

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Marzo 2006

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

Il trattamento dell'ittero neonatale

G.Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Membro della commissione nazionale vaccini

E' disponibile un numero infinito di prove che documentano che la bilirubina non coniugata è tossica per il sistema nervoso centrale e che alti livelli di questa sostanza nei neonati possono produrre un grave danno cerebrale (kernittero ovvero ittero nucleare). In assenza di ittero ostruttivo, la concentrazione sierica di bilirubina non coniugata viene correttamente valutata con il dosaggio della bilirubina sierica totale (BST); il calcolo della frazione indiretta (BST meno la concentrazione della bilirubina a reazione diretta) può non essere eseguito nella maggioranza dei neonati, anche perché alti livelli di bilirubina non coniugata possono produrre un'elevata frazione diretta (~ 10% del BST), che non corrisponde effettivamente alla presenza di bilirubina coniugata non tossica. Le recenti linee guida della Accademia Americana di Pediatria (AAP) si basano sulla premessa che la BST sia il miglior predittore disponibile del rischio di ittero nucleare; ma **Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutabiu VK et al. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. Pediatrics 2006, 117:474-85**, in una recentissima review, ricordano che le prove cliniche indicano che la BST, al di sopra della soglia di 20 mg/dL (342 μ mol/L) è un discriminante di scarso valore del rischio individuale di tossicità della bilirubina. Infatti l'ittero nucleare può avvenire raramente in nati a termine sani con una BST < 25 mg/dL (428 μ mol/L), il livello comunemente raccomandato dalla AAP per un intervento aggressivo, mentre la maggior parte dei neonati con BST > 25 mg/dL può sfuggire al kernittero e alle sue sequele permanenti. Per chiarire questi diversi punti gli autori hanno esaminato:

- i valori della BST
- i meccanismi interessati al passaggio della bilirubina al cervello
- la predicibilità della tossicità della bilirubina usando la BST e/o la concentrazione della bilirubina non legata alle proteine sieriche
- la proposta di un trattamento più razionale dei neonati con ittero grave

Per evitare confusioni semantiche, il termine "ittero nucleare" è stato ristretto ai pazienti che abbiano presentato, alla biopsia, ittero nucleare e a pazienti con danno permanente cerebrale, mentre il termine "tossicità precoce della bilirubina" viene riferito ai pazienti con prove transitorie o reversibili di tossicità nel periodo neonatale.

CONCENTRAZIONI DI BILIRUBINA NEL SIERO: TOTALE E LIBERA.

E' stabilito che la BST è determinata da 3 fattori:

- la velocità di produzione della bilirubina;
- la sua escrezione con la bile, dopo la coniugazione con acido glicuronico;
- il riassorbimento intestinale (circolo entero-epatico).

Questi 3 fattori determinano il carico netto di bilirubina non coniugata che si accumula nel tempo e si distribuisce nei diversi compartimenti dell'organismo. Il plasma è uno dei tanti compartimenti, accanto al fegato, alla cute, ai globuli rossi, al cervello, ai fosfolipidi di membrana e ad altri. Il plasma è l'unico compartimento nel quale la bilirubina dei vari compartimenti si mescola. La forza che guida questa distribuzione è la bilirubina libera (BL). La distribuzione del pool della bilirubina fra i vari compartimenti dipende dal numero di siti leganti la bilirubina in ogni compartimento e dalla loro affinità nel legare la bilirubina. La bilirubina libera nell'organismo e nel plasma è bassa, senza mai superare livelli di 3-4 μ g/dL, anche in caso d'intensa iperbilirubinemia. La concentrazione di BL è inversamente proporzionale alla concentrazione di albumina e alla sua capacità intrinseca di legarsi alla bilirubina. Ne consegue che a parità di bilirubina libera, un lattante con 4 g/dL di livello di albumina ha una BST che è due volte quella di un neonato con 2 g/dL di albumina; in altre parole un lattante con BST di 15 mg/dL e una concentrazione di albumina di 2 g/dL ha quasi lo stesso rischio di tossicità da bilirubina di un lattante con una BST di 30 mg/dL e 4 g/dL di albumina. Sfortunatamente il legame albumina/bilirubina non è costante, ma varia da un neonato all'altro. Esso è più basso nei neonati ammalati e aumenta con l'età postnatale. D'altra parte la concentrazione di albumina disponibile può essere ridotta dalla presenza di farmaci o da sostanze che si legano allo stesso locus della bilirubina, come i sulfamidici o il benzoato, sostanze che sono state associate ad alte concentrazioni di ittero nucleare nei prematuri. Ne consegue che il dosaggio della bilirubina libera riflette l'equilibrio della bilirubina fra i diversi loci leganti.

ENTRATA DELLA BILIRUBINA NEL CERVELLO

Al contrario di altri distretti, il cervello è l'unico organo ad avere una barriera emato-cerebrale (BEC) che abbassa l'equilibrio della bilirubina fra plasma e cervello. Se la BEC è alterata, la bilirubina legata all'albumina passa rapidamente nello spazio extracellulare del cervello, per cui con concentrazioni sufficientemente elevate di bilirubina libera determinerà immediatamente la neurotossicità. La BEC è quasi permeabile alla bilirubina libera (28% nel ratto). Il passaggio della bilirubina può essere aumentato dalle alterazioni della barriera (iperosmolarità, grave asfissia), da un aumentato

tempo di transito (aumentata pressione venosa), da un aumento nel flusso di sangue (ipercarbia) o infine da un aumento della velocità di dissociazione (per alterazione del legame, come avviene nei bambini ammalati). Esistono d'altra parte dei meccanismi cellulari di difesa che contribuiscono alla variazioni di sensibilità nei confronti della tossicità della bilirubina libera: l'estensione di questi meccanismi di difesa è incerta. L'esposizione dei neuroni ad alti livelli di bilirubina libera determina apoptosi e/o necrosi, associata a disfunzione dei mitocondri.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI NEUROTOSSICITÀ E DI ITTERO NUCLEARE, SULLA BASE DEL LIVELLO DELLA BILIRUBINEMIA TOTALE

La bilirubina può determinare modificazioni nel comportamento e alterazioni dei potenziali evocati auditivi a concentrazioni superiori a 20 mg/dL. Con l'aumento della concentrazione aumentano le alterazioni dei potenziali auditivi. Queste alterazioni possono regredire in parte o completamente con la fototerapia o l'exsanguino-trasfusione, ma qualche volta richiedono mesi per normalizzarsi. Tuttavia a volte la perdita dell'udito può essere la sola conseguenza dell'ittero nucleare. Iperbilirubinemia e prematuranza sono fattori di rischio per neuropatia auditiva e dissincronia auditiva, in quando esse sono la causa di circa la metà dei pazienti con questa sindrome. Fra i neonati a termine senza malattia emolitica isoimmune, non ci sono prove che una iperbilirubinemia persistente con valore da 20 a 21 mg/dL produca danni neurologici permanenti.

La quantità totale di bilirubina mette in evidenza tutti i neonati a rischio per ittero nucleare, quando la bilirubina sierica totale superi i 20 mg/dL ?

In una revisione di 111 casi di ittero nucleare è stato visto che 22 avevano una iperbilirubinemia idiopatica: la media di bilirubina sierica totale fu di 38,9 mg/dL, più del 90% dei latranti con ittero nucleare aveva una BST superiore a 25 mg/dL e il 50% aveva un picco superiore a 35 mg/dL. 9/111 avevano un ittero nucleare associato a sepsi e 39/111 avevano una malattia emolitica da isoimmunizzazione per ABO o Rh. 24/111 avevano deficit di G-6-PD e 18/111 un trauma alla nascita. Il tempo di esposizione e l'intervento della fototerapia o della exsanguino-trasfusione furono spesso fattori attenuanti lo sviluppo del danno irreversibile. Fattori importanti sono, oltre alla prematuranza, l'acidosi, l'asfissia, la disidratazione, l'iperosmolarità, l'infezione e infine la malattia emolitica isoimmune. Concludendo l'ittero nucleare è una complicazione rara dell'iperbilirubinemia non coniugata del neonato, per cui la maggior parte dei nati a termine con una bilirubina sierica totale di 25-40 mg/dL sfuggono all'ittero nucleare, senza significativi danni permanenti: la maggior parte di questi bambini ha ricevuto fototerapia e/o exsanguino-trasfusione. D'altra parte l'8-9% di tutti i casi di ittero nucleare insorge con una bilirubinemia totale inferiore a 25 mg/dL e talora con tassi di 20,7 mg/dL. Tuttavia la raccomandazione per un intervento aggressivo nel nato a termine riguarda solo soggetti con ≥ 25 mg/dL: questa valutazione include il 92% dei pazienti.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI NEUROTOSSICITÀ E DI ITTERO NUCLEARE, SULLA BASE DELLA BILIRUBINA LIBERA

Durante gli ultimi 20 anni numerosi studi hanno dimostrato una correlazione positiva fra elevazione della bilirubina libera e ittero nucleare. 1,2 $\mu\text{g/dL}$ (20 nmol/L) di bilirubina libera si pensa sia la soglia di rischio per la tossicità della bilirubina nel nato a termine. Anche nel prematuro la bilirubina libera e non la bilirubinemia totale si correla con i segni clinici di tossicità, con una soglia più bassa di quella stabilita per il nato a termine. Per concludere tutti gli studi concordano nel ritenere che la valutazione della bilirubina libera sia superiore a quella della bilirubinemia totale, nella predizione del rischio di tossicità da bilirubina; il trattamento clinico viene migliorato quando si valutino ambedue le variabili. Da un punto di vista biologico questa affermazione non deve meravigliare, perché la bilirubinemia totale non è il principale determinante dell'entrata della bilirubina nel cervello, ma essa è piuttosto una variabile dipendente, il cui effetto è nettamente modificato dalla variazione del legame sierico con l'albumina.

SVILUPPO DI UN PIÙ RAZIONALE TRATTAMENTO DELLA IPERBILIRUBINEMIA

Risulta che la bilirubinemia totale è un elemento poco discriminante per il riconoscimento dei soggetti a rischio di ittero nucleare. I dati clinici disponibili indicano che la valutazione della bilirubina libera o insieme della bilirubina libera e della bilirubinemia totale possono migliorare la determinazione del rischio per neurotossicità sia nel prematuro che nel nato a termine. Se si usa la determinazione della bilirubina libera il numero degli interventi (fototerapia ed exsanguino-trasfusione) viene notevolmente ridotto. Le linee guida, basate sulla determinazione della bilirubina libera, portano a un risparmio significativo di morbidità neonatale, di mortalità, di stress familiare e di spesa.

CONCLUSIONI

La bilirubinemia totale è un cattivo indicatore del rischio per ittero nucleare, per cui può determinare un non intervento quanto l'intervento sia necessario e viceversa. I dati clinici e di laboratorio disponibili sono in accordo invece con i principi basilari della farmacologia nel dimostrare che la bilirubina libera, invece della bilirubinemia totale, è il fattore sierico critico per la valutazione dell'assunzione della bilirubina da parte del cervello e quindi della successiva neurotossicità. Per migliorare le linee guida e per trattare efficacemente l'iperbilirubinemia, nonché per diminuire il numero degli interventi terapeutici non necessari e talvolta dannosi, è necessaria una strategia per migliorare ulteriormente le nostre conoscenze sull'incidenza dell'ittero nucleare, sulla determinazione della bilirubina libera e della bilirubinemia totale e sull'importanza dei cofattori nella determinazione dell'encefalopatia, reversibile e irreversibile, da bilirubina. Nella pratica decennale di trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale, allo scopo

di ridurre il numero dei soggetti con danni legati alla tossicità da bilirubina sul sistema nervoso centrale, è risultata evidente, abbastanza spesso, l'insufficienza della valutazione della sola bilirubina totale. Troppo spesso sono stati riscontrati casi di ittero nucleare con valori di bilirubina inferiori a quelli considerati patologici e casi di forte elevazione di tassi di bilirubinemia, al di sopra del valore soglia, non accompagnati da ittero nucleare. E' molto probabile che la determinazione della bilirubina libera, da sola o in associazione alla bilirubinemia totale, fornisca criteri più precisi di valutazione per una corretta condotta terapeutica. I dati di biologia e di farmacologia sono a favore di questo nuovo modo di determinare il rischio di ittero nucleare: le difficoltà che ancora s'incontrano nella pratica per la determinazione della bilirubina libera non debbono incidere sulla necessità di determinarne la concentrazione allo scopo di migliorare le nostre prestazioni.