

# **Neonatal Cholestasis in Ain Shams University**

## **Neonatal Intensive Care Units**

Thesis

Submitted for Partial Fulfilment of

Master Degree In Pediatrics

Presented By

**Manar Fekry Abass Abo El- Magd**

M.B., B.CH.

Supervised By

**Prof. Zeinab Anwar Elsaad Elkabbany**

Professor of pediatrics

Faculty of Medicine, Ain Shams University

**Dr. Rania Ibrahim Hossni Ismail**

Lecturer of Pediatrics

Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of medicine

Ain shams university

2015

# Introduction

Neonatal cholestasis is a serious condition requiring immediate further investigation because it may be due to life-threatening disorders that must be addressed early in order to rapidly initiate specific treatment ( **Moyer et al.,2004**).

Early hospital discharge of newborns, inadequate follow up of persisting jaundice, false reassurance by the appearance of pigmented stool, fluctuating serum bilirubin levels, and misdiagnosis of human milk–associated jaundice are all cited as reasons for late referral for evaluation of cholestasis (**Lee.,2008**).

The differential diagnosis OF Cholestasis is broad and include infections (TORCH infections, hepatitis B, hepatitis C, bacteremia, and sepsis), anatomic abnormalities (biliary atresia, choledochal cyst, inspissated bile syndrome, choledocholithiasisneonatal sclerosing cholangitis, spontaneous perforation of common bile duct), metabolic and genetic disorders (alpha-1 antitrypsin deficiency, galactosemia, cystic fibrosis, tyrosinemia, Alagille syndrome, progressive familial intrahepatic cholestasis [PFIC, 3 types with impairment of bile salt or phospholipid secretion], bile acid synthesis defects, trisomy 18 or 21), endocrine disorders (panhypopituitarism, hypothyroidism), toxic causes (parenteral nutrition-associated liver disease, drugs), and systemic diseases (shock, congestive heart failure, neonatal lupus erythematosus) (**Suchy.,2004&Jacquemin ,2012**).

Early diagnosis is particularly important in biliary atresia because timely surgical intervention with Kasai portoenterostomy correlates with better long-term outcome and patient survival (**Wildhaber., 2012&Lien et al., 2011**).

## **Aim of the Work**

The aim of this study is to determine the prevalence , the possible risk factors and the outcomes of neonatal cholestasis in Ain Shams university hospitals neonatal intensive care units.

## Subjects and Methods

A cohort of adequate number of neonates admitted to Ain Shams University neonatal intensive care units( NICUs) will be enrolled in this study.

The following data will be recorded for each neonate:

### 1-Maternal data including:

- History of maternal illness.
- History of drug intake,
- History of maternal risk factors for neonatal cholestasis as:

Gestional diabetes

Preeclamsia

Viral infection(CMV,EBV,HBV,HCV,ParvovirusB19,HSV and others)

### 2-delivery data including:

- Mode of delivery, anathesia given and need for resuscitation.

### 3-neonatal data including:

- Birth weight and gestional age (by last menstrual cycle date and confirmed by **ballard** score).
- Anthropometric measurements
- Clinical examinations including (cardiac, chest, abdominal and neurological examinations)

- Laboratory data including

(CBC,CRP, Serum Na, Serum k, Serum ca, Serum Alk phosphatase, Serum bilirubin (total& direct), Retics count, coomb's test (direct& indirect) ,ABO (maternal &neonatal).

Viral markers, TORCH survey and metabolic survey (if available)

- Radiological data including (Chest and abdominal X-ray, CT or MRI or Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (if available).

### **Neonatal cholestasis will be defined as**

Conjugated hyperbilirubinemia in a neonate with serum direct/conjugated bilirubin concentration greater than 1.0 mg/dL if the total serum bilirubin (TSB) is <5.0 mg/dL or greater than 20 percent of TSB if the TSB is >5.0 mg/dL( **Davis et al.,2011**).

All data will be statistically analysed.

## References

**Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB.** Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *JPediatr*. 2011;158:562-5.

**Jacquemin E.** Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36: 526-535.

**Lee WS.** Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(1–2):57–

**LienTH,ChangMH,WuJF,ChenHL,LeeHC,ChenAC.**Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011; **53**(1):202–8.

**MoyerV, FreeseDK, WhittingtonPF, OlsonAD, BrewerF, CollettiRB.**Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants:recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2004; **39**(2):115–28..

**Suchy FJ.** Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev*. 2004; 25: 388-396.

**WildhaberBE.**Biliary atresia:50years after the first Kasai. *ISRN Surg*. 2012; 132-89

## المقدمة

الركود الصفراوي حديثي الولادة هو حالة خطيرة تحتاج إلى مزيد من تحقيق فوري لأنه قد يكون بسبب اضطرابات تهدد الحياة التي يجب معالجتها في وقت مبكر من أجل الشروع بسرعة للعلاج المحدد.

الخروج الباكر من المستشفى للأطفال حديثي الولادة ، وعدم كفاية المتابعة من استمرار اليرقان، و الطمأنينة الكاذبة بظهور البراز المصطبغة، و تذبذب مستويات البيليروبين في الدم، و التشخيص الخاطئ لليرقان المرتبط بلبن الام كل هذه الاسباب تؤدي الى تاخير تشخيص حالات الركود الصفراوي.

التشخيص التفريقي للركود الصفراوي واسع و تشمل العدوى ( الالتهابات TORCH ، والتهاب الكبد بى والتهاب الكبد سى ، تجرثم الدم ، والإنتان ) ، التشوهات التشريحية ( رتق القناة الصفراوية ، والكيس قناة الصفراء ، ومتلازمة الصفراء المثخنة ، ثقب عفوي بالقناة الصفراوية المشتركة ) ، التمثيل الغذائي و الأمراض الوراثية ( نقص ألفا 1 انتيتريبيين ، فرط الجالاكتوز في الدم ، والتليف الكيسي، فرط تيروزين الدم ، متلازمة ألاجيل ، تقدمية ركود صفراوي وراثي [ 3 ، أنواع مع انخفاض قيمة الملح الصفراوية أو إفراز الدهون الفوسفاتية ] ، و عيوب تركيب الحامض المراري ، تثلل الصبغي 18 أو 21 ) ، واضطرابات الغدد الصماء ( قصور نخامي شامل ، قصور الغدة الدرقية ) ، أسباب متعلقة بالأدوية ( أمراض الكبد المرتبطة بالتغذية الوريدية والأدوية ) ، و أمراض عامة ( صدمة ، وفشل القلب الاحتقاني، و الأطفال حديثي الولادة المصابين بالذئبة الحمراء).

التشخيص المبكر له أهمية خاصة في رتق القناة الصفراوية بسبب امكانية التدخل الجراحي في الوقت المناسب والذي يؤدي الى نتائج أفضل على حياة المريض على المدى الطويل.

## الهدف من البحث

الهدف من هذه الدراسة هو:

تحديد نسبة حدوث وعوامل الخطر والنتائج المحتملة للركود الصفراوى فى وحدات  
الاطفال حديثى الولادة فى مستشفيات جامعة عين شمس



# الركود الصفراوى فى وحدات الرعاية المركزه للاطفال حديثى الولادة فى مستشفيات جامعة عين شمس

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير

فى طب الاطفال

مقدمة من

**الطبيبة/ منار فكرى عباس ابو المجد**

بكالوريوس الطب والجراحة

جامعة عين شمس

تحت اشراف

**الاستاذ الدكتور/ زينب انور السعيد القبانى**

استاذ طب الاطفال

كلية الطب- جامعة عين شمس

**الدكتور/ رانيا ابراهيم حسنى اسماعيل**

مدرس طب الاطفال

كلية الطب- جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2015

## طرق البحث

سوف يلتحق بهذه الدراسة لفييف من عدد كاف من الاطفال حديثي الولادة بوحداث الرعاية المركزة بجامعة عين شمس.

يتم تسجيل البيانات التالية لكل الوليد :

### 1- بيانات الأمهات بما في ذلك :

التاريخ المرضي للأمهات

تاريخ تناول الادوية،

عوامل الخطر المؤدية للركود الصفراوي في حديثي الولادة على النحو التالي:

سكر الحمل

تسمم حمل

التهابات فيروسية

### 2- بيانات الولادة بما في ذلك :

طريقة الولادة، والتخدير و الحاجة للإنعاش .

### 3- بيانات الأطفال حديثي الولادة بما في ذلك:

- الوزن عند الولادة والعمر ( من تاريخ آخر دورة الطمث وأكدته النتيجة Ballard ) .

- القياسات الأنثروبومترية

- الاختبارات السريرية بما في ذلك ( القلب والصدر و البطن والاختبارات العصبية )

- البيانات المختبرية بما في ذلك

( صورة دم كاملة، بروتين سى التفاعلى ، مصل الصوديوم، البوتاسيوم والكالسيوم في

الدم، مصل الالكالين فوسفاتيز ، مصل البيليروبين(الكلي و المباشر) ، عددالخلايا الشبكية،

اختبار كومبس ( مباشرة و غير مباشرة) ، فصيلة الدم ( الأمهات و الأطفال حديثي الولادة

) ، وعلامات الفيروسية ، والمسح TORCH و مسح الأيض )(ان وجد)

- البيانات الإشعاعية بما في ذلك ( اشعة عادية على الصدر و البطن ،اشعة مقطعية أو

اشعة الرنين المغناطيسى أو بمنظار تصوير الاقنية الصفراوية ( ERCP ) ( ان وجد).

### وسيتم تشخيص الركود الصفراوي في حديثي الولادة كالاتى:

فرط بيليروبين الدم المباشر في الوليد حيث تركيز مصل البيليروبين المباشر أكبر من

1.0 ملغ / ديسيلتر إذا كان إجمالي البيليروبين في الدم هو >5.0 ملغ / ديسيلتر أو أكثر

من 20 في المئة من اجمالى البيليروبين إذا كان الاجمالى هو <5.0 ملغ / ديسيلتر

وسيتم تحليل جميع البيانات إحصائيا.

## List of abbreviations

AST Aspartate transaminases

ALT Alanine amino transferases

BA Biliary atresia

CRP C Reactive protein

DM Diabetes mellitus

GA Gestational age

HTN Hypertension

IEM Inborn errors of metabolism

INH Idiopathic neonatal hepatitis

NC Neonatal cholestasis

NEC Necrotizing enterocolitis

PFIC Progressive familial intrahepatic cholestasis

PNALD Parenteral nutrition associated liver disease

PROM Premature rupture of membrane

RDS Respiratory distress syndrome

TPN Total parenteral nutrition

LSCS Lower section cesarean section

# Abstract

**background** :neonatal cholestasis prevalence and possible risk factors of cholestasis in ain shams university neonatal intensive care units

**aim** : determine possible risk factors ,prevalence and complications of neonatal cholestasis

**subjects and methods** ;neonates admitted to ain shams nicus

**results** :prevalence rate was 3% mortality rates was 45% with high mortality in low birth weight and patients with sepsis and who take TPN

**conclusions**:neonatal cholestasis is elevated in direct bilirubin more than 20% of total serum bilirubin

prevalence rate among patients in ain shams university neonatal intensive care units was 3% with mortality rate 45%

patients with low birth weight ,low gestational age and who had sepsis and premature rupture of membrane were high risk group.

**keywords**:neonatal cholestasis ,prevalence,mortality rates sepsis and TPN RELATED CHOLESTASIS

# Abstract

**background** :neonatal cholestasis prevalence and possible risk factors of cholestasis in  
ain shams university neonatal intensive care units

**aim** : determine possible risk factors ,prevalence and complications of neonatal cholestasis

**subjects and methods**,neonates admitted to ain shams nicus

**result**s :prevalence rate was 3% mortality rates was 45% with high mortality in low birth  
weight and patients with sepsis and who take TPN

**conclusions**:neonatal cholestasis is elevated in direct bilirubin more than 20% of total  
serum bilirubin

prevalence rate among patients in ain shams university neonatal intensive care units was 3%  
with mortality rate 45%

patients with low birth weight ,low gestational age and ho had sepsis and prematuer ruptur of  
membrane were high risk group.

**keywords**:neonatal cholestasis ,,prevalence,,mortalityrates sepsis and TPN RELATED  
CHOLESTIS

## NEONATAL CHOLESTASIS

### Introduction

**H**yperbilirubinemia is a very common condition that can occur in 2.4 to 15 % of newborns during the first two weeks of life (*Kelly and Stanton, 1995*). It is commonly due to an increase in unconjugated bilirubin and resolves spontaneously. Prolonged jaundice is defined as jaundice lasting more than 14 days or recurring after the second week of life (*McKiernan, 2001 and De Bruyne, 2011*).

Hyperbilirubiniemia requires careful evaluation to differentiate unconjugated hyperbilirubinemia, that is usually benign (*Venigalla and Gourley, 2004*) from infrequent conjugated hyperbilirubinemia, that is always pathological, and is mainly due to neonatal cholestasi (*Feldman and Sokol, 2013*).

Early recognition of cholestasis is essential for effective treatment of metabolic or infectious liver diseases, also surgical management of biliary anomalies as choledochal cysts and biliary atresia, requires timely recognition and diagnosis (*Suchy, 2004*).

### Definition

Neonatal cholestasis(NC) is defined as conjugated hyperbilirubinemia occurring in the newborn as a consequence of diminished bile flow. Conjugated hyperbilirubinemia in a neonate is defined as a serum direct/conjugated bilirubin

concentration greater than 1.0 mg/dl if the total serum bilirubin (TSB) is <5.0 mg/dl or greater than 20 percent of TSB if the TSB is >5.0 mg/dl (*Davis et al., 2011*).

## Incidence

The incidence of NC is ~1 in 2500 live births (*McKiernan, 2001*) from the various conditions that can present with NC, biliary atresia (BA) represents the major cause and has been reported to occur in 35–41% of the cases followed by progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) (10%), preterm birth (10%), metabolic and endocrinological disorders (9–17%), Alagille syndrome (AS) (2–6%), infectious diseases (1–9%), mitochondriopathy (2%), biliary sludge (2%), and, finally, idiopathic (*Hoerning et al., 2014*).

## *Clinical picture*

### **Clinical picture of cholestasis itself**

The most common symptoms of cholestasis are prolonged jaundice, acholic stools, dark yellow urine, and hepatomegaly. Jaundice may decrease over the first weeks of life as the indirect bilirubin decreases, thus giving a false impression that the jaundice is resolving. The presence of acholic stools is suggestive, but not diagnostic of extrahepatic biliary obstruction, since this can also be present in severe intrahepatic cholestasis. On the other hand, the presence of pigmented stools suggests patency of the extrahepatic biliary