

ittero neonatale

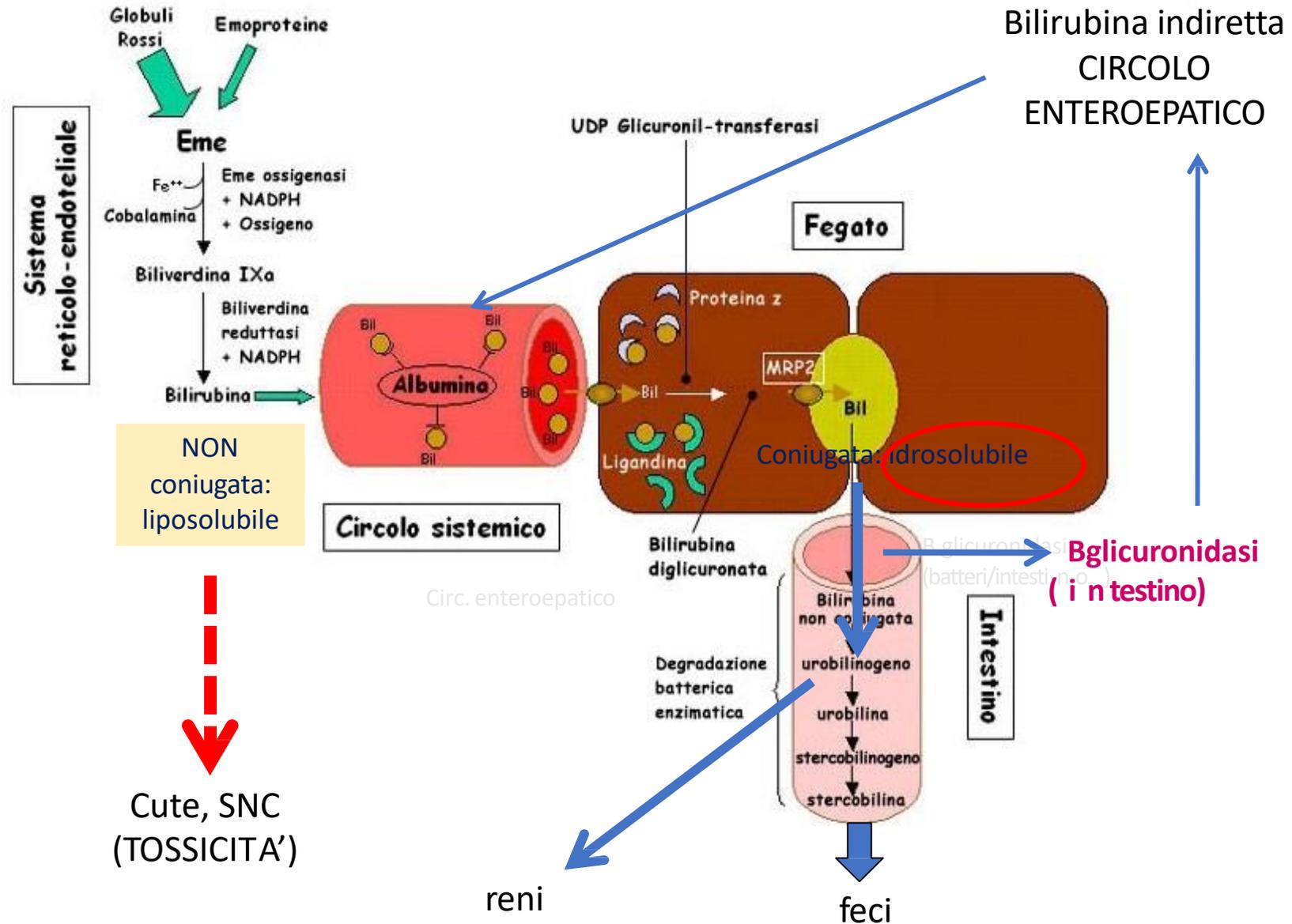
L'ittero è la colorazione gialla della pelle, della sclera e delle gengive causata dal deposito di bilirubina.

Si tratta di bilirubina quasi esclusivamente indiretta, prodotta dal normale processo di emocateresi postnatale.

- Iittero fisiologico
- Iittero patologico



Metabolismo della bilirubinemia



Ittero fisiologico

L'ittero fisiologico è causato

- dall'aumentata sintesi della bilirubina (elevato numero di globuli rossi e ridotta vita)
- dalla ridotta capacità del fegato di captare la bilirubina dal sangue
- da un deficit di coniugazione epatica
- da un deficit di escrezione
- da un aumentato circolo entero-epatico
- E' un ittero a bilirubina libera (o indiretta)



Ittero patologico

Si distingue dall'ittero fisiologico perché generalmente:

- Compare nelle prime 24 ore di vita
- La bilirubinemia supera spesso i 15 mg/dl (259 $\mu\text{mol/L}$)
- L'aumento della bilirubinemia è >5 mg/die.
- L'ittero si può prolungare oltre i primi 14 giorni di vita nel nato a termine e oltre i primi 21 giorni nel pretermine
- Richiede sempre il trattamento (di solito con la fototerapia).

Segni di patologia associati a iperbilirubinemia: vomito, letargia, difficoltà dell'alimentazione, eccessivo calo ponderale, apnea, tachipnea, alterazione della termoregolazione

Cause di ittero patologico (bilirubina diretta)

- **Diminuita escrezione** di bilirubina con la bile
 - Ritardata emissione di meconio che porta ad un aumento del riassorbimento di bilirubina attraverso il circolo entero-epatico.
 - Insufficiente assunzione di latte materno con disidratazione nei primi giorni di vita
 - Colestasi secondaria ad infezione epatica (es.: sepsi, infezione virale, toxoplasmosi) che causa ostruzione delle vie biliari intraepatiche.
 - Atresia delle vie biliari.
 - Malattie congenite del metabolismo (es.: galattosemia).
 - Anomalie cromosomiche (es.: trisomia 18 e 21).
 - Farmaci (es.: eritromicina, corticosteroidi).

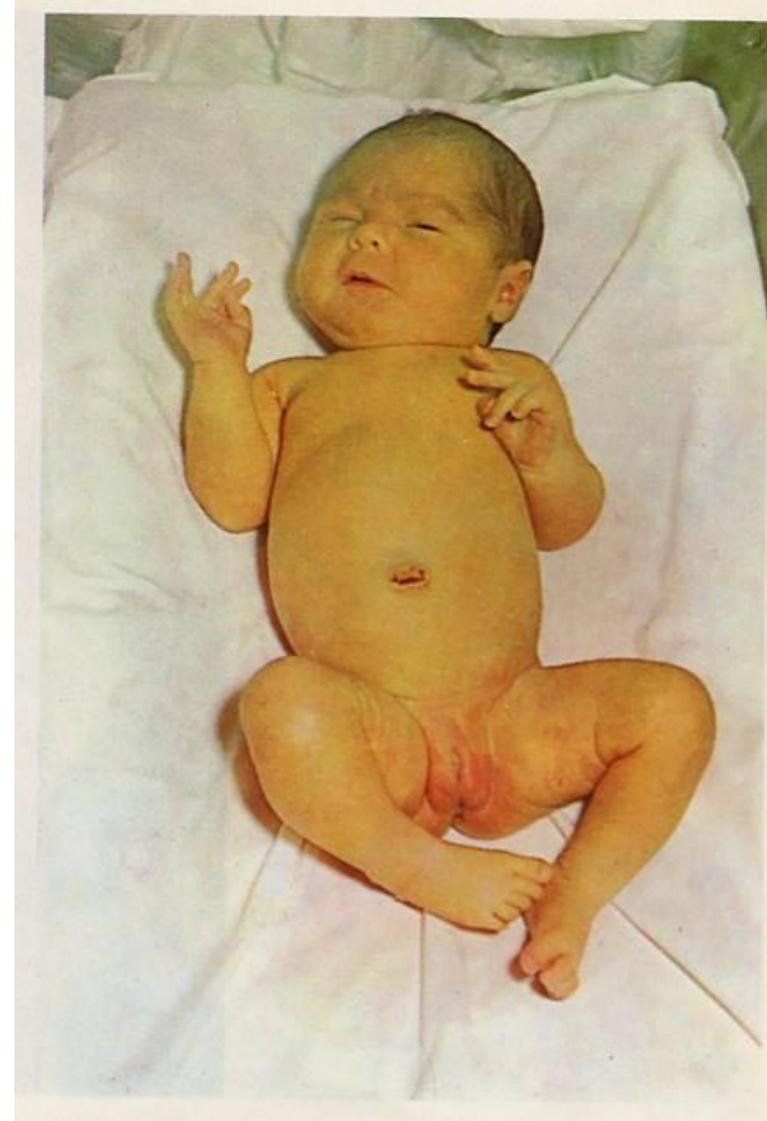
L'ittero ha sempre **progressione cranio-caudale** parallelamente all'aumento dei valori di bilirubina.

Nel neonato si vede oltre i 7 mg/dl

→ non attendibile

Misurazione della bilirubina:

- campione di sangue prelevato dal tallone
- Bilicheck



BILICHECK



- 5 misurazioni: fronte e torace;
- nell'intervallo di concentrazioni tra 6 e 12 mg/dl

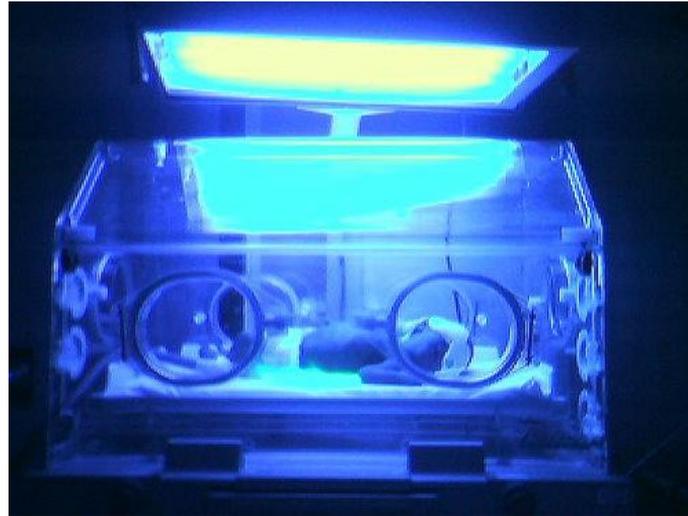
Bilirubina Capillare



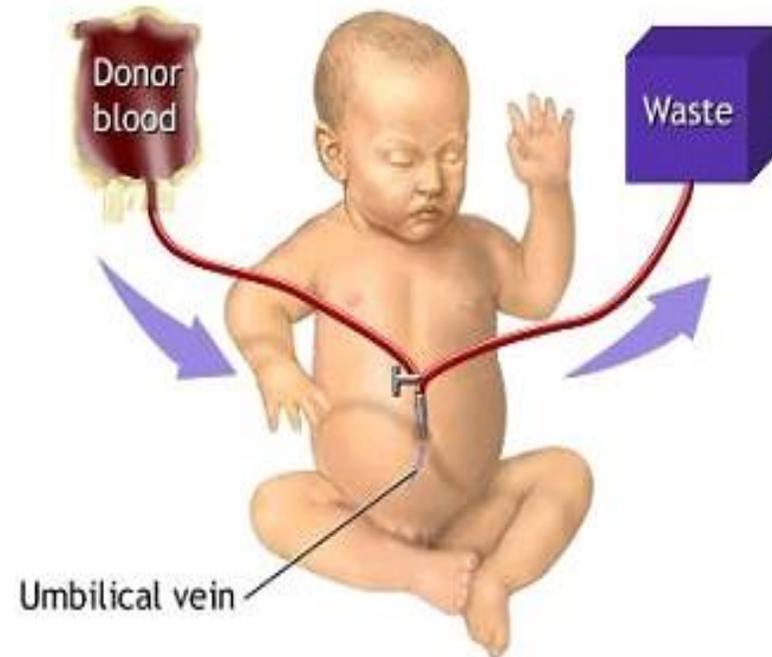
Total
Serum
Bilirubin

Trattamento dell'ittero

fototerapia: converte la bilirubina depositata nella cute in isomeri solubili escreti direttamente nella bile senza bisogno di coniugazione epatica



exsanguinotrasfusione



L'exsanguinotrasfusione (EXT) va riservata ai neonati che presentino un rischio reale di danno neurologico o che presentino già dei segni **clinici di encefalopatia acuta da iperbilirubinemia** per i quali non siano efficaci la FT e le Ig

Obiettivo: rimuovere bilirubina e rimuovere i globuli rossi circolanti rivestiti da anticorpi e/o i prodotti dell'emolisi e anticorpi

Tossicità della bilirubina

- superamento BEE: b. indiretta libera liposolubile. Più è alta la bilirubina > rischio di deposito;
- danno barriera (ipossia, acidosi, ipoglicemia ecc) → passa anche la bilirubina legata!!

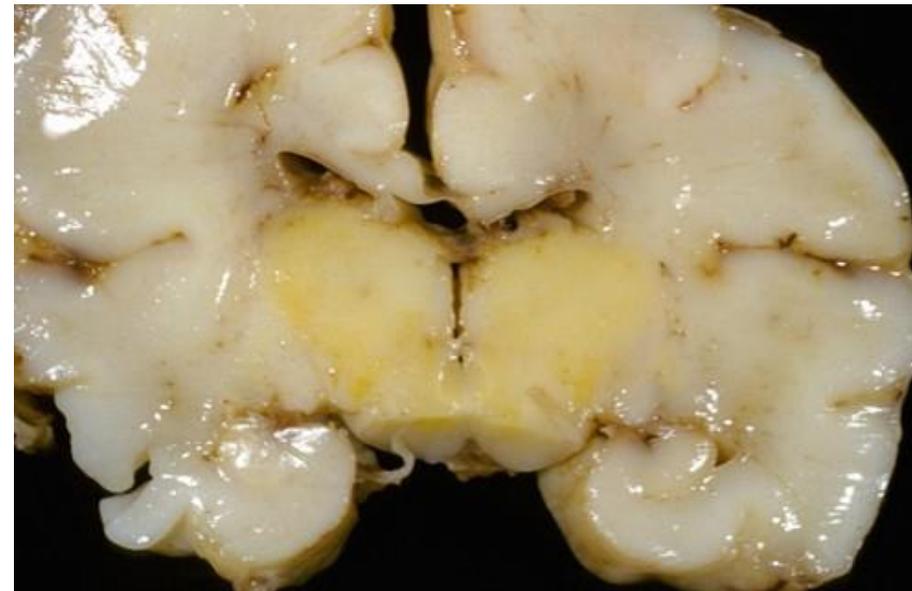
→ **deposito di bilirubina nel SN:**

Nuclei della base, cervelletto, midollo allungato, ecc.

(Alla RM si rileva un aumento dell'intensità del segnale nel globus pallidus)

Danno acuto: encefalopatia
iperbilirubinica acuta

Sequele croniche: kernittero



Encefalopatia acuta

- Fase precoce: ipotonia, letargia, pianto acuto, scarsa suzione
- Fase intermedia: ipertonia dei muscoli estensori fino all'opistotono, irritabilità, febbre, convulsioni, morte (chi sopravvive sviluppa kernittero)
- Fase avanzata: opistotono, apnea, crisi, coma, morte



Encefalopatia bilirubinica cronica: Kernittero

sordità centrale, ritardo mentale e paralisi cerebrale o ipotonia grave

Malattie Metaboliche Ereditarie

- Malattie rare, a trasmissione genetica
- Assenza, carenza o inattività di una proteina → in genere è un enzima, a cui consegue un'alterazione della relativa via metabolica e accumulo dei metaboliti
- Le manifestazioni cliniche dipendono dalla **via metabolica implicata**, dal **tipo di metabolita accumulato** e dalla **sede di accumulo**
- L'esordio e la gravità sono in relazione alla tossicità del metabolita

- colpiscono con una probabilità del 25% ad ogni gravidanza quando entrambi i genitori ne sono portatori sani.
- Le malattie metaboliche ereditarie si manifestano in:
 - **forme neonatali a rapida evoluzione** con ipotonia, convulsioni, coma e morte, sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili, etc.;
 - **forme a lenta progressione** dove la sintomatologia insorge in età successive con comparsa di **ritardo dello sviluppo neuro motorio**, nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, comi improvvisi, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche



MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

- **MALATTIE DA ACCUMULO** :
decorso cronico, lentamente progressivo, spesso con diversi organi interessati
 - **MALATTIE DEL METABOLISMO INTERMEDIO**
presentazione acuta o a decorso intermittente, scatenate da digiuno, infezioni, cambiamento d'alimentazione
 - **MALATTIE DEL METABOLISMO ENERGETICO**
o poco sintomatiche in epoca pediatrica ma che si presentano clinicamente età adulta.
- lisosomopatie, perossisomi, CDG, difetti del colesterolo, difetti di trasporto
 - aminoacidopatie, acidurie organiche, difetti dei carboidrati
 - mitocondriopatie, difetti ossidazione acidi grassi, difetti del metabolismo del piruvato



Fenilchetonuria, omocistinuria, glicogenosi, galattosemia, leucinosi, aciduria metilmalonica, mucopolisaccaridosi, leucodistrofia, deficit del piruvato

Fenilchetonuria

- Malattia autosomica recessiva
- Colpisce il cervello
- Difetto nell'idrossilazione di fenilalanina che forma solitamente la tirosina
- La fenilalanina è uno degli amminoacidi essenziali. Ha una struttura molto simile alla tirosina, che ha solo un gruppo idrossilico (OH) in più. Le cellule del fegato contengono un enzima chiamato fenilalanina idrossilasi che può aggiungere questo gruppo OH e così può convertire la fenilalanina in tirosina
- DEFICIT DI ACCRESCIMENTO, MICROCEFALIA, EPILESSIA, DISTURBI MOTORI, IPOPIGMENTAZIONE PER EFFETTO DEL DEFICIT DELLA TIROSINA



Iperomocistinemia

- riscontro di valori di omocisteina nel sangue superiori rispetto alla norma.
- carenza di vitamine B12, B6 ed acido folico. Altri fattori determinanti un alto livello di omocisteina nel sangue comprendono le sindromi da malassorbimento, l'utilizzo di alcuni tipi di farmaci, le patologie renali e l'omocistinuria.
- alti livelli di omocisteina nel sangue possono essere correlati ad una maggiore probabilità di incorrere nello sviluppo di malattie cardiache e vascolari, come aterosclerosi, ictus ed infarto del miocardio.
- Anche durante la gravidanza sono numerosi i rischi associati alla presenza di iperomocisteinemia (aborti spontanei, malformazioni del feto ecc.).

Diagnosi

- Prelievo di sangue per l'identificazione dei soggetti positivi (nel caso della fenilchetonuria)
- Ricerca di metaboliti anomali nei fluidi biologici
- Eliminazione dalla dieta delle fonti alimentari che causano i metaboliti interessati dal blocco enzimatico, e utilizzo di farmaci e cofattori enzimatici che facilitino la depurazione dell'organismo dai prodotti tossici