

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

هپیر بیلر روینمی کنزروکه

تعریف هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- هیپر بیلی روبینمی کنژوگه به عنوان افزایش بیلی روبین مستقیم بیشتر از **1/5 mg/dl** است به شرط اینکه بیشتر از 10٪ غلظت بیلی روبین توتال باشد.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

■ هیپر بیلی روبینمی کنژوگه از اشکال در ترشح کبدی بیلی روبین کنژوگه به داخل صفرا ناشی می شود.

■ 60 تا 80 درصد موارد کل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه را این دو بیماری تشکیل می دهند:

☑ هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی

☑ آترزی صفراوی

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- هپاتیت ایدوپاتیک نوزادی به صورت هیپر بیلی روبینمی کنژوگه طول کشیده ای تعریف می شود که با موارد زیر همراه نباشد:
 - ✓ علایم (stigmata) واضح و آشکار بیماری ویروسی ژنرالیزه.
 - ✓ شواهدی از عوامل عفونی قابل شناسایی.
 - ✓ ناهنجاری متابولیک خاص در بیوپسی کبدی
 - ✓ هپاتیت ایدوپاتیک که با تبدیل گستره هپاتوسیتها به سلول های بزرگ چند هسته ای مشخص می شود و به همین علت به این نوع هپاتیت، **neonatal giant cell hepatitis** نیز گفته می شود.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- این بیماری در اختلالات متابولیک ارثی متعدد و همچنین در بعضی از عفونتها دیده می شود.
- معمولاً نکروز هپاتوسیتها و التهاب وجود دارد.
- برای نشان دادن کاهش هپاتوسیتها، رنگ آمیزی اختصاصی مانند **Silver Impregnation** ضروری است.
- نکروز و التهاب ممکن است گذرا باشد.
- هپاتوسیتهای **Giant** برای ماهها و حتی سالها باقی می ماند.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

■ آترزی صفراوی خارج کبدی بصورت زیر تعریف می شود:

انسداد مجرا یا فقدان آشکار همه یا بخش هایی از

سیستم صفراوی خارج کبدی

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- افتراق این دو گروه از بیماری ها در مراحل اولیه ممکن است دشوار باشد.
- برای انتخاب درمان مناسب، تشخیص زود هنگام و دقیق ضروری است.
- آترزی صفراوی خارج کبدی نیازمند مداخله جراحی زود هنگام است و در غیر اینصورت منجر به مرگ ناشی از سیروز صفراوی در 3 سال اول زندگی می شود.
- پیش آگهی هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، معلوم نیست.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- موارد فامیلیال، پیش آگهی بدی (**Poor**) دارند و احتمال بهبودی، کمتر از 30 درصد می باشد.
- احتمال بهبودی در موارد تک گیر (**Sporadic**) ، در حدود 65 تا 83 درصد است.
- علل هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی صفراوی هنوز نامعلوم است.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- طبق یک دیدگاه، آترزی صفراوی، ناشی از یک آنومالی تکاملی و مادرزادی ساده می باشد که به عدم کانالیزاسیون مجرای صفراوی منجر می شود.
- این دیدگاه در حال حاضر قابل دفاع نمی باشد.
- در اکثر موارد، آترزی صفراوی و هیپاتیت نوزادی به صورت اختلالات ایزوله اتفاق می افتند و هر دوی آنها اکتسابی به حساب می آیند.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

■ درتائید این مطلب که اکثر موارد آترزی صفراوی، اکتسابی می باشند می توان به 2 مطلب زیر اشاره کرد:

☑ گزارش نشدن آترزی صفراوی در جنین هایی که مرده متولد شده اند.

☑ همراهی نسبتاً نادر آترزی با ناهنجاری های دیگر

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- در مراحل اولیه زردی، شواهد بالینی از انسداد کامل در جریان صفرا (مانند مدفوع فاقد **(Acholic)** یا مکونیوم بدون رنگ) دیده نمی شود.
- شروع مدفوع فاقد صفرا **(Acholic)** هیپر بیلی کنژوگه معمولاً تا 2 هفتگی یا بیشتر به تاخیر می افتد.
- صدمه اولیه به هپاتوسیتها ممکن است به تظاهرات بالینی هپاتیت نوزادی منجر شود.
- صدمه به مجرای صفراوی **Major** و کیسه صفرا می تواند به آترزی صفراوی منجر شود.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

■ تغییرات میکروسکوپی درسیستم صفراوی خارج کبدی یا بقایای فیروز شده که در حین پروسیجرکازایی مشاهده می شود، قویاً مطرح کننده زنجیره ای از تغییرات زیر است:

☑ کلانژیت حاد

☑ نکروز

☑ التهاب

☑ رژنراسیون

☑ فیروز انسدادی

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- **Reovirus Type 3** به عنوان یک عامل اتیولوژیک برای آترزی صفراوی خارج کبدی و همچنین هپاتیت نوزادی مطرح است.
- ویروس های دیگر مانند **CMV** و **Rubella** در کاهش و تخریب مجاری صفراوی داخل کبدی نقش دارند.
- هپاتیت نوزادی در 10 تا 15 درصد موارد، بروز فامیلی دارد.
- هیچ مورد فامیلی از آترزی صفراوی خارج کبدی مشاهده نشده است.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

■ هر دوی این بیماری ها در مبتلایان به تریزومی 18 شیوع بیشتری دارند.

■ آترزی صفراوی در 10 تا 15 درصد موارد با سندروم **Polysplenic-Heterotaxia Syn** همراه است.

علل هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

▪ ویژگی های این سندروم عبارتند از:

✓ جابجایی ارگانهای شکمی (Situs Inversus)

✓ Malrotation روده ها

✓ طحال متعدد

✓ قرار گرفتن کبد در مرکز (Centrally Placed)

✓ مالفور ماسیونهای متعدد قلبی، ریوی و عروقی

✓ اغلب فاقد ورید اجوف تحتانی (Ivc) .

علل ہیپر بیلی روبینمی کنٹرولگہ

BOX 100-5

DISEASES THAT MAY MANIFEST AS CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA IN THE NEONATAL PERIOD

HEPATOCELLULAR DISTURBANCES IN BILIRUBIN EXCRETION

Primary Hepatitis

Neonatal idiopathic hepatitis (giant cell hepatitis)

Hepatitis caused by identified infectious agents

- Hepatitis B
- Rubella
- Cytomegalovirus
- *Toxoplasma* organisms
- Coxsackie virus
- Echoviruses 14 and 19
- Herpes simplex and varicella-zoster viruses
- Syphilis
- *Listeria* organisms
- Tubercle bacillus

"Toxic Hepatitis"

Systemic infectious diseases

- *Escherichia coli* (sepsis or urinary tract)
- *Pneumococcus* organisms
- *Proteus* organisms
- *Salmonella* organisms
- Idiopathic diarrhea

Intestinal obstruction

Parenteral alimentation

Ischemic necrosis

Hematologic Disorders

Erythroblastosis fetalis (severe forms)

Congenital erythropoietic porphyria

Metabolic Disorders

α_1 -Antitrypsin deficiency

Galactosemia

Tyrosinemia

Fructosemia

Glycogen storage disease type IV

Lipid storage diseases

- Niemann-Pick disease
- Gaucher disease
- Wolman disease

Cerebrohepatorenal syndrome (Zellweger syndrome)

Trisomy 18

Cystic fibrosis

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

Hemochromatosis

Idiopathic hypopituitarism

DUCTAL DISTURBANCES IN BILIRUBIN EXCRETION

Extrahepatic Biliary Atresia

Isolated

Trisomy 18

Polysplenia-heterotaxia syndrome

Intrahepatic Biliary Atresia (Nonsyndromatic Paucity of Bile Ducts)

Alagille Syndrome (Arteriohepatic Dysplasia)

Intrahepatic Atresia Associated with Lymphedema

Extrahepatic Stenosis and Choledochal Cyst

Bile Plug Syndrome

Cystic Disease

Tumors of the Liver and Biliary Tract

Periductal Lymphadenopathy

ارزیابی ہیپر بیلی روبینمی کنٹرولگہ

LIVER FUNCTION TESTS

- TB and direct-reacting bilirubin, total serum protein, and serum protein electrophoresis
- SGOT (AST), SGPT (ALT), alkaline phosphatase (and 5'-nucleotidase if alkaline phosphatase elevated), and γ -glutamyl transpeptidase
- Cholesterol
- Serum and urine bile acid concentrations, if available
- α_1 -Antitrypsin
- Technetium-99m iminodiacetic acid scan
- α -Fetoprotein

HEMATOLOGIC TESTS

- Complete blood count, smear, and reticulocyte count
- Direct Coombs test and erythrocyte G6PD
- Platelet count
- Prothrombin time and partial thromboplastin time

TESTS FOR INFECTIOUS DISEASE

- Cord blood IgM
- VDRL; FTA-ABS; complement fixation titers for rubella, cytomegalovirus, and herpes virus; and Sabin-Feldman dye test titer for toxoplasmosis
- HBsAg in both infant and mother
- Viral cultures from nose, pharynx, blood, stool, urine, and cerebrospinal fluid

URINE TESTS

- Routine urinalysis, including protein and reducing substances
- Urine culture
- Bilirubin and urobilinogen
- Amino acid screening

NEWBORN SCREEN FOR GALACTOSEMIA AND HYPOTHYROIDISM

LIVER BIOPSY

- Light microscopy
- Specific enzyme assay (if indicated)

RADIOLOGIC AND ULTRASOUND STUDIES (IF INDICATED)

ADDITIONAL DIAGNOSTIC STUDIES FOR METABOLIC DISORDERS (IF INDICATED)

تظاهرات بالینی اولیه

- در بخش کوچکی از بیماران دچار هیپاتیت نوزادی در بدو تولد، زردی وجود دارد که با افزایش غلظت بیلی روبین کنژوگه در خون بند ناف مشخص می شود.
- تا کنون هیچ موردی از آترزی صفراوی خارج کبدی که در آن افزایش بیلی روبین مستقیم در خون بند ناف یافت شده باشد گزارش نشده است و زردی معمولاً بین 2 تا 6 هفته اول زندگی ، آشکار می شود.
- رنگ زرد تیره پوشک، به علت وجود بیلی روبین در ادرار می باشد.

تظاهرات بالینی اولیه

- هیپاتومگالی ممکن است هم در هیپاتیت نوزادی و هم در آترزی صفراوی دیده شود.
- اسپلنومگالی در هیپاتیت نوزادی به طور شایعتری دیده می شود.
- وجود اسپلنومگالی در آترزی صفراوی معمولاً نشانه سیروز است.
- مدفوع فاقد صفرا، هم در هیپاتیت نوزادی و هم در آترزی صفراوی مشاهده می شود.

تظاهرات بالینی اولیه

- این یافته در هیپاتیت نوزادی همیشه **(Always)** گذرا بوده و ناکامل **(Incomplete)** است.
- معمولاً با یافته های بالینی و آزمایشگاهی روتین بین آترزی صفراوی و هیپاتیت نوزادی نمی توان افتراق داد.
- آلفا فیتوپروتئین ها غالباً در سرم بیماران مبتلا به هیپاتیت نوزادی یافت می شود، ولی ممکن است در آترزی صفراوی دیده نشود.

تظاهرات بالینی اولیه

- یک روش قابل اعتماد برای ارزیابی بازبودن مجاری صفراوی خارج کبدی، استفاده از اسکن **HIDA** می باشد.
- در موارد شدید کلستاز داخل کبدی، برای اینکه با انسداد خارج کبدی اشتباه نشود می توان از 3 تا 7 روز قبل از آزمایش، از فنوباربیتال استفاده کرد تا ترشح ایزوتوپ را در کلستاز داخل کبدی شدید تحریک کند.
- باید از 1 ساعت قبل تا 2 ساعت بعد از تزریق، **NPO** باشند.
- سونوگرافی در ارزیابی کلستاز نوزادی بکار می رود.

تظاهرات بالینی اولیه

- مشاهده کیسه صفراى طبیعى، معمولاً نشان دهنده علت داخل کبدى برای کلستاز است.
- این حالت می تواند در آترزى صفراوى خارج کبدى نیز دیده شود، بنابراین یک نشانه قابل اعتماد نیست.

تظاهرات بالینی اولیه

- بیوپسی کبدی از راه پوست در اکثر موارد (90 تا 95 درصد) باعث تشخیص می شود. در نتیجه نوزادان مبتلا به هیپاتیت نوزادی را از عمل جراحی غیر ضروری مصون می دارد.
- ویژگی های بیوپسی کبدی در هیپاتیت نوزادی عبارتند از:
 - ☑ بی نظمی قابل توجه در اندازه هپاتوسیتها و در بعضی موارد، هپاتوسیت های بزرگ غول پیکر (**Giant**)
 - ☑ سیتوپلاسم آنها معمولاً کف آلوده (**Foamy**) بوده و حاوی پیگمانهای صفراوی است.

تظاهرات بالینی اولیه

- کانالیکولهای صفراوی از نظر تعداد و نسبت در برابر هپاتوسیت‌های بزرگ، کاهش نشان می‌دهند.
- نکروز و التهاب به وفور یافت می‌شود و تقریباً در همه موارد، خونسازی در خارج از مغز استخوان وجود دارد.
- این یافته‌ها در آترزی صفراوی هم ممکن است یافت شود.
- یافته‌ای که باعث افتراق هپاتیت نوزادی از آترزی صفراوی می‌شود، فقدان نسبی تکثیر مجاری صفراوی در هپاتیت نوزادی می‌باشد.

تظاهرات بالینی اولیه

- شواهدی از صدمه التهابی به مجرای صفراوی پورتال وجود دارد.
- بیوپسی هایی که پس از 3 ماهگی گرفته می شود ممکن است التهاب و نکروز اندکی رانشان دهد و در عوض، فیبروز یا سیروز دیده شود.
- در آترزی صفراوی تغییراتی دیده می شود که مطرح کننده انسداد در مجاری صفراوی ماژور (اکثراً خارج صفراوی) می باشد.

تظاهرات بالینی اولیه

- برای بررسی، باید حداقل 3 مورد **Portal Tract** وجود داشته باشد.
- درآترزی صفراوی، همه **Tract** ها درجاتی از تکثیر را نشان می دهند.
- مجاری ظاهری، متسع یافته پیدا کرده و حاوی تجمعات کانونی از صفرا می باشند.

تظاهرات بالینی اولیه

- بعداً مجاری و **Ductule** ها به وفور دچار بد شکلی (**Distorted**) می شوند.
- در مراحل بعدی آترزی صفراوی خارج کبدی، ممکن است اپتیلیوم داکتولی ناپدید شده و توسط فیبرهای کلاژنی جایگزین شود.
- این پدیده به کاهش ثانویه مجاری صفراوی **Portal** منجر می شود.

تظاهرات بالینی اولیه

- کاهش گسترده مجاری صفراوی (چه اولیه و چه ثانویه) به بروز سندروم بالینی مشابه **PBC** (سیروز صفراوی اولیه) یا کلانژیت اسکروزان (**PSC**) منجر می شود:

✓ هیپرکلسترولمی

✓ گزانتوما

✓ خارش

- در تعداد حدود یک سوم از بیماران آترزی صفراوی، تغییر شکل هپاتوسیتها به سلول های غول پیکر دیده می شود.

درمان هیپاتیت نوزادی

- درمان به صورت حمایتی است که اغلب نیازمند جایگزینی ویتامینهای محلول در چربی هستند (به خصوص **D** و **K**).
- ریکتز **Subclinical** (تحت بالینی) شایع است و می تواند به افزایش غلظت سرمی آلکالن فسفاتاز شود.
- باقی ماندن مدفوع فاقد صفرا (**Acholic**) یا خیلی کمرنگ (**Very Pale**) همراه با عدم کاهش قابل توجه بیلی مستقیم بعد از 1 ماه را باید به عنوان اندیکاسیونی برای تکرار بررسی بالینی از جمله بیوپسی کبدی در نظر گرفت.

درمان هپاتیت نوزادی

- به ندرت بیمارانی که هپاتیت نوزادی و انسداد کامل (که به شکل مدفوع فاقد صفرا خود را نشان می دهد) دارند، ممکن است پس از **Operative Cholangiography** ، (در حین جراحی) به سرعت بهبودی پیدا کنند.

درمان هیپاتیت نوزادی

- این پدیده احتمالاً به دلیل شسته شدن (Flashing Out) صفرای رسوب یافته در سیستم صفراوی خارج کبدی و به دنبال آن رفع انسداد می باشد.
- این وضعیت در CF یا دهیدراسیون شدید نیز ممکن است دیده شود.
- نوسان در رنگ مدفوع، احتمال کیست کلدوک را مطرح می کند که تشخیص آن با سونوگرافی و درمان آن از طریق جراحی است.

درمان آترزی صفراوی خارج کبدی

- بیمار باید تحت لاپاراتومی تجسمی (**Exploratory**) قرار گیرد.
- لازم است کلانژیوگرافی انجام شود تا ضایعه خارج کبدی به اثبات برسد و وسعت ضایعه نیز معلوم شود.
- در اکثر موارد آترزی صفراوی، پروگزیمال به آترزی، هیچ مجرای باز قابل مشاهده به صورت **Gross** وجود ندارد.
- بیماران در صورت عدم درمان، زرد رنگ هستند ولی در چند ماه اول زندگی خوب (**Well**) به نظر می رسند.

درمان آترزی صفراوی خارج کبدی

- بعد از ایجاد سیروز، خیلی سریع بد حال شده و پسرفت می کنند و علایمی مانند افزایش فشار پورت، آسیک، هیپراسپلنیم، عفونت و خونریزی پیدا می کنند.
- پورتو انتروستومی کازایی یا **Variantion** هایی از آن در حال حاضر در اکثر مراکز پزشکی انجام می شود.

درمان آترزی صفراوی خارج کبدی

■ هدف اولیه برای اصلاح جراحی، برقراری مجدد تخلیه صفراوی است که در اکثر نوزادان که قبل از 3 ماهگی جراحی شوند، این هدف حاصل می شود اما میزان بهبودی قطعی (Cure Rate) همچنان **Poor** است.

■ در اکثر بیمارانی که جراحی می شوند، علیرغم تخلیه صفراوی کافی، باگذشت زمان، فیبروز زیاد می شود و نهایتاً به سیروز منجر می گردد.

درمان آترزی صفراوی خارج کبدی

■ فاکتور های دیگری که بجز سن زمان جراحی می توانند پیامد

جراحی را تحت تاثیر قرار دهند عبارتند از:

☑ اندازه و باز بودن یا نبودن (Patency) مجاری

میکروسکوپی در برش ناف کبد

☑ وجود پوشش اپیتلیومی Intact (دست نخورده).

درمان آترزی صفراوی خارج کبدی

- پیوند کبد ارتوتوپیک، درمان قطعی آترزی صفراوی است.
- با ورود سیکلوسپورین **A** و درمان با استروئید از 1981 ، آمارهای مربوط به **Survival** در حال بهبودی می باشد.

علل عفونی شناخته شده

■ آنتی ژنهای تشخیصی در بیوپسی کبدی با استفاده از آنتی بادیهای

مونوکلونال و رنگ آمیزی **Immuno Cytochemical**

■ ارگانیسمرهایی که در ارتباط با هپاتیت نوزادی شناسایی شده عبارتند از:

✓ **Treponema Palidum** و گونه های لیستریا

✓ ویروسهایی همچون **Rubella** و **Coxsackie**

✓ گروه هرپس (**CMV,Varicello-Zoster,Herpes Siplex**)

و آدنوویروس

✓ پروتوز و آی توکسوپلازما **Gondii** نیز نقش دارد.

علل عفونی شناخته شده

■ عفونت های جنینی از دو طریق اتفاق می افتد:

☑ از طریق انتقال جفت

☑ از راه عفونت بالا رونده مایع آمنیوتیک

☑ دربرخی موارد ممکن است عفونت در حین زایمان انتقال

یابد. (آسپیراسیون یا بلع محتویات واژن)

■ در بسیاری از بیماران، نشانه هایی از عفونت جنرالیزه وجود

دارد.

علل عفونی شناخته شده

- یافته های آزمایشگاهی، مشابه هپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک است ولی مدفوع فاقد صفرا (**Acholic**) نمی باشد و در نتیجه شکی به آترزی صفراوی وجود ندارد.
- بیوپسی کبد ممکن است برای تشخیص عوامل عفونی (بخصوص ویروسهای هرپسی) مفید باشد و باعث ایجاد اجسام اینکلوزنی داخل هسته شود.
- **HBSAG** بین هفته های 5 تا 7 در سرم این شیرخواران ظاهر می شود و در 10 هفتگی به پیک می رسد.

علل عفونی شناخته شده

- آنتی ژنمی در **Newborn** می تواند با صدمه کبدی همراه باشد.
- هپاتیت نوزادی شدید وحتی برق آسا (**Fulminant**) به علت **HBSAG** در شیر خوارانی که ناقل مزمن بوده اند و همچنین بعد از **Trans Fusion** های دوره نوزادی گزارش شده است.
- پروفیلاکسی با **HBIG** و واکسن هپاتیت **B** (به صورت همزمان) در پیشگیری از عفونت در بیش از 90 درصد نوزادان **Expose** شده موثر است.

علل عفونی شناخته شده

- **HBIG** (به میزان **0.5 ml Im**) را باید در **12** ساعت بعد از تولد تجویز کرد.
- واکسن را در نوبتهای **1** تا **2** و **6** ماهگی تکرار کرد.
- درنوزادان نارس که وزن تولد کمتر از **2** کیلوگرم دارند، بر اساس دستورالعمل ایمن سازی شیرخواران نارس باید **4** دوز واکسن تجویز شود.

علل عفونی شناخته شده

- **HCV** عامل اکثر موارد بیماری هپاتیتی است که قبلاً به عنوان **Non-A Non-B** شناخته می شد و انتقال آن هم از طریق پوستی است و هم از طریق غیر پوستی.

علل عفونی شناخته شده

■ نشانه های بیماری حاد عبارتند از:

☑ بی حالی

☑ تب

☑ افزایش **AST** و **ALT**

☑ زردی

■ حدود 75 درصد از عفونتهای حاد، بدون علامت هستند.

■ حدود 50 درصد بیمارانی که درگیر این بیماری می شوند،

هیپاتیت مزمن می گیرند.

علل عفونی شناخته شده

- 20 درصد از این موارد (مزمن) به سمت سیروز پیشرفت می کنند.
- سیر بیماری کند است، حدود 10 سال برای ابتلا به هپاتیت مزمن، 20 سال برای سیروز و 30 سال برای کارسینوم هپاتوسلولار.
- مادرانی که علاوه بر **HCV** ، **HIV** هم دارند یا دچار ویرمی **HCV** می باشند با احتمال بیشتری **HCV** را به فرزندان منتقل می کنند.

- اثر سمی مستقیم روی سلول و ساختمان های مسئول فاز مجرایي و هپاتوسلولار ترشح بیلی روبین کنژوگه دارد.
- این می تواند به دلیل همولیز در **Sepsis** و افزایش لود بیلی روبین عارضه دار شود.
- **UTI** شدید خصوصاً با باسیل کولی فرم با این سندرم همراهی دارد.
- درمان آنتی بیوتیک باعث رفع سریع هیپر بیلی می گردد.

■ **UTI** شدید خصوصاً با باسیل کولی فرم با این سندرم همراهی دارد.

■ درمان آنتی بیوتیک باعث رفع سریع هیپرپیلی می گردد.

بیماری متابولیک کبدی

- کمبود آنتی تریپسین در فرم هموزیگوس (**PIZZ**) می تواند با صدمه کبدی نوزادی خود را نشان دهد.
- اغلب افراد **PIZZ** دچار صدمه کبدی نمی شوند، اما ممکن است دچار آمفیزم ریوی شوند.
- تمام علائم و نشانه های هپاتیت نوزادی یا آترزی بیلیاری مثل مدفوع بی رنگ را نشان می دهند.
- بیوپسی کبد ممکن است تغییرات منطبق بر یکی از این ها را نشان دهد.

بیماری متابولیک کبدی

- در بسیاری از شیر خواران، کلستاز نوزادی ممکن است قبل از سن 6 ماهگی رگرس کند و مجدداً در سنین کودکی یا نوجوانی تظاهر یابد، یعنی موقعی که بیمار دچار سیروز شده است.

بیماری متابولیک کبدی

نقص متعدد در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و لیپید:

- کمبود فعالیت **G1PUT** که بصورت **AR** به ارث می رسد در نتیجه تجمع گالاکتوز -1- فسفات در کبد، هیپاتومگالی و هیپربیلی روبینمی کونژوگه ایجاد می شود.
- سایر یافته های همراه در گالاکتوزمی شامل هیپوگلیسمی، استفراغ، **FTT**، کاتاراکت و آسیب می باشد.

بیماری متابولیک کبدی

- اگر درمان تغذیه ای سریع شروع نشود **MR** و سیروز رخ می دهد.
- فرم حاد تیروزیتی دارای مشخصه افزایش تیروزین پلاسما و متیونین همراه با اختلال در کبد و کلیه، استفراغ و **FTT** می باشد.
- بیماری نیمن پیک و بیماری گوشه (رسوب گلوکوزیل سرامید) هر دو **AR** اند.

صدمه کبدی به دلیل TPN

- استفاده طولانی (بیشتر یا برابر دو هفته) از **TPN** می تواند باعث هیپربیلی روبینمی کونژوگه شود که برای مدتی بعد از قطع **TPN** ادامه می یابد.
- عناصر کمیاب خصوصاً **Mg** و **Copper** باید از **TPN** حذف شود.

- سندرم صفرای تغلیظ شده در **CF** دیده می شود که اغلب علت نامشخص است.
- انسداد اغلب با یا بدون فنوباریتال به تدریج رفع می شود.
- موارد شدید ممکن است نیاز به شستشوی درخت بیلیری یا خارج کردن مستقیم **Plug** داشته باشد.

- به طور شایعی در نوزادان با هیستوری همولیز شدید اینترایوترین اتفاق می افتد.
- بار زیاد بیلی روبین باعث تشکیل سنگ کیسه صفرا می شود.
- سنگ صفرا می تواند در بیماری که **TPN** می گیرد اتفاق افتد.
- تشخیص یا ایجاد هیپر بیلی روبین کونژوگه مورد شک واقع می گردد.
- بیلی روبینیوری، مدفوع بی رنگ و کیسه صفرای قابل لمس، شک به سنگ صفرا را بر می انگیزد.

- تشخیص با سونوگرافی مسجل می گردد.
- بهبودی خود بخودی شایع است.
- کله سیسکتومی ممکن است درکلانژیت یا افزایش پیشرونده بیلی روبین کانژوگه لازم باشد.

بیماري کیستیک

- در فیروز مادرزادي کبدی، بسیاری از بیماران با کیست توبولهای جمع کننده کلیوی همراه هستند.
- پروگنوز به میزان زیادی به اختلال کلیوی بستگی دارد.
- کیست کلدوکل اغلب در جنس مونث دیده می شود و می تواند باعث هیپرتشن پورت شود.

فیبروز مادرزادی کبد

- سیروز و کارسینوم نیز دیده می شود.
- برداشتن کامل به طریق جراحی، درمان قطعی آن می باشد.

- توده ها مثل هیاتوپلاستوم اولیه و نروبلاستم متاستاتیک، لنف نود بزرگ اطراف داکت، قوس های مستع روده اتفاق می افتند.

علل متفرقه هپر بیلی روبینمی کنژوگه

- سندرم آلژیل (آرتیو هپاتیک دیسپلازی) یک بیماری با توارث **AD** است و با کاهش مجاری صفراوی داخل کبدی همراه با مجاری باز خارج کبدی مشخص می شود.
- صورت غیر معمول، آنومال ستون مهره ها، استنوز پولمونر محیطی، امبریوتوکسون خلفی و **MR**، تاخیر فیزیکی و سکسوال از سایر علایم هستند.

علل متفرقه هپر بیلی روبینمی کنژوگه

- در اواخر سال اول زندگی، کلسترول سرم افزایش می یابد و این افزایش بالاتر از سایر موارد بیماری کبدی شیرخواران است.
- سطح کلسترول بالای 1000 میلی گرم در روز ممکن است زودتر از 3 ماهگی دیده شود و گزانتومای پوستی در مراحل بعدی اغلب در بیماران درمان نشده بعد از سال اول دیده می شود.
- انجام پورتوانتر وستومی نه تنها مفید نیست بلکه پیشرفت بیماری کبدی را تسریع می کند.

علل متفرقه هپر بیلی روبینمی کنژوگه

- کلستاز اینتراهپاتیک فامیلیال پیشرونده (PFIC) به دلیل نقص در يك انتقال دهنده پروتئین خاص است که مسئول حمل اجزاء صفرا از هپاتوسیتها به داخل کانالیکولهای صفراوی است.
- علاوه بر کلستاز، این بیماری می تواند با اسهال و اختلال رشد تظاهر یابد.

علل متفرقه هپر بیلی روبینمی کنژوگه

- **PF1C1** و **PF1C2** و **PF1C3** به دلیل موتاسیون در ژن کد کننده **MDR3** است که باعث حذف فسفاتیدیل کولین در صفرا و مستعد کلانژیت می کند.
- **PF1C3** برعکس نوع **PF1C1** و **PF1C2** ، با افزایش **GGI** همراه است.

علل متفرقه هپر بیلی روبینمی کنژوگه

- سندرم زلوگر (سربروهیاتوانال) یک بیماری نادر **AR** است که با عدم وجود پراکسی زوم کبد و کلیه مشخص می شود.
- این بیماران دارای صورت مشخص (پیشانی بلند، اکسی پوت صاف، فوشانل بزرگ، حدقه چشم کم عمق و چانه کوچک)، مشکلات تغذیه ای، هیپوتونی، تشنج و **MR** می باشند.
- مرگ اغلب در اوایل شیرخوارگی رخ می دهد.

علل متفرقه هپربیلی روبینمی کنژوگه

- موارد ایزوله هپربیلی روبینمی کنژوگه با **HLHS** ، خونریزی شدید داخلی، هموکرو ماتوز فامیلیال کشنده و به ندرت با کاتتریزاسیون ورید نافی شرح داده شده است.

درمان هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- درمان کلینکی کلستاز طولانی مدت، ساپورتیو است.
- سود جذب چربی و ویتامین های محلول در چربی به دلیل حلالیت ضعیف چربی غذا در میسل ها به دلیل جریان کم صفرای روده ای اتفاق می افتد.

درمان هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- سودجذب چربی و استئاتوره را می توان با منابع چربی حاوی **MCT** درمان کرد.
- مکمل ویتامین های محلول در چربی باید داده شوند.
- **Ursodeoxycholic Acid** در درمان کلستاز خصوصاً در کریکلر نجار استفاده می شود.
- مکانیسم آنتی کلاستاتیک **UDCA** شامل تحریک جریان صفراوی و جابجایی اسیدهای صفراوی سمی از هپاتوسیت ها به گردش خون می باشد.

درمان هیپر بیلی روبینمی کنتروگه

- **UDCA** می تواند برای خارش شدید همراه با کلستاز مفید باشد با ریفامبین خوراکی که اغلب برای خارش مقاوم استفاده می شود.
- شواهدی وجود دارد که روغن ماهی پارانترال (اُمگاون) می تواند بیماری کبدی همراه با **TPN (PNALD)** را برطرف کند.
- این درمان می تواند بیماران نیازمند پیوند کبد و یا روده را نجات دهد.

درمان هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- مطالعات اخیر بیانگر آن هستند که اسیدهای چرب اشباع نشده امگا 6 پیش التهابی در روغن های گیاهی و وجود فیتوسترول ها می توانند ایجاد هیپاتوتوکسیستی را توجیه کنند.
- برعکس، روغن ماهی (امولسیون های روغن ماهی) پر از اسیدهای چرب امگا 3 ضد التهابی هستند که محافظت کننده کبدی هستند و حاوی فیتوسترول نیستند.

درمان هیپر بیلی روبینمی کنژوگه

- یک امولسیون چربی دیگری به نام **SmoFlipid** بوسیله همان شرکت اولی ساخته شده که حاوی روغن سویا، روغن ماهی، روغن زیتون و **MCT** می باشد که چندین گروه آن را توصیه کرده اند.
- این محصول حاوی مقادیر زیاد امگا 3 و مقادیر کم فیتوسترول می باشد (کمتر از امولسیون های سویا).
- شواهدی وجود دارد که ممکن است در **PNALD** مفید باشد.

با تشکر از توجه و همراهی شما...