

Elhúzódó sárgaság leány újszülöttben

Dr. Katona Márta, Dr. Tiszlavicz László
SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Pathológiai Intézet

Esetismertetés

S. Sz. leány újszülött

Gest. kor: 37. hét

Születési súly: 2400 g

Apgar érték: 3-5-7

Felvételi diagnózis: Dysmaturitas, asphyxia, i.u. hypoxia

Anamnézis

Anyai felsőléguti hurut az V. hónapban

Toxaemiás terhesség, hypertonia

Sürgősségi sectio caesarea

Cardiopulmonalis resuscitatio a szülőszobán

Klinikai tünetek és terápia

1. nap

Cyanosis

Légzésdepressio

Hypoglycaemia

3. nap

Hypoglycaemia

Icterus

6. nap

„Bronz baby” sy.

Hypoglycaemia

Hepatomegalia

10. nap

Icterus

Hypoglycaemia

Táplálhatatlanság, NEC

Gépi lélegeztetés

Ampicillin, Brulamycin

Infúzió, cukorpótlás

Cukorpótlás

Fénykezelés

Táplálási kísérlet

Légzési elégtelenség
Cardialis decompensatio
hepar kisebb, fulminans
hepatitis?

Cukorpótlás

TPN

48. nap

CPR, exitus lethalis

Cukorpótlás

TPN, Pentoxiphyllin

Amikin, Dalacin, IgG

Gardenal, nticonvulziv szerek

TPN, Fortum, Dalacin

20. nap

Görcs

Hypoglycaemia

Táplálhatatlanság

Icterus

Hepatomegalia

Hypocholiás széklet

Cukorpótlás

Transzfúzió

Pregomin + TPN + Protexin

Cukorpótlás

Targocid

30. nap

Icterus

Hypoglycaemia

Hepatomegalia

Targocid, Vancomycin, Fungisone

IgG

TPN, cukorpótlás

40. nap

Icterus

Hepatomegalia

Septicus tünetek

Gépi lélegeztetés

Dopamin, Dobutrex

antibioticum, antimycoticum

steroid

46. nap

Bilirubin

Indirect bilirubin: neurotoxin

vér-agy-gáton átjut

serum albuminhoz kötött (gyógyszerek leszoríthatják)

hypalbuminaemia-Kernicterus

Direct bilirubin: hepatotoxicus

májműködési zavar
epe kiválasztás csökken

Fénykezelés indikációja (Fanaroff nyomán)

Fizikális vizsgálat alapján

Serum bilirubin meghatározás alapján

Indirect bilirubin

Serum Bilirubin mg/100ml	<24 óra		24-48 óra		49-72 óra		>72 óra	
	<2500g	>2500g	<2500g	>2500g	<2500g	>2500g	<2500g	>2500g
85,5 <5								
85,5-154 5-9	Fénykezelés, ha hemolízis van							
171-240 10-14	Vércsere, ha hemolízis van		Fénykezelés					
256-324 15-19	Vércsere				Fénykezelés			
342 20+	Vércsere							

Az alábbi rizikó tényezők esetén az icterus kezelése hamarabb és erőteljesebben indokolt (egy vagy több súlyossági fokozatot emelkedik):

1. Perinatalis asphyxia
2. Respiratoratis distress szindróma
3. Metabolikus acidózis (pH 7,25 vagy alatta)
4. Hypothermia (< 35°C)
5. Alacsony serum összfehérje
6. 1500g alatti születési súly
7. Központi idegrendszeri tünetek

Kramer szabály:

Cephalocaudalis progressio: az icterus megjelenése az alábbi sorrendben történik, a fejtől lefelé haladva válik fokozatosan szemmel is láthatóvá az újszülöttn.

Zóna	1	2	3	4	5
Sebi	100	150	200	250	> 250

(1: arc, fej; 2: mellkas; 3: has; 4: kar, láb; 5: kézfej, lábfej)

Indirekt hyperbilirubinaemia

Fokozott vvt lebomlás, csökkent glucuronisatio

Rh incomp., ABO incomp.	kizárható
Haematoma felszívódása	kizárható
Foetopathia diabetica	kizárható
Polycythaemia	Hct: 50%
Anyatejes sárgaság	nem kapott
Haemoglobinopatiák	kizárható
Vvt betegségek (sphaerocytosis, G-6-PD hiány)	kizárható
Crigler-Najjar sy.	nem indirect sebi emelkedés
Gilbert kór	nem indirect sebi emelkedés
Hypoxia	kezdetben felmerült

A diagnózis felállítása

Anamnézis (családi, terhességi)	infekció
Vércsoport (anyai is)	A Rh +, (A Rh +)
Direkt, indirekt Coombs	negatív
Vérkép	Hct: 50%, Fvs:12500, Ly: 65%
Sav-bázis	normális
Vérkenet	normális
Serum glucose, elektrolit	hypoglycaemia (< 2,6mM/l)
Serum bilirubin	300 umol/l (265 umol/l) 20. nap
Serologiai vizsgálatok	(TORCHLL, hepatitis A,B,C, adeno, HIV, Parvo, Epstein-Barr)
Agyi ultrahang vizsgálat	szabályos agyszerkezet
Májfunkciós vizsgálatok	(SGOT 300-800 E/l, SGPT 200-400 E/l, GGT 50-100 E/l, alk-P-ase: 300-600 E/l)
Hasi ultrahang vizsgálat	epeutak láthatók
Gyermeksebészeti konzilium	műtét nem indokolt

Serum AFP, alfa-1 antitripsin	normális
Delta F 508	negatív
TSH, Galactosaemia, PKU	normális
Haemocultura	kezdetben neg
Serum, vizelet	normális
aminosavchromatographia	
Vizelet retardatios tesztek	normális
Széklet (színe, tripsin)	hypocholiás, tripsin csökkent
Scintigraphia (HYDA)	nem történt
Májbiopsia	30 napos életkorban
Doppler-echocardiographia	46. nap- billentyűn vegetatio

HYDA vizsgálat

Excretio > 10% biliaris atresia

Excretio > 30% neonatalis hepatitis

Jelen esetben az UH, a széklet színe és az alk-P-ase alapján eltekintettünk tőle.

Májbiopsia indikációja

Kérdések: Glycogenosis? Galactosaemia? Alfa1 antitripsin hiány?

Hepatitis? Cirrhosis ?

Klinikai diagnózis

Intrauterin hypoxia

Intrauterin infekcio

Dysmaturitas

Ductus Botalli persistens

Foramen ovale apertum /ASD II.

Hypoglycaemia

Enterocolitis necrotisans

Icterus prolongatus

Neonatalis óriássejtes hepatitis

Májelégtelenség

Sepsis

Endocarditis

Anaemia chronica

St. post cardiopulmonalis

resuscitationem

Exitus lethalis: 48 napos

életkorban

Neonatalis hepatitis prognózisa

Teljes gyógyulás (10%)

Chronicus virushordozás

Chronicus hepatitis

Cirrhosis

Fulminans hepatitis

Neonatalis hepatitis etiológiája

Toxoplasmosis

Syphilis

Rubeola

CMV

Varicella zoster

Herpes simplex

Hepatitis B

Hepatitis C

HIV

Tuberculosis

Listeriosis

Echovirus

Coxsackie

Parvovirus B19

Reovirus 3

Postmortem diagnózis

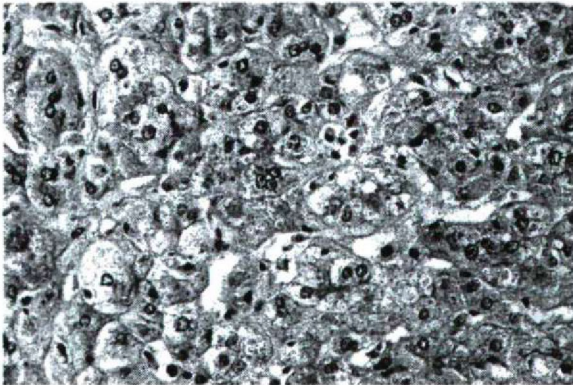
Pathologia

Vizsgálatra érkezett 3 darab töredezett szövethenger „vak” májbiopsziából. Az első minta 4%-os pufferolt formalinban rutin feldolgozásra, a második minta 96%-os alkoholban glycogén kimutatásra, a harmadik minta glutáraldehydhen rögzítve érkezett ultrastrukturális vizsgálatok céljára.

A kliniai adatok között a hypoglycaemiára való hajlam szerepel. A felmerülő klinikai diagnosiok között a Glycogenosis?, a Galactosaemia?, az Alpha-1-antitrypsin hiány? a Fibrosis? ill. a Cirrhosis szerepelt.

A histopathologiai feldolgozás során H&e, PAS-EPAS, Crossmon, orcein és Fouchet festések szerepeltek. Immunhisztokémiai vizsgálatok során CK 7, Alpha-1AT, MPO és CD 68 ellenes savókat alkalmaztunk az intézetünkben bevált módszerekkel (Autostainer, Dako, Dánia). A félvékony metszeteket toluidin késsel festettük, s ezek vizsgálata során választottuk ki a elektronmikroszkópos célra megfelelő részleteket.

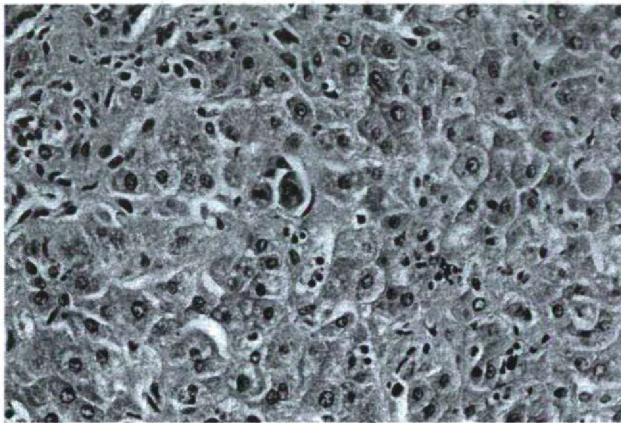
Megfigyeléseinkből az alábbiakat emeljük ki: a szövethengerekben a portalis mezők kiszélesedése látszott ép epeutakkal, minimális-enyhe fibrosissal, erős mononuclearis lobsejtes beszűrődéssel. E legfeltűnőbb elváltozás az activ lobularis hepatitis volt (lobsejtek a lobulusokon belül, Councilman testek, cholestasis, kiterjedten ballonszerűen degenerált májsejtek, elvértve óriássejtes transformatio jeleivel). (1. ábra.)



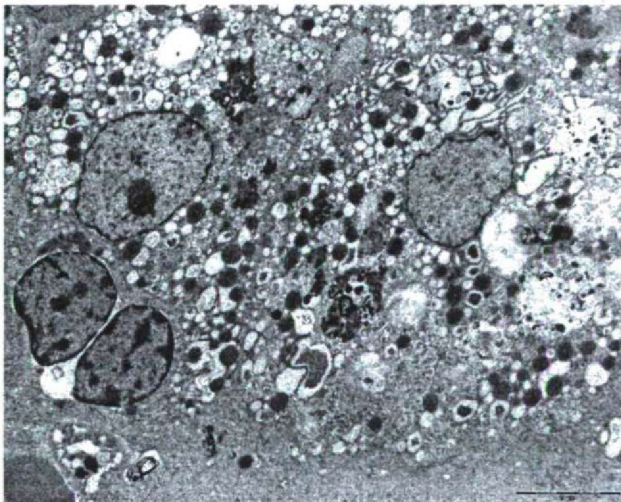
1. ábra

Feltűnő volt az extramedullaris vérképzés a parenchymában. A vena centralisok épnek látszottak. (2. ábra.)

Nem láttunk statosist, PAS+ globulus képződést, glycogen accumulatiót a cytoplasmában vagy a sejtmagokban. Az immunhisztokémiai vizsgálat teljes mértékben megerősítette a fénymikroszkóposan, a hagyományos festéssel látottakat. Elektronmikroszkóposan ballonszerűen duzzadt hepatocytákat találtunk, elvértve óriássejtes transformatioval. Kissé megnövekedett intracytoplasmatikus glycogentartalom mellett a felszaporodott, kissé szabálytalan szerkezetű mitochondriumok ill. epedegradációs termékek („myelin figura-szerű” kép) tűntek szembe. Vírusparticulum, dilatált rER, szabálytalan glycogen megoszlás, granularis anyag felszaporodása nem látszott. (3. ábra.)



2. ábra



3. ábra

Összefoglaló véleményünk az alábbi volt: a fénymikroszkópos kép, az ultra-strukturális, valamint az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján az elváltozást neonatalis óriássejtes hepatitisnek tartottuk. A szöveti kép alapján fibrosis, cirrhosis, alpha-1-AT hiány, glycogenosis, galactosaemia nem volt igazolható.

A neonatalis hepatitiséről

Gyakoriság: 1/2500 élveszületés. *Nemi arány:* 2:1 (M>F). A betegség valószínűleg multifactoriális. *Lehetséges okai:* idiopáthiás (50%), epe-ductus obstructio (20%), neonatalis infectio (CMV,HSV, Cocksackie v. Rubeola v., Toxoplasma stb.), meta-bolikus folyamatok (alpha-1-AT hiány, galactosaemia, tyrosinaemia, Niemann-Pick sy. stb), genetikai szindrómák (Alagille-sy., Zellweger-sy., Turner-sy. stb) ill. egyéb kórképek (pl. myeloproliferativ sy. stb). *Prognosis:* 30%-uk cirrhosisba megy át, s exitus következik be néhány hónapon belül. Ritkán hepatocellularis carcinoma alakulhat ki talaján (Szegedi vonatkozás (!): Sandor T. és mtsai cikkei!) *Differenciáldiagnózis:* metabolicus és cholestasissal járó májbetegségek óriássejtes transformatioval.

Irodalom

1. Chang, MH. et al.: Neonatal hepatitis: a follow up study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1987.6.203-207.
2. Correa, KK. et al.: Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one. J. Perinatol. 2002.22.249-251.
3. Koukolis G, et al.: Infantile liver giant cells: immunohistochemical study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. Pediatr. Dev. Pathol. 1999.2.353-359.
4. Sandor, T. et al.: Auf dem Boden einer Riesenzellenhepatitis im Säuglingsalter entstandene Leberzirrhose und primärer Leberkrebs. Zentrablatt. Allg. Pathol. 1972.115.417-422.
5. Sandor T. et al: Familial occurrence of giant cell hepatitis in infancy. Acta Hepatogastroenterologica (Stuttgart), 1976.23.101-104.
6. Shet, TM. et al: Neonatal hepatitis – an autopsy study of 14 cases. Indian J. Pathol. Microbiol. 1998.41.77-84.