الفصل السابع والأربعون

اليرقان عند المواليد

Neonatal Jaundice

الوبائيات

(Epidemiology)

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

فرط صفراء الدم اللامقترن

(Unconjugated hyperbilirubinemia)

استقلاب الصفراء

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

obeikandl.com

- يتم الاقتران بواسطة حمض الغلوكورونيك عن طريق الأسترة ليصبح قابلاً للتحلل بالماء (إنزيم غلوكورونيل ترانسفيراز ثنائي فسفات يوريدين البيليروبين UGTIA1).
- يحدث الإفراز مقابل مدروج التركيز عبر الغشاء القنيوي إلى الصفراء.

المسببات (جدول٤٧:١)

المسببات الأكثر شيوعًا

- 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 مكرومول/ لتر في مواليد الحمل الكامل ؛ كما تتوفر المخططات البيانية القياسية للأطفال المبتسرين)، إضافة قدر واف من التروية بالإضافة إلى تحديد الأسباب الأساسية ومعالجتها.

obeikandl.com

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

الإنتاج المتزايد الصفراء اللامقترن من الدم	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 كينازالبيروفات
	اعتلال هيموغلوبيني
	فقر الدم المنجلي
	الثلاسيمية
	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)
	اللقط الآجل للحبل السري

obeikandl.com

تابع الجدول رقم (٤٧,١).

قلة وصول البيليروبين اللامقترن إلى الخلية الكبدية (في البلازما)	فشل الجانب الأيمن
	تحويلة بابية 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
	قصورالدرقية
	نقص التأكسد
	الحماض (Acidosis)
نقص اختزان البيليروبين اللامقترن في العصارة الخلوية (نقص البروتينات Y وZ)	تثبيطت نافسي
	الحمى
	اليرقان الفسيولوجي
	التثبيط (العقاقير)
	موروث (داء كريغلر–نجار)
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 كيسي
	تضيق البواب
	إعطاء الدواء بالمضاد الحيوي
يرقان حليب الأم	

obeikandl.com

حالات خاصة
(Specific conditions)

اليرقان الفسيولوجي

- يصاب ٥٠٪ من مواليد الحمل الكامل و٨٠٪ من الأطفال المبتسرين (Premature infants) باليرقان في الأسبوع الأول من الولادة.
- دائمًا 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 مساوٍ 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، ثلاسيمية).

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

الاضطرابات الموروثة (Inherited disorders) لفرط 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 الأسيويين 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 شيوعًا في الذكور

لا يتطلب علاجًا، 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.
- دائمًا ما يكون اليرقان المقترن مرضياً ويحتاج إلى التشخيص الفوري والمعالجة.

الفسيولوجيا المرضية

يكمن 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 المقترن (جدول ٤٧,٢)

الأسباب (Causes) العامة

- التهاب الكبد الوليدي الذاتي (٤٠٪)

obeikandi.com

- انسداد القناة الصفراوية (٢٥- ٣٠٪)
- متلازمات الركود الصفراوي داخل الكبد (٢٠٪)، مثل متلازمة الأجايل (Alagille syndrome)، الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المترقي (Progressive familial intrahepatic cholestasis) (PFIC).
- نقص إنزيم"الفا- ١- مضاد التريبسين" (٧- ١٠٪).

إذا كان هناك شك في انسداد القناة الصفراوية فيجب إحالة الطفل إلى وحدة الكبد لإجراء مزيد من الفحوصات.

obeikandl.com

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

	انسداد القناة الصفراوية
	صغر القناة الصفراوية (غير متلازمة)
	انسداد القناة الصفرايه بمخاط
	تضيق القناة الصفراوية
اضطرابات القناة المرارية	ثقب تلقائي في القناة المشتركة للصفراء
	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
	فيروسي
	الفيروس المضخم للخلايا
العدوى	هربس بسيط
	فيروس هربس بشرى من النوع ٦
	هربس طاقي
	الفيروسة الغدانية
	الفيروسة الصغيرة
	الفيروسة المعوية
	فيروس ريوي من النوع ٣
	فيروس العوز المناعي البشري
	التهاب الكبدB
	التهاب الكبدA
	الفيروسة العجلية

obeikandl.com

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 الكربوهيدارت
	استقلاب البروتينات (حمض أميني)
	فرط تيروزين الدم
	فرط ميثيونين الدم
	عيوب دورة اليوريا (نقص الأرجيناز)
	استقلاب الشحوم
اضطرابات استقلابية (Metabolic)	داء نيمان- بيك (النوع سي)
	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 دوبين-جونسون (خلل استقلاب الصفراء)
	عيوب أكسدة الأحماض الدهنية
	اضطرابات الفسفتة الأكسدية
	اضطرابات مايتوكوندريا أخرى
الاضطرابات الصماوية	قصور الدرقية
	قصور النخامية (سواء مع حدوث خلل تنسج الحاجز البصري أو بدون ذلك)

obeikandl.com

تابع الجدول رقم (٤٧,٢).

	متلازمة تثلث الصبغي ٢١ (متلازمة داون)
	متلازمة تثلث الصبغي ١٨ (متلازمة إدوارد)
الاضطرابات الصبغية	متلازمة تثلث الصبغيات ١٣ (متلازمة باتو)
	متلازمة عين القط
	مرض الجن
عيوب أخرى أيضية جينية	نقص إنزيم ألفا–١ مضاد التريبسين
	تليف كيسي
متلازمات الركود الصفراوي	متلازمة ألاجيل (Alagille syndrome)
(Cholestasis) العائلي	متلازمة بايلر [الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور من النوع ١ (PFIC1)]
	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 أجيناز)
المعادن والسموم	داء الصباغ الدموي الوليدي*
	الركود الصفراوي المتعلق بالنحاس*
	التغذية بالحقن
	متلازمة الجنين الكحولي
	العقاقير
الاضطرابات الدموية	كثرة المنسجات اللمفاوية البعلمية
	كثرة منسجات خلايا لانغرهانس
	متلازمة الصفراء المثخنة
الاضطرابات المناعية	ذئبة حمامية وليدية
	التهاب الكبد ذو الخلايا العرطلة مع فقر الدم الانحلالي الإيجابي لكومبس
	داء الطعم حيال الثوي
	نقص نازعة أمين الأدينوزين

obeikandl.com

تابع الجدول رقم (٤٧,٢).

	ورم بطاني وعائي
التشوهات الوعائية	متلازمة جلطة الوريد السفلي الأجوف thrombosis of inferior vena cava
	شذوذ بابي أجوفي خلقي
التشوهات الوعائية	ورم بطاني وعائي
	متلازمة جلطة الوريد السفلي الأجوف thrombosis of inferior vena cava
	شذوذ بابي أجوفي خلقي
أسباب مجهولة	عائلي
	غير عائلي (التكهن الجيد للمرض)
أسباب متنوعة	نقص انسياب الدم من الكبد
	متلازمة المعقد المرتبط بالإيدز–ARC (اعوجاج المفصل وخلل وظيفي نبيبي 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

obeikandl.com

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 البروثرومبين
- سكر الدم
- نسبة الأملاح في المصل واليوريا والكرياتين
- تعداد الدم الكامل وعد الكريات الشبكية وتحليل لطاخة الدم المحيطي واختبار كومس المباشر إذا كان هناك دليل على وجود انحلال دموي
- مزارع دموية أو غيرها من مزارع السائل بالجسد إذا أوصي بذلك (في الأطفال غير الأصحاء)
- استنبات البول
- البول لتقليل المواد (طريقة كلينيست).

الفحوصات التالية التي يجب مراعاتها

- النمط الظاهري لإنزيم ألفا-١- مضاد التريبسين
- إنزيم جلاكتوز-١-فوسفات يوريدل ترانسفيراز
- سكسينيل أسيتون في البول
- الهرمون المنبه للدرق (TSH) في المصل والتيروكسين (T4)
- نسبة الكورتيزول في المصل (اختبار السيناكتين القصير إذا كانت نسبة الكورتيزول منخفضة)
- التربسين المتفاعل مناعيًا (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 كوليك لمدة تتراوح من أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع)

obeikandl.com

- نسبة ثلاثي الغليسريد في المصل
- نسبة الفبرينوجين 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 هربسيب شري ٦ (HHV6) والفيروسة الصغيرة B1 9
- 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)
- اختزاع الكبد
- التنظير الداخلي/عن طريق الجلد/التصوير بالرنين المغناطيسي (MRCP)، تصوير الكبد والقنوات المرارية باستخدام الأشعة (وفقًا 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 البروثرومبين (PT) نتيجة لما يلي :

obeikandl.com

- يؤدي نقص فيتامين K إلى إضافة كربوكسييل معيب للعوامل ٢ و٧ و٩ و١٠، مما يؤدي إلى فشل تتالي التجلط.

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

- يؤدي الفشل الكبدي (Liver failure) الحاد إلى تقليل تركيب العوامل ٢ و٥ و٧ و٩ و١٠. ويكون نقص العوامل ٧ و٥ الأكثر بروزاً حيث إنهما يتمتعان بأقصر أعمار النصف. لا يؤدي إعطاء فيتامين K إلى تصحيح الاعتلال الخثري (Coagulopathy).

متطلبات غذائية خاصة

- يستثنى الغلاكتوز من الغذاء حتى يتم استثناء الجلاكتوزيميا.
- إذا لم ينمو الطفل أثناء انتظار الفحوصات، يتم بدء التغذية استنادًا إلى الغليسيريدات الثلاثية متوسطة السلسلة.
- يوصى بإعطاء الفيتامينات (Vitamins) القابلة للذوبان في الدهون (فيتامين A وD وE وK) مرتين يوميًا كبديل غذائي. ويمكن إعطاء الكيتوفيت (Ketovite®) السائل بنسبة ٥ ملليلتر- وثلاث أقراص مع ١ ملليجرام من الكونكيون مم (Konakion MM®) مرة واحدة يوميًا، أو ١,٢ ملليلتر من دواء الأبيديس (Abidec®) و١٠٠ ملليجرام/كجم من فيتامين E يوميًا مع ١ ملليجرام من الكونكيون مم (Konakion MM®).

التهاب الكبد في المواليد مجهول السبب

(Idiopathic neonatal hepatitis)

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

obeikandl.com

- يرتبط بانخفاض الوزن عند الولادة أو الولادة المبكرة.
- الهيستولوجيا/علم الأنسجة:
  - ورم الخلايا الكبدية (الانتفاخ) ونخر كبدي بؤري وخلايا عملاقة عديدة النوى
  - عادةً ما لا يحدث تكاثر قناة الصفراء وحشو قناة الصفراء.
- العوامل التي تشير إلى تكهن سيء 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 (٤٧,٣). العلامات السريرية للتشخيص.

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

obeikandl.com