

Strokovni prispevek/Professional article

ZLATENICA NOVOROJENCA – REDKA OBLIKA POJAVLJANJA CISTIČNE FIBROZE

NEONATAL JAUNDICE – A RARE FORM OF CYSTIC FIBROSIS

Nataša Milivojevič¹, Marjeta Sedmak², Gordana Logar-Car²¹ Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana² Služba za gastroenterologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-12-09, sprejeto 2003-01-08; ZDRAV VESTN 2003; 72: 223-6

Ključne besede: cistična fibroza; zlatenica novorojenca; zastoja žolča

Izvleček – Izhodišča. Cistična fibroza je avtosomno recesivno dedna bolezen, ki povzroči motnjo v delovanju žlez z zunanjim izločanjem. Klinično se najpogosteje kaže s prizadetostjo dihal in trebušne slinavke. Pozno v poteku bolezni pogosto okvari tudi delovanje hepatobiliarnega sistema, izjemno redko pa povzroči nastanek zlatenice in druge znake zastoja žolča že v neonatalnem obdobju. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani smo v desetletnem obdobju (1988–98) ugotovili dva primera, pri katerih je bila vzrok zlatenice novorojenca cistična fibroza.

Bolniki in metode. Prispevek prikazuje deklici, pri katerih je bila zlatenica eden prvih znakov cistične fibroze. Prisotni so bili laboratorijski znaki zastoja žolča in prizadetosti jeter. Pri eni od deklic se je stanje popravilo spontano, pri drugi pa smo po zdravljenju z ursodeoksiholno kislino opazili pomembno izboljšanje kliničnega stanja in laboratorijskih kazalnikov zastoja žolča ter prizadetosti jeter.

Zaključki. Zlatenica novorojenca s konjugirano hiperbilirubinemijo je v redkih primerih lahko posledica cistične fibroze. K zdravljenju je treba pristopiti konzervativno z ursodeoksiholno kislino, le v primeru, da se stanje ne izboljšuje, je treba razmisljati o kirurškem posegu.

Uvod

Cistična fibroza (CF) je avtosomno recesivna dedna bolezen. Povzroči jo mutacija gena na dolgem kraku sedmega kromosoma (najpogostejši tip mutacije je delta F 508). Prizadeti gen kodira kloridni kanalček (v angleški literaturi imenovan Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator ali s kratico CFTR), ki se nahaja v epitelijskih celicah žlez z zunanjim izločanjem (1–4). Izločena sluz, ki je zaradi motnje v delovanju žlez gostejša, maši izvodila in zastaja v organih. Bolezen lahko prizadene številne organe in organske sisteme. Klinično se kaže predvsem s prizadetostjo dihal in trebušne slinavke, pa tudi črevesa, hepatobiliarnega sistema in reproduktivnih organov. Prebavila so prizadeta v 85 do 90% vseh primerov, jeter in žolčevodi pa v 30 do 50% (1, 5). Prizadetost jeter se v večini primerov pojavi kasno v poteku bolezni. Jetera starejših otrok s CF prizadene značilen patološki proces, imenovan fokalna biliarna ciroza, ki ga

Key words: cystic fibrosis; neonatal jaundice; neonatal cholestasis

Abstract – Background. Cystic fibrosis is an autosomal recessive disorder that results in damage to organs containing secretory epithelial cells. It predominantly affects respiratory tract and pancreatic function. While hepatobiliary system is frequently affected in older children with cystic fibrosis, in neonatal period jaundice caused by cystic fibrosis is a rare condition. Two cases were identified in the last ten years (1988–98) in the Department of Pediatrics University Medical Centre Ljubljana.

Patients and methods. We present two patients with neonatal jaundice as one of the rare features of cystic fibrosis. Laboratory evidences of cholestasis and liver involvement were present in both cases. In the first case, an improvement of a liver disease occurred spontaneously and in the second case the resolution of clinical and laboratory evidence of liver disease followed after she had been treated with ursodeoxycholic acid.

Conclusions. Neonatal jaundice and cholestasis can be caused by cystic fibrosis. The treatment is conservative with ursodeoxycholic acid. Only in the cases when the disease is not improving conservatively, the surgical procedure can be considered.

označuje zapora znotrajjetrnih žolčevodov s sluzjo in portalna fibroza (5–7). Fokalno biliarno cirozo jeter najdemo kar pri 72% odraslih bolnikov s CF (1–6). V 4 do 6% (po nekaterih avtorjih celo do 20%) primerov pripelje CF do klinično izražene ciroze in posledične portalne hipertenzije (5–11). Medtem ko je prizadetost jeter in žolčnika z žolčevodi po več let trajajoči boleznij pogosta, pa je pri novorojencu prisotna le izjemoma in se večinoma pokaže z zlatenico in drugimi znaki zastoja žolča. V svetu je do sedaj opisanih le nekaj takšnih primerov (12–23). Raziskave kažejo, da je verjetni mehanizem, ki pripelje do bolezni jeter pri novorojencu s CF, zastajanje viskoznega žolča v žolčevodih (23). Glede zdravljenja je več nejasnosti. Predvsem se mnenja razlikujejo glede odločitve med konzervativnim (kjer se je najbolj izkazalo zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (UDHK)) in kirurškim pristopom (13, 17, 19, 21, 22). Prognoza te pojavne oblike CF in morebitna povezava s kasnejšim nastankom ciroze še ni popolnoma dognana (20).

Prikaz primera I

S. P. je bila hospitalizirana na Pediatrični kliniki v Ljubljani od 25. 8. do 1. 10. 1988. Deklica je bila plod četrte nosečnosti in tretji otrok v družini. Prva dva otroka sta umrla zaradi CF (deklici umrli v starosti enega leta ter dveh let in osem mesecev). Tretjo nosečnost so umetno prekinili, ker je bil pregledani vzorec amnijske tekočine sumljiv za CF (vzorec je bil poslan na določitev encimov v Pariz). V četrti nosečnosti je mati krvavela v tretjem in osmem mesecu, v 18. tednu je bil vzorec amnijske tekočine pregledan glede CF (določitev encimov). Izvid ni govoril za CF, zato je mati otroka donosila. Porod je bil ob izračunanim terminu, normalen (PT 3660 g, PD 50 cm). Po rojstvu je bila deklica zlatenična, drugih težav ni imela. Laboratorijski izvidi so pokazali povišane vrednosti bilirubina v serumu. Opuščena je bila v domačo oskrbo. V starosti 1,5 meseca je bila v Splošni bolnišnici Maribor narejena pilokarpinska jontoforeza. Izvid ni kazal na CF.

V starosti 3,5 meseca so prvič opazili, da deklica slabo pridobiva na telesni teži (TT). Pri petih mesecih je mati opazila, da ima otrok izrazite otekline stopal in rok, odvajaja manj vode in občasno pokašljuje. Sprejeta je bila v področno bolnišnico. Ob sprejemu je imela otekline spodnjih okončin, povečana jetra. Večkrat dnevno (4- do 5-krat) je odvajala sivo, mastno in izrazito smrdljivo blato. Laboratorijski testi so pokazali slabokrvnost (E 2,13/l; Hb 80 g/l), zvišane vrednosti serumskega bilirubina (cel. 90,2 $\mu\text{mol/l}$; dir. 65,1 $\mu\text{mol/l}$) in patološke jetrne teste (ALT 1,6 $\mu\text{kat/l}$; AST 0,6 $\mu\text{kat/l}$; γGT 2,1 $\mu\text{kat/l}$). Premeščena je bila na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani.

Ob sprejemu je bila močno shujšana (TT pod 5. percentilo za starost), podkožno maščevje je bilo pičlo, imela je rahlo povišano temperaturo, blago zlatenico, otekline stopal in goleni, jetra tipna 5 do 6 cm pod desnimi rebrnim lokom (DRL), vranico 2 cm pod levim rebrnim lokom (LRL), odvajala je sivo, mastno in smrdljivo blato. Laboratorijski testi so pokazali konjugirano hiperbilirubinemijo (cel. 94,1 $\mu\text{mol/l}$; dir. 73,1 $\mu\text{mol/l}$), zvišano aktivnost aminotransferaz in γGT (ALT 1,5 $\mu\text{kat/l}$; AST 0,7 $\mu\text{kat/l}$; γGT 2,2 $\mu\text{kat/l}$) ter žolčnih kislin v serumu (154,3 $\mu\text{mol/l}$). Jontoforeza je 3-krat pokazala zvišane vrednosti klorida v potu (Cl 129,2 mmol/kg; 134,3 mmol/kg; 134,3 mmol/kg). V blatu himotripsin ni bil zaznaven, prisotne so bile maščobe. V duodenalnem soku ni bilo tripsina, vrednost amilaze 4 WE. Serološki testi na virus hepatitisa B, listerijo in toksoplazmo so bili negativni. Titer protiteles na rdečke je bil nizek. V blatu so bili najdeni rotavirusi. Izključili smo pomanjkanje $\alpha 1$ antitripsina, galaktozemijo in Wilsonovo bolezen. Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha je pokazala povečana jetra intenzivno zgoščene strukture, žolčnika ni bilo videti, žolčevodi niso bili razširjeni. Scintigrafska preiskava je pokazala povečana jetra, ki so kopičila radioindikator, odtoka iz jeter ni bilo.

Deklico smo zdravili z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (Propilase 1/4 tbl. po obroku). V teku zdravljenja je zlatenica postopoma izzvenevala, vrednosti bilirubina v serumu so se nižale (cel. 16,9 $\mu\text{mol/l}$; dir. 8,3 $\mu\text{mol/l}$), prav tako aktivnost aminotransferaz (ALT 0,4 $\mu\text{kat/l}$; AST 0,3 $\mu\text{kat/l}$; γGT 0,9 $\mu\text{kat/l}$), žolčne kisline so padle na normalno vrednost (4,4 $\mu\text{mol/l}$). Ob odpustu, v starosti sedmih mesecev ni bila več zlatenična, jetra so bila se rahlo povečana. Po odpustu zaradi nesodelovanja staršev o nadaljnjem poteku bolezni nimamo podatkov.

Prikaz primera II

I. Č. je bila hospitalizirana na Pediatrični kliniki v Ljubljani od 30. 6. do 15. 7. 1998. Mati je imela rano na dvanajstniku, ostali člani družine so bili zdravi. Deklica je bila plod prve nosečnosti. Pri plodu so od 32. tedna nosečnosti z ultrazvočno preiskavo opazovali razširjene črevesne vijuge. Porod je bil sprožen s prostaglandini ob izračunanim terminu (PT 3080 g, PD 50 cm), brez zapletov. Ob rojstvu je bila zlatenična, imela je velik, napet trebuh, vidne so bile posamezne črevesne vijuge. Tudi po klizmi ni odvajala blata. Laboratorijski testi so pokazali konjugirano hiperbilirubinemijo (bilirubin cel. 65 $\mu\text{mol/l}$; dir. 32 $\mu\text{mol/l}$). UZ so bile vidne močno razširjene črevesne vijuge.

Zaradi suma na visoko zaporo črevesja je bila premeščena na otroški oddelek kirurških strok Kliničnega centra in operirana. Pri operaciji so našli močno razširjen proksimalni in hipoplastičen distalni del jejunuma (verjetno mekonijski ileus) in naredili jejunojejunoanastomozo. Ta ni delovala, zato so jo teden dni kasneje operativno popravili. Deklica je bila do 1,5 meseca starosti večinoma parenteralno hranjena (skupaj en mesec, v vmesnem obdobju hranjena s Pregominom in delno dojena). Večkrat je prejela antibiotike (skupaj 13 dni).

V teku zdravljenja na otroškem oddelku kirurških strok Kliničnega centra je bila ves čas zlatenična. Težav z dihalo niso opazili, blato je po drugi operaciji odvajala normalno. Konjugirana hiperbilirubinemija se je postopoma stopnjevala (bilirubin cel. 173 $\mu\text{mol/l}$; dir. 142 $\mu\text{mol/l}$). V starosti 14 dni so zabeležili porast vrednosti γGT nad normalo (2,3 $\mu\text{kat/l}$), nato pa še povišane vrednosti aminotransferaz (ALT 0, $\mu\text{kat/l}$; AST 0,7 $\mu\text{kat/l}$) in žolčnih kislin v serumu (56 $\mu\text{mol/l}$). Serološki testi na hepatitis B, herpes simplex, CMV, rdečke in toksoplazmozo so bili negativni. Izključili so pomanjkanje $\alpha 1$ antitripsina, galaktozemijo in sepso. UZ trebuha je pokazal malo povečana jetra (2 cm pod DRL), majhen žolčnik, žolčevodi niso bili razširjeni. Pričeli so zdravljenje z ursodeoksiholno kislino, 30 mg na kg na dan. Pri enem mesecu starosti je bila na osnovi povišanih vrednosti klorida v znoju (Cl 75,6 mmol/kg) ugotovljena cistična fibroza in uvedeno zdravljenje s pankreatičnimi encimi. Deklica je bila v starosti 1,5 meseca premeščena na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani.

Ob sprejemu je bila neprizadeta, zlatenična, gracilna (TT na 5. percentili za starost), brez znakov bolezni srca ali dihal. Trebuh je bil mehak, napihnen, jetra tipna 2 do 3 cm pod DRL. Laboratorijski testi so kazali konjugirano hiperbilirubinemijo (bilirubin cel. 118; dir. 101 $\mu\text{mol/l}$) in povišane vrednosti aminotransferaz (AST 1,01 $\mu\text{kat/l}$; ALT 1,1 $\mu\text{kat/l}$) in γGT (3,8 $\mu\text{kat/l}$) ter žolčnih kislin (53 $\mu\text{mol/l}$) v serumu.

Izključili smo Wilsonovo bolezen in druge presnovne bolezni kot vzrok hiperbilirubinemije. Serološki testi na HIV in EBV so bili negativni, prav tako hemokultura. Jontoforeza je bila dvakrat pozitivna. Diagnoza CF je bila potrjena tudi z genetsko analizo, dokazana je bila mutacija delta F 508. Scintigrafska preiskava je pokazala, da gre za zastoj žolča na nivoju jeter in ni zapore zunajjeternih žolčevodov.

Nadaljevali smo zdravljenje z UDHK in pankreatičnimi encimi. Deklica je postopoma postajala manj zlatenična, vrednosti bilirubina so ves čas padale, prav tako aktivnost aminotransferaz in γGT , žolčne kisline so bile še zvišane. Ob odpustu v starosti dveh mesecev je bila še opazna rumenica beločnic, deklica je bila s težo na 10. percentili za starost, brez znakov bolezni dihal, blato je odvajala normalno. Med laboratorijskimi znaki je bila prisotna konjugirana hiperbilirubinemija, vendar je bilo bilirubina v serumu bistveno manj (bilirubin cel. 62 $\mu\text{mol/l}$; dir. 45 $\mu\text{mol/l}$). Aktivnost aminotransferaz je padla na normalo, γGT je bil malo povišan (0,9 $\mu\text{kat/l}$), prav tako žolčne kisline (43 $\mu\text{mol/l}$). Kontrolni UZ pregled ni pokazal odstopanj od normale. Ob ponovni kontroli v starosti treh mesecev je bila deklica brez zlatenice, jetra so bila še tipno povečana, s težo je bila na 25. do 50. percentili za starost. Konjugirana hiperbilirubinemija je bila še prisotna, vendar v upadanju (bilirubin cel. 62 $\mu\text{mol/l}$; dir. 45 $\mu\text{mol/l}$). Ob kontroli v starosti štirih mesecev je bil klinični status v mejah normale (deklica s težo na 50. percentili za starost), prav tako vrednosti bilirubina v serumu, žolčne kisline so bile še povišane, vendar v upadanju (33 $\mu\text{mol/l}$).

V starosti sedmih mesecev je deklica umrla zaradi akutne dilatativne srčne odpovedi. Obdukcijski zapisnik je kot vzrok smrti navajal persistentni miokarditis in dilatativno miokardiopatijo, ki bi ju lahko povzročila virusna okužba. Na jetrih je bila vidna difuzna maščobna metamorfoza in portalno periportalna fibroza.

Razpravljanje

Prizadetost hepatobiliarnega sistema zaradi CF je v neonatalnem obdobju redek pojav in se kaže kot sindrom zastoja žolča pri novorojencu (20). Prvi tak primer je leta 1955 opisal Gatzimos s sod. (12). Kasneje je bilo v literaturi opisanih še nekaj posameznih primerov te pojavne oblike CF (13-23). Sodeč po podatkih študije, ki jo je izvedel Lykavieris s sod. (20), je pogostost CF med vzroki holestatskega sindroma novorojenca okrog 6/1000. Lykavieris in sod. opisujejo devet primerov holestatskega sindroma pri novorojenčkih s CF (20). V klinični sliki je bil pri vseh vodilni znak zlatenica, ki se je pojavila v prvih 48 urah po rojstvu in je bila pri dveh otrocih prisotna do smrti v petem in šestem mesecu starosti, pri sedmih pa je izgubila v starosti od 1,5 do 6 mesecev (v povprečju 3,5 mes.). Otroci so imeli prenikzo težo za starost ter povečana jetra. Pri obeh deklicah, ki ju opisujemo v prispevku, je bila prav tako kmalu po rojstvu prisotna zlatenica, ki je pri prvi vztrajala do sedmega meseca starosti, pri drugi pa do tretjega meseca. Obe sta imeli nizko težo za starost in povečana jetra. Tudi izvidi drugih preiskav so skladni s podatki v literaturi. Iz laboratorij-

skih testov je bila pri vseh opisanih primerih v Lykavierisovi študiji najdena konjugirana hiperbilirubinemija in povišane vrednosti serumskih aminotransferaz ter γ GT. UZ preiskava je pri vseh pokazala majhen žolčnik, brez razširjenih žolčevodov ter povečana jetra. Takšne izvide preiskav smo našli tudi v primeru naših dveh deklic.

V primeru druge deklice je bila bolezen dodatno zapletena z visoko zaporo črevesja ob rojstvu. Valman s sod. opisuje, da je incidenca mekonijškega ileusa v skupini bolnikov s CF, ki razvijajo sliko neonatalne holestaze, petkrat pogostejša (13).

Rezultati histoloških preiskav jeter in žolčevodov bolnikov s CF so v marsičem pripomogli k razjasnjevanju vzrokov te pojavne oblike CF. Tretjina otrok s CF ima že v tretjem mesecu starosti histološko dokazljive spremembe na jetrih, in sicer fokalno biliarno cirozo, periportalne spremembe, povezane z zastojem žolča v znotrajjetrnih žolčevodih, ali periportalne spremembe brez zastoja (6, 15). V starosti do treh mesecev je bila najpogostejša histološka najdba periportalno vnetje, razraščanje žolčevodov in zgodnja fibroza, povezana z nabiranjem sluzavega žolča v jetrih.

Mehanizem, ki privede do holestatskega sindroma pri novorojenčkih s CF, ni popolnoma jasn. Cohn s sodelavci je nedavno dokazal, da je mesto, kjer se v hepatobiliarnem sistemu nahaja CFTR, prav znotrajjetrni žolčevod, in sklepal, da je potemtakem osnovna motnja, ki povzroča hepatobiliarne zaplete pri CF na ravni spreminjanja sestave žolča v znotrajjetrnih žolčevodih ter ne gre za prizadetost samih jetrnih celic (23). Okvarjene epitelijske celice v žolčevodih ne morejo ustrezno redčiti žolča, zato je ta zgoščen. V jetrih prihaja do mašenja žolčevodov in zastajanja viskoznega žolča, kar privede do okvare jetrnega tkiva (7). Večina avtorjev meni, da gre pri tem sindromu za drugotno zaporo sicer strukturno normalnih znotraj- ali zunajjetrnih žolčevodov (6, 7, 13). Opisani pa so tudi primeri, ko so pri otrocih s tem zapletom CF na žolčevodih našli strukturne nenormalnosti (10, 16, 17, 21). Gaskin in sod. menijo, da pri bolnikih s CF pomembno vlogo v patogenezi jetrne bolezni igra zožitev skupnega jetrnega žolčevoda (10). Leta 1988 je Festen s sod. histološko dokazal atrezijo tega žolčevoda pri novorojencu s CF in holestatskim sindromom (17). Ob tem so avtorji mnenja, da je atrezija zunajjetrnih žolčevodov drugotna in nastane kot posledica zapore žolčevodov s sluznatim žolcem ali vnetja po neonatalnem hepatitisu (8). V literaturi se pojavljajo tudi drugačne razlage nastanka te bolezenske slike CF. Schwarz s sod. meni, da je lahko dolgotrajna zlatenica pri novorojenčkih s CF povezana z mekonijškim ileusom in atrezijo tankega črevesa, pri čemer pride do zapore žolčevodov zaradi zmanjšane pretoka žolča ob zapori tankega črevesa (8). V primeru deklic, ki ju opisujemo v prispevku, se je klinično stanje izboljšalo, zato sklepamo, da niso bile prisotne strukturne nenormalnosti žolčevodov in je šlo le za začasno zaporo žolčevodov z viskozno sluzjo. Pri drugi deklici je bila ob rojstvu prisotna visoka zapora črevesja, zato je v tem primeru možno razmišljati tudi o mehanizmih, ki jih opisuje Schwarz s sod. V omenjenem primeru je deklica v prvem mesecu po rojstvu skoraj ves čas prejemala popolno parenteralno prehrano, kar je prav tako dejavnik, ki lahko poveča možnost za nastanek jetrne poškodbe. Glede na to, da je bila zlatenica z konjugirano hiperbilirubinemijo pri njej prisotna že pred uvedbo popolne parenteralne prehrane, sklepamo, da ta ni neposredno povzročila takega poteka bolezni, morda pa je vplivala na težo klinične slike. Podobni primeri so že bili opisani (19–22).

Diagnostika neonatalnega holestatskega sindroma pri novorojencu ni enostavna, saj so mnoge značilnosti nespecifične. Posebno pri drugem opisanem primeru bi bila vzrok bolezenske slike lahko tudi primarna idiopatska atrezija žolčevodov. V literaturi je opisan primer, pri katerem je prišlo do zamenjave te oblike CF za idiopatsko atrezijo žolčevodov (16). V naših primerih je verjetnost takšne diagnoze zmanjšal izvid

scintigrafske preiskave, ki je pokazala, da gre za zaporo na nivoju jeter in ne zunajjetrnih žolčevodov. Kasneje je tudi potek bolezni potrdil, da ni šlo za nepovratno motnjo. Glede na te podatke gre pri tem redkem zapletu CF lahko torej za zunaj- ali znotrajjetrno zaporo žolčevodov z gostim sluzavim žolcem in celo za posledično atrezijo žolčevodov. V nekaterih primerih je ločitev od drugih vzrokov neonatalne holestaze, predvsem primarne atrezije žolčevodov, zelo težavna (16, 17).

V literaturi zagovarjajo različne pristope k zdravljenju tega zapleta CF. Odkar je leta 1971 Valman s sod. opisal svoj primer, je veljalo, da je treba k boleznim pristopiti konzervativno, saj lahko zlatenica mine tudi spontano celo po daljšem obdobju (13). Avtorji so večinoma svetovali opazovanje ali pa zdravljenje s holeretiki. Kot zdravilo izbora pri hepatobiliarnih zapletih CF se zadnjih deset let zaradi svojih ugodnih učinkov uporablja UDHK (24–31). Scher s sod. je leta 1997 prvi opisal primer zdravljenja holestatskega sindroma novorojenca, pogojenega po CF z UDHK, in ocenil, da zdravilo pomembno izboljša potek bolezni (22). Priporoča 30 do 40 mg UDHK/kg/dan v prvih 3 do 6 mesecih, nato zmanjšanje na 20 mg/kg/dan. Pričakovati je padec biokemičnih kazalnikov zastoja žolča v dveh do treh mesecih po začetku zdravljenja (24). V zadnjem času so bili predstavljeni tudi primeri, ki pričajo o tem, da je v nekaterih primerih potrebno kirurško zdravljenje (16, 17, 21). Greenholz s sod. je l. 1997 opisal 3 otroke, pri katerih je bila potrebna Kasajeva operacija (21). Opisuje, da je pri tej skupini otrok takšna operacija lahko uspešna tudi v starosti, ki je precej višja od zgornje starostne meje, ki še pogojuje uspešnost operacije pri izolirani primarni atreziji žolčevodov (32, 33). V našem primeru je zaplet bolezni pri prvi deklici minil spontano v sedmem mesecu po nastopu prvih znakov, kar je v skladu z mnenjem večine avtorjev, da je v večini primerov najboljši konzervativen pristop. Pri drugi deklici se je stanje popravilo tri mesece po začetku bolezni in dva meseca in pol po začetku zdravljenja z UDHK. Glede na to, da so se klinični in biokemični kazalniki zastoja žolča začeli zmanjševati že nekaj dni po uvedbi tega zdravljenja, domnevamo, da je UDHK pomembno vplivala na potek bolezni, čeprav je možno, da bi se bolezni popravila tudi spontano.

Prognosa jetrne prizadetosti pri otrocih s CF in neonatalnim holestatskim sindromom je nejasna. Lykavieris s sod. opisuje dva primera, od katerih je pri enem po nekaj mesecih prišlo do jetrne odpovedi, pri drugem pa do ciroze (20). Pri večini opisanih primerov tudi po večletnem sledenju niso opazili ciroze, zato avtorji menijo, da holestatski sindrom novorojenca ne spremeni prognoze za kasnejši razvoj ciroze pri CF (9, 20). V primerih, ki ju opisujemo, je zaplet bolezni potekal ugodno. Prve deklice zaradi oddaljenega kraja bivanja in nesodelovanja staršev kasneje v poteku bolezni nismo mogli slediti. Pri drugi je bilo v starosti štirih mesecev opazno bistveno izboljšanje stanja s strani hepatobiliarnega sistema, v starosti šestih mesecev je deklica umrla zaradi akutne dilatativne srčne odpovedi.

Zaključki

Zastoj žolča z konjugirano hiperbilirubinemijo pri novorojencu lahko nastopa kot redek zaplet CF, ki ga je treba prepoznati in ustrezno zdraviti. K zdravljenju holestatskega sindroma novorojenca v sklopu CF je potrebno pristopiti konzervativno z ursodeoksikholno kislino; le v primeru, da se stanje ne izboljšuje, je treba razmišljati o kirurškem posegu. Potrebne so nadaljnje študije za oceno prognostične vrednosti neonatalne holestaze za kasnejši razvoj ciroze.

Literatura

1. Roy CC, Silverman A, Algille D eds. Pediatric gastroenterology. 4th ed. London: Mosby, 1995: 963–72.

2. Kopelman H. Cystic fibrosis. In: Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: Saunders Company, 1995: 854-935.
3. Gracey M, Anderson CM. Cystic fibrosis: gastrointestinal and nutritional aspects. In: Gracey M, Burke V eds. Pediatric gastroenterology and hepatology. 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993: 531-50.
4. Boat TF. Cystic fibrosis. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996: 1239-50.
5. Mowat AP. Liver disorders in childhood. London: Butterworth, 1987.
6. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis. Possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1975; 86: 683-9.
7. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 281-4.
8. Shwarz HP, Kraemer R, Thurnheer U et al. Liver involvement in cystic fibrosis. *Helv Pediatr Acta* 1978; 33: 351-64.
9. Psacharopoulos HT, Portmann B, Howard ER, Mowat AP. Hepatic complications of cystic fibrosis. *The Lancet* 1981; ii: 78-80.
10. Gasken KJ. Liver disease and common bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 33: 340-6.
11. Tyson KRT, Schuster SR, Schwachman H. Portal hypertension in cystic fibrosis. *J Ped Surg* 1986; 3: 271-7.
12. Gatzimos CD, Jowitt RH. Jaundice in Mucoviscidosis. *Am J Dis Child* 1955; 89: 182-6.
13. Valman HB, France NE, Wallis PG. Prolonged neonatal jaundice in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1971; 46: 805-7.
14. Taylor WF, Boulos YQ. Neonatal jaundice associated with cystic fibrosis. *Amer J Dis Child* 1972; 128: 161-2.
15. Rosenstein BJ, Oppenheimer EH. Prolonged obstructive jaundice and giant cell hepatitis in an infant with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1977; 91: 1022-3.
16. Perkins WG, Klein GL, Beckerman GC. Cystic fibrosis mistaken for idiopathic biliary atresia. *Clin Pediatr* 1985; 24: 107-9.
17. Festen C, Kuyper F, Holland R, van Haelst U. Neonatal jaundice in cystic fibrosis: A conservative approach is not always justified. *Z Kinderchir* 1988; 43: 106-7.
18. Furuya KN, Roberts EA, Canny GJ et al. Neonatal hepatitis syndrome with paucity of interlobular bile ducts in cystic fibrosis. *J Ped Gastr Nutr* 1991; 12: 127-30.
19. Evans JS, George DE, Mollit D. Biliary infusion therapy in the inspissated bile syndrome of cystic fibrosis. *J Ped Gastr Nutr* 1991; 12: 131-5.
20. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
21. Greenholz SK, Krishnadasan B, Marr C, Cannon R. Biliary obstruction in infants with cystic fibrosis requiring Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 1997; 23: 175-80.
22. Scher H, Bishop WP, McCray P. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in infants with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1003-5.
23. Cohn JA. Localization of the CFTR in human bile duct epithelial cells. *Gut* 1993; 105: 1857-64.
24. Galabert C, Montet JC, Lengrand D et al. Effects of UDHA on liver function in patients with CF and chronic cholestasis. *J Ped* 1992; 121: 138-41.
25. Colombo C, Setchell KDR, Podda M et al. Effects of UDHA therapy for liver disease associated with CF. *J Pediatr* 1990; 117: 482-9.
26. Colombo C, Battezzati PM. UDHA for liver disease associated with CF: a double blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
27. Colombo C, Crosignani A. UDHA therapy in CF associated liver disease: a dose response study. *Hepatology* 1992; 16: 924-30.
28. Lepage G, Paradis K. UDHA improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with CF. *J Pediatr* 1997; 130: 52-8.
29. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of UDHA treatment on nutrition and liver function in patients with CF and longstanding cholestasis. *Gut* 1990; 31: 918-21.
30. Lindblad A. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 166-74.
31. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 108: 481-6.
32. Ohhama Y. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1031-4.
33. Lang T. Biliary atresia: which factors predict the success of a Kasai operation? An analysis of 36 patients. *Eur J Med Res* 2000; 5: 110-4.