

اليرقان عند المواليد

Neonatal Jaundice

الوبائيات

(Epidemiology)

- يصاب من ٣٠٪ إلى ٥٠٪ من الأطفال حديثي الولادة الطبيعيين باليرقان بعد الولادة.
- يعد اليرقان الفسيولوجي ویرقان الرضیع (Breast milk jaundice) هو المسئول عن معظم الحالات.
- يصاب ١ في كل ٢٥٠٠ طفل رضیع بفرط صفراء الدم المقترن.
- العمل الحالي المحبذ هو استقصاء فرط صفراء الدم المقتن (Conjugated hyperbilirubinemia) في أي رضیع مصاب باليرقان من الناحية السريرية عند ١٤ يوماً من العمر.

فرط صفراء الدم اللامقتن

(Unconjugated hyperbilirubinemia)

استقلاب الصفراء

- تحدث صفراء اللامقتن نتيجة لاستقلاب الدم كما تنتقل عن طريق الألبومين.

• يتم الاقتران بواسطة حمض الغلوكورونيك عن طريق الأسترة ليصبح قابلاً للتحلل بالماء (إنزيم غلوكورونيل ترانسفيراز ثنائي فسفات يوريدين البيليروبين (UGT1A1).

• يحدث الإفراز مقابل مدروج التركيز عبر الغشاء القنيوي إلى الصفراء.

المسببات (جدول ٤٧: ١)

المسببات الأكثر شيوعاً

• اليرقان الفسيولوجي.

• يرقان الرضاعة.

• انحلال الدم.

• العيوب الخلقية في اقتران الصفراء.

قد يحدث اليرقان الدماغي (Kernicterus) نتيجة لارتفاع مستويات البيليروبين

اللامقترن.

تتم إستراتيجية التدبير العلاجي باستخدام العلاج بالضوء (إذا كانت نسبة

البيليروبين في المصل أكبر من ٢٥٠ ميكرومول / لتر في مواليد الحمل الكامل ؛ كما تتوفر

المخططات البيانية القياسية للأطفال المبتسرين) ، إضافة قدر واف من التروية بالإضافة

إلى تحديد الأسباب الأساسية ومعالجتها.

الجدول رقم (١، ٤٧). أسباب فرط صفراء الدم اللامقترن الوليدي (Cause of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia).

داء انحلال الدم (الموروث أو المكتسب)	
أمراض الدم الانحلالية للمناعة الذاتية (وليدي، تفاعل نقل الدم الحاد أو الآجل)	
عدم توافق العامل الريزي	
تنافر الزمر الدموية OBA	
التنافرات الأخرى للزمرة الدموية	
تكور الكريات الحمر الخلقي	
كثرة الكريات الإهليلجية الوراثية	
كثرة الكريات المتغلظة الرضيعية	
عيوب إنزيم الكريات الحمر	
عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -٦- فسفات	
نقص كيناز البيروفات	
اعتلال هيماغلوبيني	
فقر الدم المنجلي	الإنتاج المتزايد الصفراء
الثلاسيمية	اللامقترن من الدم
أمراض أخرى	
تعفن الدم	
اعتلال الأوعية الدقيقة	
متلازمة انحلال الدم - اليوريمية	
الورم الوعائي الدموي	
تكون الكريات الحمر غير الفعال	
العقاقير	
العدوى (Infection)	
التجمع الدموي المنحصر	
كثرة الكريات الحمر	
الأم المصابة بداء السكري	
نقل الدم الجيني (متلقي)	
اللفظ الآجل للحبل السري	

تابع الجدول رقم (١، ٤٧).

قلة وصول البيليروبين اللامقترن إلى الخلية	فشل الجانب الأيمن
الكبدية (في البلازما)	تحويلة بايية أجوفية
	نقص ناقل الإنزيم المفترض
	تثبيطت نافسي
	يرقان الرضع
	متلازمة لوسي دريسكول
قلة امتصاص البيليروبين عبر غشاء الخلية الكبدية	تثبيط العقاقير (مادة غير منفذة للأشعة)
	متنوع
	قصور الدرقية
	نقص التأكسد
	الحماض (Acidosis)
نقص احتزان البيليروبين اللامقترن في العصارة	تثبيطت نافسي
الخلوية (نقص البروتينات Y و Z)	الحمى
	اليرقان الفسيولوجي
	التثبيط (العقاقير)
	موروث (داء كريغلر-نيجار)
نقص الاستحالة البيولوجية (اقتران)	النوع ١ (نقص الإنزيم التام)
	النوع ٢ (نقص جزئي)
	داء جيلبير
	خلل وظائف الكبد
	انسداد الأمعاء
	رتق لفائفي
	داء هيرشسبرونغ
دوران معوي كبدي	تليف كبدي
	تضييق البواب
	إعطاء الدواء بالمضاد الحيوي

حالات خاصة

(Specific conditions)

اليرقان الفسيولوجي

- يصاب ٥٠٪ من مواليد الحمل الكامل و ٨٠٪ من الأطفال المبشرين (Premature infants) باليرقان في الأسبوع الأول من الولادة.
- دائماً ما يكون اليرقان الذي يحدث خلال أول ٢٤ ساعة يرقاناً مرضياً ولا يمكن أن يكون يرقاناً فسيولوجياً.
- إن أسباب اليرقان الفسيولوجي غير معروفة بشكل دقيق ولكنها قد تعكس عدم نضوج نشاط إنزيم غلوكورونيل ترانسفيراز ثنائي فوسفات يوريدين البيليروبين (UGT).
- ذروة اليرقان في اليوم الثالث من الولادة.

يرقان حليب الأم

- يحدث في ٠,٥ - ٢٪ من الأطفال حديثي الولادة.
- يتطور بعد اليوم الرابع (نموذج مبكر) أو اليوم السابع (حالة متأخرة).
- تكون ذروة اليرقان بنهاية الأسبوع الثاني.
- قد يتداخل مع اليرقان الفسيولوجي أو يمتد لمدة تتراوح من شهر إلى شهرين.
- إن ما يدعم التشخيص هو هبوط نسبة البيليروبين في المصل (أكثر من أو مساو ٥٠٪ في اليوم الأول إلى الثالث) وذلك إذا تم إيقاف الرضاعة الطبيعية (Breast-feeding) لمدة ٤٨ ساعة.

انحلال الدم

- يحدث بشكل عام نتيجة التكسير المناعي الذاتي للدم (اختلاف العامل الريزي، الزمرة الدموية) أو نتيجة عيوب في غشاء الكرية الحمراء (كثرة الكريات الحمر

الكروية الخلقية، كثرة الكريات الإهليلجية الوراثية) أو عيوب الإنزيم (عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز - ٦ - فوسفات أو نقص كيناز البيروفات) أو اعتلالات خضاب الدم (فقر الدم المنجلي، ثلاثيمية).

- يتطلب وجود اليرقان مع فقر الدم وارتفاع عدد الكريات الشبكية إلى مزيد من البحث لاكتشاف سبب انحلال الدم.

الاضطرابات الموروثة (Inherited disorders) لفقر صفراء الدم اللامقترن

- يعتمد هذا الطيف الخاص بالمرض على درجة نقص إنزيم غلوكورونيل ترانسفيراز ثنائي فسفات يوريدين البيليروبين (UGT).
- اختبارات وظيفة الكبد (Liver function tests) والنسجيات طبيعية.
- توريث صفات جسدية متنحية. وقد يحدث انتقال صبغي جسدي سائد لمتلازمة جيلبرت وداء كريغلر - نجار من النوع ٢.

متلازمة جيلبرت

- تحدث بنسبة متوسطة في حوالي ٧٪ من السكان
- تعدد الأشكال مع تكرار TA في منطقة المعزز (صندوق TATA) باللون الأبيض مقارنة بتبدل الاكسون في الأسويين في الكروموسوم 2q37.
- ارتفاع نسبة اليرقان الوليدي (Neonatal) ويرقان الرضع
- يحدث عادة بعد البلوغ مع الإصابة العرضية بالبيليروبين المتزايد في فحوصات الدم أو اليرقان بعد فترة صيام أو بعد مرض نتيجة للإصابة بمرض آخر.
- أكثر شيوعاً في الذكور

لا يتطلب علاجاً، فهو يتوافق مع فترة الحياة الطبيعية.

داء كريغلر - نجار من النوع ١

١. نقص حاد في UGT

٢. التعرض بنسبة كبيرة للإصابة باليرقان الدماغي

٣. يتطلب معالجة طويلة المدى بالضوء أو إلى زراعة كبد (Liver transplantation).

داء كريغلر-نجار من النوع ٢

• نقص معتدل

قد يتطلب المعالجة بالضوء والفينوباربيتون

فرط صفراء الدم المقترن

(Conjugated hyperbilirubinemia)

التعريف

• تبلغ نسبة صفراء المقترن ما يزيد عن ١٥٪ من إجمالي مستوى الصفراء في المصل.

• دائماً ما يكون اليرقان المقترن مرضياً ويحتاج إلى التشخيص الفوري والمعالجة.

الفسيولوجيا المرضية

يكن العيب في مستوى الخلية الكبدية أو في نظام نزح الصفراء. من السهل عادة السيطرة على الاضطرابات التي تؤثر على القنوات الصفراوية بإخضاعها إلى عمليات جراحية بينما يكون التدبير العلاجي للعيوب على مستوى الخلية الكبدية أو القنوات الصفراوية طبياً بشكل أساسي. قد يلزم إجراء زرع كبد (Liver transplantation) للمرضى الذين يتطور لديهم المرض ليصل إلى المرحلة الأخيرة من المرض الكبدي.

أسباب اليرقان المقتن (جدول ٢، ٤٧)

الأسباب (Causes) العامة

• التهاب الكبد الوليدي الذاتي (٤٠٪)

- انسداد القناة الصفراوية (٢٥ - ٣٠٪)
 - متلازمات الركود الصفراوي داخل الكبد (٢٠٪)، مثل متلازمة الأجايل (Alagille syndrome)، الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتري (PFIC) (Progressive familial intrahepatic cholestasis).
 - نقص إنزيم "الفا - ١ - مضاد التريسين" (٧ - ١٠٪).
- إذا كان هناك شك في انسداد القناة الصفراوية فيجب إحالة الطفل إلى وحدة الكبد لإجراء مزيد من الفحوصات.

الجدول رقم (٢، ٤٧). أسباب فرط صفراء الدم المقترن الوليدي .

انسداد القناة الصفراوية	
صغر القناة الصفراوية (غير متلازمة)	
انسداد القناة الصفراوية بمخاط	
تضييق القناة الصفراوية	
ثقب تلقائي في القناة المشتركة للصفراء	اضطرابات القناة المرارية
التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الوليدي	
داء كارولي	
انضغاط القناة الصفراوية بواسطة كتلة	
ورم كاذب التهابي عند باب الكبد	
بكتيري	
عدوى الجهاز البولي	
الإنتان الدموي	
الزهري	
داء الليستريات	
السل	
طفيلي	
داء المقوسات	
الملاريا	
فيروس	
الفيروس المضخم للخلايا	
هربس بسيط	العدوى
فيروس هربس بشري من النوع ٦	
هربس طافي	
الفيروس الغدانية	
الفيروس الصغيرة	
الفيروس المعوية	
فيروس ريوي من النوع ٣	
فيروس العوز المناعي البشري	
التهاب الكبد B	
التهاب الكبد A	
الفيروس العجلية	

تابع الجدول رقم (٤٧,٢).

استقلاب الكربوهيدرات	
وجود الغالاكتوز في الدم	
وجود الفركتوز في الدم	
داء اختزان الغليكوجين من النوع ٤	
بروتين سكري يفتقر إلى الكربوهيدرات	
استقلاب البروتينات (حمض أميني)	
فرط تيروزين الدم	
فرط ميثيونين الدم	
عيوب دورة اليوريا (نقص الأرجيناز)	
استقلاب الشحوم	
داء نيمان- بيك (النوع سي)	اضطرابات استقلابية (Metabolic)
داء اختزان إستر الكولسترول (داء وولمان)	
داء غوشير	
اضطرابات استقلاب الحمض الكبدي (أولي/ثانوي)	
متلازمة زيلويجر	
اضطرابات نقل الحمض الكبدي	
متلازمة روتور (يرقان خلقي)	
متلازمة دوين-جونسون (خلل استقلاب الصفراء)	
عيوب أكسدة الأحماض الدهنية	
اضطرابات الفسفرة الأكسدية	
اضطرابات مايتوكوندريا أخرى	
قصور الدرقية	الاضطرابات الصماوية
قصور النخامية (سواء مع حدوث خلل تنسج الحاجر	
البصري أو بدون ذلك)	

تابع الجدول رقم (٤٧، ٢).

متلازمة تثلث الصبغي ٢١ (متلازمة داون)	
متلازمة تثلث الصبغي ١٨ (متلازمة إدوارد)	
متلازمة تثلث الصبغيات ١٣ (متلازمة باتو)	الاضطرابات الصبغية
متلازمة عين القط	
مرض الجن	
نقص إنزيم ألفا-١ مضاد التريسين	عيوب أخرى أيضية جينية
تليف كيسي	
متلازمة ألجيل (Alagille syndrome)	متلازمات الركود الصفراوي
متلازمة بايلر [الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور من النوع ١ (PFIC1)]	(Cholestasis) العائلي
خلل في بروتين تصدير أملاح الصفراء (خلل في ضخ أملاح الصفراء (BSEP)، الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور من النوع ٢ (PFIC2)	
عجز في مقاومة العقاقير المتعددة ٣ (MDR3)، (PFIC3)	
ركود صفراوي وراثي مع وذمة لمفية	
(متلازمة أجيئاز)	
داء الصباغ الدموي الوليدي*	المعادن والسموم
الركود الصفراوي المتعلق بالنحاس*	
التغذية بالحقن	
متلازمة الجنين الكحولي	
العقاقير	
كثرة المنسحات اللمفاوية البعلمية	الاضطرابات الدموية
كثرة منسحات خلايا لانغرهانس	
متلازمة الصفراء المنخنة	
ذئبة حمامية وليدية	الاضطرابات المناعية
التهاب الكبد ذو الخلايا العرطلة مع فقر الدم الانحلالي	
الإيجابي لكومبس	
داء الطعم حيال الثوي	
نقص نازعة أمين الأدينوزين	

تابع الجدول رقم (٢، ٤٧).

ورم بطاني وعائي	
متلازمة جلطة الوريد السفلي الأوجوف thrombosis of inferior vena cava	التشوهات الوعائية
شدوذ بابي أجوفي خلقي	
ورم بطاني وعائي	التشوهات الوعائية
متلازمة جلطة الوريد السفلي الأوجوف thrombosis of inferior vena cava	
شدوذ بابي أجوفي خلقي	
عائلي	أسباب مجهولة
غير عائلي (التكهن الجيد للمرض)	
نقص انسياب الدم من الكبد	أسباب متنوعة
متلازمة المعقد المرتبط بالإيدز-ARC (اعوجاج المفصل وخلل وظيفي نببي كلوي وركود صفراوي)	

الأعراض المرضية

- اليرقان
- غمقان في لون البول
- شحوب لون الغائط (غير دائم)
- ضخامة الكبد أو ضخامة الكبد والطحال
- مستويات مختلفة من الفشل الكبدي - نقص سكر الدم ، الاستسقاء ، فقدان التوازن الحمضي - القلوي ، عدم التوازن الإلكتروليتي ، اعتلال خثري.

الفحص المخبري

- تأكيد فرط صفراء الدم المقترن
- البحث عن دليل لتعفن الدم أو الفشل الكبدي (Liver failure)
- البحث عن سبب الإصابة باليرقان المقترن

إجراء فحص استقلابي (Metabolic) موسع إذا كان هناك دليل على وجود:

- نقص سكر الدم
- زيادة الاكتات أو البيروفات
- تنكس دهني في العينة الكبدية.

الفحوصات العاجلة عند الاتصال الأول

- فحص وظائف الكبد
- زمن البروثرومين
- سكر الدم
- نسبة الأملاح في المصل واليوريا والكرياتين
- تعداد الدم الكامل وعد الكريات الشبكية وتحليل لطاخة الدم المخيطي واختبار كومبس المباشر إذا كان هناك دليل على وجود انحلال دموي
- مزارع دموية أو غيرها من مزارع السائل بالجسد إذا أوصي بذلك (في الأطفال غير الأصحاء)
- استنبتات البول
- البول لتقليل المواد (طريقة كلينيست).

الفحوصات التالية التي يجب مراعاتها

- النمط الظاهري لإنزيم ألفا-١ - مضاد التريسين
- إنزيم جلاكتوز-١-فوسفات يوريدل ترانسفيراز
- سكسينيل أسيتون في البول
- الهرمون المنبه للدرق (TSH) في المصل والتروكسين (T4)
- نسبة الكورتيزول في المصل (اختبار السيناكتين القصير إذا كانت نسبة الكورتيزول منخفضة)
- التريسين المتفاعل مناعياً (في الأطفال الذين يقل عمرهم عن أربعة أسابيع)
- الأحماض الأمينية في المصل والبول
- الأحماض العضوية في البول
- الأحماض الصفراوية في البول (يجب عدم إعطاء الطفل حمض يوروسودي كولييك لمدة تتراوح من أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع)

- نسبة ثلاثي الغليسريد في المصل
- نسبة الفيرينوجين في المصل
- نسبة الفيريتين في المصل
- تحاليل الأمراض المرتبطة بصحة الجنين (TORCH)، اختبار مختبرات بحوث الأمراض المنقولة جنسياً (VDRL)
- الأمصال الخاصة بفيروس العوز المناعي البشري (فيروس الإيدز) (HIV) وفيروس هرسيب شري ٦ (HHV6) والفيروس الصغيرة B19
- مستضد الالتهاب الكبدي البائي، الأجسام المضادة للالتهاب الكبدي C
- الأشعة فوق الصوتية للكبد والقناة الصفراوية
- التصوير الإشعاعي على العظام الطويلة والعمود الفقري
- الفحص العين (غرفة العين الأمامية والعدسة والشبكية)
- اختراع الكبد
- التنظير الداخلي/عن طريق الجلد/التصوير بالرنين المغناطيسي (MRCP)، تصوير الكبد والقنوات المرارية باستخدام الأشعة (وفقاً للخبرة المحلية) لتوضيح سالكية القناة الصفراوية.
- فحص نخاع العظم (لاستثناء اضطرابات الاختزان خاصة داء نيمان- بيك النوع C أو كثرة المنسجات اللمفاوية البلعمية أو الحالات الدموية الأخرى)
- عملية فتح البطن الاستكشافية وتصوير الأقنية الصفراوية الجراحي.

التدبير العلاجي

- تحديد السبب الذي يمكن علاجه في الحال والمؤسسة التي سيتم فيها العلاج
- تدبير نقص فيتامين K
- التدبير العلاجي الخاص بالفشل الكبدي (Liver failure) الحاد
- تحسين التغذية.

الاعتلال الخثري

قد يطول زمن البروثرومين (PT) نتيجة لما يلي :

- يؤدي نقص فيتامين K إلى إضافة كربوكسيل معيب للعوامل ٢ و ٧ و ٩ و ١٠،

مما يؤدي إلى فشل تنالي التجلط.

يتم إعطاء ١ ملليجرام من فيتامين K للطفل البالغ من العمر عاماً واحداً (بحد أقصى ٥ ملليجرام) عن طريق الوريد وإعادة فحص زمن البروثرومين بعد مرور ٤ إلى ٦ ساعات. ويجب تنظيم زمن البروثرومين.

- يؤدي الفشل الكبدي (Liver failure) الحاد إلى تقليل تركيب العوامل ٢ و ٥ و ٧

و ٩ و ١٠. ويكون نقص العوامل ٧ و ٥ الأكثر بروزاً حيث إنهما يتمتعان بأقصر

أعمار النصف. لا يؤدي إعطاء فيتامين K إلى تصحيح الاعتلال الخثري

(Coagulopathy).

متطلبات غذائية خاصة

- يستثنى الغلاكٹوز من الغذاء حتى يتم استثناء الجلاكٹوزيميا.

- إذا لم ينمو الطفل أثناء انتظار الفحوصات، يتم بدء التغذية استناداً إلى

الغليسيريدات الثلاثية متوسطة السلسلة.

- يوصى بإعطاء الفيتامينات (Vitamins) القابلة للذوبان في الدهون (فيتامين A

و D و E و K) مرتين يومياً كبديل غذائي. ويمكن إعطاء الكيتوفيت (Ketovite®)

السائل بنسبة ٥ مليلتر - ثلاث أقراص مع ١ ملليجرام من الكونكيون مم

(Konakion MM®) مرة واحدة يومياً، أو ١,٢ مليلتر من دواء الأبيديس

(Abidec®) و ١٠٠ ملليجرام/كجم من فيتامين E يومياً مع ١ ملليجرام من

الكونكيون مم (Konakion MM®).

التهاب الكبد في المواليد مجهول السبب

(Idiopathic neonatal hepatitis)

- التشخيص بعد الاستثناء (انظر الجدول ٤٧,٣).

- يرتبط بانخفاض الوزن عند الولادة أو الولادة المبكرة.
- الهستولوجيا/علم الأنسجة :
- ورم الخلايا الكبدية (الانتفاخ) ونخر كبدي بؤري وخلايا عملاقة عديدة النوى
- عادةً ما لا يحدث تكاثر قناة الصفراء وحشوق قناة الصفراء.
- العوامل التي تشير إلى تكهن سىء لمردود العلاج :
- يرقان حاد عند اقتراب ٦ أشهر
- حدوث عائلي
- ضخامة الكبد والطحال الدائم.
- تتحسن ٩٠٪ من الحالات التي لا تعاني من مرض كبدي طويل المدى.

الجدول رقم (٣، ٤٧). العلامات السريرية للتشخيص.

العلامات	الحالات
الشفة المشقوقة/الحنك المشقوق، صغر القضيب، نقص تنسج العصب البصري	خلل تنسج الحاجر البصري
القرنية الخلفية	متلازمة ألأجيل (Alagille syndrome)
ساد/ إعتام عدسة العين	الجلأكتوزيميا
ورم وعائي جلدي	ورم بطاني وعائي
الشعر الأبيض	كثرة المنسجات اللمفاوية البلعمية (HLH)
كساح الأطفال	التايروسينيميا
اعتلال خثري	التايروسينيميا، كثرة المنسجات اللمفاوية البلعمية (HLH)
حلمات معكوسة، ضمور شحمي	اضطرابات خلقية في الارتباط بالغليكوزيل