

# Žloutenka kojeného dítěte

**MUDr. Nabil El-Lababidi**

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy,  
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) VFN a 1. LF UK, Praha

Žloutenka kojeného dítěte je relativně častou, benigní záležitostí, která se vyskytuje u 20–30 % plně nebo převážně kojených dětí. Klasicky se manifestuje během prvního nebo druhého týdne života novorozence a přetrvává do 8–12 týdnů věku kojení. Etiologie není dosud objasněna, zvažuje se přítomnost faktorů v mateřském mléce, které ovlivňují metabolismus bilirubinu. Až u 70 % kojců byla prokázána genetická mutace *UGT1A1\*6*. Zdá se, že alterace střevní mikrobioty a jejich metabolitů také ovlivňuje enterohepatální cirkulaci bilirubinu. Diagnóza žloutenky kojeného dítěte je per exclusionem a vyžaduje vyloučení jiných příčin nekonjugované hyperbilirubinémie. Nesplňuje-li hladina celkového bilirubinu pásmo fototerapie, není jakákoliv terapie nutná a observace stavu je dostačující.

**Klíčová slova:** kojení, žloutenka kojeného dítěte, bilirubin, genetická mutace *UGT1A1\*6*, mikrobiota.

## Breast milk jaundice

Breast milk jaundice is a relatively common, benign condition, which is present in 20–30 % of exclusively or predominantly breast-fed infants. This type of jaundice usually manifests between the first and second week of life of the newborn and remains until the 8<sup>th</sup>–12<sup>th</sup> week of age. Its aetiology is not yet fully understood. The presence of factors affecting bilirubin metabolism in the breast milk is considered. Up to 70 % of infants have a genetic mutation in *UGT1A1\*6*. It seems that alterations of gut microbiota composition and its metabolites may affect the enterohepatic bilirubin circulation. The diagnosis of breast milk jaundice is based on exclusion of other causes of unconjugated hyperbilirubinemia. Should the total bilirubin level not fulfil phototherapy criteria, then no other intervention is required. However, clinical observation is recommended.

**Key words:** breastfeeding, breast milk jaundice, bilirubin, genetic mutation *UGT1A1\*6*, microbiota.

## Úvod

V dnešní době není pochyb o tom, že kojení je žádoucí a je základním kamenem pro přežití, výživu a vývoj dítěte (1). Pozitivní vliv kojení na matku je také dobře dokumentován (1). WHO (World Health Organization – Světová zdravotnická organizace) doporučuje výlučné kojení po dobu prvních 6 měsíců života, s komplementárním kojením do dovršení věku 2 let. ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) doporučuje výlučné kojení minimálně po dobu prvních 4 měsíců života s tím, že kojení

do 6 měsíců je žádoucí (2). AAP (American Academy of Pediatrics – Americká akademie pediatrie) doporučuje pokračování v kojení do dovršení alespoň 1 roku věku (3).

U některých plně kojených novorozenců a kojců je dokumentována protrahovaná nekonjugovaná hyperbilirubinémie, která nejspíše souvisí s příjmem mateřského mléka (MM) (4). Tento fenomén se nazývá žloutenkou kojeného dítěte (BMJ – Breast milk jaundice) (4).

## Hyperbilirubinémie u novorozenců

Hyperbilirubinémie u novorozenců je častým klinickým problémem, postihujícím

60–80 % všech donošených dětí (5). Za novorozeneckou hyperbilirubinémií se tradičně považuje hladina celkového bilirubinu ve vysoce rizikovém pásmu nebo nad 95. percentil pro daný věk v průběhu prvních 6 dnů života (5). Novorozenecká hyperbilirubinémie je častější u kojených dětí než u uměle živých (6). V roce 1963 byla publikována první série kazuistik popisujících případy protrahované ikteru u plně kojených dětí (7). Následně v roce 1964 byl publikován článek, který dával protrahovanou nekonjugovanou hyperbilirubinémií u plně kojených kojců do vztahu s přítomností pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diolu v MM (8). BMJ se obvykle manifestuje v prvním nebo



MUDr. Nabil El-Lababidi  
Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy,  
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) VFN a 1. LF UK, Praha, [nabil.el-lababidi@vfn.cz](mailto:nabil.el-lababidi@vfn.cz)

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):313-315  
Článek přijat redakcí: 13. 8. 2023  
Článek přijat k publikaci: 16. 8. 2023

druhém týdnu života dítěte a většinou spontánně odezní bez nutnosti ukončení kojení (9). V některých případech může nekonjugovaná hyperbilirubinémie přetrvávat do 8–12 týdnů věku dítěte (7).

## Epidemiologie žloutenky kojeného dítěte

Mezinárodní výskyt BMJ není dokumentován (9). Z dostupných dat se udává prevalence BMJ ve Spojených státech amerických u 20–30 % dětí, které jsou převážně kojené (10). Podobná čísla se udávají v Turecku a Taiwanu, kdy BMJ byla přítomna u 20–28 % plně kojených dětí ve věku 4 týdnů (9). Zdá se, že BMJ je častější u dětí z Východní Asie než u kavkazských (11). Dosud nebyla prokázána vyšší incidence BMJ v souvislosti na pohlaví dítěte (9). U 30–40 % dětí s BMJ se očekává, že ve 3. týdnu života bude celkový bilirubin  $\geq 85 \mu\text{mol/l}$  a u 2–4 % přesáhne  $170 \mu\text{mol/l}$  (5).

## Etiologie žloutenky kojeného dítěte

Etiologie BMJ není dosud plně objasněna (9, 12). Tradičně se navrhuje souvislost BMJ s faktory přítomnými v MM (9). Jiné teorie uvádějí přítomnost možných genetických mutací u novorozenců a kojenců s BMJ (9).

Při katabolismu červených krvinek dochází k uvolňování nekonjugovaného bilirubinu, který je procesem glukuronidizace v játrech přeměněn na konjugovaný bilirubin za pomoci klíčového enzymu UDP-glukuronyltransferáza 1A1 (UGT1A1), (7). Výzkum v této oblasti sledoval efekt přidání MM na inhibici glukuronizace ve vzorcích z krysích jater (13). Tyto pokusy byly považovány za důkaz přítomnosti faktorů v MM, které ovlivňují metabolismus bilirubinu a vedou k ikteru (4).

První prokázanou potenciální substancí byl pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diol (8). Další studie, která sledovala efekt orálně podaného pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diolu na hladinu bilirubinu u novorozenců a jednoho dospělého jedince, prokázala elevaci bilirubinu jen u novorozenců mladších 10 dnů (14). Podobný efekt nebyl přítomen u kojenců starších 1 měsíce nebo u dospělého probanda (14). Autoři dospěli k závěru, že odpověď na podání pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diol souvisela spíše s nezralostí imunitního systému než s vlastním podáním této

látky (14). Jiný autorský kolektiv se pokusil o měření hladiny pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diolu u skupiny kojících matek (15). U většiny matek byly hladiny pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diol detekovatelné (15). Autoři podali MM s největším obsahem pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diolu zdravým novorozencům, u kterých nebyl přítomen ikterus, ve věku 5 a 15 dnů (15). U těchto dětí nedošlo k elevaci hladiny bilirubinu (15). Z těchto příkladů studií lze vyvodit, že zřejmě ani vysoké hladiny pregnan-3 $\alpha$ ,2- $\beta$ -diolu nevedou k rozvoji BMJ (4).

Jinými studovanými faktory s možným vlivem na rozvoj BMJ jsou lipáza a volné mastné kyseliny (FFA – free fatty acids) (4). Sérií in vitro pokusů bylo prokázáno, že inhibiční efekt MM na metabolismus bilirubinu stoupá po dlouhém uskladnění, což se shoduje s uvolněním FFA vlivem lipázy (16). Tento efekt je mediovaný délkou řetězce a stupněm nenasycenosti těchto FFA (17). Dlouho řetězcové (> 16 atomů uhlíků) mno- a poly-nenasycené mastné kyseliny mohou potlačit aktivitu UGT1A1 v mnoha typech substrátů, včetně rekombinovaného enzymatického systému a mikrozomech jater a střeva (18). V čerstvém MM jsou však hladiny FFA stopové a k jejich vzestupu dochází jen po uskladnění a následném ohřevu MM, což je tradičně asociované s uskladněním odstříkaného MM (19). V takovém případě by se očekávala vyšší incidence BMJ u dětí krmených odstříkaným nebo darovaným MM než u dětí, které jsou kojené přímo z prsu (4). Toto však nebylo dosud prokázáno (4).

Další významnou lokalitou, kde probíhá metabolismus bilirubinu, je střevo, kde se uskutečňuje jeho enterohepatální cirkulace katalyzovaná  $\beta$ -glukuronidázou (4). Zatímco dvě studie prokázaly přítomnost detekovatelného množství  $\beta$ -glukuronidázy v MM, nebyl dosud prokázán významný rozdíl v jeho hladině ze vzorků od matek dětí s BMJ a bez ní (20, 21). Jiný faktor podporující enterohepatální cirkulaci bilirubinu je epidermální růstový faktor EGF (epidermal growth factor), jehož koncentrace v MM je významně, ale velice slabě asociovaná s hladinou sérového EGF a bilirubinu (22). Střevní exprese UGT1A1 hraje významnou roli v metabolismu bilirubinu u novorozenců (4). V modelu humanizované myši prokázali autoři, že potlačení střevní exprese UGT1A1 při současném zachování jeho

střevní exprese vedlo ke změnám podobným BMJ (23). Slabinou studie však bylo, že MM pocházelo jen od jedné dárkyně a nebyly klinické informace stran přítomnosti BMJ u jejich dětí (23).

Dalším kandidátem na úlohu v rozvoji BMJ jsou oligosacharidy MM (HMO – human milk oligosaccharides). HMO by mohly blokovat střevní toll-like receptory (TLR), které potlačují fosforylaci IKK (I $\kappa$ B kinase) a expresi střevního UGT1A1 (24). S ohledem na velké množství druhů HMO (> 200) a skutečnost, že 20 % žen nesečernuje HMO do MM, není jejich role v rozvoji BMJ jasná a vyžaduje další výzkum (4).

V roce 2014 byla prokázána kauzální úloha genetické mutace v *UGT1A1\*6* (25). Autoři našli homozygotní mutace *UGT1A1\*6* u více než 50 % dětí s BMJ, a dalších 20 % bylo nosiči heterozygotní varianty (25). U těchto dětí byla významně vyšší hladina bilirubinu než u dětí s normálním genotypem (25). Tato studie prokázala podíl genetické mutace až v 70 % případů BMJ, ale zbylých 30 % není dosud objasněných (25).

V současnosti existuje několik publikací, které navrhuje asociaci skladby střevní mikrobioty s rozvojem BMJ (4). Za použití 16S rRNA bylo prokázáno, že u dětí s BMJ je alterace střevní mikrobioty, vč. jejich metabolických funkcí a že mnoho metabolitů derivovaných ze střevní mikrobioty je potlačeno (4). In vitro studie prokázala schopnost klostridií hydrolyzovat bilirubin (26). Jiné práce prokázaly vyšší výskyt fakultativních anaerobů, zejména proteobakterií (27) a aerobních streptokoků (28) a pokles anaerobních enterokoků (28). Tyto změny ve složení mikrobioty mohou vést ke snížení produkce SCFA (short chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkým řetězcem), což může vést k eskalaci střevní zánětlivé odpovědi, která vede ke snížení střevní motility a ke zvýšení množství bilirubinu vstupujícího do enterohepatální cirkulace a následně k rozvoji BMJ (29, 30). Úloha změn střevní mikrobioty na rozvoj BMJ vyžaduje další kvalitní studie (4).

## Anamnéze dítěte s podezřením na žloutenku kojeného dítěte

BMJ se obvykle manifestuje v průběhu prvních dvou týdnů života u jinak zdravého,

výhradně nebo převážně kojeného novorozence (9). Tito novorozenci jsou dobře prospívající a vylučování moče a stolice je průměrné (7). Hladina celkového bilirubinu je obvykle > 25 μmol/l (9), přičemž ikterus není patrný prostým okem do hladiny > 85 μmol/l (9). Žloutenka obvykle začíná v obličejí a následně je patrná na trupu a končetinách (9).

## Přístup k dítěti se žloutenkou kojeného dítěte

Diagnóza BMJ je per exclusionem a je zapotřebí vyloučit ostatní možné příčiny ikteru (9). Prvním krokem je stanovení hladin celkového, konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu (9). Při elevaci konjugovaného bilirubinu > 20% celkového bilirubinu je zapotřebí stav považovat za cholestázu a zaměřit se na možnost biliární atřezie, přítomnost cysty choledochu, novorozenecké hepatitidy a/nebo poruchy exkrece žluči (9). Hemolytická anémie se manifestuje nekonjugovanou hyperbilirubinemií a k jejímu vyloučení je nutné vyšetření přímého Coombsova testu, zhodnocení hodnot hemoglobinu, hematokritu a rektikulocytů, zhodnocení krevního nátěru a event. doplnění genetického vyšetření (9). Mezi příčiny hemolytické anémie se řadí ABO inkompatibilita, deficit G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase), hereditární sférocytóza a jiné protilátkově mediované hemolýzy (9). Nekonjugovanou hyperbilirubinemií může způsobit galaktosemie a hypotyreóza, které by měly být také vyloučeny (9). Při protrahované nekonjugované hyperbilirubinemií přesahující očekávanou délku trvání BMJ lze zvážit doplnění genetického vyšetření stran Crigler-Najjarova a Gilbertova syndromu (9).

Terapie žloutenky kojeného dítěte

Nepřesahuje-li hodnota celkového bilirubinu pásma s doporučením fototerapie, léčba není nutná (31). Pokud jsou hodnoty

## Terapie žloutenky kojeného dítěte

bilirubinu v pásmu observace tak se doporučuje pokračovat v kojení (31). Při hodnotách bilirubinu > 342 μmol/l lze zvážit zastavení kojení po dobu 24 hod. (31).

Závěr a shrnutí do praxe

BMJ je diagnózou, se kterou se praktický lékař pro děti a dorost často setkává ve své lékařské praxi. BMJ se objevuje u plně nebo převážně kojených dětí ve věku 1–2 týdnů a spontánně ustoupí mezi 8.–12. týdnem života. Jedná se o benigní záležitost, která ve většině případů nevyžaduje terapii. Diagnóza je per exclusionem a je zapotřebí vyloučit jiné možné příčiny nekonjugované hyperbilirubinemie. Bude-li při odběrech hladina konjugovaného bilirubinu přesahovat 20% celkového, je nutné stav považovat za cholestázu s doplněním cílených vyšetření.

## Závěr a shrnutí do praxe

Tato článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.

LITERATURA

## LITERATURA

- World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva (Switzerland): WHO; 2003.
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99-110.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115(2):496-506.
- Gao C, Guo Y, Huang M, et al. Breast Milk Constituents and the Development of Breast Milk Jaundice in Neonates: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(10):2261.
- Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):558-568.
- Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics.* 1963;32:998-1001.
- Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F461-F466.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1964;43(11):2037-2047.
- Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.*
- Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e340-e345.
- Setia S, Villavaces A, Dhillon P, et al. Neonatal jaundice in Asian, white, and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(3):276-279.
- Huang H, Huang J, Huang W, et al. Breast milk jaundice affects breastfeeding: From the perspective of intestinal flora and SCFAs-GPR41/43. *Front Nutr.* 2023;10:1121213.
- Hargreaves T, Piper RF. Breast milk jaundice. Effect of inhibitory breast milk and 3 alpha, 20 abeta-pregnane-3,20-diol on glucuronyl transferase. *Arch Dis Child.* 1971;46(246):195-198.
- Arias IM, Gartner LM. Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term new-born infants following administration of pregnane-3(alpha),20(beta)-Diol. *Nature.* 1964;203:1292-1293.
- Severi F, Rondini G, Zaverio S, et al. Prolonged neonatal hyperbilirubinemia and pregnane-3(alpha),20(beta)-diol in maternal milk. *Helv Paediatr Acta.* 1970;25(5):17-21.
- Foliot A, Ploussard JP, Housset E, et al. Breast milk jaundice: in vitro inhibition of rat liver bilirubin-uridine diphosphate glucuronyltransferase activity and Z protein-bromosulphthalein binding by human breast milk. *Pediatr Res.* 1976;10(6):594-598.
- Bevan BR, Holton JB. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free fatty acids, with relevance to the problem of breast milk jaundice. *Clin Chim Acta.* 1972;41:101-107.
- Shibuya A, Itoh T, Tukey RH, et al. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep.* 2013;3:2903.
- Gao C, Miller J, Middleton PF, et al. Changes to breast milk fatty acid composition during storage, handling and processing: A systematic review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019;146:1-10.
- Ince Z, Coban A, Peker I, et al. Breast milk beta-glucuronidase and prolonged jaundice in neonates. *Acta Paediatr.* 1995;84(3):237-239.
- Yiğit S, Cılıv G, Aygün C, et al. Breast milk beta-glucuronidase levels in hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr.* 2001;43(2):118-120.
- Kumrai A, Ozkan H, Duman N, et al. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res.* 2009;66(2):218-221.
- Fujiwara R, Chen S, Karin M, et al. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF-κB leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology.* 2012;142(1):109-118.e2.
- Chen S, Tukey RH. Humanized UGT1 Mice, Regulation of UGT1A1, and the Role of Intestinal Tract in Neonatal Hyperbilirubinemia and Breast Milk-Induced Jaundice. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(11):1745-1755.
- Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr.* 2014;165(1):36-41.e1.
- Vítek L, Majer F, Muchová L, et al. Identification of bilirubin reduction products formed by *Clostridium perfringens* isolated from human neonatal. *Fecal flora. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006;833(2):149-157.
- Li Y, Shen N, Li J, et al. Changes in intestinal Flora and Metabolites in Neonates With Breast Milk Jaundice. *Front Pediatr.* 2020;8:177.
- Duan M, Yu J, Feng J, et al. 16S Ribosomal RNA-based Gut Microbiome Composition Analysis in Infants with Breast Milk Jaundice. *Open Life Sci.* 2018;13:208-216.
- Chen K, Yuan T. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Transl Res.* 2020;12(11):7459-7474.
- Novák P, Jackson AO, Zhao G-J, et al. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: New Perspectives. *Life Sci.* 2020;257:118032.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.