

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Marzo 1999

numero 3

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Trattamento dell'ittero neonatale

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria - Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Meyer, Firenze

Su uno degli ultimi numeri di *Drugs*, l'autorevole rivista internazionale di terapia, è comparsa una pubblicazione di un neonatologo italiano (il Prof. Firmino Rubaltelli di Firenze). Il tema è quello dell'ittero neonatale, evenienza estremamente frequente in neonatologia e nella pratica pediatrica corrente.

L'ittero neonatale è dovuto, come si sa, a numerosi fattori, presenti nei primi giorni di vita: un aumento del carico di bilirubina, per un fenomeno naturale di emolisi (la produzione di bilirubina nel neonato è più del doppio di quella che si ritrova nell'adulto), una deficienza transitoria della capacità di coniugazione epatica della bilirubina, una parziale deficienza anche della sua captazione e del suo trasporto all'interno dell'epatocita e infine un'augmentata circolazione entero-epatica.

MODALITÀ DI TRATTAMENTO DELL'ITTERO NEONATALE

Al momento attuale esistono due tecniche principali per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale:

- a) la fototerapia (FT) e
- b) l'exsanguino-trasfusione (ET)

La ET viene impiegata quando il livello di bilirubina non coniugata raggiunge o supera i 20 mg/dL: essa rappresenta un punto essenziale per la prevenzione dell'ittero nucleare, una manifestazione clinica ben conosciuta, legata agli alti livelli di bilirubina. Dopo l'introduzione della FT il numero delle ET è diminuito notevolmente, tanto è vero che oggi molti giovani neonatologi, che lavorano all'interno anche di ampie strutture, non ne hanno mai eseguita una.

La FT è generalmente usata per abbassare i livelli di bilirubina nei neonati a termine o pretermine, clinicamente sani, prima che essi vengano dimessi dall'ospedale, o per controllare l'aumento della bilirubina sierica nell'ittero emolitico del neonato, a termine o pretermine, anche a livelli di bilirubina relativamente bassi. La FT determina la rapida trasformazione della bilirubina in un fotoisomero configurazionale (4Z,15E bilirubina), che è, a differenza della bilirubina non coniugata, idrosolubile, si lega all'albumina ed è lentamente escreto con la bile nell'intestino e con le urine. Va ricordato che i valori di 20 mg/dL (382 μ mol/L) di bilirubina totale nel siero o nel plasma, ottenibili negli anni 60, corrispondono

al valore attuale di 25 mg/dL (428 μ mol/L), ottenuti con la spettrofotometria diretta (bilirubinometro), in campioni non emolizzati.

Di recente è stata dimostrata l'efficacia anche della fototerapia bidirezionale a fibre ottiche nel trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale.

A parte il livello di bilirubina (oltre i 20-25 mg/dL), l'indicazione oggi più frequente per l'ET è legata ai bassi livelli di emoglobina nel sangue del cordone (livelli <11 g/dL) o di albumina, nonché alla necessità di fermare l'emolisi, dovuta agli anticorpi anti-globuli rossi nella isoimmunizzazione Rh. Quando il livello di bilirubina aumenti con una velocità superiore a 1 mg/dL/ora, vi è ugualmente indicazione per una massiva FT o per l'ET, indipendentemente dal livello assoluto di bilirubina.

Anche le immunoglobuline per via endovenosa (IVGV) riducono l'intensità dell'ittero in molti casi d'isoimmunizzazione neonatale. La dose è di 500 mg/kg, infusi in un tempo di due ore. Un tale trattamento non si è dimostrato efficace nelle forme più gravi di ittero emolitico, quando la bilirubina aumenta con un ritmo superiore o uguale a 1 mg/dL/ora.

Qualche anno fa sono state intraprese ricerche per l'identificazione di altre terapie, di tipo farmacologico, sia per la prevenzione che per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale: il trattamento con agar, con colestiramina o con carbone attivato (per ridurre o interrompere la circolazione entero-epatica di bilirubina), o con fenobarbital (per indurre l'attività della glicuronil-transferasi epatica) non sono più usati nella pratica, salvo che nel trattamento dell'ittero nella malattia di Crigler Najjar. Le metalloporfirine (analoghe dell'eme), che agiscono inibendo l'eme-ossigenasi, l'enzima limitante la formazione di bilirubina dall'eme, sono state proposte una decina di anni fa. La Sn-mesoporfirina (non in commercio in Italia), che ha dimostrato di essere un potente inibitore della eme-ossigenasi, ha trovato successivamente utili applicazioni cliniche. Il solo effetto collaterale spiacevole è rappresentato dalla fotosensibilità cutanea.

ITTERO DA ALLATTAMENTO AL SENO, DA LATTE MATERNO E ITTERO FISIOLÓGICO

Il pediatra di famiglia si ritrova oggi molto spesso ad avere a che fare con un ittero, insorto nei primi giorni o nelle prime settimane di vita, in un neonato, peraltro sano, dimesso precocemente dalla nursery (in generale nel terzo giorno di vita).

Si tratta di un ittero del neonato (si indica come neonato un nato da 0 a 28 giorni di vita), che si verifica per 3 condizioni patogenetico-cliniche diverse:

- a) l'ittero che insorge all'inizio dell'allattamento al seno
- b) l'ittero da latte materno e

c) il cosiddetto ittero fisiologico

La prima condizione (l'ittero che insorge precocemente, all'inizio dell'allattamento al seno) è legata essenzialmente alla scarsa assunzione di latte materno nei primi giorni di vita ed è ben documentata dalla perdita di peso: un insufficiente apporto calorico infatti aumenta l'attività dell'eme-ossigenasi, l'enzima che abbiamo visto essere essenziale per la formazione della bilirubina. Questa condizione determina in generale un ittero precoce di scarsa entità, che tuttavia in rarissimi casi può raggiungere i livelli patologici di 20-25 mg/dL ed esitare eccezionalmente in ittero nucleare. Proprio per questa ragione il pediatra deve considerare l'ittero con grande attenzione, specie se esso insorge precocemente nei primi giorni di vita o si sviluppi a domicilio nel neonato a lui affidato. Egli deve, solo nei rari casi nei quali l'ittero si dimostri di elevata intensità, controllare il livello di bilirubina. D'altra parte gli stessi neonatologi debbono controllare, quando sia il caso, il livello di bilirubina, prima che il neonato sia dimesso. L'ittero scompare quando sia iniziato un sufficiente apporto di latte materno.

La seconda entità, l'ittero da latte materno, deve essere differenziata dall'ittero che insorge all'inizio dell'allattamento al seno: essa può essere definita con uno stato prolungato d'iperbilirubinemia, che inizia dopo i primi giorni di vita e continua per mesi con livelli di bilirubina, alternativamente più bassi e più alti. La sua scomparsa infatti avviene lentamente e richiede in molti casi il superamento del 3° mese di vita. La causa di questo tipo di ittero sembra sia da ricercare in un aumento della circolazione entero-epatica della bilirubina, per l'aumento dell'attività della β -glicuronidasi, presente nel latte materno e nell'intestino, che stacca l'acido glicuronic dalla molecola di bilirubina, rendendo così la bilirubina, non più coniugata, suscettibile di riassorbimento da parte dell'intestino (aumento della circolazione entero-epatica). Poiché i livelli di bilirubina non sono tali da far ritenere che possano avere conseguenze né sullo sviluppo del sistema nervoso centrale, né sull'organo dei Corti, il pediatra deve astenersi da qualsiasi intervento e deve sempre consigliare il proseguimento dell'allattamento al seno.

Accanto a queste due condizioni, legate direttamente o indirettamente all'allattamento al seno, rimane da considerare il cosiddetto ittero fisiologico, che è rappresentato da un disordine che si accompagna a iperbilirubinemia di tipo non coniugato, che inizia nel 2°-3° giorno di vita, che non è dovuta tanto a iperemolisi, quanto a una ridotta coniugazione, in presenza di una normale produzione di bilirubina. I livelli di bilirubina che vengono raggiunti in questa condizione sono nella maggior parte dei casi di grado medio-basso; tuttavia il pediatra che venga in contatto, subito dopo la dimissione precoce, con questo bambino, deve controllare clinicamente l'andamento dell'ittero, pronto a determinare il livello di bilirubina e, come avviene di rado, a ricoverarlo di nuovo, quando questo livello abbia raggiunto limiti, ritenuti pericolosi (vicino a 20 mg/dL).

Come è stato già detto, queste 3 condizioni si accavallano spesso l'una con l'altra, per cui talvolta riesce difficile individuarle singolarmente.

ITTERI PATOLOGICI

Il momento patogenetico più importante nell'ittero patologico è quello dell'iperemolisi e in particolare quello dell'isoimmunizzazione materno-fetale (in seno al sistema ABO o Rh). Soprattutto nell'isoimmunizzazione da Rh, l'ittero inizia molto precocemente e la bilirubina aumenta con un ritmo superiore a 1 mg/dL/ora. La somministrazione precoce, immediatamente dopo la nascita delle immunoglobuline specifiche anti-D (RhoGAM) ha ridotto notevolmente, anche se non l'ha fatta scomparire, l'insorgenza di ittero patologici di questo tipo. I residui casi di incompatibilità materno fetale sono dovuti ai fattori minori (e, E, c, C) in seno al sistema Rh, o sono in gioco altri fattori (Kell). L'ET abbastanza precoce (unita alla FT) è utile nei casi in cui si verifichi una discreta iperbilirubinemia e nei casi in cui l'aumento della bilirubina sia uguale o superi il mg/dL/ora.

Fra gli itteri patologici va ricordato anche quello dovuto a deficienza di G-6-PD, che può associarsi a un difetto permanente di coniugazione (sindrome di Gilbert). In questi casi l'uso delle metalloporfirine, associato alla FT permette una netta riduzione dell'iperbilirubinemia.

A parte l'aumento dell'emolisi, esistono altre situazioni patologiche che si accompagnano ad aumento dell'iperbilirubinemia, quali un difetto grave e permanente della glicuronoconiugazione (va ricordata a questo proposito la sindrome di Crigler-Najjar, in seno alla quale oggi vengono identificati due tipi diversi), l'aumento della massa globinica (policitemia) e la presenza di stravasi ematici (come il cefaloematoma e le ecchimosi).

Ma, a parte le conseguenze delle gravi iperbilirubinemie, la presenza di bilirubina di per sé ha sempre un effetto sfavorevole? O, tenuto conto della pressione evolutiva, si può pensare che possa in qualche modo presentare dei vantaggi per il feto e per il neonato?

- Vediamo la situazione nel feto: durante il lungo periodo fetale solo la bilirubina, e non la biliverdina, passa nella circolazione materna; se non ci fosse il passaggio da biliverdina a bilirubina, la biliverdina si accumulerebbe nei tessuti del feto e nel liquido amniotico. Le conseguenze di questo accumulo non sono al momento precisamente valutabili.
- Vediamo la situazione nel neonato: la bilirubina è un efficiente anti-ossidante. L'ittero del neonato potrebbe contribuire, grazie all'attività della bilirubina, a contrastare l'effetto dannoso dei radicali liberi, in un periodo della vita, durante il quale gli altri anti-ossidanti vengono sintetizzati in scarsa quantità e quando la richiesta di protezione dei vari tessuti è particolarmente alta.

Ne consegue che il pediatra non deve guardare la presenza di livelli medio-bassi come a qualcosa che potrebbe danneggiare il lattante; egli deve temere soltanto i livelli molto alti, quelli che, come abbiamo visto, superino i 20-25 mg/dL, o quelli che dimostrino un elevato incremento per ora.

Bibliografia

- Bartolozzi G - Ittero del neonato - in G. Bartolozzi, M. Guglielmi, *Pediatria*, Masson, Milano, 1998, pag. 66-74.

- Braveman P, Egerter S, Pearl M et al - Early discharge of newborns and mothers: a critical review of the literature - *Pediatrics* 96, 716-26, 1995.
- Butani VK, Johnson L, Sivieri EM - Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns - *Pediatrics* 103, 6-14, 1999.
- Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ et al - Intravenous immune globulin in neonatal immunization: factors associated with clinical efficacy - *Biol Neonate* 70, 69-74, 1996.
- Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E et al - Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia - *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 12128-32, 1997.
- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C et al - Bilirubin conjugation, reflected by conjugated bilirubin fractions, in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates: a determining factor in the pathogenesis of hyperbilirubinemia - *Pediatrics* 102, E37, 1998.
- Kappas A, Drummond GS, Henschke C et al - Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns - *Pediatrics* 95, 468-74, 1995.
- Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE et al - Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin - *Pediatrics* 103, 1-5, 1999.
- Rubaltelli FF - Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatal development: IV. The influence of breast-feeding on neonatal hyperbilirubinemia - *Biol Neonate* 634, 104-9, 1993.
- Rubaltelli FF - Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinaemia and the prevention of kernicterus - *Drugs* 56, 23-30, 1998.
- Tan KL - Efficacy of bidirectional fiber-optic phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia - *Pediatrics* 99, E13, 1997.
- Valaes T, Drummond GS, Kappas A - Control of hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns using an inhibitor of bilirubin production: Sn-mesoporphyrin - *Pediatrics* 101, E1, 1998.