

Nýburagula

Barnalæknisfræði

Háskóli Íslands

Herbert Eiríksson

nýburagula

bilirubín getur valdið heilaskaða

BIND

“bilirubin induced neurologic dysfunction”

bilirubín orsökuð taugakerfissröskun

.....grafalvarlegt

nýburagula

nokkur hugtök

heildarmagn bilirubín = total bilirubin

sem skiptist í...

ótengt bilirubín = ókonjúgerað/indirekt bilirubín (fituleysanlegt)

tengt bilirubín = konjúgerað/direkt bilirubín (vatnsleysanlegt)

ótengt bilirubín er bundið albumíni í blóði

(kemst þá alla jafna ekki yfir heila-blóð-þröskuld)

$$1 \text{ mg/dL} = 17 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

bilirubín

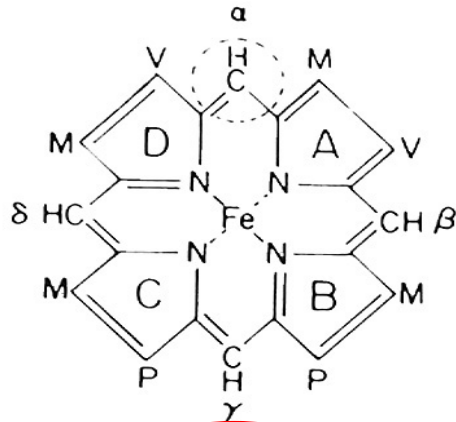
myndast við niðurbrot hemoglóbíns í reticuloendothelíal vef (heme catabolism)

80% bilirubíns kemur frá rauðum blóðkornum

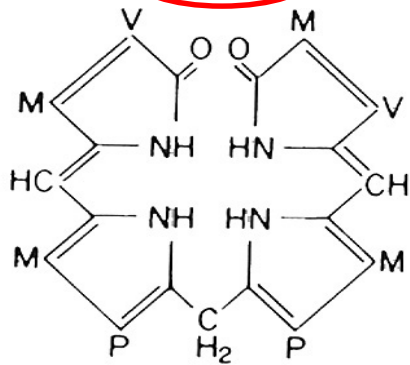
20% frá öðrum heme innihaldandi próteinum
(myoglobin, cytokróm....)

bilirubin

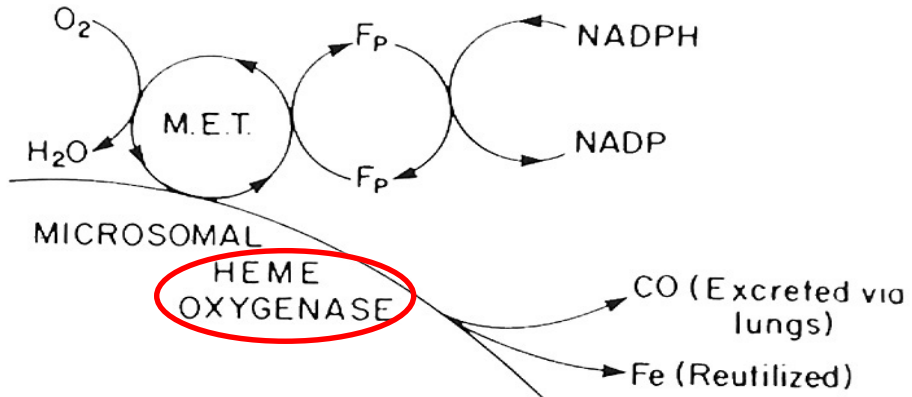
Part XII Bilirubin



HEME

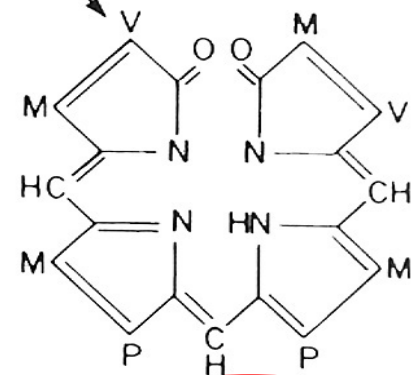


BILIRUBIN IX α



BILIVERDIN REDUCTASE

NADP → NADPH



BILIVERDIN IX α

M = -CH₃
 V = -CH=CH₂
 P = -CH₂-CH₂-COOH
 F_p = FLAVOPROTEIN

ótengt/tengt

við eðlilegar aðstæður er nánast allt ótengt bilirubín í blóði bundið albúmíni og þannig flutt til vinnslu í lifur

í lifrarfrumum binst bilirubín glukuronýl sýru....þá orðið tengt (konjúgerað) og skilst út með saur og þvagi

heilbrigt fullburða barn getur bundið 410-480 $\mu\text{mol/L}$ af bilirúbíni við albumín. Þetta bilirúbín fer alla jafna ekki yfir heila-blóð-þröskuld...

nýburar gulna vegna...

magn bilirubín í sermi eykst fyrstu dagana hjá öllum nýburum:

- hátt hemoglobín = mikill RBK massi
- stytur líftími RBK (85d)
- vanstarfsemi efnahvata í lifur → seinkaður bilirubín útskilnaður
- aukin þarma-lifrar-hringrás (enterohepatic circulation). tengt bilirubín í görn hydróliserast í ótengt bilirubín og síðan frásogað...þarf þá að endurvinnna

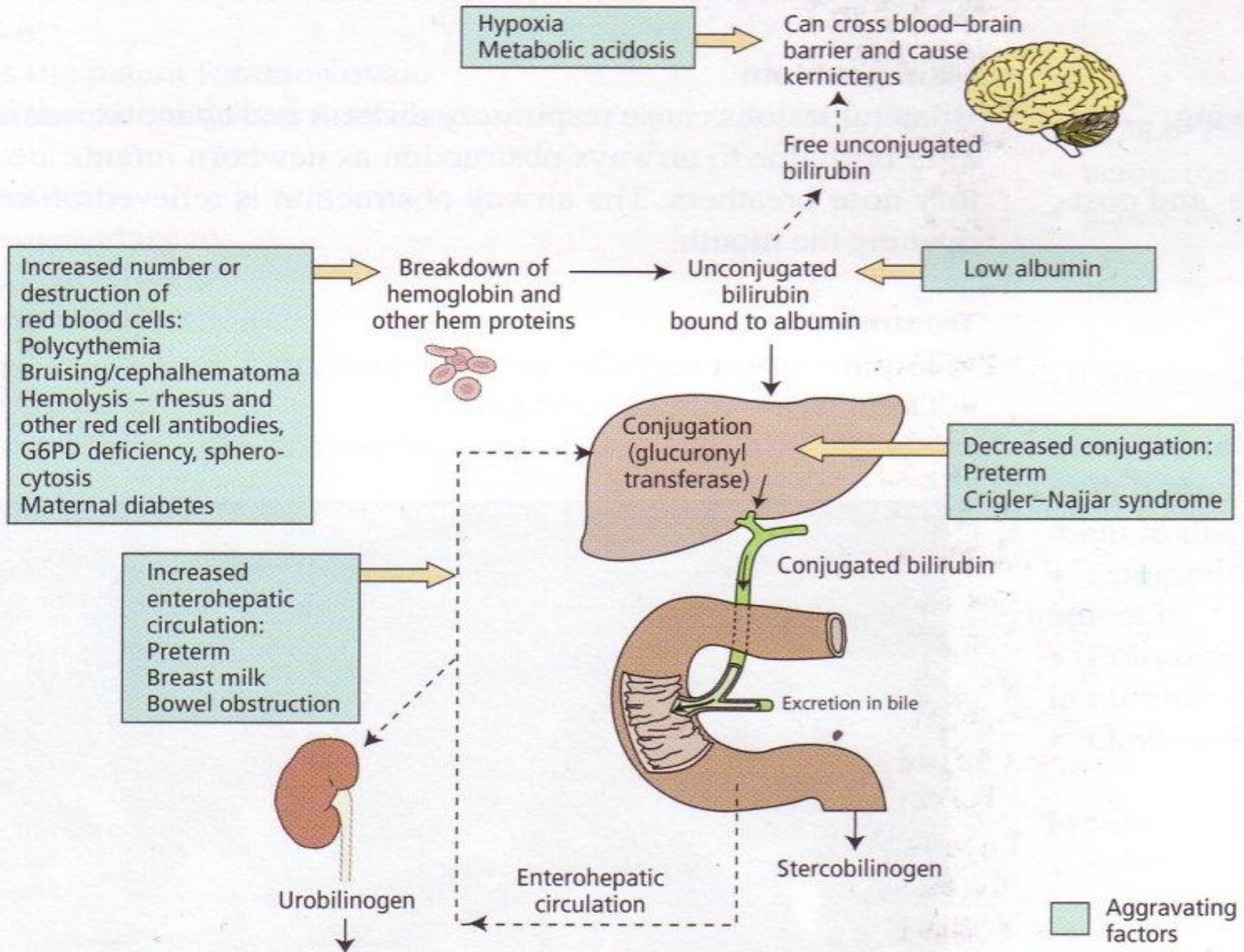
nýburagula

- hjá allt að 60% fullburða barna verður gula sýnileg
- oftast saklaus eðlislæg gula sem nær hámarki á 3.-4. sólarhring og þarf ekki meðferðar við
- hjá fullburða börnum á nýburagula alla jafna að vera gengin yfir við 2 vikna aldur

nýburagula

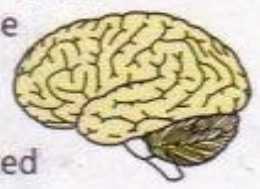
Í sumum tilvikum eru til staðar íþyngjandi þættir sem mikilvægt er að greina:

- nýburi sérstaklega viðkvæmur fyrir óæskilegum áhrifum bilirubíns
og/eða
- þættir sem auka á gulu



Hypoxia
Metabolic acidosis

Can cross blood–brain barrier and cause kernicterus



Free unconjugated bilirubin

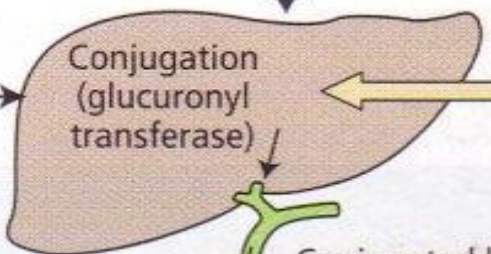
Increased number or destruction of red blood cells:
Polycythemia
Bruising/cephalhematoma
Hemolysis – rhesus and other red cell antibodies,
G6PD deficiency, spherocytosis
Maternal diabetes

Breakdown of hemoglobin and other hem proteins



Unconjugated bilirubin bound to albumin

Low albumin

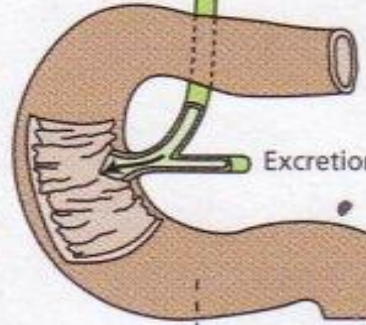


Conjugation (glucuronyl transferase)

Decreased conjugation:
Preterm
Crigler–Najjar syndrome

Conjugated bilirubin

Increased enterohepatic circulation:
Preterm
Breast milk
Bowel obstruction



Excretion in bile



Urobilinogen

Stercobilinogen

Enterohepatic circulation

Aggravating factors

við mat á gulu....

Older than 3 weeks – prolonged jaundice

< 24 hours old

24 hours to 2 weeks old

Hemolytic

Rhesus disease

ABO incompatibility

G6PD deficiency

Hereditary spherocytosis

Congenital infection

Physiologic

Breast milk jaundice

Hemolytic

Infection

Bruising

Gastrointestinal obstruction

Polycythemia

Metabolic disorders

Liver enzyme defects

Crigler–Najjar syndrome

Unconjugated:

Breast milk

Hypothyroidism

Conjugated (>20%):

Neonatal hepatitis syndrome

Biliary atresia

snemmtilkomin (< 24 klst. aldur)

- rauðkornarof (hemolýsa)
 - rhesus sjúkdómur (isoimmune hemol. anemía)
 - ABO misræmi (isoimmune...)
 - erfðagallar í himnu RBK t.d. spherocytosis, elliptocytosis (nonimmune hemol. anemía)
 - galli í/skortur á efnahvötum RBK t.d. G6PD skortur (nonimmune...)
- sýkingar
 - sýklasótt (sepsis)

síðtilkomnari (24 klst.-2 vikur)

- Eðlislæg gula
- Brjóstamjólkurgula
- Rauðkornarof (hemolýsa)
- Sýking (sýklasótt, TORCH)
- Mar í húð
- Mikið blóðmagn (polycythemia)
- Stífla í meltingarvegi
- Efnaskiptagallar
- Lifrarensímgallar (Crigler-Najjar....)

langvarandi (> 3 vikna)

ótengt bilirubín:

brjóstamjólkurgula

vanstarfsemi skjaldkirtils

tengt bilirubín: (> 20% af heildarmagni bilirubíns)

gallgangalokun (biliary atresia)

gula á 1. sólarhring

markverð gula strax á 1. sólarhring (hratt hækkanði bilirubín) er oftast á grunni rauðkornarofs

beint Coombs próf þá jákvætt

hættulegt því:

a) f.o.f. ótengt bilirubín....heilaskaði!

b) getur hækkað hratt upp í skaðleg gildi

rhesus sjúkdómur

(erythroblastosis foetalis)

alvarlegasta form rauðkornarofs sjúkdóms, byrjar á fósturskeiði. móðir neikvæð fyrir Rh “D” antigeni (15% kvenna) og framleiðir mótefni gegn mótefnisvökum á yfirborði RBK fósturs

alvarlegur sjúkdómur sem getur valdið: blóðleysi, gulu og hydrops (bjúgur) hjá fóstri. venjulega greint fyrir fæðingu með blóðrannsókn hjá móður (mótefnatíter) og ómskoðun á fóstri

rhesus sjúkdómur

- verulega hefur dregið úr algengi þessa sjúkdóms vegna forvarna...koma í veg fyrir myndun mótefna
- í upphafi meðgöngu er gerð blóðflokkun og skimað fyrir mótefnum hjá öllum konum...ef Rh D neikvæð þá...

anti Rh immunoglobulín (Rhophylac®):

- skimun fyrir mótefnum við 25 vikur og Rh D flokkun fósturs..
...ef fóstur Rh+, þá Rhophylac við 28 vikur
- gjöf endurtekin á meðgöngu (legvatnsástunga, blæðing, slys) ef > 4 vikur frá gjöf
- eftir fæðingu ef barn Rh+

rhesus sjúkdómur

Rhophylac[®]

IgG binst við Rh+ RBK fósturs sem sloppið hafa yfir í blóðrás móður og kemur í veg fyrir (blokkerar) virkjun B frumna móður og tilurð minnisfrumna

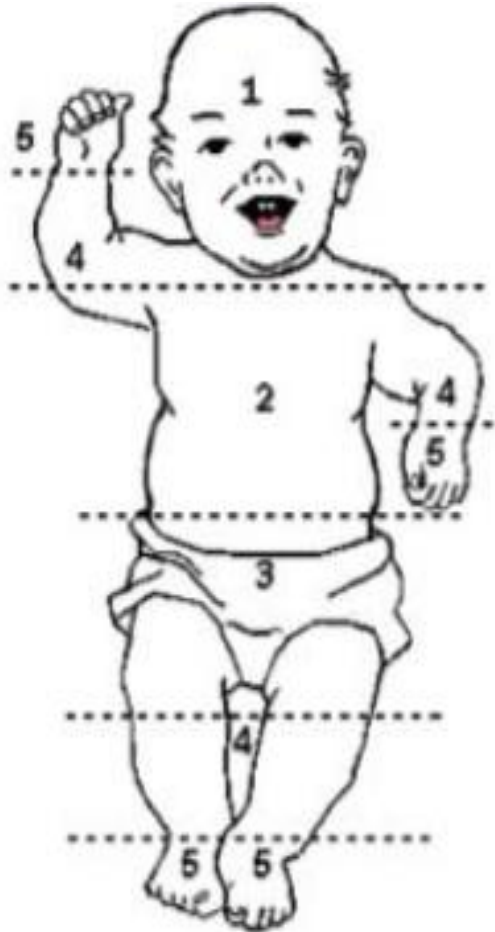
ABO isoimmunisering

ABO hemolytic disease

- lang algengasta orsök isoimmuníseringar (samónæming) hjá nýburum
- mæður í blóðflokki 0 eignast í 15% tilvika barn af blóðflokki A eða B. þriðjungur þessara barna hefur jákvætt Coombs próf þ.e. anti A eða anti B mótefni (IgG) frá móður eru bundin við RBK barnsins
- vægara en rhesus sjúkdómur, ekki áhrif á fósturskeiði, minnihluti þessara barna gulnar markvert

mat á gulu

(ekki mjög nákvæmt, erfiðara hjá þeldökkum!)



Zone	1	2	3	4	5
Definition	Head and neck	Upper trunk	Lower trunk and thighs	Arms and lower legs	Palms and soles
TSB (micromol/L)	100	150	200	250	>250

rannsóknir

mæling á bilirubíni: -húð
-blóð

ef markverð hækkun:

blóðflokkun og beint Coombs próf (m.t.t. rauðkornarofs)

blóðstatus (blóðstrok, netfrumur)

meðferð

bilirubín gildi metið í hverju einstöku tilviki
m.t.t. Þess hvort grípa skuli til meðferðar

meðgöngulengd

aldur barns (klst....dagar)

áhættuþættir

Þættir sem geta aukið á guluna

rauðkornarof (oftast v. blóðflokkamisræmis)

lítil fæðuinntaka/þurrkur (markvert þyngdartap)

kefalhematoma

útbreiddir marblettir

hátt blóðgildi (polycythemia)

austur asía (minni virkni efnahvata í lifur)

“systkini meðhöndlað v. nýburagulu”

áhættuþættir m.t.t. heilaskemmda

(veiklaður HBP)

fyrirburar

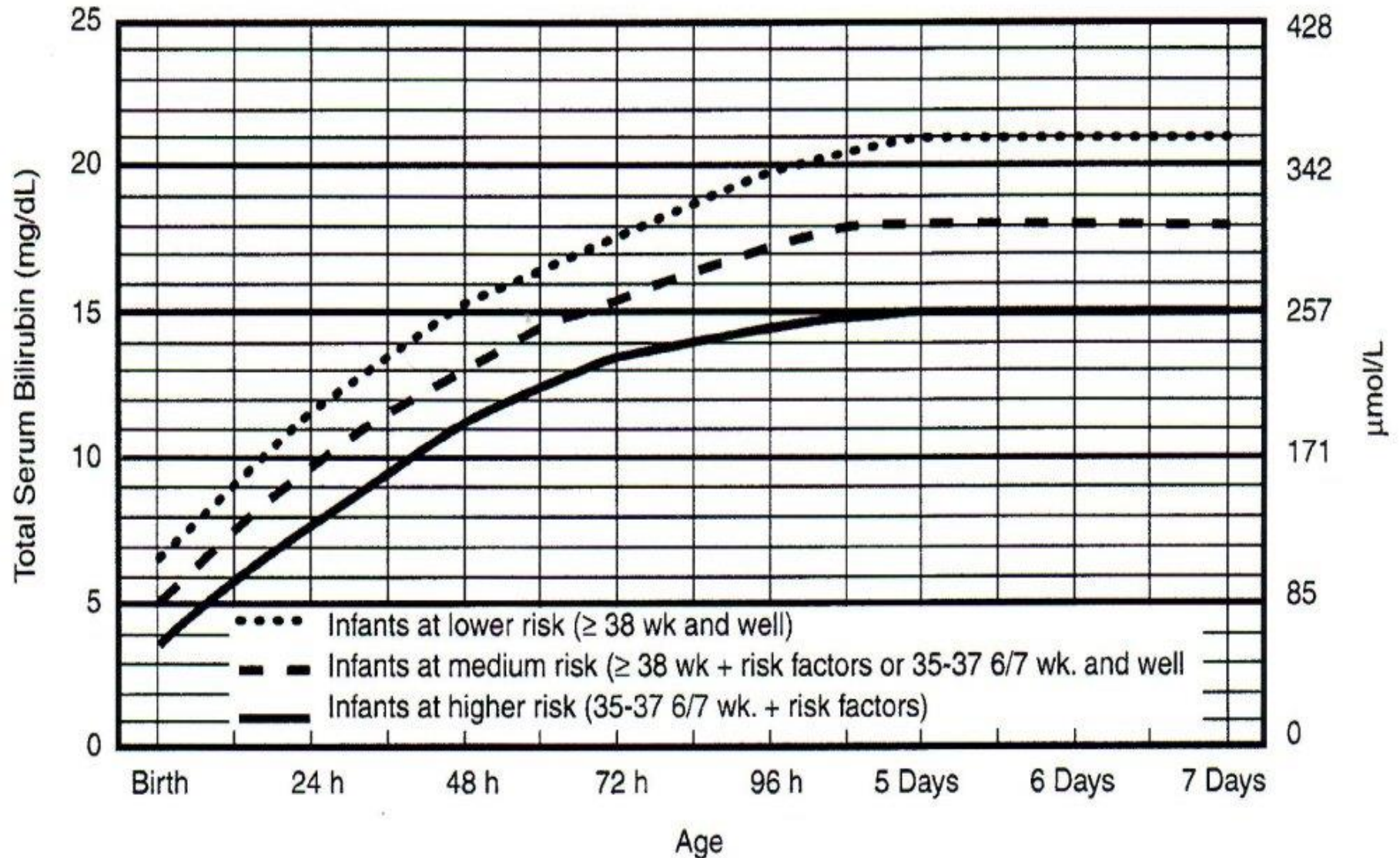
önnur veikindi

s.s. sýkingar, blóðsýring, lágur blóðsykur...

súrefnisskortur í fæðingu (asfýxía)

lágt s-albumín

međferđ



tilfelli 1

eðlileg fæðing við 38 vikur, gott ástand, Apgar 8 og 10, fp 3562g, á brjósti og hefur sögið vel. gula við 24 klst... s-bilir 223 $\mu\text{mol/L}$.

nálgun?

- snemmtilkomin gula
 - s-bilirubin yfir meðferðarmörkum

tilfelli 1 (frh)

greiningarpróf m.t.t. undirrótar

- blóðst. m. blóðstroki, netfrumur, blóðflokkun, beint Coombs próf
 - líklega v. rauðkornarofs
- meðferð....
- eftirfylgd.... með mati á árangri meðferðar ogfrekari/öflugri meðferð ef þess gerist þörf

meðferð nýburagulu

- ljósameðferð
- fæði/vökvagjöf
- Immunoglobulín G (IVIg)
 - (ef mótefni gegn RBK til staðar)
- blóðskipti

Ljósameðferð

- Ljósalampi/lampar, blágrænt litróf (um 450 nm)

bilirubín í húð og undirhúð dregur í sig ljós

ótengt bilirubín breytist í vatnsleysanlega skaðlausa ísomera sem skiljast út með saur og þvagi án frekara umbrots í lifur

blóðskipti

blóðgjöf í miklu magni með aftöppun

ef bilirubín mjög hátt eða hækkandi þrátt fyrir ljósameðferð...eða ef markvert blóðleysi (rauðkornarof)

sjaldan þörf í dag:

- forvarnir hafa verulega dregið úr algengi rhesus sjúkdóms
- bætt ljósameðferð

meðferð

- Þegar ákvörðun um að meðhöndla hefur verið tekin, er mikilvægt að **ekki dragist** (úr hófi) að meðferð sé hafin
- við “hættulega“ há gildi (bilirubín \geq 450-500 $\mu\text{mol/L}$) geta skjót viðbrögð með viðeigandi meðferð skipt sköpum varðandi horfur ...

BIND

“bilirubin induced neurologic dysfunction”

bilirubínorsökuð taugakerfissröskun

bráður bilirubínorsakaður heilakvilli (acute bilir. encephalopathy)

óvæð, slappleiki, minnkuð fæðuinntaka...

þessi eink. oftast afturkræf en ef þróast áfram þá...

hiti, öndunarhlé, aukin vöðvaspenna,

krampar...jafnvel dauði...há 70% leiðir þetta til...

BIND

langvinnur bilirubínorsakaður heilakvilli

(chronic bilirubin encephalopathy = kernicterus)

hreyfi- og þroskahömlun, heyrnartap

ótengt bilirubín sest í basal ganglia og kjarna heilastofns...vefir gulna

brjóstamjólkurgula

- 2-4% fullburða barna (hágildi 200-340 $\mu\text{mol/L}$)
- undirrót óþekkt (? efni í BM sem hamlar virkni glúk. transferasa eða efnisögn sem eykur frásog bilirubín frá görn)
- gulna jafnt og þétt frá fæðingu, hámark við 14 daga aldur
- ótengt bilirubín
- útiloka þarf aðrar mögulegar orsakir gulu
- e.t.v. af brjóstamjólki í 2 sólarhr. => $\downarrow\downarrow$ gula
- aftur á brjóst þá OK (bilir. mögulega \uparrow 30-60 $\mu\text{mol/L}$. - síðan \downarrow)
- gengur yfir á 4-12 vikum

tilfelli 2

23 daga gömul telpa, kemur á BMB v. gulu. fullburða, ekki ljósameðferð í frumbernsku, gulnað smám saman... gulan viðvarandi.

- fæðingarþyngd
- vigt
- fæði
- þvag/hægðir
- blóðflokkur móður
- ættarsaga

tilfelli 2 (frh)

- skoðun.....
- rannsóknir
 - blóðstatus með blóðstroki, netfrumur
 - blóðflokkun, beint Coombs próf
 - s-bilirubín ótengt og tengt
 - lifrarpróf (ALAT, GGT)
 - skjaldkirtilspróf (TSH, T4f)
- greining.....
- meðferð.....