEMIJA, KONJUGIRANA, NEKONJUGIRANA, FIZIOLOŠKA, PATOLOŠKA

Uvod

Bilirubin je krajnji produkt razgradnje hema u retikuloendotelnom sustavu. 75% potječe od hemoglobina, a ostatak je nehemoglobinskog porijekla (od mioglobina, citokroma, katalaza...) (1). Metabolizam bilirubina u organizmu ovisi o nizu procesa od kojih su, pored stvaranja bilirubina, najvažniji - konjugacija, ekskrecija, te enterohepatička cirkulacija. Ravnoteža svih tih procesa najbitniji je faktor urednih vrijednosti bilirubina. Normalnim se smatraju vrijednosti do 20 $\mu\text{mol/l}$, ili 1,2 mg/dl, osim u ranoj novorođenačkoj dobi kada su fiziološke i znatno veće vrijednosti.

Hiperbilirubinemija označava povišene vrijednosti bilirubina, a uzrokovana

je poremećajem u nekom od gore navedenih procesa. Razlikujemo nekonjugiranu (indirektnu) i konjugiranu (direktnu) hiperbilirubinemiju. Prema većini autora ako direktni bilirubin čini više od 34 $\mu\text{mol/l}$ tj. 2 mg/dl, ili više od 20% ukupnog bilirubina, radi se o direktnoj hiperbilirubinemiji. Prema novijim definicijama kod ukupnog bilirubina manjeg od 85 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl) patološkim se smatraju već i vrijednosti direktnog bilirubina iznad 17 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl). Konjugirana hiperbilirubinemija znak je kolestaze, tj. poremećaja u tijeku žuči na bilo kojem nivou od hepatocita do utoka u duodenum (2).

Osnovna klinička prezentacija hiperbilirubinemije je žutica s napomenom da se javlja kada vrijednosti bilirubina pređu 85 $\mu\text{mol/l}$, (5 mg/dl), dok kod nižih vrijednosti nema uočljivih promjena boje kože. Ipak, žutilo sluznica, prije svega sklera, vidi se i kod nešto nižih vrijednosti u pravilu iznad 34 $\mu\text{mol/l}$ (2mg/dl). Kod konjugirane hiperbilirubinemije javljaju se i promjene boje stolice (svjetla

do akolične) i mokraće (tamna). Drugi eventualni simptomi vezani su za uzrok hiperbilirubinemije, a ne za same vrijednosti bilirubina.

Kada razmatramo uzroke hiperbilirubinemije, moramo se osvrnuti na dob djeteta. Naime, učestalost pojedinih uzroka varira ovisno o dobi, stoga se i postupnik pretraga koji nas vodi do dijagnoze razlikuje za novorođenčad i mlađu dojenčad od onog za starije dijete. Važnost evaluacije hiperbilirubinemije prije svega odnosi se na pravovremeno prepoznavanje onih stanja koja imaju dobru prognozu uz odgovarajuću terapiju, a kod novorođenčadi i sprečavanje kernikterusa (3).

HIPERBILIRUBINEMIJA U NOVOROĐENAČKOJ I RANOJ DOJENAČKOJ DOBI

Karakteristika rane novorođenačke dobi su fiziološki više vrijednosti bilirubina, koje u 50-70% donošene i 80% nedonošene djece rezultiraju i pojavom fiziološke žutice (4). Više vrijednosti po-

*Klinika za dječje bolesti Zagreb
Referentni centar za dječju gastroenterologiju
i prehranu

Adresa za dopisivanje:
Mr. dr. Alemka Jaklin Kekez
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
Email: alemkajaklin@net.hr

Tablica 1.

Uzroci patološke žutice s nekonjugiranom hiperbilirubinemijom u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi

Table 1

Causes of pathologic jaundice with unconjugated hyperbilirubinemia in neonatal period and early infancy

Laktacijska žutica
Hemoliza
- izoimunizacija u Rh ili ABO sustavu
- nasljedne hemolitičke anemije - G6PD deficijencija, deficijencija piruvat kinaze sferocitoza, eliptocitoza, hemoglobinopatije
- zbog lijekova (oxitocin, vitamin K, sulfonamidi)
- ekstravazacija krvi - kefalhematomi, intracerebralni hematomi...
Urinarne infekcije i sepsa
Defekti u konjugaciji bilirubina - Crigler Najjar I i II
Povećana enterohepatična cirkulacija
- opstrukcije u gastrointestinalnom sustavu
- usporen motilitet
Familijarna benigna nekonjugirana hiperbilirubinemija - Lucey - Driscoll
Hipotireoza
Policitemija-feto-fetalna, materno-fetalna transfuzija, nedostašće

sljedica su: pojačane sinteze bilirubina (razgradnja fetalnog hemoglobina, veća količina bilirubina nehemoglobinskog porijekla), smanjenog vezanja bilirubina za jetrene stanice, slabije aktivnog procesa konjugacije i velike enterohepatičke cirkulacije (5). Veći rizik za više vrijednosti bilirubina imaju nedonoščad, djeca smanjene porođajne mase, s porođajnom traumom, asfiksijom ili acidozom, pod terapijom lijekovima koji se vežu za albumine, hranjeni na prsima, djeca sa Gilbertovim sindromom, djeca majki koje imaju dijabetes melitus. Često to može biti jedini razlog što fiziološka žutica poprima obilježja patološke (6). Patološkim se smatra:

- pojava žutice u prva 24h (icterus pre-cox);
- iznimno visoke vrijednosti bilirubina (icterus gravis), u donošenih preko 221 $\mu\text{mol/l}$ (13 mg/dl), u nedonošenih preko 257 $\mu\text{mol/l}$, (15 mg/dl);
- brzi rast koncentracije bilirubina koji prelazi 85 $\mu\text{mol/l}$ (5mg/dl) na dan;
- žutica koja predugo traje (icterus prolongatus) - u donošenog djeteta preko 1 tjedan, u nedonošenog preko 2 tjedna;

- svaka direktna hiperbilirubinemija.

Također je patologija i svaka ponovna pojava žutice, tj. hiperbilirubinemije nakon što je fiziološka prošla (5).

Patološka hiperbilirubinemija u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi većinom je nekonjugirana, a najčešći uzroci su laktacijska žutica, zatim hemoliza i sepsa. Od konjugiranih hiperbilirubine-mija oko 25-50% uzroka čini ekstrahepatična bilijarna atrezija (EHBA), 25% idiopatski neonatalni hepatitis, a 8-10% deficijencija alfa 1 antitripsina. Uz ove, u tablici 1, pobrojani su ostali uzroci nekonjugirane, a u tablici 2, konjugirane hiperbilirubinemije.

Cilj evaluacije hiperbilirubinemije u ovoj dobi je:

- spriječiti bilirubinsku encefalopatiju;
- što ranije otkriti uzroke patološke hiperbilirubinemije;
- ne odgađati terapiju onih stanja čiji ishod ovisi o pravovremenosti liječenja.

Kako pristupiti novorođenčetu i dojenčetu s patološkom hiperbilirubinemijom?

U prvim danima života, najvažnije je razlučiti fiziološku od patološke žutice kako bi se spriječio razvoj kernikterusa, tj. nepopravljivog neurološkog oštećenja. Svaka žutica zahtjeva procjenu visine bilirubina, a visoke vrijednosti, te pojava svijetle stolice i tamne mokraće određivanje i njegovih frakcija. Kod procjene opasnosti visine bilirubina za razvoj bilirubinske encefalopatije, moramo uzeti u obzir starost i zrelost novorođenčeta, te dodatne rizike u smislu asfiksije, acidoze i sl. Postoje posebni nomogrami koji uzimaju u obzir navedene parametre i prema kojima se taj rizik procjenjuje, te donosi odluka o fototerapiji ili eksangvinotransfuziji (7, 8). Sljedeći korak je istražiti uzroke patološke žutice, gdje treba misliti najprije na infekciju i hemolizu.

Nakon izlaska iz rodilišta susrećemo se s produženom žuticom ili ponovnom pojavom žutice. Svaku žuticu u dobi 2 tjedna ili više, bilo da je produžena ili ponovno nastala potrebno je evaluirati prvenstveno da se utvrde ili isključe ona stanja koja zahtijevaju hitno liječenje (2). Najčešći uzrok u ovoj dobi srećom je benigna laktacijska žutica.

Prvi korak u dijagnostici je odrediti da li se radi o nekonjugiranoj ili konjugiranoj hiperbilirubinemiji, za što će nam pomoći detaljna anamneza, klinički pregled, te određivanje ukupnog bilirubina i njegovih frakcija. U anamnezi je potrebno pitati o nasljednim metaboličkim bolestima, jetrenim bolestima, sindromu Gilbert u obitelji, mogućim majčinim bolestima, te lijekovima koje uzima, infekcijama u trudnoći, prethodnim trudnoćama i eventualnoj nepodudarnosti u Rh sustavu, o trenutnoj prehrani djeteta, napredovanju na težini, uzimanju obroka, i mogućim drugim odstupanjima. Uz to je važno informirati se o boji mokraće i stolice. Podatak o tamnoj mokraći i svijetloj stolici već nas i bez nalaza upućuje na direktnu hiperbilirubinemiju (9, 10).

U kliničkom statusu osim procjene opće kondicije djeteta i uhranjenosti, potrebno je tragati za hepatosplenomegalijom, znacima krvarenja, ascitesom, ede-

Tablica 2.

Uzroci patološke žutice s konjugiranom hiperbilirubinemijom u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi

Table 2

Causes of pathologic jaundice with conjugated hyperbilirubinemia in neonatal period and early infancy

Intrahepatička kolestaza
<p>Infekcije</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toksoplazma, Rubela, Citomegalovirus, Herpes virus, Hepatitis A, B i C virus Echovirusi, Coxsackie, HIV, Parvovirus B19, Adenovirus - bakterijski uzročnici - sepsa i urinarne infekcije <p>Toksini</p> <ul style="list-style-type: none"> - lijekovi: trimetoprim - sulfometoksazol, karbamazepin, aspirin - parenteralna prehrana - toksini kod urinarnih infekcija, nekrotizirajućeg enterokolitisa, sepse <p>Metabolički poremećaji</p> <ul style="list-style-type: none"> - deficijencija alfa 1 antitripsina - cistična fibroza - metabolizma ugljikohidrata: galaktozemija, glikogenoza IV, fruktozemija - metabolizma lipida: Gaucherova, Niemann-Pickova tip C, Wolmanova bolest - metabolizma aminokiselina: tirozinemija - metabolizma žučnih kiselina: poremećaj sinteze - na nivou mitohondrija - novorođenačka hemokromatoza - Zellwegerov sindrom - glutarična acidurija tip II <p>Strukturalni poremećaji</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alagillov sindrom, nesindromski manjak žučnih vodova - familijarna progresivna intrahepatička kolestaza (PFIC) - neonatalni sklerozirajući kolangitis - Carolijeva bolest, kongenitalna hepatalna fibroza <p>Sindrom zgusnute žuči - parenteralna prehrana, ceftriakson</p> <p>Kromosopatije - Trisomija 17, 18, 21, Turnerov sindrom</p> <p>Endokrinopatije - hipopituitarizam, hipokortizam, hipotireoza</p> <p>Idiopatski neonatalni hepatitis</p> <p>Ostalo</p> <ul style="list-style-type: none"> - histiocitoza x, neonatalni lupus eritematodes, autoimuna hemolitička anemija sa orijaškim stanicama i sl.
Ekstrahepatička kolestaza
Ekstrahepatička bilijarna atrezija
Cista koledokusa
Kongenitalna striktura žučnog voda
Spontana perforacija žučnog voda
Koledokolitijaza i kolelitijaza
Anomalije pankreatobilijarnog spoja

mima, dismorfijom... Znakovi jetrene bolesti prisutni su kod kolestatskih žutica, a nisu karakteristični za nekonjugirane. Na temelju nalaza bilirubina i njegovih frakcija definitivno razlučujemo o kakvoj je hiperbilirubinemiji riječ, a dalji

postupci razlikuju se za nekonjugiranu i konjugiranu hiperbilirubinemiju (9).

Nekonjugirane hiperbilirubinemije

Kod nekonjugiranih hiperbilirubinemija važno je ne propustiti sepsu, urinarnu infekciju i hemolizu. Stoga je potrebno učiniti kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein, retikulocite, krvnu grupu majke i djeteta, direktni Coombsov test, urin i urinokulturu, a kod sumnje na sepsu i druge mikrobiološke kulture, te transaminaze.

Kod hiperbilirubinemije u prva 24 sata od češćih uzroka vidimo hemolizu ili infekcije. Kod hemolize imamo povišene retikulocite, a izoimunizaciju u Rh ili ABO sustavu potvrdit će pozitivan Coombsov test. Kod negativnog testa potrebno je misliti na nasljedne hemolitičke anemije ili velike ekstravaskularne izvore poput hematoma, te u tom smjeru proširiti pretrage (morfologija eritrocita, test osmotskog opterećenja eritrocita, specifična enzimaska aktivnost, ultrazvuk mozga i slično). Klinički izgled djeteta, kompletna krvna slika, upalni parametri i kulture otkrit će nam infekciju, a tada iznimno mogu biti povišene i transaminaze, što se sa liječenjem osnovnog uzroka spontano popravlja. Interesantno je da hiperbilirubinemija - nekonjugirana, ali i konjugirana (pod utjecajem toksina gram negativnih bakterija) može biti i jedina prezentacija urinarne infekcije, a na taj uzrok treba naročito misliti kod ponovne pojave žutice nakon što je fiziološka prošla (11, 12).

Kod produžene žutice u djeteta koje je isključivo na majčinom mlijeku, dobro napreduje na težini, nema akoličnu stolicu i tamnu mokraću, ni dodatne rizike u anamnezi, urednog je kliničkog statusa i bez pretraga možemo zaključiti da se radi o laktacijskoj žutici, ali je neophodno dalje praćenje. Laktacijska žutica može se preklapati i s fiziološkom, no često je protrahirana, s pikom krajem drugog tjedna, a može trajati i do 2 mjeseca. Kod svakog trajanja preko 3 tjedna potrebno je učiniti elementarnu laboratorijsku obradu kako se ne bi previdio koegzistirajući uzrok, a pogotovo pojava kolestaze (7).

Stanja poput opstrukcija u gastrointestinalnom traktu koja dovode do pojačanja enterohepatičke cirkulacije također

su praćena nekonjugiranom žuticom, no uz to se javljaju i drugi tipični simptomi koji vode do dijagnoze. Kod nekonjugirane žutice treba pomisliti i na hipotireozu, pa kod nejasnih uzroka valja učiniti hormone štitnjače, iako je najčešće dostatan TSH koji se rutinski vadi u rodilištu. Od rjeđih uzroka za spomenuti je i policitemija na koju će ukazati visoki hematokrit, a obično se javlja kod fetofetalne, ili matero-fetalne transfuzije i prezentira kao rana ili pojačana žutica. Crigler-Najarov sindrom, nasljedni poremećaj konjugacije zbog potpunog (tip 1) ili djelomičnog (tip 2) nedostatka enzima uridin difosfat glukuronil transferaze, također je rijedak uzrok, očituje se već u rodilištu, visokim vrijednostima nekonjugiranog bilirubina koji se stalno ponovo diže usprkos fototerapiji i izmjenama krvi. Na terapiju fenobarbitonom se postiže poboljšanje kod tipa 2, za razliku od tipa 1. Za definitivnu dijagnozu određuje se enzimski aktivnost u jetri (11).

Konjugirana hiperbilirubinemija

Konjugirana hiperbilirubinemija ukazuje na oštećenje hepatocita i tijekom žuči, i iako je manje česta, ozbiljniji je nalaz od nekonjugirane. Javlja se u oko 1 na 2500 dojenčadi (2). Iziskuje hitno provođenje dijagnostike, jer ishod nekih stanja ovisi o pravovremenosti terapije. To su prije svega ekstrahepatična bilijarna atrezija, galaktozemija, fruktozemija, sepsa, hipopituitarizam, te cista duktusa koledokusa. Stoga je potrebno u bolničkim uvjetima u što kraćem roku učiniti dijagnostičku obradu. Prvi korak je učiniti laboratorijske nalaze, a zatim iz prehrane eliminirati galaktozu i fruktozu, odnosno dati semielementarnu formulu koja ne sadrži galaktozu i ne davati čajevce, sve dok se ne isključe galaktozemija i fruktozemija. Od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti one kojima ćemo procijeniti uznapredovalost oštećenja jetre i sintetsku funkciju, te hitno isključiti metaboličke bolesti, infekcije i endokrinopatije. Na ta stanja uputit će nas često već anamneza, te klinički status.

To bi značilo učiniti: sedimentaciju, kompletnu krvnu sliku, razmaz periferne krvi, C reaktivni protein, transaminaze, gamaglutamil transpeptidazu, alkalnu

fosfatazu, glukozu, protrombinsko vrijeme, ukupne proteine i albumine, urin i urinokulturu, ponekad i druge kulture, zatim acidobazni status, aminokseline u serumu i urinu, organske kiseline u urinu, reducirajuće supstance (Klintest) u urinu, željezo, feritin, TIBC, žučne kiseline u serumu, serologiju na Toxoplasmu, Rubelu, Citomegalovirus, Herpes simplex virus (TORCH), markere za hepatitis B i C (HBsAg, antiHBc IgM i RNA HCV), eventualno A (antiHAV IgM), alfa1 antitripsin, genotipizaciju alfa 1 antitripsina, te kloride u znoju.

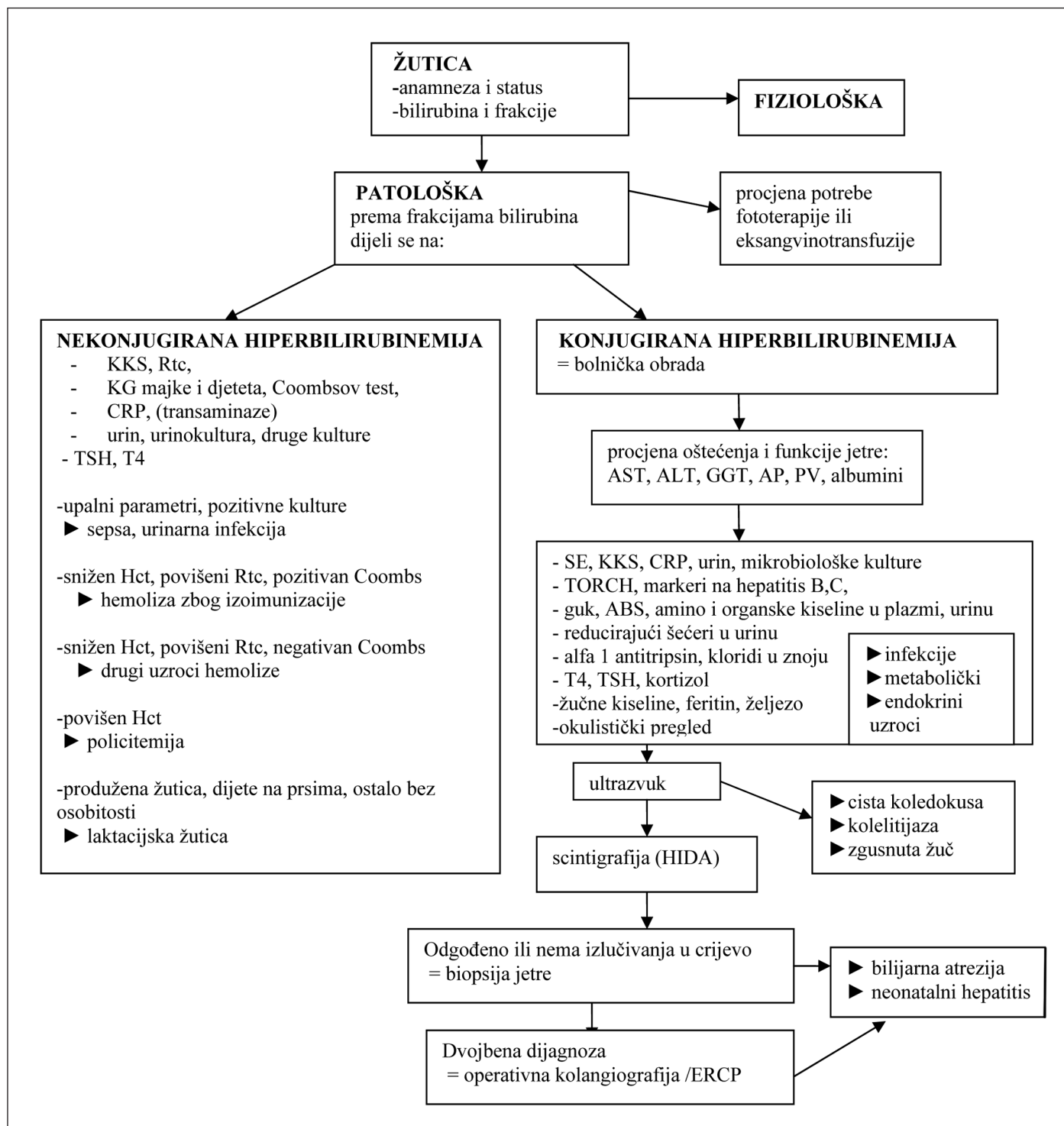
Aminotransferaze su obično značajno povišene (2-4 puta od normale), iako mogu biti i gotovo uredne, posebno kod nekih metaboličkih bolesti, ili u fazi iscrpljenja jetrene rezerve. Gama-glutamil transpeptidaza je povišena, izrazitije kod opstruktivnih uzroka, a za izdvojiti je familijarna progresivna intrahepatička kolestaza kada može biti u granicama normale. Alkalna fosfataza je također najčešće povišena. Produženo protrombinsko vrijeme i sniženi albumini, znak su loše sintetske funkcije jetre, a snižena glukozna jetrene rezerve, metaboličke bolesti ili hipopituitarizma. Pozitivni reducirajući šećeri u urinu uputit će nas na galaktozemiju ili fruktozemiju, uz opasku da nalaze treba uzeti prije uklanjanja navedenih šećera iz prehrane. Za konačnu dijagnozu potrebno je utvrditi enzimsku aktivnost. Određivanje serumskih aminokiselina važno je u dijagnostici tirozinemije, dok više vrijednosti možemo očekivati kod svakog jetrenog oštećenja, kao nespecifičan nalaz.

Genotipizacijom alfa 1 antitripsina dokazujemo najčešći od metaboličkih uzroka kolestaze deficijenciju alfa 1 antitripsina. Osim znakova hepatobilijarnog oštećenja u toj dobi, drugih simptoma u dječjoj dobi nema, tako da je to diferencijalno dijagnostički bez nalaza nemoguće naslutiti. Sniženi alfa 1 antitripsin u krvi nije dovoljno osjetljiv pokazatelj, tj. nalaz može biti lažno negativan. Kloridi u znoju usmjeravaju na cističnu fibrozu iako mogu biti lažno pozitivni kod potpuno ishranjene djece, kao i hipopituitarizma i hipokortizma. Serologija TORCH i markeri na viruse hepatitisa B i C, te mikrobiološke kulture mogu ukazati na neki od najčešćih infektivnih uzročnika.

Za apostrofirati je da je u prva dva mjeseca života nepouzdan raditi antiHCV, već se preporuča PCR na HCV RNA. TSH, T4, te kortizol dovoljan su skrining za najčešće endokrinopatije. Žučne kiseline u serumu obično su povišene kod svih uzroka kolestaze, no snižene sugeriraju rijedak nalaz defekta u sintezi žučnih kiselina. Feritin i željezo usmjeravaju nas prema rijetkoj ali progresivnoj neonatalnoj hemokromatozi (9, 11).

Po vađenju laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti ultrazvuk kojim je moguće postaviti dijagnozu ciste koledokusa, sindroma zgusnute žuči, kolelitijaze i koledokolitijaze a može sugerirati i ekstrahepatičnu bilijarnu atreziju ukoliko prikaže abnormalnu stjenku ili čak nedostatak žučnjaka, te abnormalnosti vezane za polisplenija sindrom. Sindrom zgusnute žuči danas je nerijedak uzrok obzirom na sve češću primjenu parenteralne prehrane posebno u djece s dodatnim rizicima za hiperbilirubinemiju kao što su nedonošenost, mala porođajna masa i sl.(13).

Niti jedna od do sada navedenih pretraga nije dovoljna da se isključi ili dokaže najčešći uzrok kolestaze - ekstrahepatična bilijarna atrezija, uz napomenu da je terapija isključivo operativna, a ishod dobar jedino ukoliko se učini u prvih 60 do 90 dana (14). U kliničkoj slici obično se radi o djetetu koje je normalne težine i izgleda, ali ima progresivnu žuticu koja ne mora biti od rođenja, najčešće slijedi fiziološku. Karakteristični su i tamna mokraća i sve bljeda stolica, do konačno akolične, hepatomegalija, te kasnije splenomegalija, i znaci uznapredovale jetrene bolesti. Najveći problem predstavlja razlučiti je od idiopatskog neonatalnog hepatitisa, koji je dijagnoza koja ostaje po isključenju ostalih. Dvojbena je vrijednost radionuklidne scintigrafije s Tehnecijevim spojem s iminodiocetnom kiselinom (HIDA), koju većina hepatologa preporuča, a manjina potpuno izostavlja iz dijagnostike. Karakteristično je da se radionuklid preuzima u jetri i izlučuje u crijevu kod zdravih unutar 1 sata, dok se kod EHBA ni nakon 24 sata ne izlučuje. Kod hepatitisa bilo koje etiologije najčešće imamo odgodu preuzimanja i izlučivanja, no kod jakog hepatitisa možemo imati i potpuni izostanak



KKS-kompletna krvna slika, SE-sedimentacija, Rtc-retikulociti, Hct-hematokrit, AST-aspartat aminotransferaza, ALT-alaninaaminotransferaza, GGT-gama-glutamil transpeptidaza, AP-alkalna fosfataza, PV-protrombinsko vrijeme, CRP-C reaktivni protein, ABS-acidobazni status, TORCH-Toksoplazma, Rubela, Citomegalovirus, Herpes simplex virus, T4-tetraiod tironin, TSH-Tireotropni hormone.

Slika 1.
Dijagnostički algoritam kod novorođenačke i rane dojenačke hiperbilirubinemije

Figure 1
Diagnostic algorithm in neonatal and early infancy hyperbilirubinemia

izlučivanja, kao kod EHBA. Također u iznimno rijetkim slučajevima kada se radionuklid dobio u crijevu, kasnije se

ipak postavila dijagnoza EHBA, što se objasnilo progresijom bolesti. Zbog tih lažno pozitivnih i lažno negativnih na-

laza HIDA nije dovoljna za postavljanje dijagnoze, no može biti od pomoći. Radi boljih rezultata prije provođenja pretrage

Tablica 3.

Uzroci hiperbilirubinemije u starije djece i adolescenata

Table 3

Causes of hyperbilirubinemia in older children and adolescents

Nekonjugirana hiperbilirubinemija
Gilbertov sindrom
Hemoliza
- nasljedne hemolitičke anemije: membranopatije, enzimopatije, hemoglobinopatije
- stečene hemolitičke anemije
- hematomi
Konjugirana hiperbilirubinemija
Infektivni uzroci
- akutni i kronični hepatitis B, C, D, akutni hepatitis A
- Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, Adenovirus, Varicela
Autoimuni hepatitis - tip 1 i tip 2
Toxički hepatitis
- lijekovi: paracetamol, sulfonamidi, eritromicin, valproat
- kemoterapija i zračenje
Metabolički uzroci
- Wilsonova bolest
- cistična fibroza
- alfa 1 antitripsin deficijencija
Bilijarni uzroci
- kolelitijaza, koledokolitijaza
- autoimuni sklerozirajući kolangitis
- bakterijski kolangitis
- cista koledokusa
- benigna rekurentna intrahepatalna kolestaza (BRIC)
Pankreatitis i anomalije pankreatobilijarnog spoja
Vaskularni uzroci - Budd Chiarijev sindrom, venookluzivna bolest

preporuča se fenobarbiton 3-5 mg/kg per os, kroz nekoliko dana (2, 9).

Iz svega slijedi da se u konačnici mora učiniti i biopsiju jetre, koja će u većini slučajeva (90-95%) potvrditi ili isključiti EHBA. Biopsijom se također može odrediti vrsta i progresija hepatobilijarnog oštećenja i kod drugih bolesti, te potvrditi neki rijetki uzroci poput bolesti nakupljanja, neonatalnog kolangitisa i slično. Međutim kod EHBA, ali i drugih uzroka kolestaze koji pokazuju dinamičke promjene, biopsija jetre u ranoj fazi ne mora biti od dijagnostičkog značenja, tj. može se dobiti nespecifičan nalaz. U slučaju dvojnog rezultata, potrebno je učiniti laparoskopsku ili intraoperativnu kolangiografiju. U nekim svjetskim centrima se pošteno u istu svrhu može učiniti endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) ili per-

kutana transhepatična kolangiografija (PTC) (11). Oko pouzdanosti magnetske kolangiopankreatografije (MRCP) u dijagnostici novorođenačke kolestaze još se raspravlja, za sada nije u redovnim preporukama (2, 14).

Od rjeđih stanja koja uzrokuju kolestazu treba misliti na Alagillov sindrom, koji ima i karakterističan fenotip, a od dodatne pomoći su okulistički pregled (stražnji embriotokson), rendgen kralješnice (leptirasti kralješci), ultrazvuk srca (stenoza plućne aorte i sl.). Bolesti nakupljanja poput Niemann Pickove bolesti tip C, Gaucherove i sl. dokazuju se nalazom punktata koštane srži. Zahtjevnije dijagnoze, poput familijarne progresivne intrahepatične kolestaze mogu se dokazati samo u visokospecijaliziranim centrima, kojih je svega nekoliko u svijetu, pa nerijetko ostanu pod slikom idiopatskog

neonatalnog hepatitisa. Ta se dijagnoza ipak sve više prorjeđuje zahvaljujući preventivno napretku znanosti (15). Slika 1 pokazuje ukratko shematski algoritam pretraga kod hiperbilirubinemije u novorođenačkoj tj. ranoj dojenačkoj dobi.

HIPERBILIRUBINEMIJA U DOBI STARIJEG DJETETA I ADOLESCENTA

Hiperbilirubinemija kod starijeg djeteta rijedak je nalaz, i najčešće se otkrije kod pojave žutice, a kod vrijednosti bilirubina ispod 85 $\mu\text{mol/l}$ gdje nema vidljive žutice, kao slučajaj laboratorijski nalaz. I slučajaj nalaz bez kliničke slike, kao i vidljiva žutica zahtijevaju evaluaciju. Cilj evaluacije je:

- razlučiti bezazlene uzroke od ozbiljnih;
- započeti terapiju tamo gdje je to moguće.

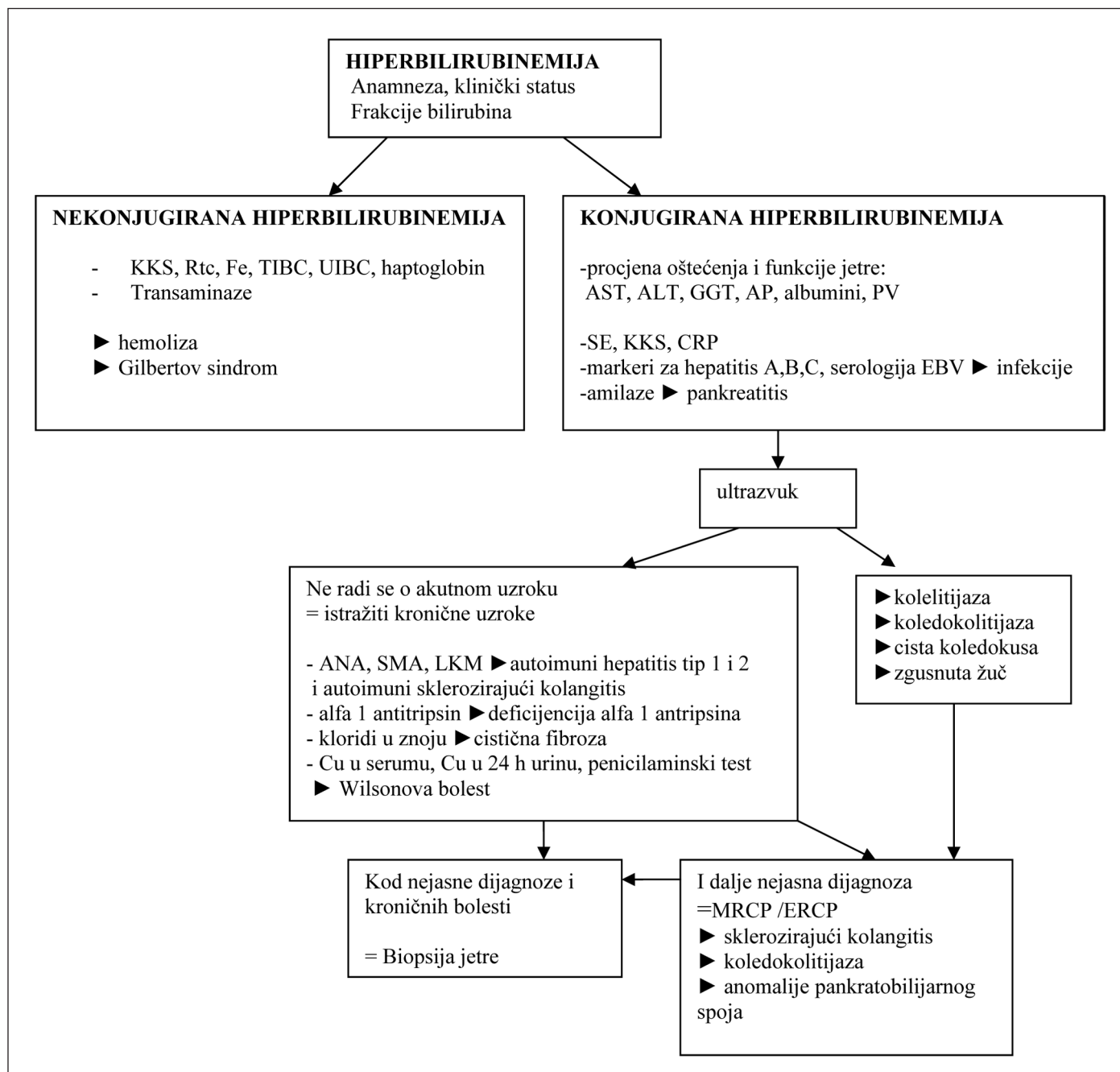
Najčešći uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije su hemoliza i Gilbertov sindrom, a konjugirani akutni hepatitis virusne etiologije. Uz ove, ostali uzroci pobrojani su u tablici 3.

Kako pristupiti starijem djetetu i adolescentu s hiperbilirubinemijom?

Prvi korak je detaljna anamneza i klinički pregled, te ukupni bilirubin i frakcije kako bi se vidjelo radi li se o nekonjugiranoj ili konjugiranoj hiperbilirubinemiji. U anamnezi potrebno je osvrnuti se na epidemiološke faktore, nasljeđe u smislu autoimunih, metaboličkih bolesti, moguće uzimanje lijekova, zatim za rizična ponašanja ako se radi o adolescentima, te simptome ako ih ima. U kliničkom statusu tragamo za hepatomegalijom, splenomegalijom, te znakovima kronične jetrene bolesti ili portalne hipertenzije, velikim hematomima i slično (16).

Nekonjugirana hiperbilirubinemija

Ukoliko se susrećemo s nekonjugiranom hiperbilirubinemijom potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, retikulocite, željezo, TIBC, UIBC eventualno haptoglobin, transaminaze. Žutice s nekonjugiranim hiperbilirubinemijom će-



KKS-kompletna krvna slika, SE-sedimentacija, AST-aspartat aminotransferaza, ALT-alaninaaminotransferaza, GGT-gama-glutamil transpeptidaza, AP-alkalna fosfataza, PV-protrombinsko vrijeme, CRP-C reaktivni protein, Cu-bakar, Fe-željezo, TIBC-ukupni kapacitet vezanja željeza, UIBC-slobodni kapacitet vezanja željeza, EBV-Ebstein Barr virus, ANA-antinuklearno antitijelo, SMA-antitijelo na glatke mišice, LKM-antitijelo na mikrosome jetre i bubrega, MRCP-magnetska kolangiopankreatografija, ERCP-endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

Slika 2.
Dijagnostički algoritam kod hiperbilirubinemije starijeg djeteta i adolescenta

Figure 2
Diagnostic algorithm for hyperbilirubinemia of older child and adolescent

sto su rezultat hemolize, koje mogu biti posljedica nasljednih hemolitičkih anemija, ili stečenih u vezi s infekcijama, primjenom nekih lijekova i slično. Žutice ili samo blagi porast bilirubina u pravilu ne moraju biti stalno prisutni, već se povremeno javljaju. Ako se radi o hemolizi,

očekujemo anemiju, povišene retikulocite, snižen haptoglobin, povišeno željezo radi bržeg oslobađanja iz hemoglobina, a snižen UIBC.

Gilbertov sindrom, nasljedni defekt promotorske regije enzima glukuronil

transferaze, također je čest uzrok nekonjugirane hiperbilirubinemije koja je obično asimptomatska, jer se vrijednosti bilirubina u pravilu kreću između 30 i 90 umol/l. U kliničkoj praksi najčešće nam djeca dolaze kada se kao slučajna nalaz nađu povišene vrijednosti bilirubina, ili

ako roditelji ili liječnik primijete blago žutilo kože ili bjeloočnica, najčešće u stanjima stresa, gladovanja, akutne bolesti, dehidracije, što je tipično. Gore navedeni nalazi uključujući i transaminaze su uredni. Na osnovi kliničke slike i urednih nalaza možemo zaključiti da se radi o sindromu Gilbert. Valja spomenuti da je danas kod nas moguće učiniti gensku analizu kojom se bolest može definitivno dokazati, međutim u većini slučajeva, izuzev dvojbena za tim nema potrebe (17, 18).

Konjugirana hiperbilirubinemija

Ukoliko se radi o konjugiranoj hiperbilirubinemiji koja je znak hepatobilijarnog poremećaja, potrebno je procijeniti oštećenje jetre i njezinu funkciju, te potom napraviti skrining na najčešće uzroke, prvo akutne, a potom i kronične. Stoga je potrebno učiniti: transaminaze, alkalnu fosfatazu, amilaze, ukupne proteine i elektroforezu, protrombinsko vrijeme, markere na hepatitis A, B i C te serologiju za Epstein-Barr virus, eventualno Adenoviruse, a kod imunokompromitiranih i na Citomegalovirus. Također je potreban ultrazvučni pregled kojim će se vidjeti ima li promjena jetrenog parenhima, zatim splenomegalije, ascitesa, a mogu se utvrditi kamenci u bilijarnom sustavu, ili zgusnuta žuč.

Ukoliko smo isključili akutne hepatitise, potrebno je učiniti skrining za najčešće kronične bolesti (autoimuni hepatitis i sklerozirajući kolangitis, cističnu fibrozu, deficijenciju alfa 1 antitripsina, Wilsonovu bolest): protutijela (ANA, SMA, LKM), kloride u znoju, alfa 1 antitripsin, bakar u serumu, 24satnom urinu, penicilaminski test, te okulistički pregled na Kaiser Fleischerov prsten. Od dodatnih pretraga u slučaju sumnje na opstrukciju u pankreato-bilijarnom sustavu čak i kod negativnog ultrazvučnog nalaza, potrebno je učiniti MRCP ili ERCP. MRCP je nešto slabije osjetljivosti, od ERCPa. Te pretrage omogućavaju i razlučivanje autoimunog sklerozirajućeg kolangitisa od hepatitisa, a definitivna potvrda je patohistološki nalaz biopata (17, 19).

Ukoliko imamo periode ponavljane kolestaze, u trajanju od nekoliko mjeseci pa sve do par godina, uz povremeno po-

višene ALT, AST, ali normalnu ili nisku GGT te značajnije povišenu AP, uredan ultrazvuk, ERCP, moguće je da se radi o benignoj rekurentnoj intrahepatalnoj kolestazi (BRIC), koja se može samo genetski dokazati u svega par laboratorija u svijetu. Kod kroničnih hepatobilijarnih bolesti ili nejasne dijagnoze indicirana je biopsija jetre kojom će se procijeniti arhitekture jetrenog parenhima, bilijarno oštećenje, te izdiferencirati pojedine dijagnoze i prognoze bolesti (20, 21). Algoritam predloženih pretraga kod hiperbilirubinemije u starije djece i adolescenata shematski je prikazan na slici 2.

LITERATURA

1. Mardešić D. Pedijatrija: Novorođenačke žutice. 6. izd. Zagreb: Školska knjiga, 2000; 352-65.
2. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colleti RB, Heyeman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (2): 115-28.
3. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith, Watkins JB. Pediatric Gastrointestinal Disease: Neonatal Cholestasis. izd. Mosby, 1996; 999-1016.
4. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med* 1999; 106 (6): 167-78.
5. Antolčić Furlan I, Barle M, Družić M. Novorođenačka žutica. *Paediatr Croat* 2004; 48 (Supl 1): 67-72.
6. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am. Fam. Physician* 2002; 64 (4): 599-606.
7. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
8. Laforgia N, Faienza MF, Rinaldi A, D'Amato G, Rinaldi G, Iolascon A. Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *J Perinat Med.* 2002; 30 (2): 166-9.
9. Altschuler SM, Liacouras CA. Clinical pediatric gastroenterology: Jaundice. 1. izd. New York: Churcill Livingstone, 1998; 49-61.
10. Haber BA, Lake AM. Cholestatic jaundice in the newborn. *Clin Perinat* 1990; 17 (2): 483-506.
11. Deirdre A. Kelly. Biliary system in children: The jaundice baby. 2. izd. Blackwell, 2004; 35-73.
12. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-51.
13. Gubernick JA, Rosenberg HK, Ilaşlan H, Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics* 2000; 20 (1): 173-95.
14. Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 2002; 222 (3): 687-91.
15. Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl 1): 17-23.
16. Suchy FJ, Sokol RJ, Balisteri WF. Liver disease in children: Familial hepatocellular cholestasis. 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 315-23.
17. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 299-309.
18. Rauchsvalbe SK, Zuhlsdorf MT, Schuhly U, Kuhlmann J. Predicting the risk of sporadic elevated bilirubin levels and diagnosing Gilbert's syndrome by genotyping UGT1A1*28 promoter polymorphism. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40 (6): 233-40.
19. Pashanakar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatr in Rev* 2001; 22 (7): 219-26.
20. Gupta V, Kumar M, Phatia BD. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Indian J Pediatr* 2005; 72 (9): 793-4.
21. Harris MJ, Le Counter DG, Arias Im. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transports. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (6): 807-17.

Summary

THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERBILIRUBINEMIA

A. Jaklin-Kekez

Hyperbilirubinemia is an important finding in children which calls for diagnostic evaluation regarding its wide range of causes, amongst which we should not miss treatable ones. There are two types of hyperbilirubinemia, conjugated and unconjugated, which we differentiate according to the proportion of direct bilirubin. Conjugated hyperbilirubinemia implies hepatocytes impairment and disturbance in bile flow. It is a more serious, but rare finding, than unconjugated. Moreover, causes of hyperbilirubinemia differ according to the age of children. A typical finding during the neonatal period is a physiologically increased bilirubin, as well as appearance of physiologic jaundice. The most frequent causes of pathologic unconjugated hyperbilirubinemia, in this early period of life are breast milk jaundice, hemolysis, and sepsis, and for conjugated hyperbilirubinemia, extrahepatic biliary atresia. At this age, it is extremely important to distinguish between pathologic and physiologic jaundice, in order to prevent kernicterus, and discover in time the causes which require urgent treatment. In the case of older children, the most common causes of unconjugated hyperbilirubinemia are Gilbert's syndrome and hemolytic anemia, and of conjugated, acute viral hepatitis. It is also important to separate the innocuous causes from the serious, especially where treatment is possible. This article endeavours to show the diagnostic algorithm which have to be followed with children who have hyperbilirubinemia, classified according to age and type of hyperbilirubinemia.

Descriptors: HYPERBILIRUBINEMIA, CONJUGATED, UNCONJUGATED, PHYSIOLOGIC, PATHOLOGIC