

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Aprile 2001

numero 4

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Iperbilirubinemia neonatale

Già in altre occasioni il tema dell'iperbilirubinemia neonatale è stato affrontato sulle pagine elettroniche di Medico & Bambino (Trattamento dell'ittero neonatale). Questa volta, con riferimento a una recentissima trattazione (**N Engl J Med 2001, 344:581-90**), viene riproposto questo tema che negli ultimi anni ha presentato un rapido e decisivo sviluppo. Molti dei modi di pensare di una volta si sono modificati nell'ultimo decennio:

- a) l'incidenza dell'ittero nucleare viene considerata oggi come abbastanza bassa, per cui molti dei parametri considerati importanti per il trattamento hanno subito una modificazione
- b) la dimissione precoce del neonato dall'ospedale ha trasferito in molti casi la diagnosi di ittero neonatale dal reparto di neonatologia al pediatra di famiglia, proprio in un periodo durante il quale la bilirubinemia sta innalzandosi
- c) basse concentrazioni di bilirubina hanno un effetto benefico come anti-ossidanti, per cui non si ritiene più che esse vadano necessariamente eliminate.

Nel frattempo sono stati compiuti molti passi avanti nella prevenzione, nel riconoscimento e nel trattamento dell'iperbilirubinemia.

FISIOPATOLOGIA

L'iperbilirubinemia neonatale deriva da una duplice condizione:

- 1) un situazione di aumentata produzione di bilirubina
- 2) insieme a un'incapacità di escretarla

I lattanti, e in particolar modo i nati da parto pretermine hanno una produzione di bilirubina superiore a quella dell'adulto, perché essi hanno un turnover più elevato e una minor durata di vita dei globuli rossi. Nel neonato infatti non solo, come di norma, la bilirubina non coniugata non viene escreta ma inoltre la sua capacità di coniugarla è molto limitata.

Tutte queste limitazioni insieme portano all'**ittero neonatale cosiddetto fisiologico**, in altre parole a una elevata concentrazione di bilirubina nei primi giorni di vita nel nato a termine o nella prima settimana nel pretermine, seguite da una progressiva diminuzione nelle settimane successive, fino a raggiungere i valori di bilirubina tipici dell'adulto. In generale i nati a termine hanno valori che oscillano fra 5 e 6 mg/dL (pari a 86-103 mmol per litro; un milligrammo/dL corrisponde a 17,2 mmol per litro). Tuttavia in alcuni casi di ittero esagerato questi limiti possono essere superati per raggiungere i 7-17 mg/dL (o 120,4-291 mmol per litro). Valori di bilirubina superiori a 17 mg/dL nel nato a termine non sono più

da considerare come fisiologici e possono indicare una causa patologica.

CAUSE DI ITTERO NEONATALE

La fonte principale della bilirubina deriva dalla scissione dell'emoglobina originata dai globuli rossi vecchi o in preda ad emolisi.

L'eme, derivata dalla scissione dell'emoglobina in emoproteine ed eme, è degradata da un enzima, l'emo-ossigenasi, che porta alla liberazione di ferro e alla formazione di monossido di carbonio e di **biliverdina**. Successivamente la biliverdina viene ridotta a **bilirubina** per azione della biliverdina riduttasi. A questo punto la bilirubina entra nell'epatocita dove viene coniugata dalla glicuronosiltransferasi, che la rende idrosolubile e quindi eliminabile con la bile e insieme non riassorbibile. In tal modo la bilirubina coniugata raggiunge l'intestino, dove viene deconiugata dai batteri, per cui può essere riassorbita come bilirubina non coniugata per entrare nella circolazione sanguigna (circolo entero-epatico della bilirubina).

L'**aumentata produzione di bilirubina**, la deficienza dell'assunzione della bilirubina da parte dell'epatocita, la ridotta coniugazione della bilirubina e un aumento della circolazione entero-epatica, sono tutti fattori che ci spiegano la maggior parte degli itteri patologici nel neonato. In particolare l'aumentata produzione di bilirubina è presente in numerosi gruppi razziali, come anche in lattanti con incompatibilità materno-fetale per i gruppi sanguigni, per deficienze di enzimi ereditari (per esempio glucosio-6-fosfato-deidrogenasi) o per difetti strutturali degli eritrociti (sferocitosi, elliptocitosi). Le cause dell'iperbilirubinemia in alcuni gruppi razziali (asiatici, indiani americani, isolani greci) non sono ben conosciute.

Come abbiamo visto, un'altra ragione d'iperbilirubinemia neonatale, è rappresentata dalla **ridotta captazione della bilirubina** da parte dell'epatocita, come avviene in soggetti con sindrome di Gilbert (**Bancroft JD et al, 1998**).

La deficiente attività della glicuronosiltransferasi, l'enzima che regola la coniugazione della bilirubina, è un'altra importante causa di iperbilirubinemia neonatale. Quasi tutti i neonati sono deficienti per questo enzima, ma quelli con sindrome di Cligler-Najjar tipo I presentano una deficienza grave, per cui possono presentare un'encefalopatia da bilirubina nei primi giorni di vita. Al contrario l'encefalopatia è rara nei lattanti con sindrome di Cligler-Najjar tipo II nei quali i valori di bilirubina nel siero di rado superano i 20 mg per dL (342 mmol per litro). Nella **deficienza di G-6-PD** c'è ugualmente un aumento del rischio di emolisi e un'alterazione della coniugazione della bilirubina (**Kaplan M et al, 1996**).

Anche i neonati con sindrome di Gilbert hanno una lieve diminuzione dell'attività della glicuronil-transferasi. La combinazione di deficienza di G-6-PD e sindrome di Gilbert aumenta la possibilità di riscontrare una grave iperbilirubinemia.

Ma anche un'aumentata circolazione entero-epatica della bilirubina in una situazione di digiuno può aumentare l'iperbilirubinemia. D'altra parte neonati che non si alimentano bene o che assumono scarse quantità di latte materno nei primi giorni di vita, possono avere più elevati livelli di bilirubina.

EFFETTI TOSSICI SULLE CELLULE DELLA BILIRUBINA

Elevati livelli di bilirubina oltre a produrre effetti tossici sulle cellule del sistema nervoso centrale, determinano lesioni in generale a tutte le cellule. La bilirubina inibisce gli enzimi mitocondriali e può interferire con la sintesi del DNA, induce rotture nell'elica di DNA e inibisce la sintesi proteica e la fosforilazione.

La bilirubina inoltre ha affinità per i fosfolipidi di membrana e inibisce l'assunzione di tirosina, un indicatore della trasmissione sinaptica. Essa infine inibisce la funzione dei canali N-metil-D-aspartato-recettori ionici. Ne deriva che la bilirubina può interferire con i segnali neuro-eccitatori e disturbare la conduzione del nervo (in particolar modo del nervo auditivo).

Livelli di bilirubina in mg/dL	Percentuale di bambini con ittero nucleare
10-24 mg/dL	8%
25-29 mg/dL	33%
30-40 mg/dL	73%

Esistono delle caratteristiche, che debbono essere presenti per permettere alla bilirubina di entrare nel sistema nervoso centrale:

- 1) non deve essere legata all'albumina
- 2) deve essere non coniugata, cioè deve essere liposolubile
- 3) il passaggio è facilitato da sofferenza o lesioni della barriera emato-cerebrale

L'**albumina** può legare la bilirubina in rapporto molare da 1 fino a un massimo di 8,2 mg di bilirubina per ogni grammo di albumina. Poiché i neonati hanno una concentrazione sierica di albumina di 3 g per dL, essi possono avere al massimo una capacità legante l'albumina di circa 25 mg di bilirubina/dL. Se la concentrazione di albumina è bassa, la capacità legante dell'albumina si abbassa e subentra un maggior rischio di ittero nucleare. Anche con livelli normali di albumina, si può riscontrare una riduzione della capacità legante, quanto con l'albumina si sia creato un legame precedente con un'altra sostanza, come un sulfamidico, per cui l'albumina a disposizione per legarsi con la bilirubina risulta in effetti ridotta. L'alcool benzilico agisce, favorendo l'ittero nucleare, con lo stesso meccanismo.

D'altra parte una volta raggiunto il cervello, la suscettibilità agli effetti neurotossici della bilirubina varia:

- a seconda del tipo cellulare
- a seconda della maturità cerebrale

Essa può inibire lo scambio di ioni e il trasporto dell'acqua delle cellule renali, il che può spiegare il rigonfiamento neuronale che avviene nell'encefalopatia da bilirubina, associata all'ittero nucleare.

FATTORI CHE INFLUENZANO L'EFFETTO NEUROTOSSICO DELLA BILIRUBINA

Uno dei primi rilievi che risultarono evidenti fu quello che i segni di sofferenza neurologica potevano comparire con differenti livelli di bilirubina, a testimonianza che sono presenti fattori favorevoli che facilitano il passaggio dal sangue al tessuto nervoso e alle sue cellule.

La concentrazione di bilirubina nel cervello e la durata dell'esposizione alla bilirubina sono considerati come i più importanti determinanti dell'effetto neuro-tossico, mentre i rapporti fra la concentrazione di bilirubina nel siero ed encefalopatia bilirubinica non sono stretti, soprattutto in bambini che non presentano emolisi. Per esempio punte di concentrazioni sieriche di bilirubina superiori a 20 mg/dL in generale sono indice di cattiva prognosi se presenti in un neonato con malattia emolitica da Rh, mentre concentrazioni di 25 mg/dL non legate a emolisi possono essere sopportate senza sforzo. Riporto una delle vecchie tabelle, esplicativa al riguardo.

- a seconda del metabolismo cellulare

La bilirubina non coniugata è un substrato per una proteina, ATP-dipendente, presente sulla membrana plasmatica, la **P-glicoproteina**, presente sulla barriera emato-cerebrale. La mancanza di questa proteina facilita il passaggio nel cervello. Ne consegue che situazioni che alterino la barriera, come le infezioni, l'acidosi, l'iperossia, la sepsi, la prematurità e l'iperosmolarità ne facilitano anch'esse il passaggio nel cervello. Raggiunto il sistema nervoso, la bilirubina precipita a pH basso ed esercita il suo effetto tossico. I neuroni in fase di differenziazione sono particolarmente suscettibili all'effetto tossico della bilirubina.

Da tutto questo deriva la ovvia considerazione che il periodo neonatale di un nato da parto prematuro rappresenta di per se stesso un elevato fattore di rischio per il concentrarsi di fattori diversi. Considerando questi fattori ben si comprende come anche in soggetti di qualche anno di età che normalmente sopportano valori elevati di iperbilirubinemia (anche superiore a 25 mg/dL, nei soggetti con malattia di Crigler-Najjar tipo II) un fatto infettivo grave possa favorire l'inorgenza di ittero nucleare.

ASPETTI CLINICI DELL'ITTERO NUCLEARE

La malattia viene oggi invece suddivisa in una forma acuta e in una forma cronica (**Vedi Tabella n.2**).

Forma	Fase	Sintomi e segni
Acuta	1° Fase (1-2 giorni)	scarsa tendenza al succhiamento, stato stuporoso, ipotonia, convulsioni
2° Fase (a metà della prima sett.)	ipertono dei muscoli estensori, opistotono, febbre	
3° Fase (dopo la prima sett.)	ipertono	
Cronica	Primo anno	ipotonia, riflessi tendinei profondi vivaci, riflessi tonici del collo obbligatori, movimenti ritardati
Dopo il primo anno	alterazioni motorie: coreoatetosi, ballismo, tremori, sordità, sguardo fisso verso l'alto	

Gli aspetti clinici dell'ittero nucleare (IN) variano da un caso all'altro e vi può essere fino a oltre il 15% dei neonati che non mostra alcuna segno di sofferenza neurologica. I maschi risultano più suscettibili dei soggetti di sesso femminile alle conseguenze dell'iperbilirubinemia neonatale.

La letalità fra i bambini con IN era del 4%.

La causa di tutto questo risiede nella deposizione della bilirubina a carico dei gangli della base: alla RM si rileva un aumento dell'intensità del segnale nel globus pallidus.

PREDIZIONE DEL RISCHIO

La dimissione precoce dai punti nascita, spesso entro le 48 ore di età, fa sì che gli elevati livelli di bilirubina si riscontrino più di rado in ospedale, di quanto non risultassero in precedenza. La necessità della **fototerapia** è infatti una delle ragioni più spesso riportate per la riammissione del neonato, suggerendo la necessità di un controllo della bilirubina poco prima della dimissione e di controlli clinici a distanza dopo la dimissione.

Come risulta ormai da tempo, la valutazione della bilirubinemia basata soltanto sull'esame clinico non ha alcun valore reale.

I nuovi apparecchi che usano la "multiwavelength spectral reflectance" per la lettura transcutanea della bilirubina riescono a eliminare l'influenza della naturale pigmentazione della cute del neonato (**Maisels MJ e Kring E, 1997**).

L'emolisi e le emorragie cutanee e profonde aumentano la produzione di bilirubina. Poiché il monossido di carbonio (CO) e la bilirubina sono prodotti in quantità equimolare, quando l'eme viene metabolizzata, la valutazione del CO nell'aria espirata può essere usata come indice per la produzione di bilirubina.

PREVENZIONE

Riduzione della circolazione entero-epatica della bilirubina

Il neonato che non si alimenta adeguatamente ha probabilmente un'aumentata circolazione entero-epatica di bilirubina.

Non esistono farmaci o altri agenti che riducano la circolazione entero-epatica della bilirubina. L'avvio di una più

congrua alimentazione viceversa favorisce una più rapida diminuzione della bilirubina.

Inibizione della produzione di bilirubina

Le metalloporfirine sintetiche, nelle quali il ferro centrale è sostituito da un altro metallo, limitano la produzione di bilirubina inibendo, in modo competitivo, l'eme-ossigenasi. Nonostante i primi risultati positivi le metalloporfirine non sono correntemente approvate per essere usate nei neonati.

TRATTAMENTO

Fototerapia

Sono ormai 40 anni che la fototerapia rimane il trattamento standard nella cura dell'iperbilirubinemia del neonato. Essa riduce rapidamente la concentrazione di bilirubina nel siero, con la formazione di **lumirubina**, un composto idrosolubile, che rappresenta il passo limitante la velocità di eliminazione delle bilirubina.

Due fattori determinano la velocità di formazione della lumirubina:

- 1) lo spettro della luce
- 2) la dose totale di luce somministrata

Poiché la bilirubina è un pigmento giallo, essa assorbe facilmente la luce blu (con una lunghezza d'onda di circa 450 nm). Fra le critiche che vengono rivolte a questa luce vi è in primo luogo quella dei possibili danni oculari e delle difficoltà che a volte determina nella valutazione della cianosi. D'altra parte l'uso di una luce di lunghezza d'onda superiore (luce verde) penetra più profondamente nella cute e interagisce più efficacemente con la bilirubina legata all'albumina (**Vecchi C et al, 1983**). Tuttavia la luce bianca fluorescente rimane nel mondo il tipo di luce più usato in fototerapia.

La dose somministrata, o irradianza, dipende dal potere della luce e dalla sua distanza dal bambino. Per la fototerapia standard vengono usati otto tubi bianchi fluorescenti per la somministrazione di 6-12 mW per centimetro quadrato di superficie cutanea, esposta per nanometro di lunghezza d'onda.

Un'intensa fototerapia può eliminare la necessità di una exsanguino-trasfusione.

Un neonato in fototerapia viene esposto nudo in un bagno di luce: i suoi occhi sono coperti. Vanno monitorate sia le temperatura dell'ambiente che l'idratazione del bambino. La fototerapia può essere sospesa per 1-2 ore per l'alimentazione o per la visita dei genitori.

I neonati a termine, senza segni di emolisi, vanno trattati secondo le linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP, 1994). Non esistono linee guida per nati da parto prematuro, ma l'uso della fototerapia in questi neonati deve basarsi sull'età gestazionale, sul peso alla nascita e sulle condizioni generali.

La fototerapia può essere sospesa quando la bilirubinemia è stata ridotta a 4-5 mg/dL.

La fototerapia può non ridurre la bilirubinemia negli allattati al seno così velocemente come negli allattati artificialmente, perché nei primi ci possono essere più elevati gradi di circolazione entero-epatica.

Si ritiene comunemente che dopo la sospensione della fototerapia si possa essere un aumento della bilirubinemia: questo fenomeno, ammesso che esista è raro.

Exsanguino-trasfusione

E' stato questo il primo modo efficace per combattere l'iperbilirubinemia neonatale grave. Con questa tecnica si allontanano insieme la bilirubina e gli anticorpi diretti verso i globuli rossi. Essa è particolarmente indicata nelle forme in cui vi sia un alto grado di emolisi. La quantità di bilirubina allontanata dal circolo varia secondo la quantità di bilirubina immagazzinata nei tessuti (che rientra in circolo) e secondo la velocità dell'emolisi. In alcuni casi la procedura va ripetuta.

In alcuni casi un'infusione di albumina povera di sali, alla dose di 1 g/kg, da una a quattro ore prima dell'exsanguino-trasfusione, aumenta la quantità media di bilirubina allontanata di 8,7-12,3 mg/kg di peso del bambino, a ulteriore dimostrazione dell'importanza del legame albumina-bilirubina.

Da una recente statistica risulta che di 100 sottoposti all'exsanguino-trasfusione, il 2% muore e il 12% va incontro a gravi complicazioni (Jaxkson JC, 1997).

Oggi l'exsanguino-trasfusione viene riservata ai lattanti con emolisi nei quali un'intensa fototerapia non abbia avuto successo o nei quali la velocità di crescita della concentrazione di bilirubina suggerisce che essa raggiungerà i 25 mg/dL entro 48 ore, per cui sussiste è possibile che il rischio di encefalopatia superi il rischio di complicazioni e morte per l'exsanguino-trasfusione.

Ovviamente l'uso della exsanguino-trasfusione è molto diminuito da quando è entrata in uso la fototerapia.

Terapie farmacologiche

Il fenobarbital è stato usato per la sua influenza sull'aumento della coniugazione e della escrezione della bilirubina, tuttavia esso non si è dimostrato attivo in tempi brevi, come sarebbe necessario.

Poiché la bilirubina-ossidasi metabolizza la bilirubina non coniugata, il passaggio del sangue attraverso un filtro conte-

nete bilirubina-ossidasi, allontana più del 90% della bilirubina. Tuttavia questa procedura non è entrata ancora nell'uso clinico.

PREVENZIONE DELL'ENCEFALOPATIA BILIRUBINICA

Quando la bilirubina si sia accumulata, un aumento del pH cerebrale può aiutare a prevenire l'encefalopatia, perché la bilirubina è più solubile in ambiente alcalino. Nei neonati con grave iperbilirubinemia, una moderata alcalinizzazione (pH da 7,45 a 7,55) può essere ottenuta sia usando bicarbonato, sia usando strategie ventilatorie per abbassare la pressione parziale di CO₂ e quindi aumentare il pH.

CONCLUSIONI

Per i nati a termine senza emolisi, l'Accademia Americana di Pediatria raccomanda di iniziare la fototerapia secondo due parametri, cioè il grado di bilirubinemia e l'età del neonato:

- 15 mg/dL di bilirubina per neonati in età da 25 a 48 ore
- 18 mg/dL per neonati da 49 a 72 ore
- 20 mg/dL per neonati di più di 72 ore.

Questi valori non sono validi per soggetti nei quali vi siano segni di emolisi o quando di tratti di nati da parto prematuro o da neonati ammalati, che presentano un rischio aumentato di effetti tossici.

Per una buona prevenzione dell'ittero patologico è necessario infatti eseguire:

- un'anamnesi accurata
- precoci valutazioni dei livelli di bilirubina nel siero, da considerare non come a sè stanti, ma come parte del contesto generale del neonato
- prove per scartare l'emolisi
- prudenti forme di alimentazione (precoce alimentazione al seno e frequenti supplementazioni con latte materno o con formula, per prevenire la disidratazione)
- presenza o assenza di ipossiemia, acidosi, ipoalbuminemia
- immediata attuazione della fototerapia in caso di iperbilirubinemie elevate
- controllo accurato del neonato nelle 48 ore successive alla dimissione

Per ridurre l'attuale tendenza all'aumento dei casi di ittero nucleare, legati alla dimissione precoce, è necessario che i neonatologi controllino le loro procedure dopo la dimissione dei neonati dalle nursery.

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics - Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn - Pediatrics 94, 558-65, 1994.
- Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR - Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice - J Pediatr 132, 656-60, 1998.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK - Neonatal hyperbilirubinemia - N Engl J Med 344, 581-90, 2001.

- Jackson JC - Adverse events associated with exsanguino transfusion in healthy and ill newborns - Pediatrics 99, 724, 1997.
- Kaplan M, Rubaltelli F, Hammerman C et al - Conjugated bilirubin in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency - J Pediatr 128, 695-7, 1996.
- Maisels MJ e Kring E - Transcutaneous bilirubinometry decrease the need for serum bilirubin measurements and saves money - Pediatrics 99, 599-601, 1997.
- Vecchi C, Donzelli GP, Migliorini GM et al - Green light in phototherapy - Pediatr Res 17, 461-3, 1983.