



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Νεογνική χολόσταση: Ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης από τον παιδίατρο

Αίγλη Ζέλλου MD, PhD

Παιδίατρος Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος

Συχνότητα νεογνικού ίκτερου

- 30 - 50% των υγιών βρεφών 3-5 μέρες ζωής
- 2% -15% έως 2 εβδομάδες

ΕΜΜΕΣΗ

ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

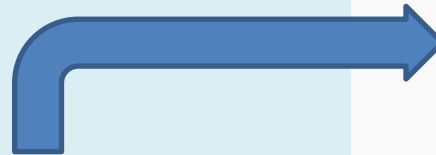
↓ Παράταση με

**Θηλασμό,
σηψαιμία, αιμόλυση,
Υποθυρεοειδισμό**

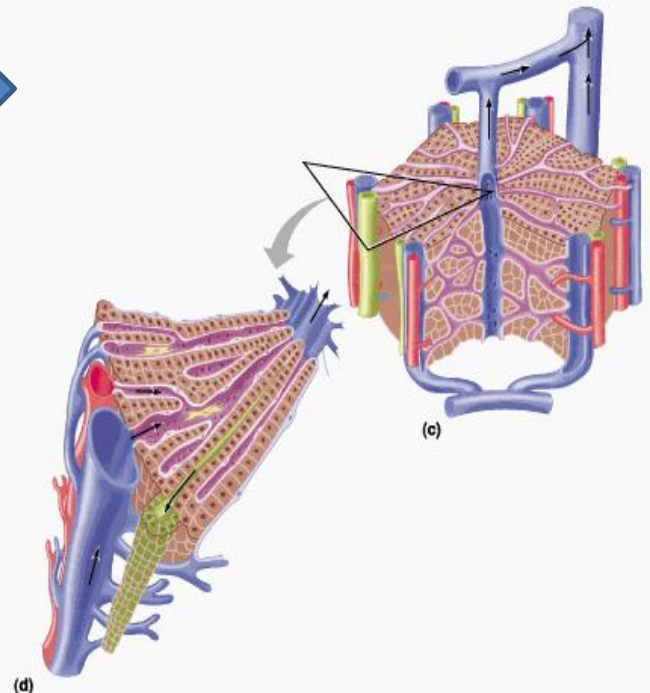
ΑΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

1 σε 2,500 βρέφη

Άμεση χολερυθρίνη $\geq 20\%$ ολικής χολερυθρίνης



**Παθήσεις χοληφόρων
Σύνδρομο νεογνικής ηπατίτιδας**



Πότε ελέγχουμε το νεογνό με ίκτερο;

The Cholestasis Guideline Committee, NASPGHAN 2004

- Αρχικά με την εμφάνιση του ίκτερου
- Ίκτερος > 14 ημέρες ζωής
 - αν θηλάζει στις 21 μέρες
- Σε όποια ηλικία το βρέφος έχει άχρωμα κόπρανα, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατομεγαλία



Ολική και
άμεση χολερυθρίνη

Άμεση υπερχολερυθριναιμία

Άμεση διερεύνηση



$\Delta\Delta\chi$:

Ηλικία

Κλινική εικόνα του βρέφους

Σπληνομεγαλία

Αυξημένη GGT

Κλινική προβολή χολόστασης ανά ηλικία

Περιγεννητική

Νεογνική 0-1 μήνα

Βρεφική > 1 μήνα

Λοιμώξεις

Νεογνική αιμοχρωμάτωση
Κύστη χοληδόχου πόρου
Διάτρηση κοινού χοληδ. πόρου

**Ιδιοπαθής νεογν. ηπατίτιδα
Σ. Alagille**

Ιογενής λοιμώξεις:
ECHO, HSV, CMV, Αδενοϊός

Ατρησία χοληφόρων
Νεογνική σκληρυντική
χολαγγειίτιδα
N. Caroli
ηπατίτιδα B

Αιμαγγειώματα

Υπολειτουργία του υπόφυσης

Μεταβολικά:
Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
γαλακτοζαιμία
τυροσιναιμία
υπεροξυσωμακά,
γλυκογονίαση τύπου 1α

Κυστική ίνωση
Διαταραχές στην σύνθεση χ.α.

Σταδιακή οικογενής
ενδοηπατική
χολόσταση (PFIC)*
Διαταραχές στην
σύνθεση χ.α

Χολολιθίαση-TPN

Γλυκογονίαση τύπου
III, IV
Niemann-Pick type C

Βαρειά κλινική εικόνα

Λοιμώξεις
Γαλακτοζαιμία, Τυροσιναιμία
Νεογνική αιμοχρωμάτωση
Δυσλειτουργία Υπόφυσης
Οξεία απόφραξη χοληφόρων
Μιτοχονδριακά νοσήματα



Υγιή

Ατρησία χοληφόρων
Έλλειψη α1
αντιθρυψίνης



Κλινικές εκδηλώσεις που συνηγορούν υπέρ μεταβολικών νοσημάτων

- Ηπατομεγαλία
- Σπληνομεγαλία
- Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια
- Εμετοί, δυστροφία
- Δυσμορφία
- Ασυνήθιστες οσμές
- Καταρράκτης
- Υποτονία, σπασμοί
- Υπολυκαιμία, μεταβολική οξέωση, υπεραμμωναιμία
- Διαταραχές πήξης

Νέες διαγνώσεις

Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα

Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα

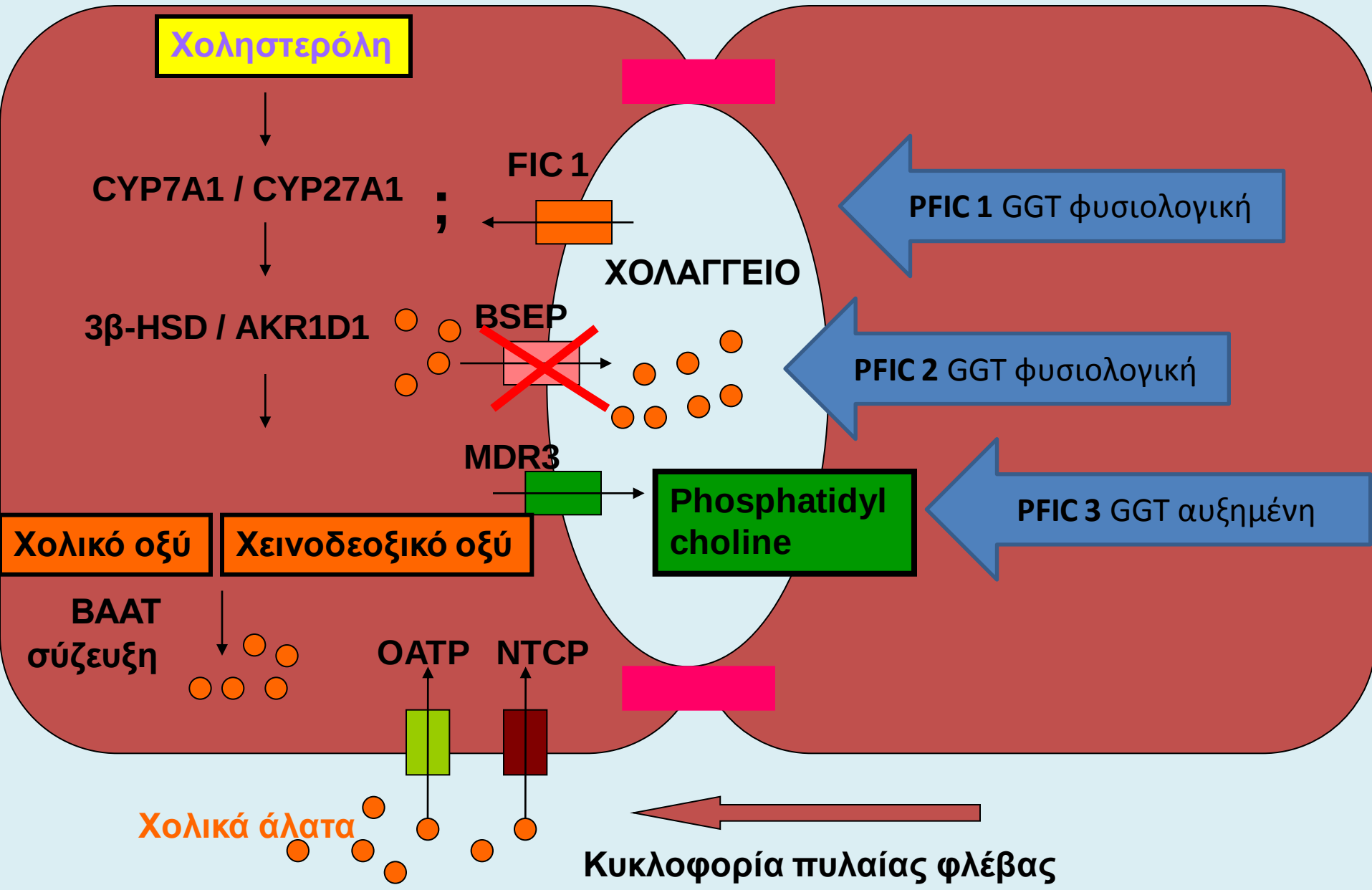
Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα

Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα

- 
- 
- Διαταραχές βιοσύνθεσης των χολικών αλάτων
 - Σταδιακή οικογενής ενδοηπατική χολόσταση (PFIC)
 - Neiman-Pick τύπου C
 - Citrullinemia type II
 - Λοιμώξεις με νέους ιούς HHV6, Parvovirus

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ



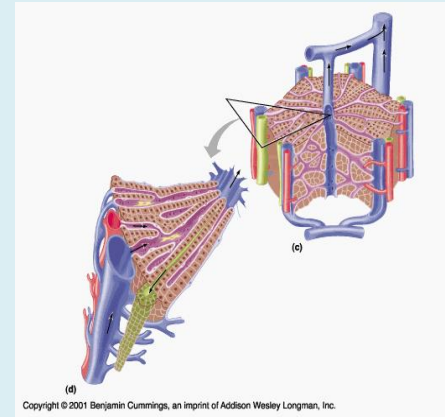
αρχική εκτίμηση από τον παιδίατρο- 1^ο στάδιο

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

- χολερυθρίνη άμεση, έμμεση
- AST, ALT, GGT
- Αλκ. φωσφατάση,
- αλβουμίνη, ολ. λευκώματα, γλυκόζη
- γενική αίματος, ΤΚΕ
- χρόνο προθρομβίνης, ΡΤΤ, ΙΝΡ
- NH₃
- 25-ΟΗ βιταμίνη D, βιταμίνη Α, Ε

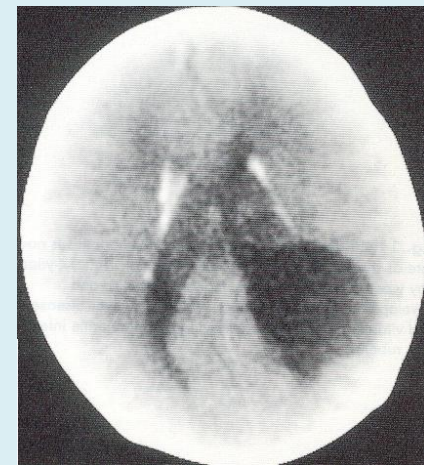
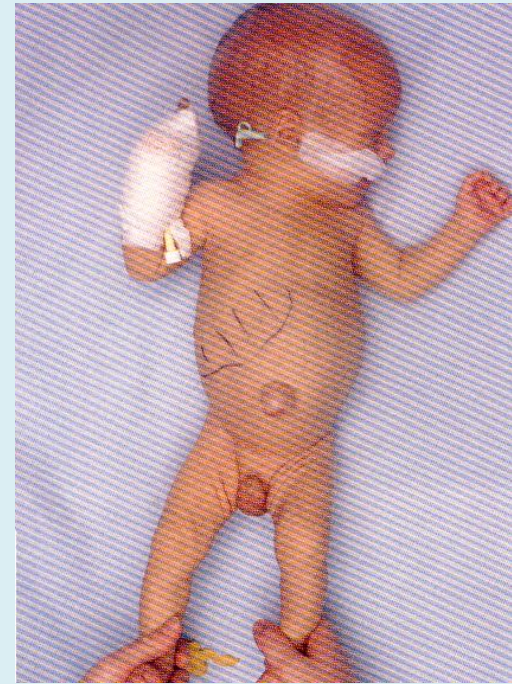
↑GGT: Παθήσεις χοληφόρων

- Ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων
- Σύνδρομα ένδειας χοληφόρων
-σύνδρομο Alagille
- Νεογνική Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα
- Κύστη χοληδόχου πόρου
- Χολολιθίαση- Χοληδοχολιθίαση
- Διάτρηση κοινού χοληδόχου πόρου
- PFIC-3 (MDR3 deficiency)



TORCH-νεογνά

- **T** Toxoplasma
- **O** Other: Syphilis, Parvovirus, Enterovirus
- **R** Rubella
- **C** Cytomegalovirus
- **H** Herpes virus 6, HSV 1,2
Hepatitis A,B,C, HIV



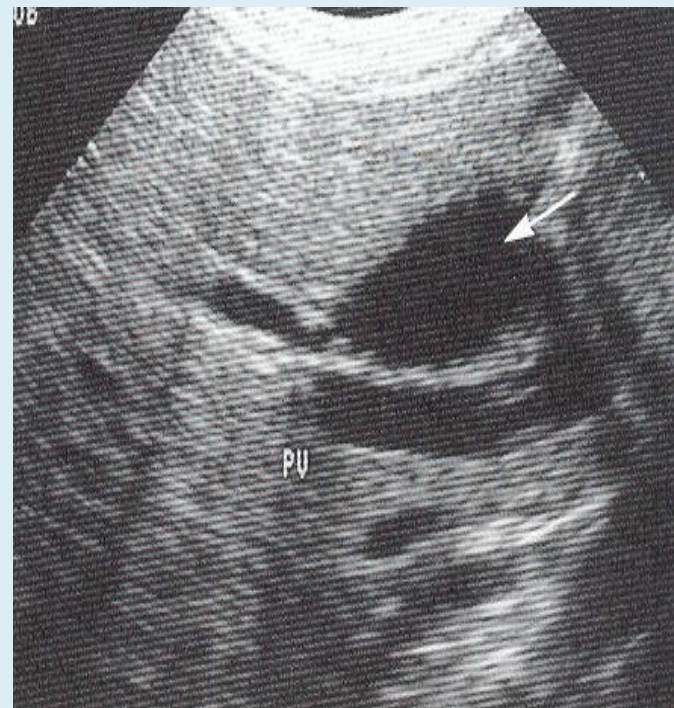
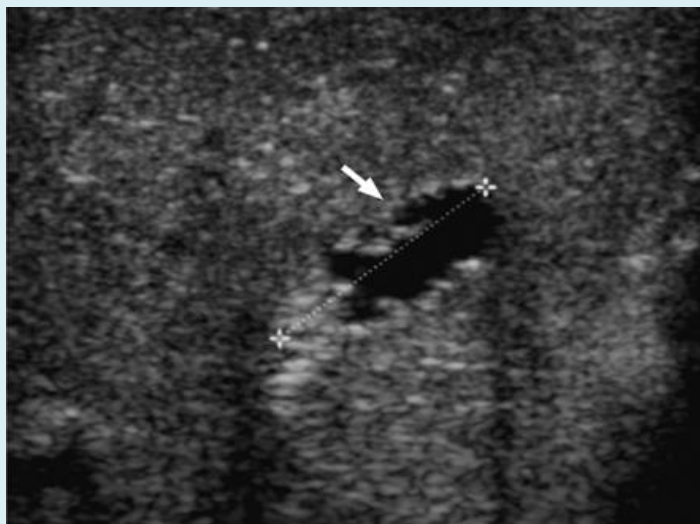
Υπερηχογράφημα
ήπατος



Κύστη χοληδόχου πόρου



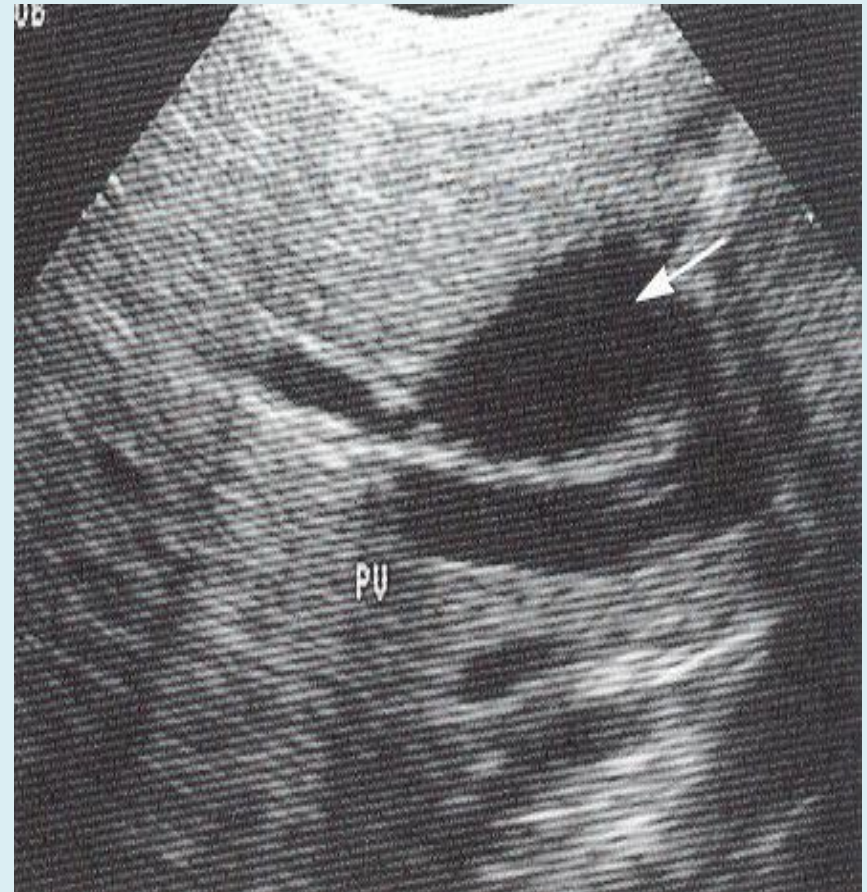
χοληδόχος κύστη
σε σύσπαση ή απούσα ή κφ



1:100,000

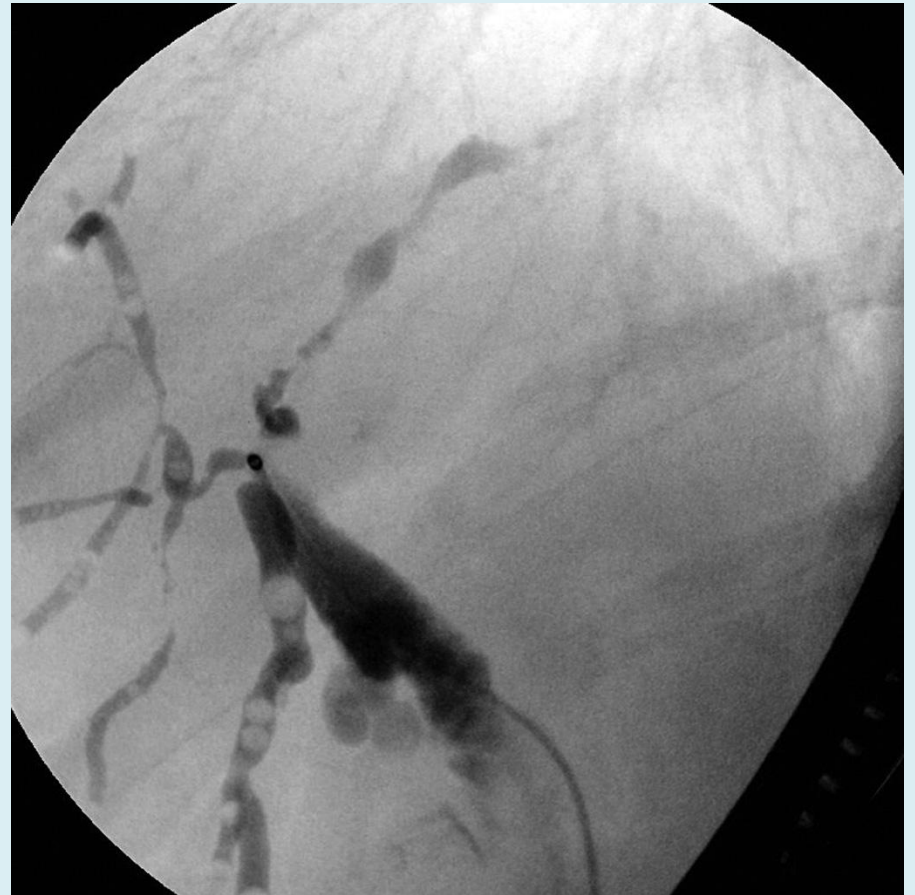
Κύστη χοληδόχου πόρου

- Συχνότητα 1:100,000 νεογνά.
- Νεογνική χολόσταση και μιμείται κλινικά την ατρησία εξωπατικών χοληφόρων.
- Η διάγνωση τίθεται γρήγορα με υπερηχογράφημα χοληφόρων και η αντιμετώπιση είναι χειρουργική.



Νεογνική σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- ERCP όπου απεικονίζονται στενώσεις και διατάσεις των εξωηπατικών χοληφόρων.
- μεταμόσχευση ήπατος, ειδικά εκείνα με πολύ αυξημένα GGT.



**ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΕ
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

2^ο στάδιο

κ/α αίματος, ρινοφαρυγγικού, ορθού
α1-αντιθρυψίνη και φαινότυπος
Galactose-6-phosphate-uridyl transferase
Αμινόγραμμα πλάσματος
χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, αέρια αίματος
γαλακτικό οξύ, κορτιζόλη, TSH, T4, T3, φερριτίνη, χολικά
οξέα,
καρυότυπος, τεστ ιδρώτα

Ούρα: ανάλυση, κ/α, αμινόγραμμα, οργανικά οξέα,
αναγωγικές ουσίες,

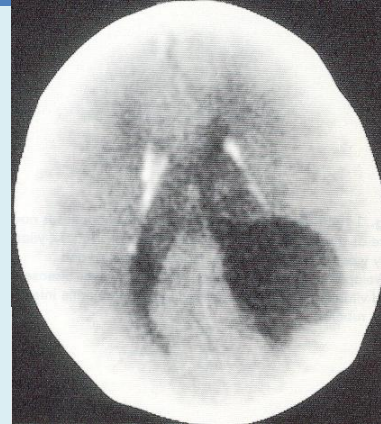
3^ο στάδιο

Διαγνωστική προσέγγιση

- HIDA
- MRI/MRA
- MRCP, ERCP
- Διαδερμική χολαγγειογραφία
- Γονιδιακή ανάλυση DNA για Alagille, PFIC 1,2,3

Hartley, Clin Liver Dis 2013
De Bruyne, *Eur J Pediatr* 2011
Shanmugam, *JPGN* 2009

4^ο στάδιο



- US/ MRI εγκεφάλου
Νευρολογική εξέταση
- Οφθαλμολογική
εξέταση
- Βιοψία μυελού
- Βιοψία δέρματος



Καταρράκτες,
Οπίσθιο εμβρυότοξο



Neiman Pick A-C, Gaucher



Neiman Pick A-C



HIDA

95% ευαισθησία,
50% ειδικότητα



Έκκριση < 4 hr

Μη έκκριση σε 24 hr

Βιοψία ήπατος

Νεογνική
ηπατίτιδα

Βιοψία ήπατος

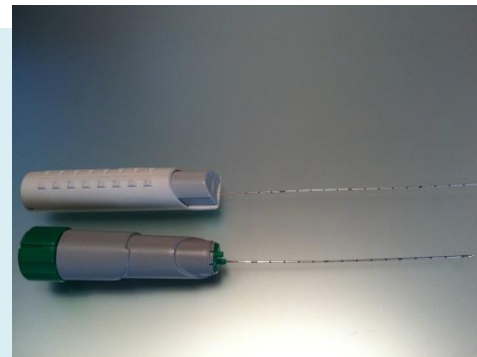
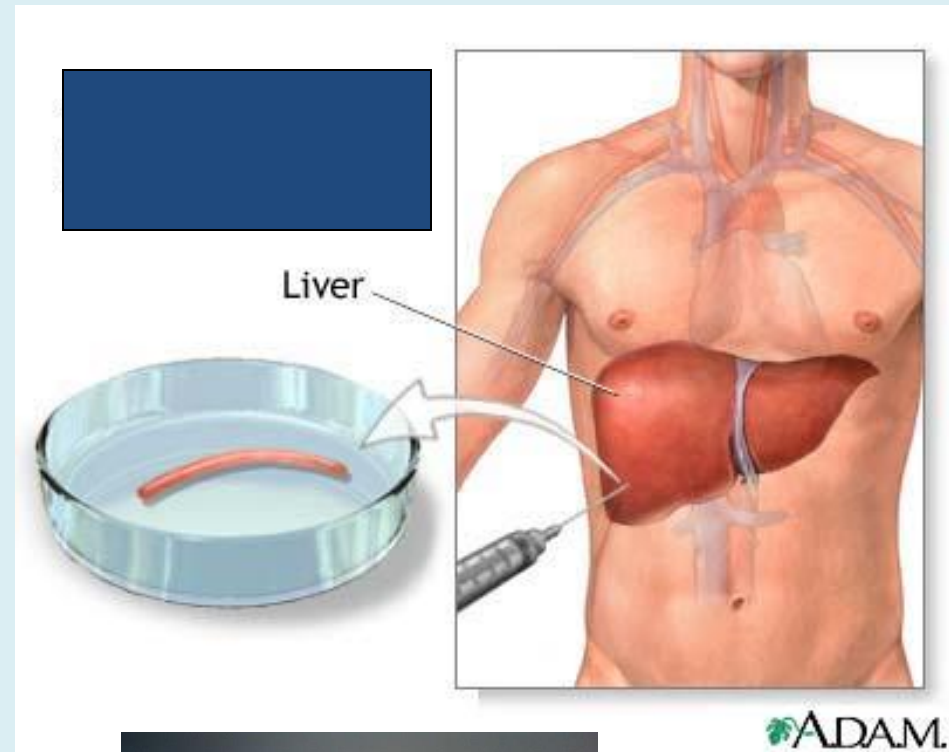
Ατρησία χοληφόρων

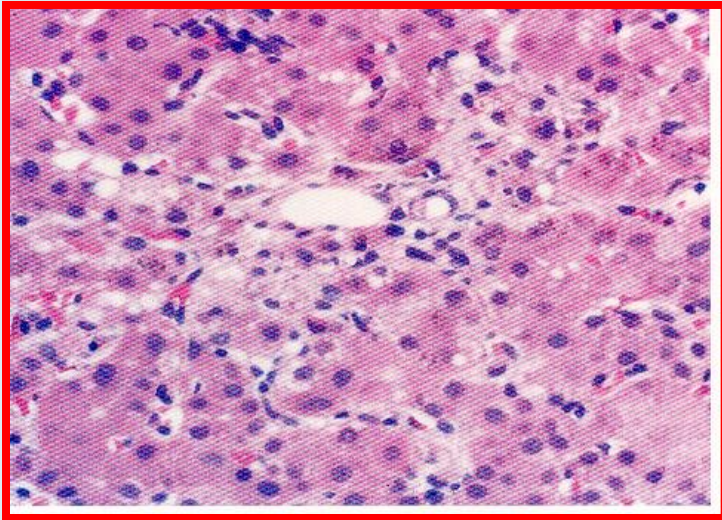
Ένδεια χοληφόρων
Σ. Alagille
Ενδοηπατική
χολόσταση

Λαπαροτομή / χολαγγειογραφία

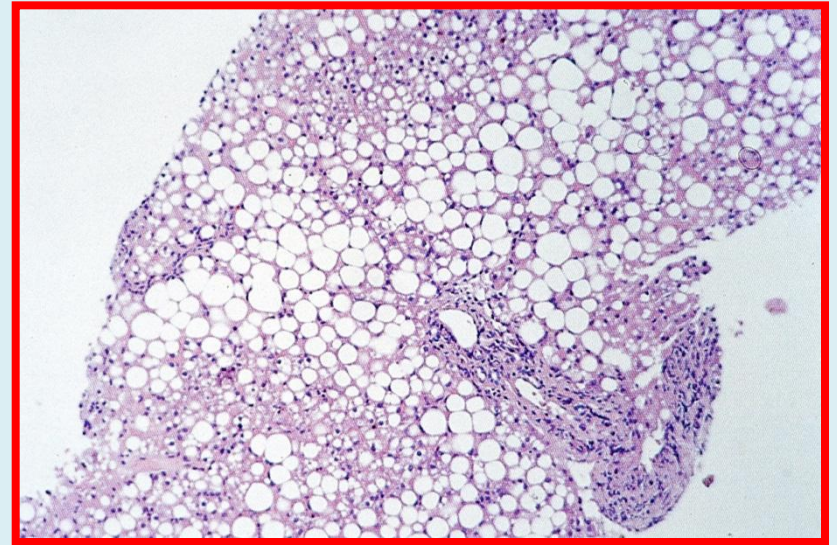
Βιοψία ήπατος

- Ιστολογία H&E, PAS, Masson, Orcein
- Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
- Ενζυματική ανάλυση
- Ανοσοιστοχημεία
- Καλλιέργεια-PCR



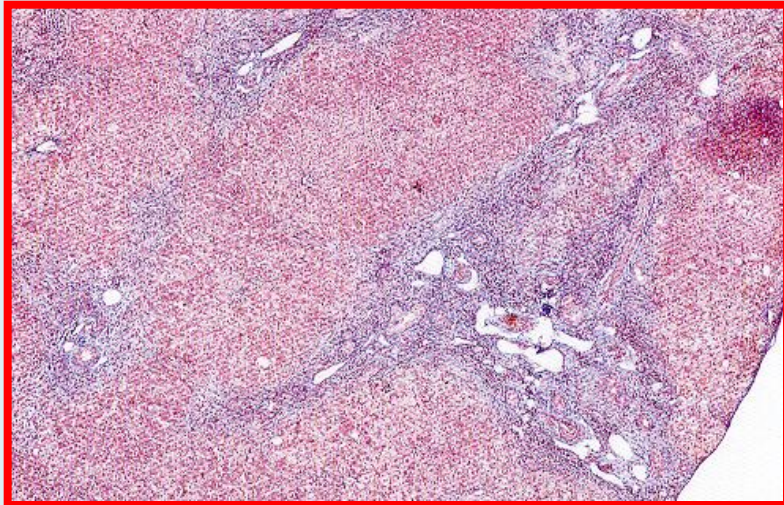


Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης

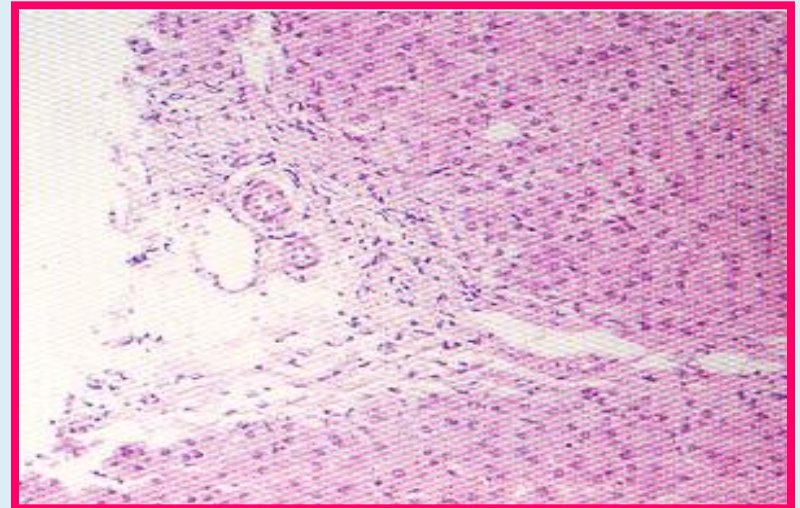


Φρουκτοζαιμία

βιοψία ήπατος



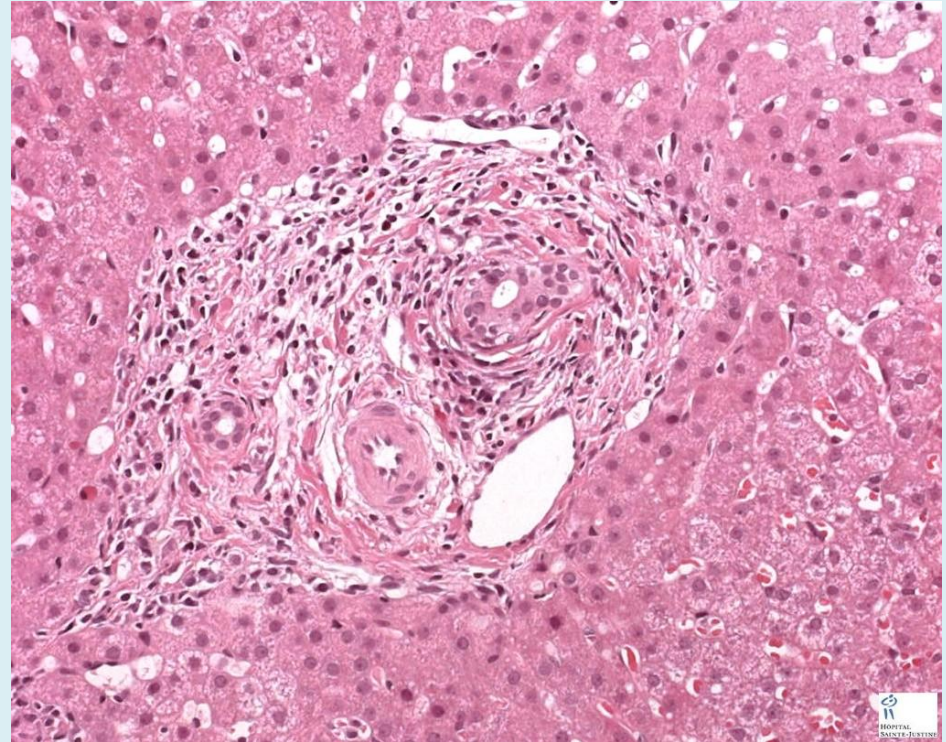
Ατρησία χοληφόρων



Σ. Alagille

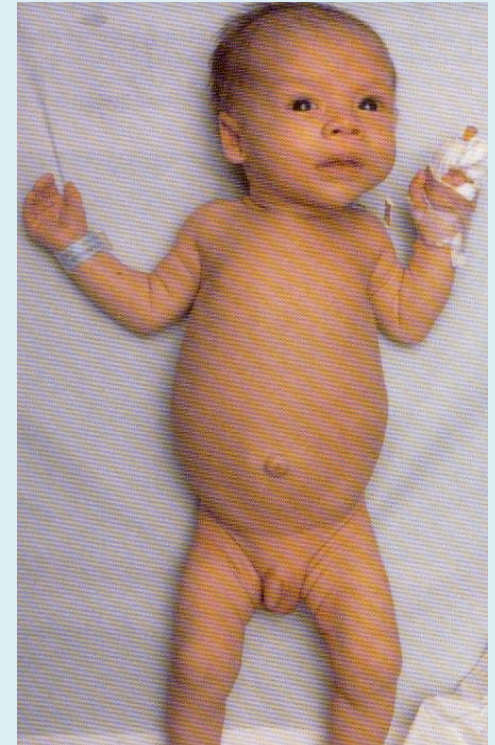
Νεογνική σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- Σπάνιο αυτοάνοσο νόσημα
- Χολοστατικός ίκτερος < 6 μηνών
- Πολυαυτοανοσία
- Ίνωση και κίρρωση.
- Η βιοψία ήπατος έχει εικόνα όμοια με την ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων



Ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων

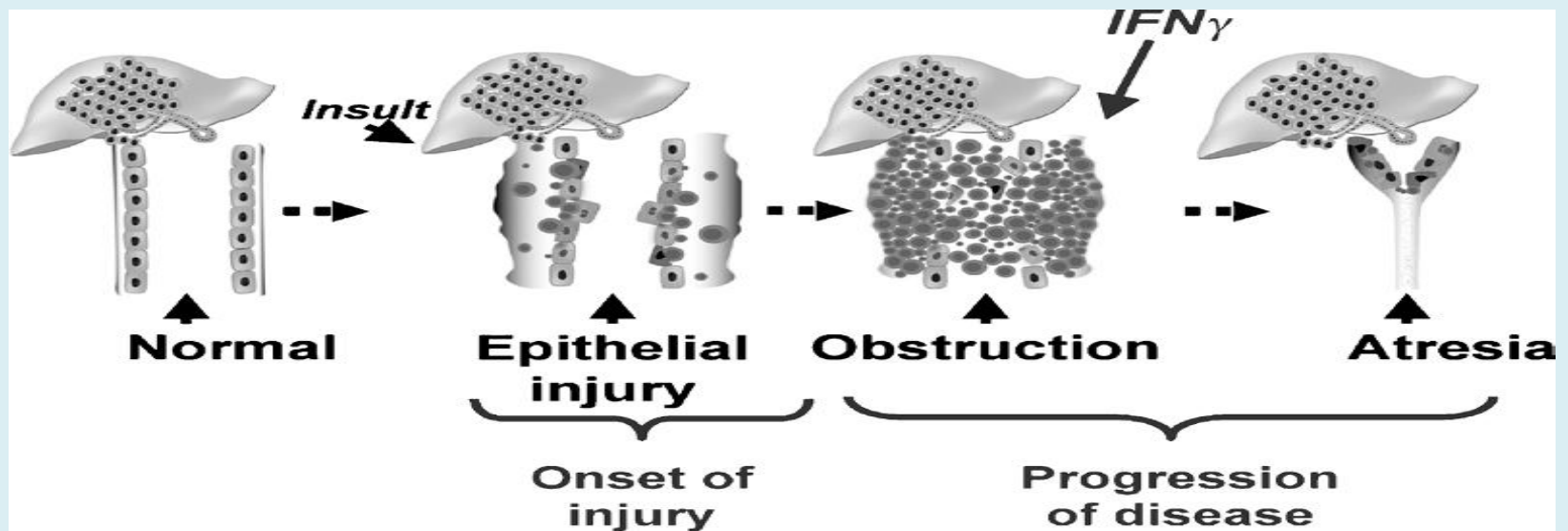
- Προοδευτική ίνωση και απόφραξη τμήματος ή όλων των εξωηπατικών χοληφόρων, κίρρωση
- Συχνότητα: 1: 18.000 (Ευρώπη)
1: 8:000 (Ασία)
- Κορίτσια >> Αγόρια
- Εποχιακή συχνότητα βρέφη γεννημένα Δεκέμβριο-Μάρτιο



Ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων

- ΗΠΑ: 1 / 10000 γεννήσεις
- ~ 410 βρέφη με κόστος \$56 εκατομμύρια / έτος (191 μεταμοσχεύσεις / έτος)
- UK: 50 βρέφη / έτος
- Γαλλία: 45 βρέφη / έτος

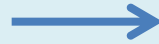
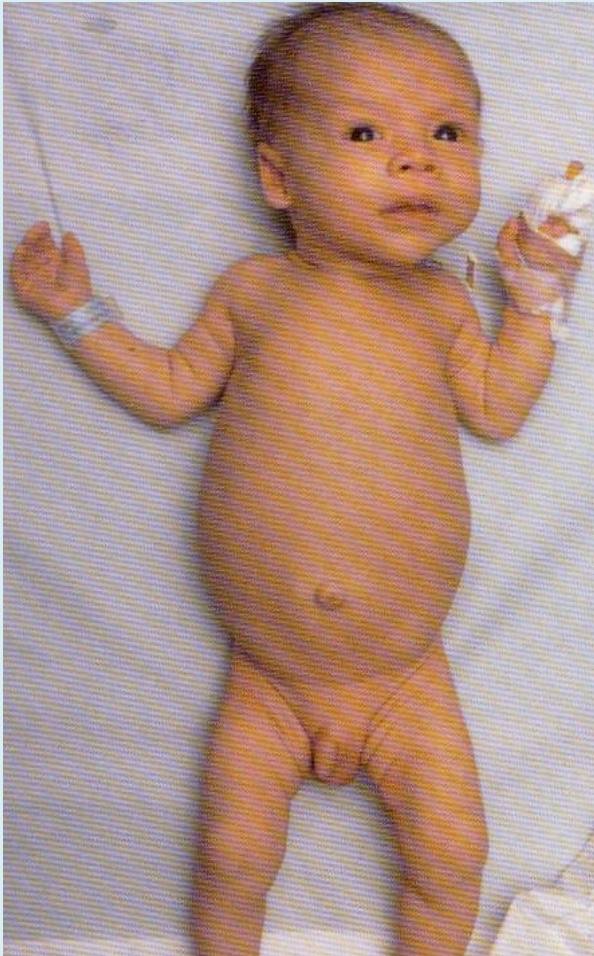
	Εμβρυική	Επίκτητη
Χολοστατικός ίκτερος	1-7 μέρες	30-40 μέρες
Συχνότητα	20%	80%
Συγγενείς ανωμαλίες	NAI	ΟΧΙ



Εξωηπατικές ανωμαλίες

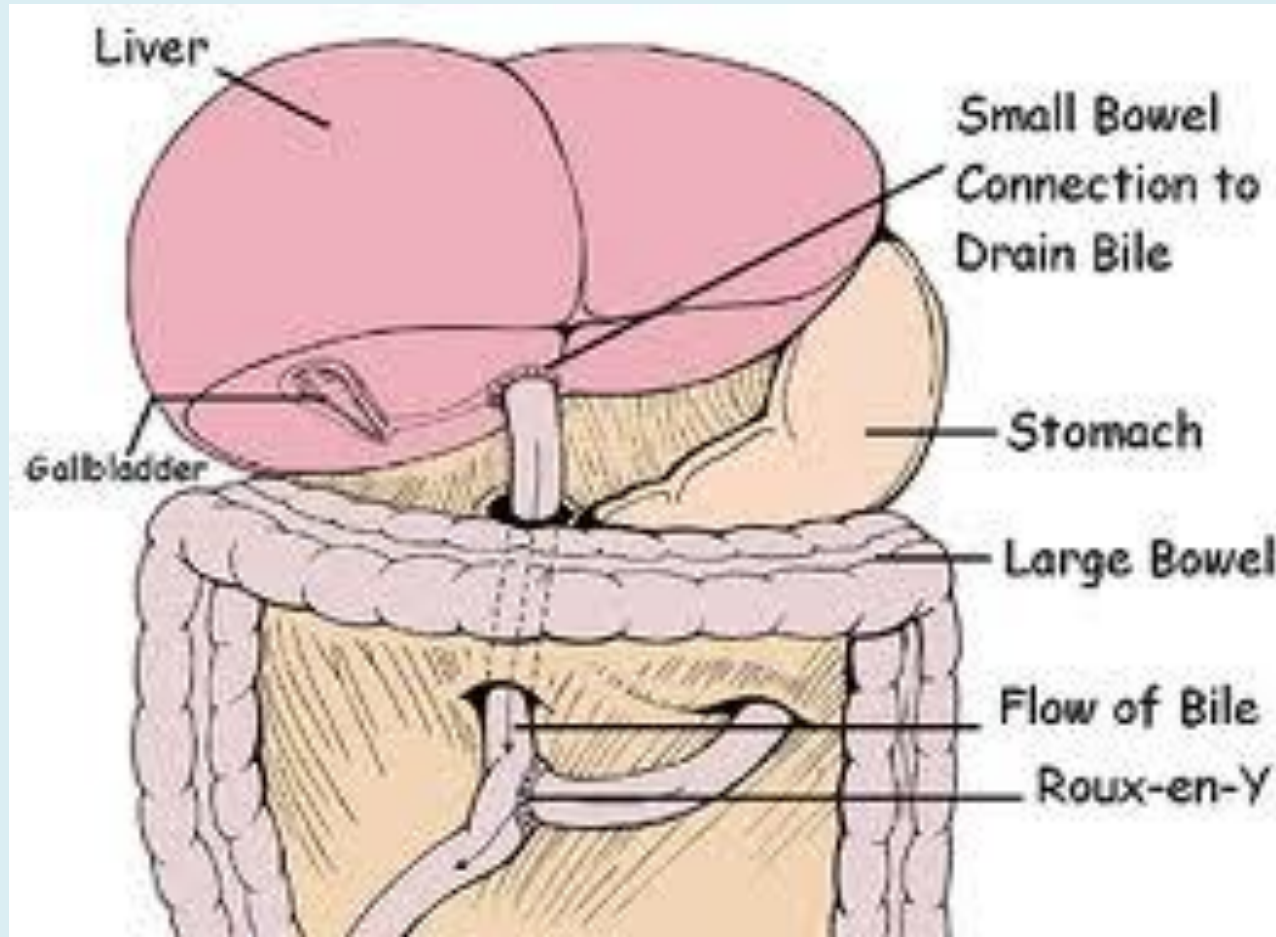
Πολυσπληνία	90%
Ανωμαλίες πυλαίας φλέβας	75%
Situs inversus	50%
Malrotation	50%
Καρδιακές ανωμαλίες	30%
Ενδοπνευμονικό shunting	5%
Ασπληνία	2-5%
Παγκρεατίτιδα	2-5%

Ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων



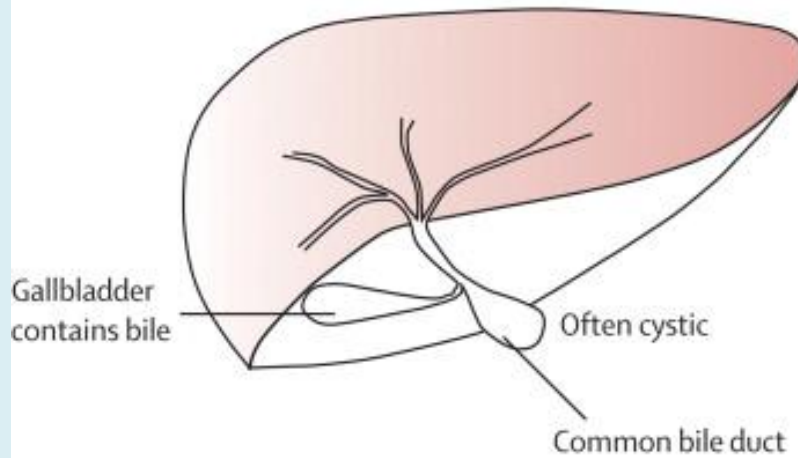
Ατρησία χοληφόρων

Επέμβαση Kasai (ηπατοπυλαιοεντεροστομία)

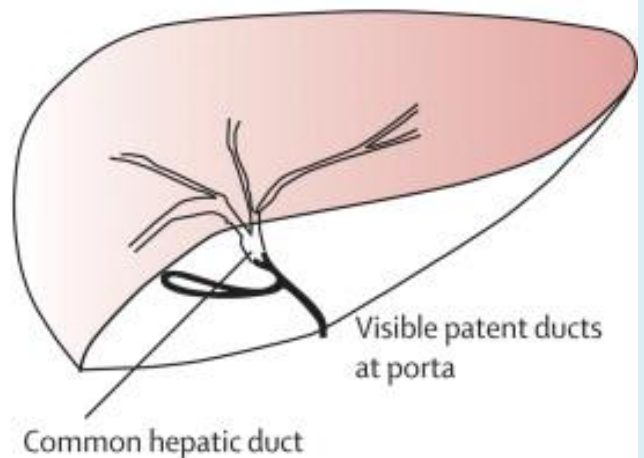


Αποτέλεσμα Kasai

Type 1 (~5%)

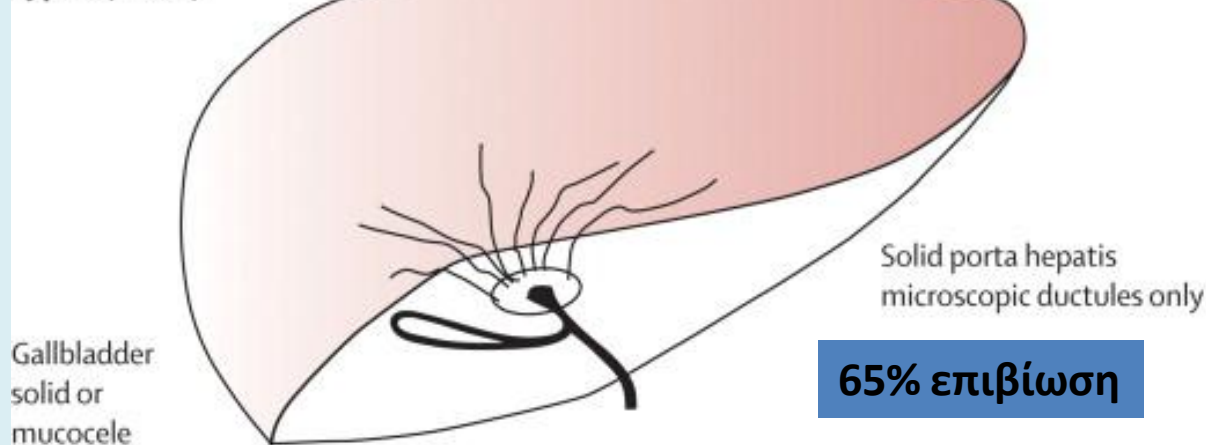


Type 2 (~2%)



100% επιβίωση

Type 3 (>90%)



65% επιβίωση

Σημασία έγκαιρης διάγνωσης ατρησίας χοληφόρων

Ηλικία του χειρουργικού βρέφους (ημέρες)	Αρ. Επέμβασεων Kasai	Επιβίωση μετά από 10 χρ.
1-60	63	36 (57%)
61-70	49	20 (41%)
71-90	61	18 (30%)
>90	78	10 (13%)
Συνολικά	251	84 (33%)

Σημασία έγκαιρης διάγνωσης ατρησίας χοληφόρων

TABLE 1. *Survival with native liver and overall survival of patients with biliary atresia (BA) according to age at Kasai operation: French national series 1986–1996 (13)*

Age at Kasai operation	5-Year survival with native liver	5-Year overall survival
≤30 days	46.8%	90.4%
31–45 days	38.7%	77.4%
46–89 days	32.6%	71.6%
≥90 days	25%	54.9%
<i>P</i>	0.03	0.001

Επέμβαση Kasai ανάλογα με την εμπειρία

TABLE 2. *Survival with native liver and overall survival of patients with biliary atresia (BA) according to the experience of the treating center in the care of patients with BA: French national series 1986–1996 (13)*

Number of new BA cases per year	5-Year survival with native liver	5-Year overall survival
≤ 2	23.5%	54.0%
3 to 5	30.7%	59.8%
≥ 20	39.0%	77.8%
<i>P</i>	<0.001	<0.001

Πρόγνωση μετά την Kasai

- Κλειδί είναι η έγκαιρη παραπομπή για να γίνει η επέμβαση Kasai σε ηλικία **< 60 ημερών**
 - Έμπειρο κέντρο αναφοράς μπορεί να επιτύχει παροχέτευση χολής σε 60% μετά από 6 μήνες.
 - 80% των παιδιών που εμφανίζουν φυσιολογική ροή χολής φτάνουν την εφηβεία **χωρίς να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος.**
 - Προσοχή στο πρόωρο νεογνό (μεγαλύτερη θνητότητα)

Chardot *J Hepatol* 2013

Chiou *J Pediatr* 2013

Davenport *S Afr Med J.* 2012

Jimenez-Rivera *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013

Επέμβαση Kasai

Η καθυστέρηση επέμβασης συνδέεται με:

- Upregulation TLR7 mRNA level στο ήπαρ που αυξάνει με την ηλικία του βρέφους και οδηγεί σε ίνωση
- Πολλαπλά επεισόδια χολαγγειϊτιδας μέχρι την επέμβαση
- Πυλαία υπέρταση ($>150\text{mmHg}$) από την ηλικία 40 ημερών

Μετά την Kasai:

- Ακόμα και με καλή παροχέτευση χολής, υπάρχει upregulation TLR 3 και οδηγεί σε κίρρωση
- Εξέλιξη ενδοηπατικής (presinusoidal) πυλαία υπέρταση

Νοσ. «Αγία Σοφία», Αθήνα (2002-2013)
Ασθενείς με ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων
(n=45)

Ημέρα Παραπομπής στο νοσοκομείο	Ημερομηνία Επέμβασης Kasai	Kasai σε ηλικία <60 ημερών
(N=25)	(N=40)	(N=40)
51+/-13 [53]	72 +/- 28 [70]	28%

Θεραπεία

• Διατροφή

- Διατροφή με MCT- Heparon Junior (SHS)
- Θερμίδες Per os, NG

• Φάρμακα

- Λιποδιαλυτές βιταμίνες (AquaDEK 1 ml, + Konakion 1mg, Aqua-E 25 iu/kg ανά 24)
- Ασβέστιο
- Ουρσοδεσοξυχολικό οξύ (Ursofalk 30mg/kg/24)
- Διουρητικά (Aldactone + Lasix) σε περίπτωση ασκίτη
- Neomycin + Duphalac σε αυξ. αμμωνία

Μεταμόσχευση ήπατος

- 70 % θα προχωρήσουν σε μεταμόσχευση ήπατος
- 66% πυλαία υπέρταση
- Πτωματικό δότη
- Living-related liver transplant

Επιβίωση:

83% 5 χρόνια

82% 10 χρόνια

77% 20 χρόνια



Screening κοπράνων στις 30 μέρες ζωής για απόφραξη χοληφόρων

Infant Stool Color Card

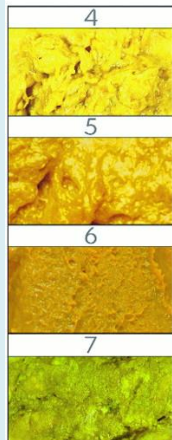
No. of Booklet : _____

Abnormal



It is essential to observe your baby's stool color continuously after discharge from a nursery. If the stool color resembles the numbers 1~3 (white, clay-colored, or light yellowish), the possibility on your baby suffering from biliary atresia is higher. Please take this card and your baby to consult a doctor as quickly as possible. Regardless of what the stool color is, please bring this card to your doctor at 30 days of age for health check. If the baby cannot go back for health check, please fill in the number of the color resembling your baby's stool, along with the following blanks, and mail this card to our registry center.

Normal



The baby's stool color is most like No. ____
Date of this kind of stool _____

Name of the baby _____ Birthday _____

Name of the mother _____ Tel. _____

Address _____

The hospital or clinic where the baby was born _____

If the number is No.1~3, please inform us by fax immediately. We will provide the related information and help you out.

Fax: 02-2388-1798 ; Tel: 02-2382-0886

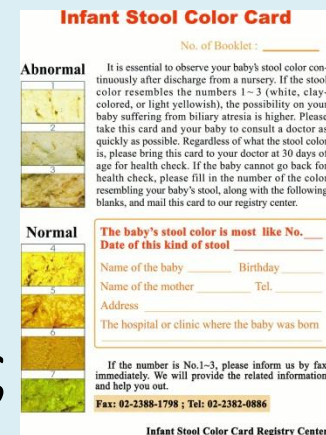
Infant Stool Color Card Registry Center

Στόχος:

- Την έγκαιρη διάγνωση
- Μείωση ηλικίας που εκτελείται η χειρουργική επέμβαση για να μειώσει, και έτσι να περιοριστεί η ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος στην πρώιμη παιδική ηλικία.
- Το όφελος δεν είναι μόνο για τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και για την κοινωνία

Αποτελέσματα screening

- Από το 1996 - 2008, η συχνότητα της ατρησίας εξωηπατικών χοληφόρων ήταν 1.48 / 10 000 γεννήσεις.
- Η ηλικία εισαγωγής στο νοσοκομείο για διερεύνηση μειώθηκε μετά από το screening από 47 σε 43 ημέρες.
- Η πολύ καθυστερημένη παραπομπή μειώθηκε από 9.5% σε 4.9%.
- Επέμβαση Kasai < 60 ημερών ήταν 68.9% και 73.6% μετά το screening με μέση ηλικία (median age) 48 ημέρες.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Διερεύνηση του ίκτερου (ολική/άμεση χολερυθρίνη) πέραν των 14 ημερών ακόμα και στα θηλάζοντα βρέφη
- Αυξημένη υποψία για ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων όταν υπάρχει χολόσταση με $\uparrow\uparrow$ GGT
- Έγκαιρη παραπομπή σε εξειδικευμένο τριτοβάθμιο κέντρο για διερεύνηση μέσα σε 1 εβδομάδα
- Έγκαιρη επέμβαση Kasai < 60 ημερών για να αποφευχθεί η μεταμόσχευση ήπατος
- Ανάγκη για Εθνικό Registry των ηπατικών νοσημάτων