

**LAURA MERRAS-SALMIO**  
LT, erikoislääkäri  
HYKS Lastenkliniikka,  
lastengastroenterologia  
laura.merras-salmio@hus.fi

**MIKKO PAKARINEN**  
dosentti, erikoislääkäri  
HYKS Lastenkliniikka,  
lastenkirurgia

LIITEAINEISTO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 16/2016

## Vastasyntyneen keltaisuus ei ole aina harmitonta

- Vastasyntyneen keltaisuus on yleistä ensimmäisinä elinvuorokausina, ja hyperbilirubinemiaan liittyvän aivosairauden estämiseksi sen hoitona käytetään sinivaloa.
- Keltaisuuden pitkittyminen yli kahden viikon, konjugoituneen bilirubiinin yli 20 %:n osuus kokonaisbilirubiinista tai vaaleat ulosteet voivat viitata kolestaasiin.
- Vastasyntyneen kolestaasi edellyttää ripeää diagnostiikkaa ja hoitoa.
- Sappitieatresia on yleisin imeväisen kolestaasin aiheuttaja, ja sen hoito on mahdollisimman varhaisessa vaiheessa suoritettu leikkaus. Suomessa leikkaushoito on keskitetty HYKS:n Lastenkliniikalle.
- Kolestaattisen imeväisen ravitsemushoito aloitetaan viivytyksettä seuraten myös maksan toimintaa ja luuston aineenvaihduntaa.

Täysiaikaisista vastasyntyneistä jopa puolet keltastuu ensimmäisten elinpäivien aikana. Keltaisuuden aiheuttaa bilirubiinin liiallinen kertyminen kudoksiin. Fysiologisessa tai hyvänlaatuisessa keltaisuudessa suurenee konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus (1,2). Tämä johtuu bilirubiinin lisääntyneestä muodostumisesta hemoglobiinin hajoamisen seurauksena, samalla kun maksan bilirubiinia konjugoivien entsyymien aktiivisuus on ensimmäisinä elinvuorokausina heikentynyt. Vastasyntyneen suolen täyttävä mekonium sisältää runsaasti bilirubiinia, jota imeytyy elimistöön.

määrät vähentyvät. Näillä vauvoilla valtaosa bilirubiinista on konjugoitumatonta, ja neste- ja energiavajeen korjaaminen saavat bilirubiinitason laskemaan.

Veressä ei normaalisti ole juurikaan konjugoitunutta bilirubiinia. Bilirubiinin kokonaismäärän noustessa myös konjugoituneen bilirubiinin määrä kasvaa samassa suhteessa (alle 20 %). Kokonaisbilirubiini mitataan vauvoilta kantapäästä otettavasta kapillaarinäytteestä. Myös iholta bilirubiinipitoisuutta mittaavia laitteita on paljon käytössä, ja ne sopivat melko hyvin seulontaan, mutta suurentunut arvo on syytä varmistaa verikokeella.

Vaarallisinta aivoille on vapaa, albumiiniin sitoutumaton konjugoitumaton bilirubiini, joka rasvaliukoisena läpäisee helposti veri-aivoesteen ja voi kertyä aivoihin, jos pitoisuudet ovat merkittäviä. Tästä aivosairaudesta käytetään termiä kernikterus. Konjugoitumatonta hyperbilirubinemiaa hoidetaan ensisijaisesti sinivalolla ja riittävällä nesteytyksellä (2,3).

### Vastasyntyneen pitkittyvä keltaisuus

Täysiaikaisen vastasyntyneen keltaisuuden jatkuminen yli kahden viikon iän on poikkeavaa. Tavallinen syy pitkittyvään keltaisuuteen on ns. rintamaitokeltaisuus. Sen tarkkaa etiologiaa ei tunneta, mutta yleisesti syylliseksi epäillään rintamaidossa runsaana esiintyvää beetaaglukuronidaasientsyymiä. Tämä entsyymi purkaa suollessa bilirubiinin konjugation ja mahdollistaa bilirubiinin lisääntyneen takaisinoton ileumis-

### Täysiaikaisen vauvan keltaisuuden jatkuminen yli kahden viikon iän on poikkeavaa.

Ennenaikaisuus on merkittävin hyperbilirubinemialle altistava tekijä (taulukko 1). Veriryhmäimmunisaatio on tavallisimpia vastasyntyneen vaikean hyperbilirubinemian patologisia syitä; muita ovat mm. sepsis ja hematoomat (kuten luukalvonalainen verenvuoto eli synnytyspahka). Toisaalta myös kuivuminen ja hypoalbuminemia altistavat suurille konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksille.

Keltainen vauva voi olla vaisu ja väsähtää helposti. Riittämätön maidonsaanti ja kuivuminen pahentavat hyperbilirubinemiaa, sillä bilirubiinin takaisinotto suolesta lisääntyy, kun uloste-

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Grönroos M, Koskinen P, Lehtonen L. Vastasyntyneen hyperbilirubinemian hoitokaaviot. Suom Lääkäri 2007;62:1837–41.
- 2 Hansen TWR. Phototherapy for neonatal jaundice – Therapeutic effects on more than one level? Semin Perinatol 2010;34:231–4.
- 3 Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatr Rev 2011;32:341–9.
- 4 McKiernan P. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:253–6.
- 5 Lampela H, Jalanko H, Pakarinen M. Synnynnäisen sappitieatresian hoitotulokset ovat parantuneet. Suom Lääkäril 2013;68:2749–54.
- 6 Lampela H, Pakarinen M. Sappitieatresia. Duodecim 2013;129:1485–93.
- 7 Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: clinical lessons learned. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:167–75.
- 8 Merras-Salmio L, Pakarinen M. Refined multidisciplinary protocol-based approach to short bowel syndrome improves outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:24–9.
- 9 Götze T, Blessing H, Grillhösi C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. Front Pediatr 2015;3:43.

## SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

ta. Rintamaitokeltaisuudessa seerumin bilirubiini on lähinnä konjugoitumatonta (3). Rintaruokintaa saa jatkaa, jos bilirubiinitasot eivät seurannassa anna aiheutta muihin selvittelyihin ja lapsi voi hyvin.

Keltaisuuden jatkuessa yli kahden viikon on kuitenkin syytä varmistaa, ettei kysymyksessä ole konjugoituneen bilirubiinin määrän lisääntyminen, vaikka lapsen muu vointi ei antaisikaan aiheutta huoleen. Konjugoituneen bilirubiinin tutkimisesta on tehtävä erillinen pyyntö laboratoriolle, ja tutkimukseen tarvitaan useimmiten laskimoverinäyte. Lisäselvittelyjä vaativan hyperbilirubinemian tunnistamista helpottaa kansainvälisessä kirjallisuudessa suositeltu ”kolmen kakkosen sääntö”: keltaisuus yli 2 viikon iässä, konjugoituneen bilirubiinin osuus bilirubiinin kokonaismäärästä on yli 20 % tai sen absoluuttinen pitoisuus ylittää 20 µmol/l.

Myös ulosteen väri tulee tarkistaa (kuva 1). Suolen bakteerit muuntavat bilirubiinin vihreäpigmenttiseksi biliverdiiniksi, joten bilirubiinin värjäämä uloste on keltaista, ruskeaa tai vihreää. Valkoisista, vaalean harmaista tai kitin värisistä (akooliset ulosteet) ulosteista puuttuu bilirubiini, ja tämä viittaa vahvasti kolestaasiin.

Konjugoituneen bilirubiinin aiheuttamaa hyperbilirubinemiaa ei hoideta sinivalolla, ja lapsi on lähetettävä erikoissairaanhoidon yksikköön arvioitavaksi (4).

Sapen erityksen häiriintyminen eli kolestaasi johtaa konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suurenemiseen ja keltaisuuden pitkittymiseen (4). Neonataalikolestaasin esiintyvyydeksi on arvioitu 1:1 500 vastasyntyntä. Kolestaasi voi johtua sappiteiden tukkeumasta, maksasolujen toimintahäiriöstä tai niiden yhdistelmästä.

## Kolestaasia aiheuttavat sappiteiden sairaudet

Sappitieatresia on yleisin vastasyntyneen etenevän kolestaasin syy. Sappitieatresian ohella merkittäviä kolestaasin syitä ovat vaikean sepiksien tai hemolyyysin jälkitilat, suonensisäiseen ravitsemukseen ja suolen toiminnan pettämiseen liittyvä kolestaattinen maksasairaus (intestinal failure associated liver disease, IFALD) ja idiopaattinen neonataalihepatiitti (taulukko 2). Muualla yleinen kystinen fibroosi on Suomessa harvinainen neonataalikolestaasin aiheuttaja.

Sappitieatresian esiintyvyys on Suomessa 1:19 000. Se on nopeasti etenevä sairaus, joka hoitamattomana johtaa sekä maksanulkoisten että maksansisäisten sappiteiden täydelliseen tuhoutumiseen, biliaariseen kirroosiin ja maksan toiminnan pettämiseen (5). Ilman hoitoa potilaan keskimääräinen elinikä on kaksi vuotta.

Sappitieatresian perimmäistä syytä ei tunneta. Itsenäisessä tautimuodossa (80 %) virusinfektio ilmeisesti laukaisee sappitiet tuhoavan autoimmuunitulehduksen (6). Sappitieatresian syndromaaliseen tai synnynnäiseen muotoon (20 %) liittyy muiden elinten kehityshäiriöitä, kuten sydänvika tai lateraaliteettikehityksen häiriö (suoliston virhekiertyminen, poly- tai asplenia, alaonttolaskimon puuttuminen tai sisäelinten poikkeava sijainti).

Konjugoituneen hyperbilirubinemian ja akoolisten ulosteiden lisäksi sappitieatresiaan viittaa se, että vatsan kaikututkimuksessa sappirakko ei ole löydettävissä tai se on kutistunut. Kaikututkimus paljastaa herkästi myös sappietykystat, sappikivet ja kasvaimet, joiden kuvantamista jatketaan magneettikuvauksella. Sappitieatresian diagnostiikkaa täydennetään tarvittaessa sappiteiden isotooppikuvauksella ja maksan koepalan tutkimuksella ennen leikkaushoitoa. Lopullinen varmuus diagnoosista saadaan leikkauksen yhteydessä tehdystä sappiteiden varjoainekuvauksesta.

Sappitieatresia hoidetaan portoenterostomialla, jossa maksanulkoiset sappitiet korvataan

## TAULUKKO 1.

### Vastasyntyneen keltaisuuden syyt.

#### KONJUGOITUMATON BILIRUBIINI

Fysiologinen keltaisuus

Keskisuus

Äidinmaitokeltaisuus

Infektio

Hemolyyysi

Polysytemia

Bilirubiinin konjugoitumishäiriöt (Gilbertin oireyhtymä, Grigler-Najjarin oireyhtymä)

#### KONJUGOITUNUT BILIRUBIINI

(yli 20 µmol/l tai yli 20 % kokonaisbilirubiinista)

Intrahepaattinen kolestaasi

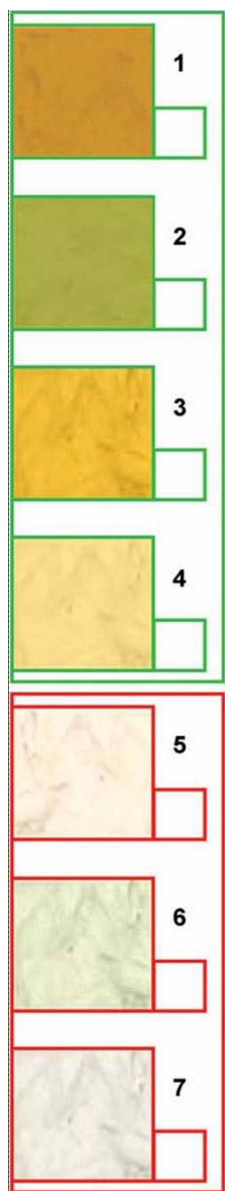
Ekstrahepaattinen kolestaasi

Konjugoituneen bilirubiinin käsittelyviat (Dubin-Johnsonin oireyhtymä, Rotorin oireyhtymä)

KUVA 1.

Seulontatutkimuksessa käytetty ulostevärrikortti. Kuvissa 1–2 on vastasyntyneen normaalinvärisiä ulosteita. Kuvissa 5–7 on sappitieatresiapotilaan vaaleita tai värittömiä ulosteita.

Julkaistaan Biliary Atresia Screening Card Associationin luvalla (www.basca.ch).



ohuusuolella. Leikkaus onnistuu parhaiten, kun se tehdään hoitoon perehtyneessä keskuksessa ja mahdollisimman varhain, ennen maksan yleistynyttä arpeutumista (7). Suomessa portoenterostomian jälkeen kolestaasi laukeaa yli 80 %:lla lapsista, jotka pääsevät leikkaukseen alle kahden kuukauden iässä. Leikkauksen onnistumismahdollisuudet huononevat merkittävästi tämän jälkeen; yli kolmen kuukauden iässä leikatuista seerumin bilirubiini normalisoi- tuu vain 25 %:lla (7). Mikäli kolestaasi ei laukea tai lapselle kehitty onnistuneesta portoenterostomiasta huolimatta maksakirroosin merkittäviä komplikaatioita, edetään maksansiirtoon. Sappitieatresian hoito keskitettiin Suomessa Helsinkiin vuonna 2005. Sen jälkeen hoidetuista sappitieatresiapotilaista on elossa 93 % ja heistä 63 % elää oman maksansa turvin.

Sapenjohtimen kysta hoidetaan kystan ja maksanulkoisten sappiteiden poistolla ja hepatokejunostomialla, joka palauttaa sapen esteetömän virtauksen suoleen. Leikkauksenjälkeiset ongelmat ovat erittäin harvinaisia ja potilaat elävät lähes normaalisti. Imeväisten sappitiehytkivien hoitoperiaatteet eivät poikkea merkittävästi aikuisten hoidosta, joskin aivan pienikokoisimpien imeväisten sappitiehytkivet joudutaan poistamaan leikkauksessa sappirakon kautta huuhtelemalla endoskooppisen kivien poiston sijaan. Alagillen oireyhtymässä sappitiet ovat hypoplastiset ja kuvaan kuuluvat tyypillinen ulkonäkö, silmänpohjamuutoksia (embryotoksooma) ja sydänvika. Hypoplastiset sappitiet voidaan todeta joskus muillakin.

### Maksasolun toimintahäiriö kolestaasin syynä

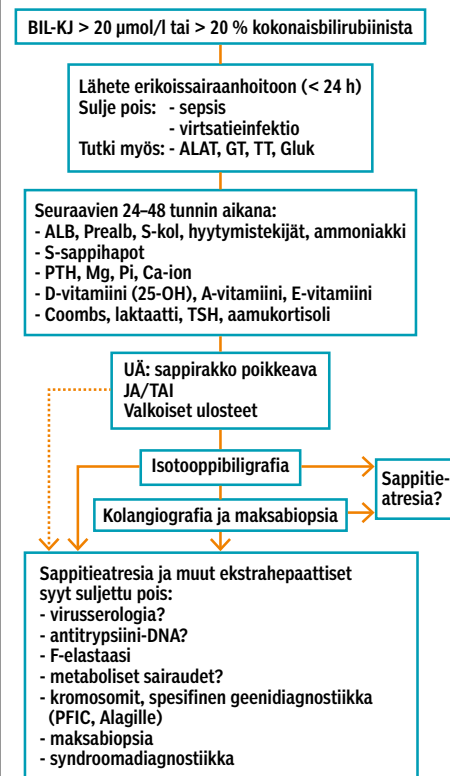
Maksasairauksissa sapen erityis maksasoluista häiriintyminen ja mikroskooppiset maksansisäiset sappitiehyet voivat vaurioitua. Idiopaattisen neonataalihepatiitin (INH) etiologia jää nimensä mukaisesti avoimeksi, ja diagnoosi perustuu- kin muiden syiden poissulkemiseen. Maksan koepalassa todetaan kolestaasin lisäksi merkittävää tulehdusta ja usein jättisoluja. INH voi liittyä myös edeltävään sepsikseen. Virusetiologia on vain harvoin osoitettavissa neonataali- kolestaasin syynä (taulukko 2). INH voi johtaa hyvin nopeasti etenevään maksavaurioon. Sen ennuste on kuitenkin yleensä hyvä, kunhan spontaani paraneminen käynnistyy oireenmu- kaisen hoidon tuella.

Progressiivisen familiaalisen kolestaasin (PFIC) alatyyppejä on kolme, ja niissä kaikissa tunnetaan lukuisia maksasolujen sapeneritystä vaurioittavia mutaatioita. Tyypin 1 PFIC on osa laajempaa oireyhtymää, jossa yleistynyt endoteelin kuljetusproteiinin vika voi johtaa myös mm. kuulon heikkemiseen ja ripuliin. Tyypin 1 ja 2 PFIC-potilailla seerumin gammaglutamyy- litransferaasitaso ei nouse kolestaasista huoli- matta. PFIC johtaa ravitsemushäiriöihin ja han- kalaan kutinaan sekä vaihtelevasti etenevään maksavaurioon, jonka vuoksi valtaosa potilaista tarvitsee lopulta maksansiirron.

Pitkittyneeseen (yli 4 viikkoa) suonensisäi- seen ravitsemukseen ja suolen toiminnan pettä- miseen liittyy vastasyntyneillä maksasairaus (IFALD). Sen vaikeusasteeseen vaikuttavat erityisesti suoliresektion laajuus ja keskosuus sekä

KUVIO 1.

### Kolestaasin etiologian selvittäminen.



## Valkoiset tai kitinväriset ulosteet ovat merkki sappiteiden tukoksesta.

suonensisäisen rasvaemulsion koostumus. Vähentämällä kolestaattisen imeväisen suonensisäisen rasvan kokonaismäärää, tauottamalla rasvainfuusioita sekä vähentämällä soijaöljypohjaisen rasvan määrää kolestaasi saadaan vaikeissakin IFALD-tapauksissa laukeamaan yleensä muutamassa kuukaudessa (8).

Antitrypsiinin puutos voi johtaa vastasyntyneen kolestaattiseen maksavaurioon, joka onneksi usein rajoittuu itsestään.

### Kolestaasin etiologian selvittäminen ja hoidon periaatteet

Konjugoituneen bilirubiinin suurentunut pitoisuus (yli 20 % kokonaisbilirubiinista tai pitoisuus yli 20 µmol/l) on siis aina aihe tarkempiin

selvittelyihin ja lapsen kiireelliseen arvioon keskussairaalapäivystyksessä (kuvio 1). Valkoiset tai kitinväriset ulosteet ovat merkki sappiteiden tukoksesta. Maksansisäisessä kolestaasissa sappea voi kuitenkin päästä tihkumaan sappitiehityä pitkin suoleen pieniä määriä, eivätkä ulosteet ole välttämättä täysin värittömät ainakaan alkuvaiheessa.

Kolestaattiselta lapselta on tutkittava tulehdusparametrit päivystysluonteisesti, sillä vastasyntyneen infektio (mukaan lukien virtsatieinfektiot) on tavallisimpia neonataalikolestaasin syitä. Muita päivystysluonteisia tutkimuksia ovat maksaentsyymien, hyttymisaktiiviteetin ja verensokerin mittaaminen. Etiologian selvittämistä jatketaan seuraavien vuorokausien aikana (kuvio 1). Alkuvaiheen tutkimukset on suunnattu niin, että niillä suljetaan pois muut hoidettavissa olevat yleissairaudet kolestaasin aiheuttajina, tunnistetaan vajaaravitsemus ja varmistamaan leikkaushoitoa pikaisesti vaativan sappitieatresian viiveetön diagnostiikka.

TAULUKKO 2.

### Vastasyntyneen kolestaasin syyt.

Syy	Tavallisia	Harvinaisia
Infektio	Bakteerisepsis Virtsatieinfektio	Herpes simplex -virus, sytomegalovirus, ihmisen herpesvirus 6, Epstein-Barrin virus, enterovirukset, adenovirus, parvovirus, varizella zoster -virus, hepatiittivirukset, HIV, rubella, toksoplasma
Sapen erityksen häiriö	Sappitieatresia Idiopaattinen neonataalihepatiitti Sapenjohtimen kysta Sappikivet	Alagillen oireyhtymä Progressiivinen perinnöllinen intrahepaattinen kolestaasi (PFIC) Carolin tauti Vastasyntyneen sklerosoiva kolangiitti Sappiteiden perforaatio
Metaboliset syyt	α-1-antitrypsiinin puutos	Kystinen fibroosi Aineenvaihdunta- ja kertymäsairaudet Synnynnäiset sappihapposynteesiviat Mitokondriosairaudet Glykosylaatioviat
Immunologiset syyt	Vastasyntyneen hemokromatoosi (gestational alloimmune liver disease, GALD)	Vastasyntyneen lupus Hemangiofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)
Muut syyt	Suolen toiminnan pettämiseen liittyvä kolestaattinen maksasairaus (intestinal failure associated liver disease, IFALD) Hemolyyysi Sydämen vajaatoiminta Trisomia 21	Hypotyreoosi Panhypopituitarismi Portosysteeminen suntti Trisomia 18 Muut harvinaiset oireyhtymät

Neonataalikolestaasissa ravitsemushoito ja oireita (erityisesti kutinaa) lievittävä hoito aloitetaan samaan aikaan diagnostisten selvittelyjen kanssa. Ursodeoksikoolihappo voi olla hyödyksi kolestaasin hoidossa, sillä se parantaa seerumin maksa-arvoja. Sappistaasi johtaa erityisesti pitkäketjuisten rasvahappojen malabsorptioon ja vajaaravitsemukseen sekä rasvaliukoisten vitamiinien puutteeseen; ravitsemushoidon ohjeita on koottu Liitetaulukon 1 artikkelin sähköisessä versiossa ([www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) > Sisällysluettelot > 16/2016). Esimerkiksi vaikea-asteinen D-vitamiinin puute on tavallinen löydös sappitieatresiapotilailla. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta, kasvun ja kehityksen

turvaaminen ja etenevässä sairaudessa riittävän varhainen arviointi elinsiirtoyksikössä ovat enusteen kannalta tärkeitä (9).

#### **Lopuksi**

Vastasyntyneen keltaisuuden pitkittyessä yli kahden viikon kestoiseksi tai vauvan ulosteiden ollessa vaaleita tulee tutkia konjugoituneen bilirubiinin osuus kokonaisbilirubiinista. Jos osuus ylittää 20 %, kiireelliset jatkoselvitykset ovat aiheellisia. Tavallisin yksittäinen vastasyntyneen kolestaasin syy on sappitieatresia, jonka leikkaushoidon tulokset ovat hyvät, kun toimenpide tehdään ajoissa. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Neonatal jaundice is not always harmless

**LAURA MERRAS-SALMIO**  
M.D., Ph.D., Specialist in  
Paediatric Gastroenterology  
Helsinki University Central  
Hospital  
E-mail: laura.merras-salmio@hus.fi

**MIKKO PAKARINEN**  
Docent, Specialist in Paediatric  
Surgery  
Helsinki University Central  
Hospital

# Neonatal jaundice is not always harmless

Neonatal jaundice is a common affliction. The treatment for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia is phototherapy. However, when jaundice persists longer than two weeks, conjugated hyperbilirubinaemia must be ruled out. The following criteria should be used to identify patients needing further evaluation: hyperbilirubinaemia lasting > 2 weeks, or high levels of conjugated bilirubin comprising > 20% of total bilirubin, or > 20  $\mu\text{mol/l}$ , and/or acholic (colourless) stools. Such babies should be referred without delay to the nearest paediatric unit, where first line investigations include infection workup, ruling out treatable causes of neonatal cholestasis, and evaluating the child for cholestasis-related malnutrition. Unless a definitive diagnosis can be made and cholestasis resolves quickly, biliary atresia should be ruled out. Biliary atresia (BA) is the leading cause of neonatal jaundice beyond the first few weeks of life. The treatment for BA is surgery, which has best results if performed early (within the first 4-6 weeks of life). In Finland, BA surgery is centralized to Helsinki. Other causes of significant neonatal cholestasis include diseases inducing intrahepatic cholestasis, such as idiopathic neonatal hepatitis, and several different cholestasis syndromes. A cholestatic infant must be provided promptly with specific nutritional support, including fat-soluble vitamin supplementation.

**LIITETAULUKKO 1.****Vauvaikäisen kolestaasipotilaan ravitsemushoidon ohjeita.**

Ravintoaine	Huomattavaa	Ohje
Rintamaito	Sisältää runsaasti pitkäketjuisia rasvahappoja, joiden imeytyminen häiriintyy kolestaasissa	Vaikeassa kolestaasissa korvataan kokonaan erityisäidinmaidonkorvikkeella
Äidinmaidonkorvike	Käytetään keskipitkäketjuisia rasvahappoja sisältäviä korvikkeita (mm. Alfare, Nutrilon Pepti MCT, MCT-Pepdite)	Joko yksinomaisena tai esimerkiksi 50 % rintamaidon ohella
Ravintolisät	Keskipitkäketjuiset rasvahapot (Liquigen, MCT-öljy) Proteiinilisä (erityiskorvikkeen vahventaminen tai erillinen proteiinilisä)	Asiantuntevan ravitsemusterapeutin laatiman ravintosuosituksen mukaan Aloitus esim. Liquigen 10–15 ml/vrk
Vitamiinit	Erityisesti rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen vähenee Aloitus heti, seuranta pitoisuusmääritysten perusteella Vesiliukoisten vitamiinien tarve voi olla lisääntynyt vaikeassa kolestaasissa	Aloitusannoksia: D <sub>3</sub> -vitamiini 20 µg x 2 A-vitamiini 5 000 IU/vrk E-vitamiini 80 mg/vrk K-vitamiini 0,5 mg/vrk Vesiliukoiset vitamiinit: Pediatric Seravit -jauhe