

druhém týdnu života dítěte a většinou spontánně odezní bez nutnosti ukončení kojení (9). V některých případech může nekonjugovaná hyperbilirbinemie 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 α ,2- β -diol (8). Další studie, která sledovala efekt orálně podaného pregnan-3 α ,2- β -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 α ,2- β -diol souvisela spíše s nezralostí imunitního systému než s vlastním podáním této

látky (14). Jiný autorský kolektiv se pokusil o měření hladiny pregnan-3 α ,2- β -diolu u skupiny kojících matek (15). U většiny matek byly hladiny pregnan-3 α ,2- β -diol detekovatelné (15). Autoři podali MM s největším obsahem pregnan-3 α ,2- β -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 α ,2- β -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 β -glukuronidázou (4). Zatímco dvě studie prokázaly přítomnost detekovatelného množství β -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 (IKB 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 navrhují 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,