

ÚJSZÜLÖTT ÉS CSECSEMŐKORI SÁRGASÁG DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEONATAL AND INFANTILE JAUNDICE

DR. PETI ÁGNES¹ – DR. SZAKOS ERZSÉBET^{1,2}

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Csecsemő- és Gyermekbelgyógyászat
Gyermek Gasztroenterológia

²Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar

Bevezetés

A sárgaság, orvosi nevén icterus, az újszülöttek és csecsemők körében gyakran előforduló tünet, amely a bőr és a nyálkahártyák sárgás elszíneződésében nyilvánul meg. Az időre született, egyébként egészséges csecsemőknél a sárgaság a leggyakoribb oka az újbóli kórházi felvételnek. [3, 9] Bár a legtöbb esetben fiziológiás folyamatról van szó, amely spontán megszűnik, a háttérben kóros, akár sürgős ellátást igénylő állapotok is meghúzódhatnak. A pontos differenciáldiagnózis kulcsfontosságú annak érdekében, hogy időben felismerjük a potenciálisan súlyos rendellenességeket – például hemolitikus betegségeket, anyagcserezavarokat vagy egyéb, májat vagy epeutakat érintő eltéréseket. Jelen közlemény célja, hogy átfogó képet nyújtson a sárgaság különböző formáiról, azok patomechanizmusáról, diagnosztikai megközelítéseiről és a megfelelő kezelési stratégiákról. [4, 9]

Kulcsszavak: *Hyperbilirubinaemia, icterus, fiziológiás icterus, neonatalis cholestasis*

Introduction

Jaundice, medically known as icterus, is a common symptom among newborns and infants, characterized by a yellowish discoloration of the skin and mucous membranes. In full-term, otherwise healthy newborns, jaundice is the most frequent reason for hospital readmission. [3,9] Although in most cases it is a physiological process that resolves spontaneously, underlying pathological conditions—some of which may require urgent medical attention—can also be present. Accurate differential diagnosis is crucial to ensure timely recognition of potentially serious disorders, such as hemolytic diseases, metabolic disorders, or other abnormalities affecting the liver or bile ducts. The aim of this publication is to provide a comprehensive overview of the various forms of jaundice, their pathophysiological mechanisms, diagnostic approaches, and appropriate treatment strategies.[4,9]

Keywords: *Hyperbilirubinemia, icterus, physiological jaundice, neonatal cholestasis*

Definíció szerint a sárgaság a bőr, a nyálkahártyák és a szemfehérje (sclera) sárgás elszíneződése, amely a vérben megemelkedett bilirubinszint következményeként alakul ki. A sárgaság akkor válik láthatóvá, ha a szérum bilirubin szintje eléri, vagy

meghaladja a 34 $\mu\text{mol/l}$ értéket. A bilirubin a hemoglobin lebontásának mellékterméke, amelyet a máj normál esetben feldolgoz és az epével kiválaszt. Ha a bilirubin termelése fokozódik, kiválasztása csökken vagy az epeelfolyás akadályozott, a szérum bilirubin szintje megemelkedik, ami a sárgaság klinikai képét eredményezi. Újszülöttek esetében a sárgaság gyakori jelenség, és az esetek többségében fiziológiás icterus formájában jelentkezik a születést követő első napokban. Ez részben az újszülött májműködésének éretlensége, részben a születés utáni fokozott vörösvértest-lebomlás miatt alakul ki. A bilirubin szintje általában a 3–5. napon tetőzik, majd fokozatosan csökken. Fontos azonban megkülönböztetni a kóros sárgaságot, amely korai kezdetű, szokatlanul magas bilirubinszinttel jár, vagy elhúzódik – ezek mögött olyan állapotok állhatnak, mint vércsoport-összeférhetetlenség, veleszületett fertőzések, enzimhiányok, májbetegségek vagy epeúti rendellenességek. A differenciáldiagnózis célja az, hogy a fiziológiás sárgaságot elkülönítsük a kezelést vagy nyomon követést igénylő formáktól annak érdekében, hogy megelőzzük a súlyos szövődményeket, például a kernicterust vagy más néven magicterust (bilirubin okozta agykárosodást), vagy a máj visszafordíthatatlan károsodását. [1, 2, 9]

A hiperbilirubinémiák tárgyalása előtt célszerű áttekinteni a bilirubin anyagcsere főbb lépéseit.

1. Hemoglobin lebomlása (hem-katabolizmus):

A vörösvértestek élettartamuk végén lebomlanak, főként a lépben. A bennük lévő hemoglobin hem és globin részekre bomlik. A hem továbbalakul biliverdinné, majd bilirubinná.

2. Nem konjugált (indirekt) bilirubin képződése:

A keletkező bilirubin vízben nem oldódik, albuminhoz kötődve szállítódik a véráramban a májhoz. Ez a forma toxikus, különösen az agyra, mivel zsírban oldódó.

3. Konjugáció a májban:

A hepatocitákban a bilirubin a glükuronsavval konjugálódik az uridin-difoszfát-glükuronil-transzferáz (UDP-glükuronil-transzferáz) enzim segítségével. Így alakul ki a konjugált (direkt) bilirubin, amely már vízoldékony, így az epével kiválasztható.

4. Kiválasztás az epébe és a béltraktusba:

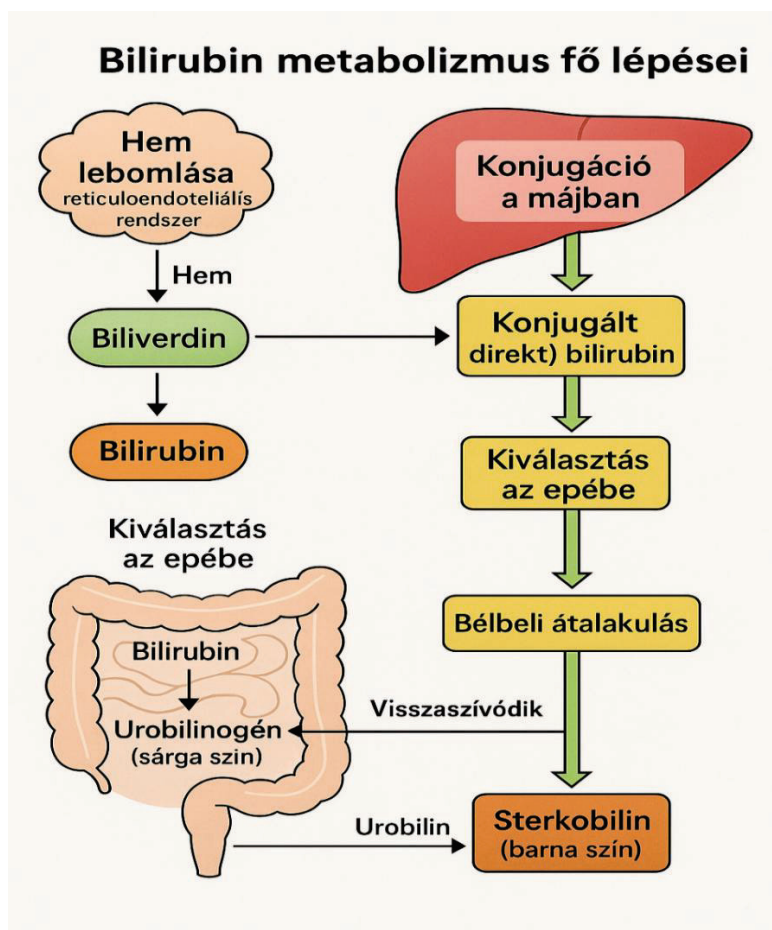
A konjugált bilirubin az epével a bélbe jut. A bélflóra hatására további bomlástermékek keletkeznek, például urobilinogén, stercobilin és urobilin.

5. Kiürülés:

- A stercobilin a széklet sárgásbarna színéért felelős.
- Az urobilinogén egy része visszaszívódik a vérbe, és a vesén keresztül urobilinogén formájában a vizelettel ürül. [1]

Fenti lépéseket az 1. ábra szemlélteti.

Bilirubin anyagcsere fő lépései



1. ábra

Újszülöttek esetében fontos sajátosságok, hogy a máj konjugáló kapacitása éretlen, így az indirekt bilirubin feldolgozása lassú. A bélflóra még nem alakult ki, ezért az enterohepatikus körforgás fokozott, ami növeli a bilirubin-visszaszívódást. Ezek együtt a fiziológiás újszülöttkori sárgaság kialakulásához vezetnek. [1, 3]

Az élettani sárgaság az újszülöttekben leggyakrabban előforduló sárgaságtípus, amely a születés utáni napokban jelenik meg, és többnyire átmeneti, jóindulatú állapot, amely nem igényel speciális kezelést, csak megfigyelést. A bilirubin-anyagcsere éretlensége miatt a szérumbilirubin-szint átmenetileg megemelkedik. Ennek főbb okai a következők. Kezdetben fokozott hemolízis tapasztalható, vagyis az újszülött életének kezdetén a magzati (fötális) hemoglobin gyors lebomlása jellemző. Ugyanakkor az éretlen májműködés miatt a bilirubin konjugálását végző enzimszisztéma

(UDP-glükuronil-transzferáz) aktivitása alacsony. Ehhez kapcsolódik a fokozott enterohepatikus keringés, a konjugált bilirubin visszaalakulhat és újra felszívódik. Fő jellemzői, hogy általában a 2–3. életnapon kezdődik, a 4–5. napon tetőzik (teljesen érett újszülötteknél), majd körülbelül a 7–10. npra spontán csökken. A bilirubinszint rendszerint nem haladja meg a 200–250 $\mu\text{mol/l}$ -t egészséges, időre született újszülötteknél. [2, 9]

A diagnosztikában a megfigyelés (a bőr elszíneződésének megítélése, pl. a Kramer-skála alapján), transcutan bilirubinszint-mérés, valamint labor diagnosztika (összbilirubinszint mérése, indirekt/direkt arány) használatos elsősorban. Kezelés legtöbbször nem szükséges. Fototerápia alkalmazandó, ha a bilirubinszint meghaladja az életkorhoz, a gestációs korhoz és testsúlyhoz igazított kezelési küszöbértéket. Emellett a megfelelő táplálás elősegíti a bilirubin kiürülését. [11]

Ugyanakkor kóros sárgaság gyanúja merül fel, ha a sárgaság már az első 24 órában jelentkezik, ha nagyon magas bilirubinszint mérhető, ha a sárgaság 2 hétnél tovább fennáll (elhúzódó icterus), vagy egyéb tünetek (letargia, sápadtság, máj-, illetve lépmegnagyobbodás) is társulnak. Az újszülöttek élettani sárgasága indirekt (nem konjugált) hiperbilirubinémia. Az indirekt reakciót adó bilirubin jelentős antioxidáns hatással rendelkezik, ugyanakkor egy bizonyos koncentráció felett már toxikus hatásai vannak. Nevezetesen gátolja a sejtek oxidatív foszforilációját, valamint gátolja az aminosavak sejtfehérjébe történő beépülését. Legkifejezettebben érintett szervek az idegrendszer, a vestibulo-cochleáris rendszer, a szívizom, a vese, valamint a máj.

A nem konjugált bilirubin toxicitását több tényező befolyásolja. Ilyenek például az albumin-bilirubin kötőképeségét befolyásoló vagy csökkentő tényezők, mint az acidózis, vagy endogén és exogén kompetitív anyagok (pl.: szalicilátok, diuretikumok, Na-benzoát stb). Emellett a hipoxia, a hipoglikémia, a hipotermia és a koraszülöttséggel járó éretlenség is jelentősen súlyosbíthatja a bilirubin toxicitását. A kockázat jelzője lehet a bilirubin/albumin hányados. [1, 2]

A kóros indirekt hiperbilirubinémiákat az alábbiak szerint csoportosítjuk

I. Fokozott bilirubin képződéssel (hemolízissel) járó formák

1. Morbus haemolyticus neonatorum (immunmediált hemolízis újszülöttekben)

Morbus haemolyticus neonatorum (újszülöttkori hemolitikus betegség) egy immunmediált, újszülöttkori hemolitikus állapot, amely az anya és a magzat vércsoportösszeférhetetlensége következtében alakul ki leggyakrabban. Ez egy olyan kórallapot, amely során az újszülött vörösvértestjeit az anyai eredetű, placentán átjutó IgG-típusú ellenanyagok károsítják, ami már méhen belül vagy születés után hemolízist idéz elő. Az anya immunrendszere szenibilizálódik egy magzati antigénnel szemben általában szülés vagy vetélés során, de már a terhesség alatt is előfordulhat. Az anyai szervezet által termelt IgG-antitestek felismerik a magzati vörösvértest-antigéneket, és opsonizálják azokat. A fagocitózis főként a lép makrofágjaiban történik. A lebomlás következménye az indirekt hiperbilirubinémia és a retikulocitó-

zissal járó anémia. Ez legtöbbször RhD-antigén elleni immunválasz, de más vércsoportantigének (pl.: ABO, Kell, Duffy, Kidd) is szerepet játszhatnak. Fő típusai az Rh-inkompatibilitás (klasszikus forma) és az ABO-inkompatibilitás. Előbbi Rh-negatív anya és Rh-pozitív magzat esetén alakul ki. Első terhesség alatt általában nem súlyos, mert a szenzibilizáció később történik. Következő terhességeknél a kockázat nő immunglobulin-profilaxis hiányában. Kezelés nélkül hidrops fötalis vagy intrauterin halál is bekövetkezhet. ABO-inkompatibilitás általában enyhébb lefolyású, de nemritkán elhúzódó újszülöttkori sárgaságot okoz. Leggyakrabban 0 vércsoportú anya – A vagy B vércsoportú magzata esetén jelentkezik. Már az első terhességnél is előfordulhat, mivel a természetes anti-A/B antitestek jelen lehetnek az anya szervezetében. Ritkább alloimmunitások, egyéb vörösvértest-antigének (Kell, Duffy, Kidd stb.) elleni antitestek is súlyos, diagnosztikailag komplex kórképeket eredményezhetnek. A kifejezett sárgaság már az első 24 órában megjelenik, emellett anémia, hepatosplenomegalia is tetten érhető. Súlyos esetben hidrops fötalis, vagyis generalizált ödéma, szívelégtelenség, ascites alakul ki. Ugyanakkor a gravidák és az újszülötteik jelenleg alkalmazott szűrése és anti-D profilaxisa miatt Rh-inkompatibilitás talaján kialakult hidropsszal már lényegében nem találkozunk a klinikai gyakorlatban. Az újszülöttkori hemolízis felismerése multidiszciplináris együttműködést igényel. A klinikai tünetek (korai sárgaság, sápadtság, hepatosplenomegalia) gyors értékelése, valamint a diagnosztikai lépések időben történő elvégzése alapvető a szövődmények megelőzése érdekében. A kernicterus kialakulása – amely súlyos neurológiai következményekkel jár – megfelelő kezeléssel megelőzhető. A kezelési algoritmus személyre szabott, és függ a hemolízis súlyosságától, a bilirubinszinttől, valamint a Direkt Coombs-teszt eredményétől. Ritkább alloimmun formák felismerése célzott antitestpanel segítségével lehetséges, melyek sok esetben súlyosabb klinikai képet eredményeznek, mint a klasszikus formák. Az immunmediált újszülöttkori hemolízis egy potenciálisan súlyos, de jól felismerhető és kezelhető kórkép. A szűrővizsgálatok, profilaktikus intézkedések, valamint az időben elkezdett terápia (fototerápia, intravénás immunglobulin-IVIG, transzfúzió) révén a legtöbb eset jó kimenetelű. [2, 7, 8]

2. Főtofötalis, vagy maternofötalis transzfúzió

3. Congenitalis hemolitikus anémiák

Vörösvérsejtmembrán-efektusok

pl. sphaerocytosis, elliptocytosis, stomatocytosis

Ezen állapotok örökletes vörösvérsejtmembrán-rendellenességek, amelyek a sejthalak megváltozásához, következményes fokozott sejtészteséshez, és így indirekt hiperbilirubinémiához vezethetnek. Sphaerocytosis esetén a vörösvértestek gömb alakúvá (sphaerocytává) válnak a sejtváz fehérjéinek, pl.: spektrin, ankirin, band 3, protein (4.2) hibája miatt. Ezek a deformált sejtek kevésbé rugalmasak, a lép kiszűri és lebontja őket, ennek a következménye a hemolízis. Öröklődése többnyire autoszomális domináns, ritkábban recesszív forma is előfordul. Újszülöttkori sárgaság már az első napokban jellemző, vérszegénység (különösen infekciók vagy stresszhelyzetek

során), splenomegalia, reticulocitosis társul. Sphaerocyták mikroszkóposan láthatók. Elliptocytosis esetén a vörösvértestek ellipszis alakúak, lefolyása lényegesen enyhébb.

Vörösvértestenzim-defektusok

pl. glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány (G6PD-hiány), piruvátkináz-hiány (PK-hiány) A G6PD-hiány a vörösvértestek egyik leggyakoribb enzimdefektusa. Az enzim nélkül a sejt nem képes megfelelően regenerálni a glutationt, így a vörösvértestek érzékenyek az oxidatív stresszre. X-kromoszómához kötött recesszív öröklésmenet jellemzi, ezért főleg fiúkra jellemző. A PK-hiány a glikolízis végső lépését katalizáló enzim hiánya, ami energiahányhoz és a vörösvértestek korai széteséséhez vezet. Autoszomális recesszív öröklődésű betegség. Következményük a krónikus hemolízis, sárgaság, vérszegénység, lép megnagyobbodása.

Hemoglobinopatiák-thalassémiák

A hemoglobinopatiák a hemoglobin szerkezeti vagy mennyiségi zavarai, amelyek öröklődő génmutációk következményei. Ezek befolyásolják a hemoglobin oxigén-szállító képességét, stabilitását vagy mennyiségét a vörösvértestekben. Leggyakoribb típusai a sarlósejtes betegség, valamint az alfa és béta thalassaemia.

4. Szerzett hemolízisek

Oka lehet pl.: nagy fokú E-vitamin-hiány, K-vitamin-túladagolás, nitrofurantoin, szulfonamid, penicillin, antimaláriás szerek, oxitocin, disszeminált intravasculáris coagulopathia [1, 2, 12]

II. Csökkent bilirubin kiválasztással járó formák

(csökkent hepatocelluláris felvétel, konjugáció, kiválasztás)

1. Csökkent uridin-difoszfát glükuronil-transzferáz (UDP-GT) aktivitás

Gilbert-kór

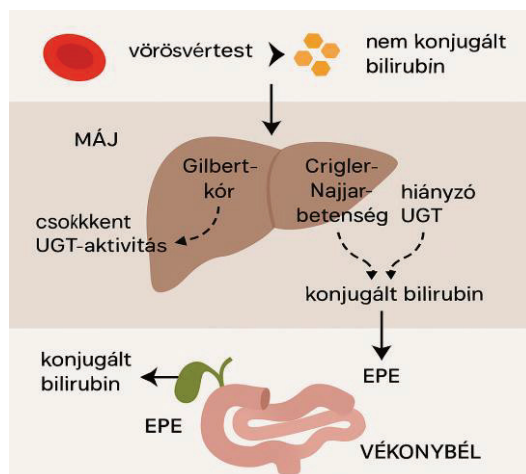
A Gilbert-kór egy jóindulatú, örökletes állapot, melyet az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia jellemez. Az érintetteknél időnként enyhe sárgaság jelentkezhet, különösen stressz, éhezés, fertőzés vagy fizikai megterhelés hatására. A Gilbert-kór azonban nem veszélyes, nem okoz májkárosodást, és a legtöbb esetben nem igényel kezelést. Az esetek döntő többségében tünetmentes. A háttérben a bilirubin konjugációját végző enzim, az uridin-difoszfát-glükuronil-transzferáz (UGT1A1) csökkent aktivitása áll. Az enzimaktivitás kb. 30%-ra csökken. Ez az enzim alakítja át a nem konjugált (indirekt) bilirubint vízdoldékony, konjugált (direkt) formává a májban, amit aztán az epe választ ki. A csökkent enzimaktivitás miatt a nem konjugált bilirubin felhalmozódik a vérben. A népesség kb. 5-10%-a lehet érintett, de sokan nem tudnak róla. Autoszomális recesszív, gyakran homozigóta mutáció, leggyakrabban a UGT1A1-gén promóterszakaszában. A UGT1A1-gén promóterrégiója tartalmazza az úgynevezett TATA-boxot, amely kulcsfontosságú a gén átírásának (transz-

kripciójának) szabályozásában. Ez a szakasz normál esetben a következő szekven-
ciát tartalmazza: A(TA)₆TAA – ez a vad típus (wild type), ebben 6 darab TA-is-
métlődés van a TATA-boxban. Ez biztosítja az optimális kötődési helyet a transz-
kripció faktoroknak, így normális UGT1A1-expresszió történik. Gilbert-kórban a
promóter régióban egy plusz TA-pár jelenik meg: A(TA)₇TAA – ez a polimorf
forma. Ez a plusz ismétlődés megváltoztatja a TATA-box szerkezetét, rontja a
transzkripció faktorok kötődését, és kb. 70%-kal csökkenti az UGT1A1-enzim
expresszióját. Diagnóza legtöbbször kizárásos diagnózis, genetikai vizsgálatra
csak ritkán van szükség. [17, 18]

Crigler-Najjar szindróma I. és II.-es típusa

Ritka, autoszomális recesszív öröklődésű anyagszerebetegség, amelyben teljesen hi-
ányzik (I-es típus) vagy súlyosan csökkent (II-es típus) a bilirubin konjugációjáért
felelős UGT1A1 enzim aktivitása. Ez a bilirubin glukuronidációját akadályozza, így
nem konjugált bilirubin halmozódik fel, következménye súlyos sárgaság, kernicterus
veszély. **I. típus (CN1)** esetén az UGT-enzim aktivitásának szinte teljes hiánya fi-
gyelhető meg. Röviddel a születés után intenzív sárgasággal és nagyon magas bili-
rubinszinttel jelentkezik (gyakran >20 mg/dl vagy >345 μmol/l). A kezelés nehéz,
napi intenzív fototerápiát igényel, és a májátültetés az egyetlen gyógyulási lehetőség.
II. típus (CN2) esetén részleges (csökkent) enzimaktivitás (általában a normál érték
<20%-a). Enyhébb forma, egyes betegek reagálnak a fenobarbitálra, ami reziduális
enzimaktivitást indukál. Az élethosszig tartó fototerápia általában nem szükséges,
májátültetésre ritkán van szükség. A diagnózis a megemelkedett konjugálatlan bili-
rubinszinttel, a normális májenzimszintekkel és az UGT1A1-mutációk genetikai
vizsgálatával kezdődik. [19]

A 2. ábra a Gilbert-kór és a Crigler–Najjar-szindróma megjelenését ábrázolja,
míg az 1. táblázat a kezelési lehetőségeket tömöríti.



2. ábra

Kezelés és prognózis Crigler-Najjar szindróma esetén

1. táblázat

Típus	Kezelés	Eredmény
I. típus	Napi fototerápia (10–12 óra/nap), plazmacsere szükség esetén, végül májátültetés	Élethosszig tartó kezelés, a transzplantáció gyógyulást kínál
II. típus	Fenobarbitál, szükség szerint időszakos fototerápia	Jó prognózis; a legtöbben felnőttkorig élnek

2. Hormonális hatások

- *-anyatejes icterus* (breast milk jaundice)
Oka nem teljesen ismert. Az anyatejben enzimgátlók hatását feltételezik. Általában a 2. hét után jelentkezik, 3-6 hétig is fennállhat. Az újszülött jól fejlődik, csak nyomon követést igényel.
- *-Lucey–Driscoll-szindróma* (átmeneti, öröklött vagy szerzett újszülöttkori állapot, amelyben a bilirubin konjugációját végző enzim [UGT1A1] aktivitása gátolt).
- *-Hipotireozis, hipopituitarismus*

3. Egyéb, indirekt hiperbilirubinémiát okozó kórképek

- *-Extravasalis vérzések*, pl. nagy kiterjedésű cephalhaematoma
- *-Növekvő enterohepatikus keringés* (obstipatio, bélelzáródás, pylorus stenosis, ileum atresia, meconium ileus, Hirschprung-betegség, kis kalóriabevitel).
- *-Diabeteszes anya újszülöttje*
- *-Asphyxia*
- *-Bakteriális fertőzések* (ez okozhat direkt hyperbilirubinaemiát is) [1, 13]

Indirekt hiperbilirubinémiák diagnosztikájában fontos a fizikális vizsgálat mellett az újszülött életkora a sárgaság kezdetekor (pl. <24 óra veszélyes!). Emellett tisztázni kell a táplálás módját, mennyiségét (anyatejes? keveset szopik? mesterségesen táplált?). Családi anamnézis felvétele elengedhetetlen az esetleges örökletes tényezők feltárása céljából. Neurológiai státusz megítélése (letargia, hypotonia, opisthotonus), rögzítése, folyamatos ellenőrzése. Laboratóriumi vizsgálatok során meg kell határozni a teljes, valamint az indirekt és direkt bilirubinszinteket. Keresni kell a hemolízisre utaló eltéréseket (vérkép + reticulocitaszám, Direkt Coombs-teszt, LDH, haptoglobinszint). Anya és újszülött vércsoport meghatározása inkompatibilitás kizárása céljából. Perifériás kenet szükséges, ha felmerül vörösvértest morfológiai defektus lehetősége, gyanú esetén enzimaktivitás mérése. Idegrendszeri tünetek esetén kiegészítő vizsgálat az esetleges eltérések időben történő felismerése céljából.

Az alábbi táblázat a differenciáldiagnózis főbb kategóriáit mutatja be:

Ok	Jellemző
Fiziológiás icterus	2-3. napon kezdődik, 7–10 napig tart
Anyatejes icterus	Elhúzódó, 1-2 hetes korban kezdődhet
Haemolysis (Rh/ABO inkompatibilitás, sphaerocytosis)	Magas reticulocytá, korai kezdet
Enzimdefektusok (G6PD, PK)	Stressz provokálja, családi előzmény
UGT1A1-zavarok (Gilbert, Crigler–Najjar, Lucey–Driscoll)	Normál haemolysis paraméterek, indirekt dominancia
Polycythaemia, cephalhaematoma, hematoma reszorpció	Fokozott bilirubintermelés

A kezelés fő célja a kernicterus megelőzése. Első vonalbeli kezelés a fototerápia, ez kék fényt jelent, melynek hullámhossza 460–490 nm. A fototerápia egyszerű és hatékony módja a sárgaság mérséklésének. Utóbbi átalakítja a bilirubint vízzoldékony, konjugációt nem igénylő formává, a fotoizomer pedig a vizelet útján képes kiürülni, szemben a konjugált bilirubin epén keresztüli ürülésével. A kezelés szükségességét például a Bhutani-nomogram alapján lehet meghatározni. Érdemes kiemelni, hogy ma már a korszerű kékfénylámpák, valamint a „szendvicsmódszer” alkalmazása (alul-felül alkalmazott kékfény) és a megfelelő hidrállás biztosítása mellett immunoglobulin vagy vércsere alkalmazása a legtöbb esetben elkerülhető. A kezelés alatt fontos a szemek és nemi szervek védelme, folyamatosan monitorizálni kell a hő- és folyadékháztartást. Parenterális folyadékpótlás kevésbé súlyos esetekben is szükségessé válhat. Kifejezetten súlyos, vagy fototerápiára rezisztens esetben vércsere-transzfúzió alkalmazása jön szóba, melynek használatát a gesztációs kor és születési életkor alapján korrigált tapasztalati görbék határozzák meg. Indikációja a gyorsan emelkedő bilirubinszint, neurológiai tünetek, vagy $>430 \mu\text{mol/l}$ feletti érték. Egyes esetekben, mint például a Gilbert kór, vagy Crigler–Najjar-szindróma II-es típusa esetén Fenobarbital használható az UGT1A1 enzim indukciójára. Immunmediált hemolízis esetén intravénás immunglobulin- (IVIG-)terápia is használandó, ezzel akár a cseretranszfúzió is elkerülhető. Mivel manapság az Rh-negatív anyák szűrése, valamint anti-D kezelése rutin eljárás, ezért IVIG-kezelés elősorban ABO-inkompatibilitás esetén használandó. Ma már nem alkalmazott és korszerűtlen eljárás, de korábban alkalmazták a szoptatás átmeneti, 24–48 órán át tartó felfüggesztését anyatejes icterus, vagy Lucey–Driscoll-szindróma gyanúja esetén. [1, 2, 3, 7, 11]

Direkt (konjugált) hiperbilirubinémiák – neonatalis cholestasis

A direkt (konjugált) hiperbilirubinémia a konjugált bilirubin szérumszintjének emelkedését jelenti. Ez eltér a jóval gyakoribb indirekt (nem konjugált) bilirubinémiától, és mindig kóros állapotot jelez. Különösen fontos a korai felismerése, mert súlyos májbetegségek vagy epeút-elzáródás állhat a háttérben, melyek időben történő ke-

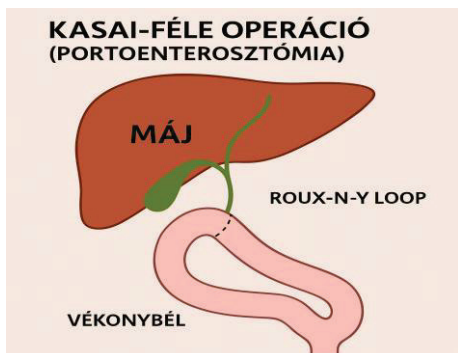
zelése elengedhetetlen a szövődmények megelőzése érdekében. Direkt, vagy konjugált hiperbilirubinémiáról akkor beszélünk, ha a szérum direkt bilirubin koncentrációja eléri, vagy meghaladja a 40 $\mu\text{mol/l}$ értéket, illetve icterus esetén a direkt bilirubin aránya meghaladja az összbilirubin 15%-át. A csökkent canaliculáris epeelfolyást, epepangást nevezzük cholestasisnak. Gyakorisága 1 : 2500–1 : 4000 között van.

A cholestasis korai megjelenési formája a direkt hiperbilirubinémia. Fő tünetei a hosszan fennálló, több mint két hétig észlelhető sárgaság. A bőrszín jellegzetesen zöldes-sárgás, szemben az indirekt bilirubinémia citromsárga árnyalatával. A vizelet sötét színű, mert a konjugált bilirubin ürül a vizelettel, az indirekt bilirubin erre nem képes. Jellegzetes a világos/szürkés széklet az epeelfolyás gátoltsága miatt. Gyakran észlelhető máj-, valamint lépnagyobbodás is. Ezek az újszülöttek sokszor nehezen táplálhatók, súlyfejlődésük meglassult. A máj szintetizáló képességének károsodása miatt kialakulhat K vitamin-hiányos alvadási zavar, alacsony albuminszinttel és alacsony vércukorszinttel. A szabad hasi folyadék megjelenése alarmírozó jel. Számos betegség okozhat direkt hiperbilirubinémiát, de az esetek jelentős része az alábbi fő csoportokba sorolható. [1, 2, 8, 14]

I. Extrahepaticus betegségek

1. 1/Biliáris atresia

A biliáris atresia egy súlyos, újszülöttkori epeúti fejlődési rendellenesség, amely az intrahepatikus és/vagy extrahepatikus epeutak részleges vagy teljes hiányával, vagy elzáródásával jár. Ennek következtében az epe nem tud a bélrendszerbe ürülni, ami súlyos cholestasisos májkárosodást és progresszív májfibrózist okoz. A betegség nem genetikai, nem öröklődik klasszikus módon, de pontos oka még ismeretlen. Viszonylag ritka elváltozás, kb. 10-20 eset jut 100 000 élve születésre. Többnyire lányoknál fordul elő gyakrabban. Általában 2–8 hetes korban jelennek meg az első tünetek elhúzódó sárgaság, nehéz táplálhatóság formájában. Sürgős sebészi beavatkozást igényel, ez a Kasai-műtét. A műtét során összekötik a májat közvetlenül a béllel, hogy az epe ki tudjon ürülni. A jó prognózis érdekében a beavatkozást 6-8 hetes korig el kell végezni. Nem gyógyítja meg a betegséget, de kitolhatja a májelég-telenség idejét. (1, 15) Májtranszplantáció a végleges megoldás, ha a Kasai-műtét nem sikerül vagy a májkárosodás előrehaladott.



A 3. ábra a Kasai műtétet ábrázolja sematikus formában.

- 1) Choledochus cysta (epevezeték cysticus tágulata, szintén műtéti megoldás szükséges)
- 2) Epeutak spontán perforációja
- 3) Epeútszűkület (neonatalis cholangitis sclerotisans)
- 4) Choledocho-pancreatico-duodenalis csatlakozás anomáliák [1]

II. Intrahepaticus betegségek

Intrahepaticus epeutak betegségei

1. Intrahepatikus epeút-hipoplazia és Alagille-szindróma társulása. Az Alagille-szindróma egy genetikailag meghatározott, autoszomális domináns öröklődésű multisisztémás betegség, amelynek legjellemzőbb tünete az intrahepatikus epeutak fejlődési rendellenessége, ami krónikus cholestasisos májbetegséghez vezet. Sajátos arcforma jellemzi, hátrahúzó áll, mélyen ülő szemek, keskeny orrgyök, háromszög alakú arc. Szem- és szívfejlődési rendellenesség, valamint pillangócsigolya társulhat. [1, 16]
2. Intrahepatikus epeút hipoplazia-szindróma nélkül.
3. Congenitalis májfibrosis.
4. Caroli-syndroma. A Caroli-szindróma egy ritka, veleszületett, autoszomális recesszív öröklődésű epeúti rendellenesség, amelyet a máj intrahepatikus epeútjainak cisztás tágulata és fibrózis jellemez. Gyakran a vese érintettsége is társul.
5. Biliaris transzport betegségei.

Parenchymakárosodással járó betegségek-csecsemőkori hepatitis szindrómák

Fenti betegségcsoportba számos, részben fertőzőes, részben anyagcsere eredetű megbetegedés tartozhat, ezért a részletes tárgyalásukra jelen közleményben nem térünk ki.

1. Infekciók (bakteriális sepsis, syphilis, toxoplasmosis, listeriosis, rubeola, citomegalovírus, herpes simplex, humán herpeszvírus 6, varicella zoster vírus, hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus, humán immundeficiencia-vírus, parvovírus B19, ECHO-vírus, Coxsackie A- és B-vírus, adenovírus).
2. Kromoszómaeltérések (trisomiák, cat-eye syndrome).
3. Anyagcsere-betegségek, metabolikus okok.
4. Aminosav anyagcsere-betegségei, pl. tyrosinaemia.
5. Zsíryanagcsere betegségei.
6. Szénhidrát anyagcsere-betegségei, pl.: galaktosaemia, hereditær fructosaemia
7. Epesav anyagcsere-betegségei.
8. Légzési lánc betegségei.
9. Nem osztályozható anyagcsere-betegségek.
10. Cystas fibrosis.
11. Alfa 1 antitripszin hiány (az enzim hiánya a felszaporodó anyagcsere termékek miatt májfibrózist okoz).
12. Niemann–Pick A- és B-típus. A Niemann–Pick-betegség egy ritka, öröklődő lipidanyagcsere-zavar, amelyben szfingolipidek (különösen sfingomielin és ko-

leszterin) kóros felhalmozódása történik különféle szervekben – főként a májban, lépben és az idegrendszerben. A betegség különböző altípusai eltérő súlyosságúak és lefolyásúak.

13. Wolmann-betegség A Wolman-betegség (Wolman-kór) egy ritka, súlyos, autoszomális recesszív öröklődésű lipid raktározási betegség, amelyet a savanyú lipáz enzim (LAL – lysosomal acid lipase) teljes hiánya okoz. Ez az enzim hiányzik vagy nem működik, így a koleszterin és trigliceridek lebontása a liszómákban károsodik, és ezek az anyagok felszaporodnak a különféle szövetekben, különösen a májban, lépben, mellékvesékben és bélben.
14. Neonatalis haemochromatosis.
15. Autoimmun betegségek.
16. Neonatalis lupus erythematosus.
17. Autoimmun hemolitikus anaemiák – besűrűsödött epe szindróma.
18. Inherediter megbetegedések.
19. Dubin–Johnson-szindróma. A Dubin–Johnson-szindróma egy ritka, autoszomális recesszív öröklődésű jóindulatú májbetegség, amelyet a konjugált (direkt) hiperbilirubinémia jellemez. A betegség lényege, hogy a májsejtek képesek a bilirubin konjugálására, de a kiválasztása az epébe zavart szenved, így a konjugált bilirubin visszakerül a vérkeringésbe.
20. Rotor-szindróma. A Rotor-szindróma egy ritka, jóindulatú, autoszomális recesszív öröklődésű rendellenesség, amelyben konjugált (direkt) hiperbilirubinémia alakul ki, hasonlóan a Dubin–Johnson-szindrómához, de nincs pigmentfelhalmozódás a májban, és a bilirubin tárolása és kiválasztása zavart mind a hepatocitákban, mind a szinuszoid és canaliculáris oldalon.
21. PFIC (progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis). A PFIC egy ritka, öröklődő autoszomális recesszív májbetegségcsoport, amelyre jellemző a gyermekkorban megjelenő súlyos cholestasis, normális epeutak mellett. A betegség progresszív, azaz májcirrózishoz és májelégtelenséghez vezethet, gyakran májtranszplantáció válik szükségessé. Több génhiba alapján különböző típusokra oszlik.
22. Endokrinológiai betegségek.
23. Gyógyszerhatás.
24. Teljes parenterális táplálás.
25. Krónikus hipoxia és keringészavarok [1, 2, 3, 6, 7, 13].

Mint a fenti felsorolásból látható, a direkt hiperbilirubinémiák számos, sokszor nehezen azonosítható etiológiával rendelkeznek, emiatt a diagnosztikus lépések is széles látókört igényelnek. Az alap laboratóriumi vizsgálatok mellett sokszor speciális labordiagnosztika szükséges, mint például genetikai vagy kiterjesztett anyagcserevizsgálatok. Különböző képalkotó módszerek is hangsúlyos szerepet kapnak, nemritkán szövettani mintavétel sem elkerülhető. Az alábbi felsorolás tartalmazza az esetleges lépéseket, melyeket a gyermek állapota, a klinikai kép, a tünetek és az egyes vizsgálati eredmények alapján határozzunk meg.

- Családi anamnézis
- Teljes vérkép
- Elektrolitok
- Szérum vas, teljes vaskötő kapacitás (TVK), transferrin
- Szérum bilirubin (direkt, indirekt)
- Májfunkció
- Laktátdehidrogenáz (LDH)
- Szérum ammónia
- Szérum összfehérje, albumin
- Elektroforézis (ELFO, Immun ELFO)
- C-reaktív protein (CRP), bakteriológiai vizsgálatok
- Vércukor (éhezési is)
- Alfa-1-antitripszin-szint
- Alfa-főto-protein (AFP)
- Véralvadási faktorok
- Pajzsmirigyfunkció
- Víruszerológiai vizsgálatok
- Aminosavak (szérum, vizelet)
- Guthrie-teszt
- Verejtékvizsgálat, amennyiben szükséges genetika
- Székletszterkobilin
- Hasi ultrahangvizsgálat (máj)
- Szemészeti vizsgálat
- Izotópvizsgálat (BrIDA)
- Mágneses rezonanciavizsgálat (MRI)
- Gyermeksebészeti konzílium
- Májbiopszia
- Laparotomia [1, 2, 3, 6, 7, 13, 14, 15]

A szerteágazó etiológia alapján a direkt hiperbilirubinémiák kezelése is többféle megközelítést igényel. Amennyire lehetséges, az oki terápiára kell törekedni. Ez egyes esetekben sebészeti megoldást, míg máskor enzimpótlást vagy speciális diétát igényelhet. Fontos a zsírolékony vitaminok pótlása, a táplálás támogatása. Az epeáramlást Ursodeoxycholsavval segíthetjük. Mivel a felszaporodó direkt bilirubin súlyos pruritust (viszketést) okozhat, az életminőség javítása szempontjából ennek enyhítése is alapvető fontosságú, pl.: rifampicin, cholestyramin, naltrexon segítségével. Súlyos, előrehaladott cholestasisos májbetegség esetén májtranszplantáció szükséges a beteg túléléséhez.

Összegzés

Összefoglalva, a direkt bilirubinémia mindig kóros – ellentétben az újszülöttkori élettani (indirekt) sárgasággal, a konjugált bilirubin emelkedése mögött organikus máj- vagy epeúti betegség áll, melyet minden esetben ki kell vizsgálni. Az idő kritikus tényező, a késlekedés irreverzibilis májkárosodáshoz vezethet. Egyszerű szűrési

lehetőség – az össz- és direkt bilirubinszintek mérése minden hosszan fennálló vagy atípusos sárgaság esetén kötelező, különösen 2 hetes életkor után. A cél a májkárosodás megelőzése – a korai felismerés és oki kezelés kulcsfontosságú az életkilátások és életminőség javításában, egyes esetekben a májtranszplantáció megelőzésében is. A direkt bilirubinémia nem tünet, hanem figyelmeztető jel. Időben történő felismerése és kivizsgálása életmentő lehet, különösen csecsemőkorban. A „várjunk, majd elmúlik” hozzáállás itt komoly következményekkel járhat.

IRODALOMJEGYZET

- [1] Arató András, Szőnyi László (2003). *Gyermekgasztroenterológia*. Budapest, Medicina kiadó.
- [2] Újszülöttkori hyperbilirubinaemia (2002). *Gyermekegyógyászat*, Tudományos és továbbképző szaklap, Magyar Gyermekegyorvosok Társasága, június különszám, pp. 13–26.
- [3] Dr. Szabó András: *Az újszülött és csecsemőkori icterus*. Semmelweis Egyetem Budapest előadás. http://www.gyer2.sote.hu/AOKHUN/1012_ujszulott_es_csecsemokori_icterus.pdf
- [4] Lee, B. et al. (2022). Neonatal Hyperbilirubinaemia. *Pediatr. Ann.*, 51 (6), pp. 219–227.
- [5] Pace, E. J., Brown, C. M., De George, K. C. (2019). Neonatal Hyperbilirubinaemia: An evidence-based approach. *J. Fam. Pract.*, Jan./Feb., 68 (1), pp. 4–11.
- [6] Feldman, A. G., Sokol, R. J., (2021). Neonatal Cholestasis updates an Diagnostics, Therapeutics and Prevention. *Neoreviews*, Dec. 1, 22 (12), pp. 819–836. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>
- [7] Dr. Funke Simone (2019). *Újszülöttkori hematológia*. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatológia Tanszék, 2019.09.10., előadás.
- [8] Dr. Fekete Miklós (1992). *Újszülöttgyógyászat*. Budapest, Medicina Kiadó.
- [9] Mitra, S., Rennie, J. (2017). Neonatal Jaundice: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. Dec. 2, 78 (12), pp. 699–704. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.12.699>
- [10] Lauer, B. J., Spector, N. D. (2011). Hyperbilirubinaemia in the newborn. *Pediatr. Rev.*, Aug, 32 (8), pp. 341–349. <https://doi.org/10.1542/pir.32-8-341>
- [11] Muchowski, K. E. (2014). Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am. Fam. Physician.*, Jun. 1, 89 (11), pp. 873–878.
- [12] Pettit, H. (1997). *A klinikai haematológia alapjai*. Springer Hungarica Kft., Budapest.

- [13] Memon, N., Weinberger, B. E., Hegyi, T., Aleksunes, L. M. (2016). Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr. Res.*, March, 79 (3), pp. 378–386. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>, Epub 2015 Nov 23.
- [14] Dr. Tareq Rahman. *Direct hyperbilirubinaemia in neonate*. Előadás. <https://www.slideshare.net/slideshow/direct-hyperbilirubinaemia-in-neonate-by-dr-tareq-rahman/78756055>
- [15] Hartly, J. L., Davenport, M., Kelly, D. A. (2009). Biliary atresia *Lancet*. Nov. 14, 374 (9702), pp. 1704–1713. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60946-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60946-6)
- [16] Turnpenny, P. D., Ellard, S. (2012). Alagille Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Eur. J. Hum. Genet.*, March, 20 (3), pp. 251–257. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.181>, Epub 2011 Sep 21.
- [17] Wagner, K.-H., Shiels, R. G., Lang, C. A., Khoei, N. S., Bulmer, A. C. (2018). Diagnostic criteria and contributors to Gilbert’s syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55 (2), pp. 129–139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>
- [18] De Silva, A. P., Nuwanshika, N., Niriella, M. A., de Silva, H. J. (2025). Gilbert’s syndrome: The good, the bad and the ugly. *World J. Hepatol.*, Feb. 27, 17 (2), p. 98503.
- [19] Bhandari, J., Thada, P. K., Shah, M., Yadav, D. (2025). Crigler-Najjar syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. 2025.
- [20] Gottstei, R., Cooke, R. W. I (2003). Az intravénás immunglobulin szisztematikus áttekintése újszülöttkori hemolitikus betegségben. *Január*, 88 (1), F6–10. <https://doi.org/10.1136/88.1.lábjegyzet.6>
- [21] Devenport, M. (2025). *Updates in Biliary Atresia: Aetiology, Diagnosis and Surgery*. 2025 Jan. 16, 12 (1), p. 95. <https://doi.org/10.3390/children12010095>