

# ITTERO DEL NEONATO



Dr.ssa Elisa Ballardini  
U.O. TIN e Neonatologia  
Az. Osp. Univ. S. Anna Ferrara

MATT GROENING

# Definizione: ittero neonatale

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

La valutazione dell'ittero cutaneo deve essere fatta nel neonato scoperto, in ambiente illuminato su pelle compressa per rimuovere l'eritema neonatale

Si tratta di bilirubina quasi esclusivamente indiretta (diretta: patologia colestatica, infezione intrauterina)



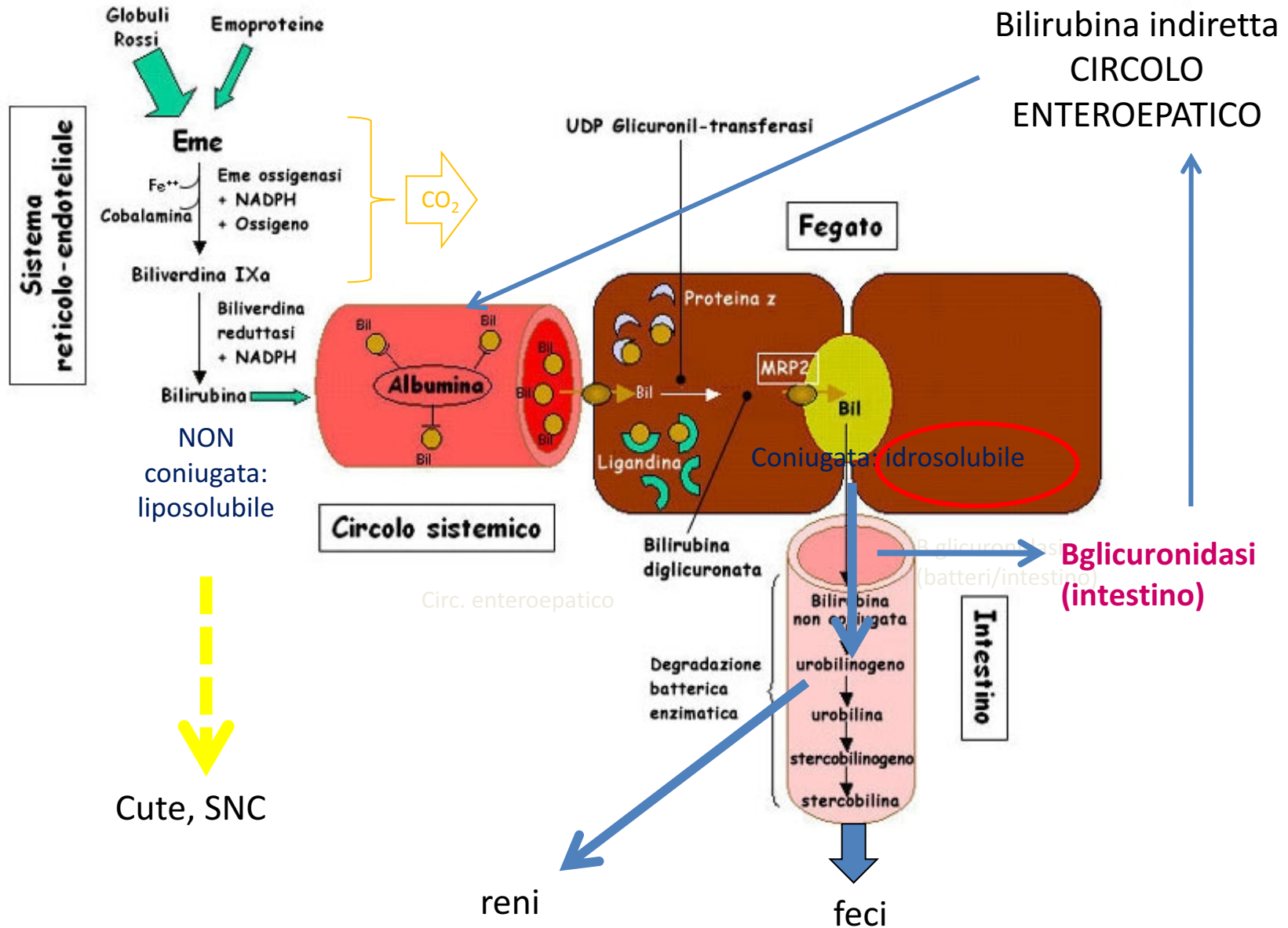
# Ittero fisiologico



L'ittero fisiologico è un evento che interessa più del 60% dei neonati a termine sani e presenta generalmente le seguenti caratteristiche:

- Compare dopo le prime 24 ore di vita
- Raggiunge la massima intensità tra il 3° e 5° giorno di vita nel neonato a termine ed in 7<sup>a</sup> giornata nel neonato pretermine.
- Raramente la bilirubinemia supera i 12-13 mg/dl (205 – 222  $\mu\text{mol/L}$ )
- L'aumento della bilirubinemia è  $<0,5$  mg/dl/ora (8,5  $\mu\text{mol/L/ora}$ )
- Le popolazioni asiatica, ispanica, e sudamericana possono presentare una bilirubinemia più elevata.
- Non è più evidente dopo 14 giorni di vita.
- Scompare senza alcun trattamento.

# Metabolismo della bilirubinemia



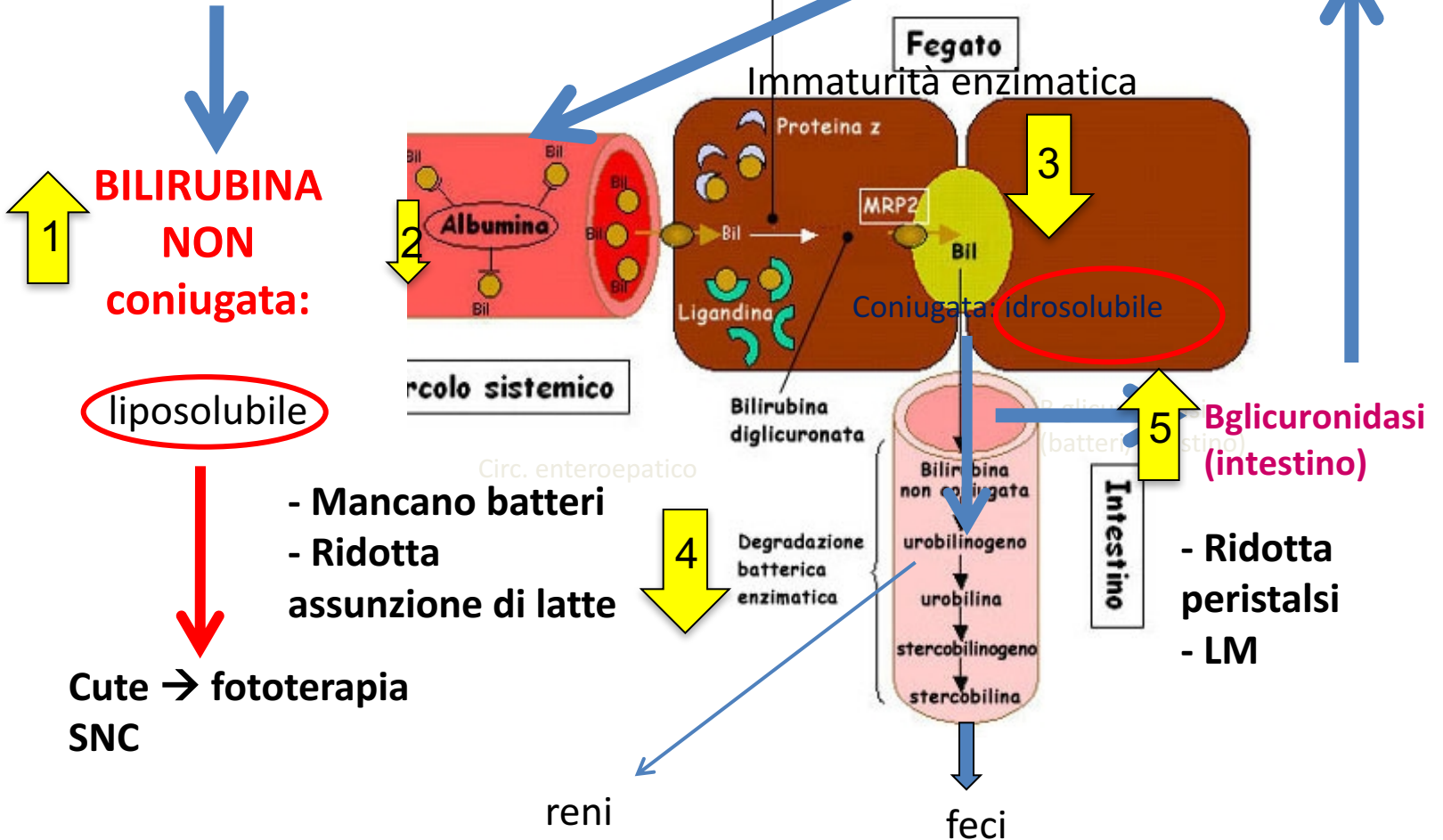
# Ittero fisiologico

**EMOCATERESI nel neonato:**

- Hb 15-20 mg/dl
- Vita GB 60-70 gg
- Eritropoiesi inefficace

N.B: durante la gravidanza  
**placenta!!** Necessaria  
induzione enzimatica

Bilirubina indiretta  
**CIRCOLO  
ENTEROEPATICO**



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.

# Ittero patologico



**EMOCATERESI:**  
**itteri emolitici**  
**Policitemia**

(Delayed cord clamping)

Alterazioni metaboliche ed  
 endocrinologiche:  
 galattosemia, ipotiroidismo  
**INFEZIONI, DANNO EPATICO**

Bilirubina indiretta  
 CIRCOLO  
 ENTEROEPATICO

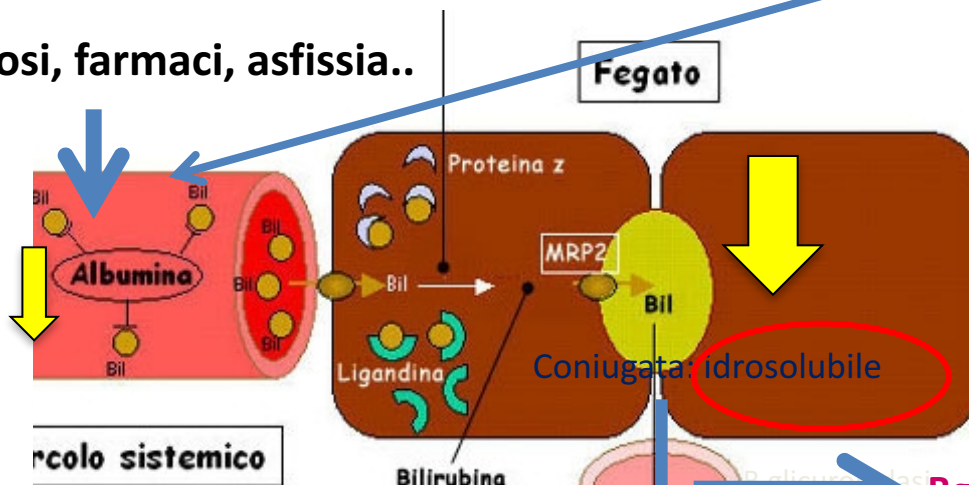
**Raccolte ematiche:**

- cefaloematoma
- Emorragia cerebrale
- Emor surrene

BILIRUBINA  
 NON  
 coniugata:  
 liposolubile



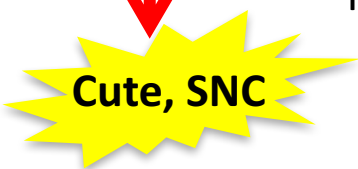
acidosi, farmaci, asfissia..



Rallentata  
 emissione di  
 meconio

Degradazione  
 batterica  
 enzimatica

Bglicuronidasi  
 (intestino)

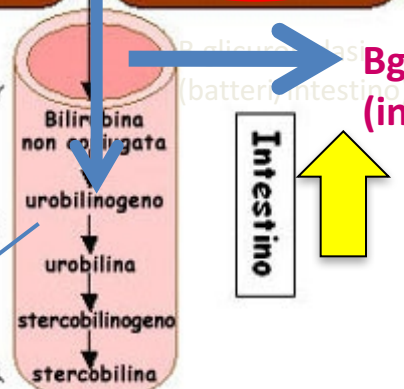


**Cute, SNC**

reni

feci

Intestino



Circ. enteroepatico

# Caratteristiche dell'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  $\mu$ 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

- **Aumentata produzione** e/o sovraccarico di bilirubina dovuta a:
  - Elevato numero di globuli rossi e elevato contenuto di emoglobina
  - Ridotta vita media dei globuli rossi (90 giorni)
  - Circolo entero-epatico della bilirubina
  - Aumentata emolisi nelle Malattie emolitiche (es.: MEN Rh o ABO) e nelle emoglobinopatie (sferocitosi, ellissocitosi)
  - Bilirubina riassorbita da emorragie o cefaloematoma
  - Policitemia
  - Deficit di G6PD
  - Infezioni (es.: sepsi, infezioni urinarie)
  - Farmaci (es.: eritromicina)
- **Insufficiente metabolismo epatico** della bilirubina:.
  - Nel feto il fegato non riceve bilirubina da coniugare e dopo la nascita la captazione e la coniugazione della bilirubina devono essere indotte dalla bilirubina stessa e richiedono tempo (48-72 ore). Il tempo di induzione è maggiore nei neonati pretermine e in alcune patologie come l'ipotiroidismo congenito.
  - Sindrome di Crigler-Najjar
  - Sindrome di Gilbert

# 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:**

- Capillare
- Bilicheck



# BILICHECK



- 5 misurazioni: fronte e torace;
  - nell'intervallo di concentrazioni tra 6 e 12 mg/dl
  - no dopo FT
- Le decisioni terapeutiche vengono prese con valori capillari

# Bilirubina Capillare



Total  
Serum  
Bilirubin

Baby's name \_\_\_\_\_

Date of birth \_\_\_\_\_

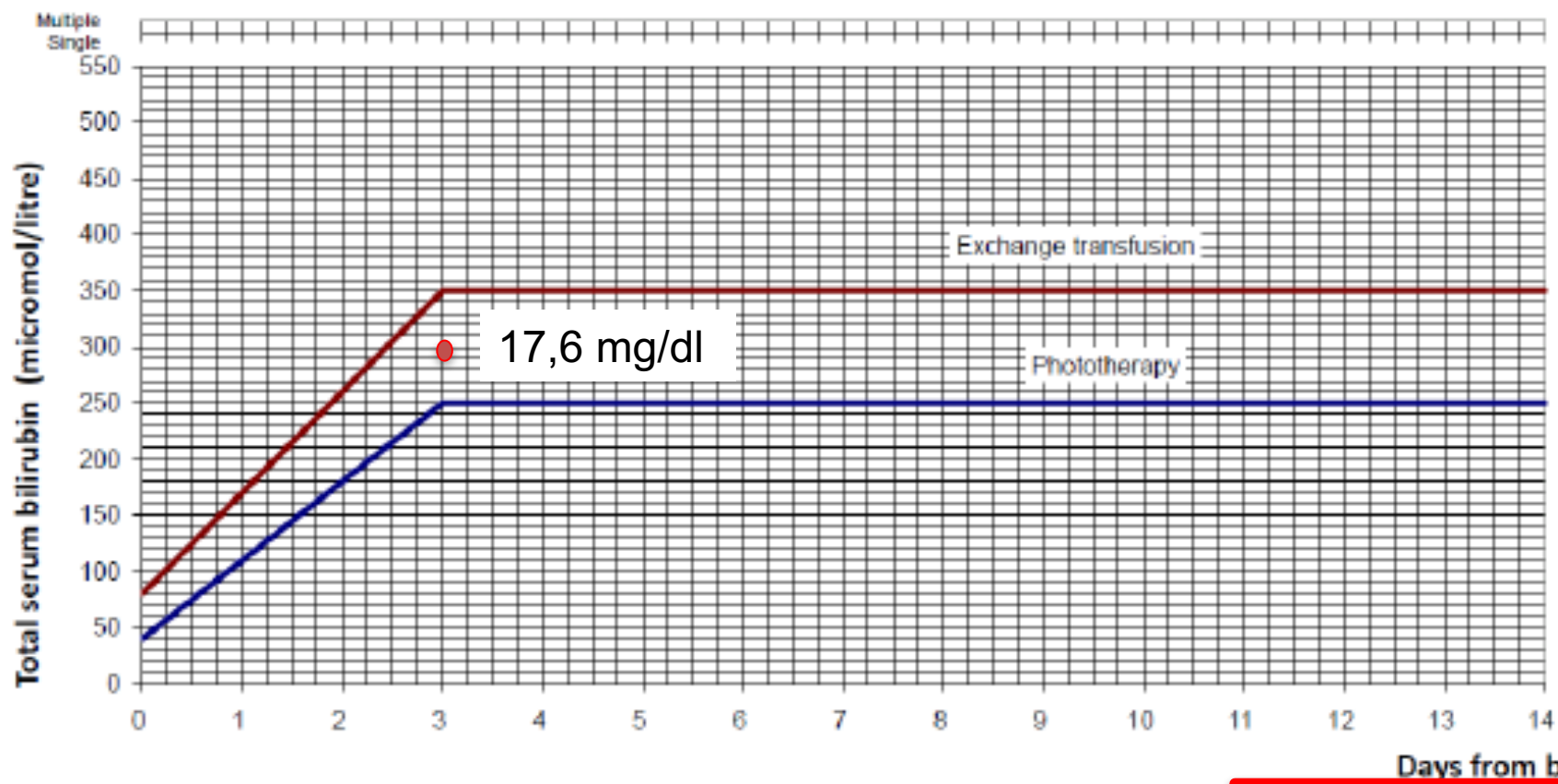
Hospital number \_\_\_\_\_

Time of birth \_\_\_\_\_

Direct Antiglobulin Test \_\_\_\_\_

**35** weeks gestation

Shade for phototherapy



micromol/l = mg/dl x 17

Baby's blood group \_\_\_\_\_

Mother's blood group \_\_\_\_\_

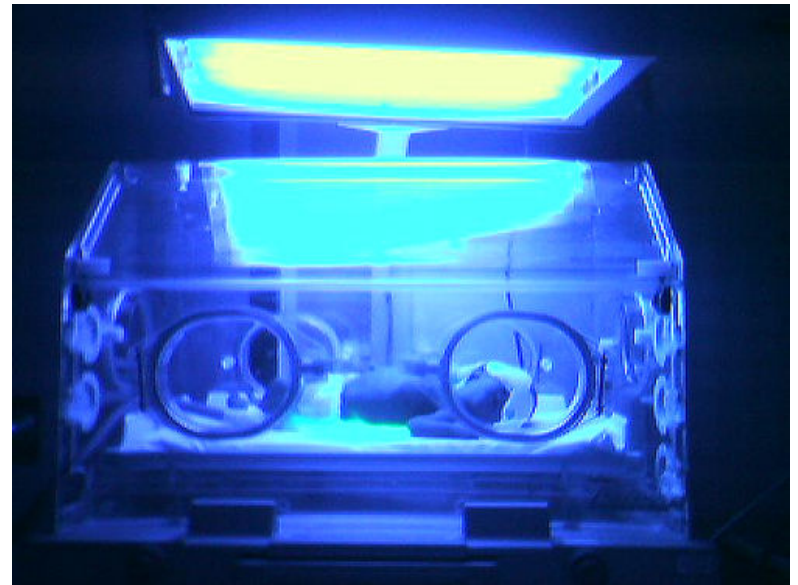


# Trattamento dell'ittero

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

EFFICACE ma dipende da:

- ✓ tipo e intensità della luce usata;
- ✓ distanza (20-40 cm);
- ✓ superficie esposta!!



TERAPIA SEMPLICE E SICURA  
ma può associarsi ad alcune  
“complicanze”:

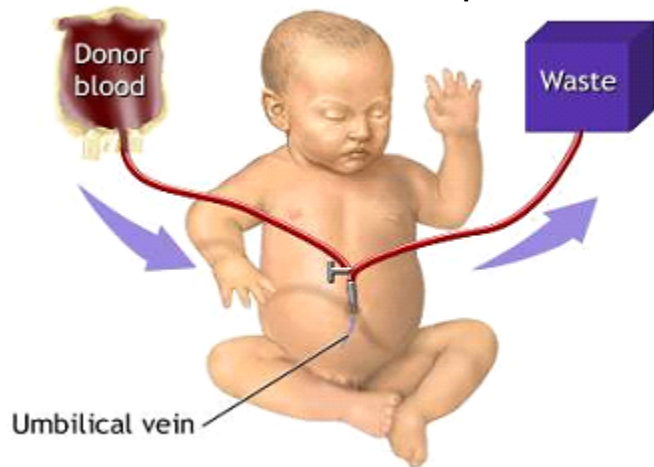


- Ipertermia o ipotermia.
- Calo ponderale eccessivo (in tal caso deve essere previsto un incremento di apporto di liquidi); scariche più liquide.
- Interferenza con il bonding: necessario favorire il contatto madre/neonato ogni volta che è possibile e certamente al momento del pasto che può essere fatto al seno interrompendo il trattamento per 30 minuti al massimo e rimuovendo la copertura degli occhi.
- La “Bronze baby syndrome” . causata dall’effetto del trattamento con la fototerapia di un ittero a prevalente bilirubina coniugata. Colorazione marrone-grigia che dura per settimane; dubbio di neurotossicità di questi pigmenti.

# exanguinotrasfusione

L'exanguinotrasfusione (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

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



Volume sangue scambiato (sangue intero ricostituito, Htc 50-60%, prova crociata con sangue materno e del neonato (emazie prive degli antigeni verso cui sono diretti eventuali anticorpi irregolari, come anti-c, anti-K, ecc, identificati nel siero/plasma materno o del neonato)

2 x volume ematico neonato

Volume ematico: 80 ml/kg peso

Possibili complicanze:

- iperkaliemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, ipoglicemia, trombocitopenia, di solito determinate dal tipo di sangue ricostituito
- ipotermia (se sangue trasfuso non riscaldato a temperatura corporea)
- possibile aumento dell'emolisi e rebound della bilirubina
- trombosi ed embolizzazione (dovute al catetere)
- infezioni (es. CMV, legate a trasfusione)



# Itteri emolitici

- Isoimmunizzazione: **Malattia Emolitica del Neonato**

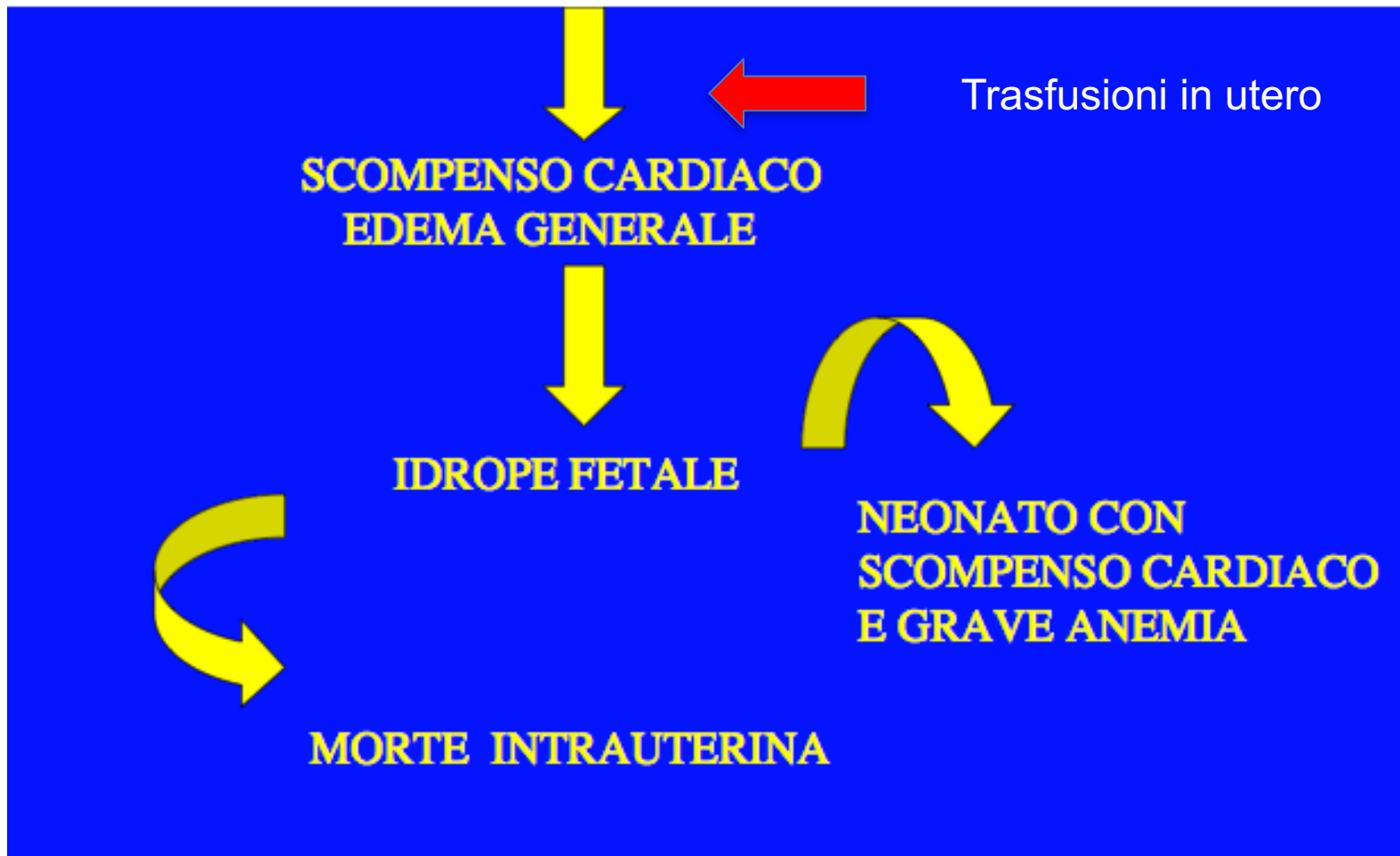
La malattia emolitica del neonato è causata dal passaggio transplacentare di anticorpi materni contro i globuli rossi del feto/neonato; l'emolisi che ne deriva provoca anemia e iperbilirubinemia nel feto e nel neonato

- Incompatibilità Rh
- Incompatibilità ABO
- Antigeni minori (c, C, e, E, Kell ecc)
- Sferocitosi
- Deficit di G6PD
- Deficit di PK
- CID, sepsi..



# Isoimmunizzazione da Incompatibilità Rh:

anticorpi anti-D prodotti da madri Rh negative contro i globuli rossi Rh positivi del feto che passano la placenta e provocano la lisi emazie → alla nascita anemia grave con epatosplenomegalia da eritropoiesi extramidollare (iperbilirubinemia anche molto grave, successiva)



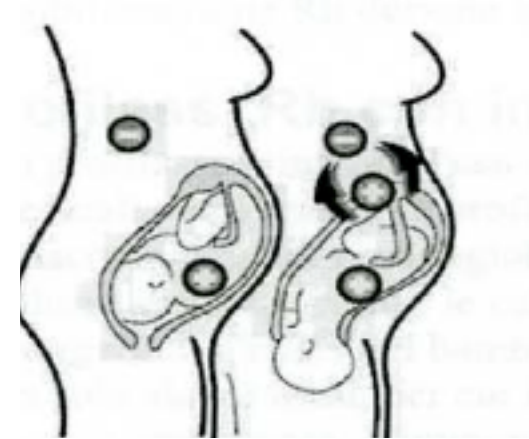
## Forme meno gravi:

anemizzazione modesta ma ingravescente, iperbilirubinemia anche molto elevata con rischio di danno neurologico

## Cause di isoimmunizzazione:

(feto Rh+) interruzione di gravidanza, distacco di placenta, amniocentesi, il parto →

rara alla prima gravidanza (es in caso di emorragia feto-materna tardiva) ma diviene **sempre più grave nelle gravidanze successive**



Altri antigeni del sistema Rh (c, E, C) e di altri sistemi gruppo-ematici possono essere causa di malattia emolitica!!

# Prevenzione:

→ Profilassi con immunoglobuline anti Rh (PROFILASSI ANTI-D) dopo ogni procedura a rischio, nel terzo trimestre (28 settimane) ed entro 72 ore dal parto di neonato Rh+

→ sorveglianza delle gravide Rh – con COOMBS indiretto

il siero iniettato va a neutralizzare i globuli rossi Rh positivi provenienti dal sangue fetale, ancor prima che il sistema immunitario materno li riconosca come estranei ed inizi il processo di alloimmunizzazione nei loro confronti.



**Importante riduzione dei casi di MEN da incompatibilità Rh:**

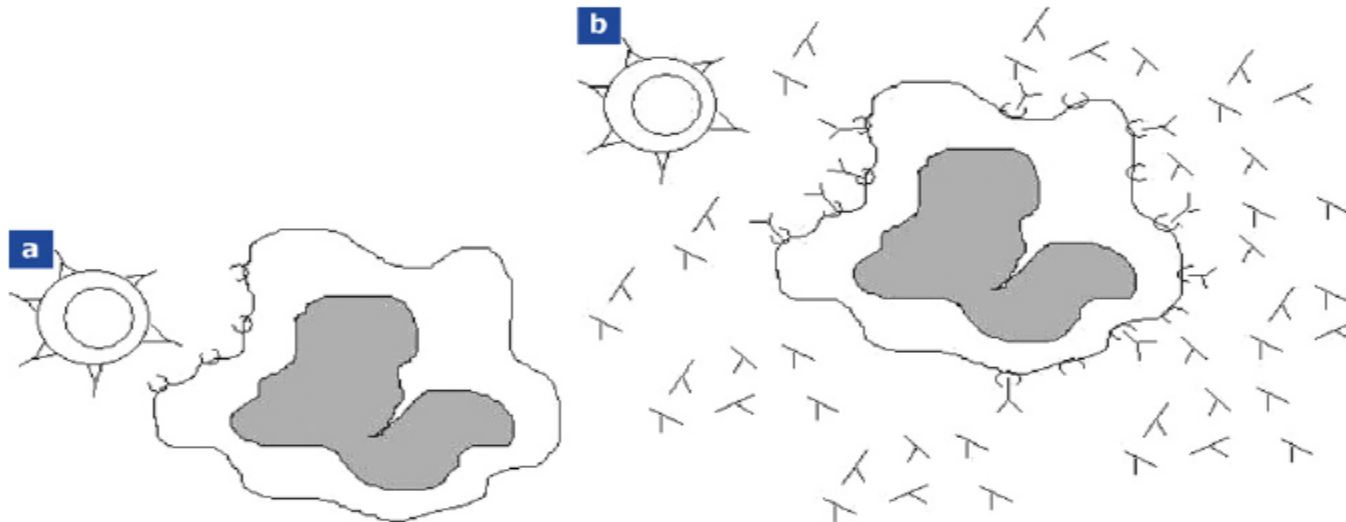
(Prima dell'introduzione dell'IP anti-D colpiva l'1% dei neonati e causava la morte di un bambino ogni 2.200 nati)

# Isoimmunizzazione da incompatibilità ABO

- Più comune ma più lieve (ci sono molti siti con antigeni ABO che riducono effetto sui globuli rossi)
- Generalmente **madre gruppo 0**  
(gli anticorpi anti A o anti B in queste donne sono spesso IgG → passano la barriera; nelle donne di gruppo A o B gli antiB e antiA rispettivamente presenti sono più spesso IgM → non passano la placenta!!!)
- Solitamente insorge **dopo la nascita** (nelle prime 24-72 ore) ma può essere così massiva da causare danno neurologico
- Può verificarsi **anche alla prima gravidanza** e ad ognuna delle gravidanze successive.
- **Il test di Coombs diretto può non essere positivo** (<50% dei casi) a causa della scarsa concentrazione dei siti antigenici A e B sulla membrana degli eritrociti neonatali → diagnosi non facile

# Tp con immunoglobuline e.v.

- La somministrazione precoce di immunoglobuline e.v. ad alte dosi si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di bilirubina nelle forme da emolisi che non rispondono alla FT intensiva alla dose di 0,5-1 g/Kg in 4h ripetibili a 12 h (> 34 settimane)
- Non ci sono evidenze univoche, non raccomandato in tutte le linee guida
- Il meccanismo di azione non è del tutto chiarito. Si ipotizza una saturazione del recettore per il frammento Fc delle cellule reticoloendoteliali con conseguente blocco del processo di captazione e lisi dei globuli rossi sensibilizzati.



# Complicanze:

- Anemizzazione precoce per emolisi
- Anemizzazione più tardiva post IVIG o AB0
- Anemizzazione post-exanguino

# Ittero emolitico da deficit enzimatico

- Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (o FAVISMO)

→ scarsa capacità di resistere agli stress ossidativi (parto, farmaci..); crisi emolitiche. Circa il 7,5% della popolazione è portatrice di uno o più geni responsabili del deficit di G-6-PD. La malattia legata al **cromosoma X** ed è più frequente nei maschi, anche se casi omozigoti sono riportati anche nelle femmine (10%). Recenti studi riportano un ruolo rilevante del deficit di G-6-PD nel causare lo sviluppo di un ittero emolitico in molti paesi come la Grecia, Hong Kong, l'India, la Turchia, Israele e la Nigeria, mentre la sua importanza sembra molto minore negli Stati Uniti e in Europa.

- Deficit di piruvato-chinasi

→ Autosomico recessivo; riduzione della vita del GR



# Sindrome di Gilbert

polimorfismi della UDPGT che si associano ad una **riduzione della capacità di glicuroconiugazione epatica**: il più comune nel mondo occidentale, è quello associato alla sindrome di Gilbert:

diminuita attività dell'enzima UDP-glicuroniltransferasi (UGT). Tale condizione si trasmette con modalità **autosomica recessiva**, interessa il 5-10% della popolazione e comporta una diminuzione di circa il 30% della capacità di glicuroconiugazione.

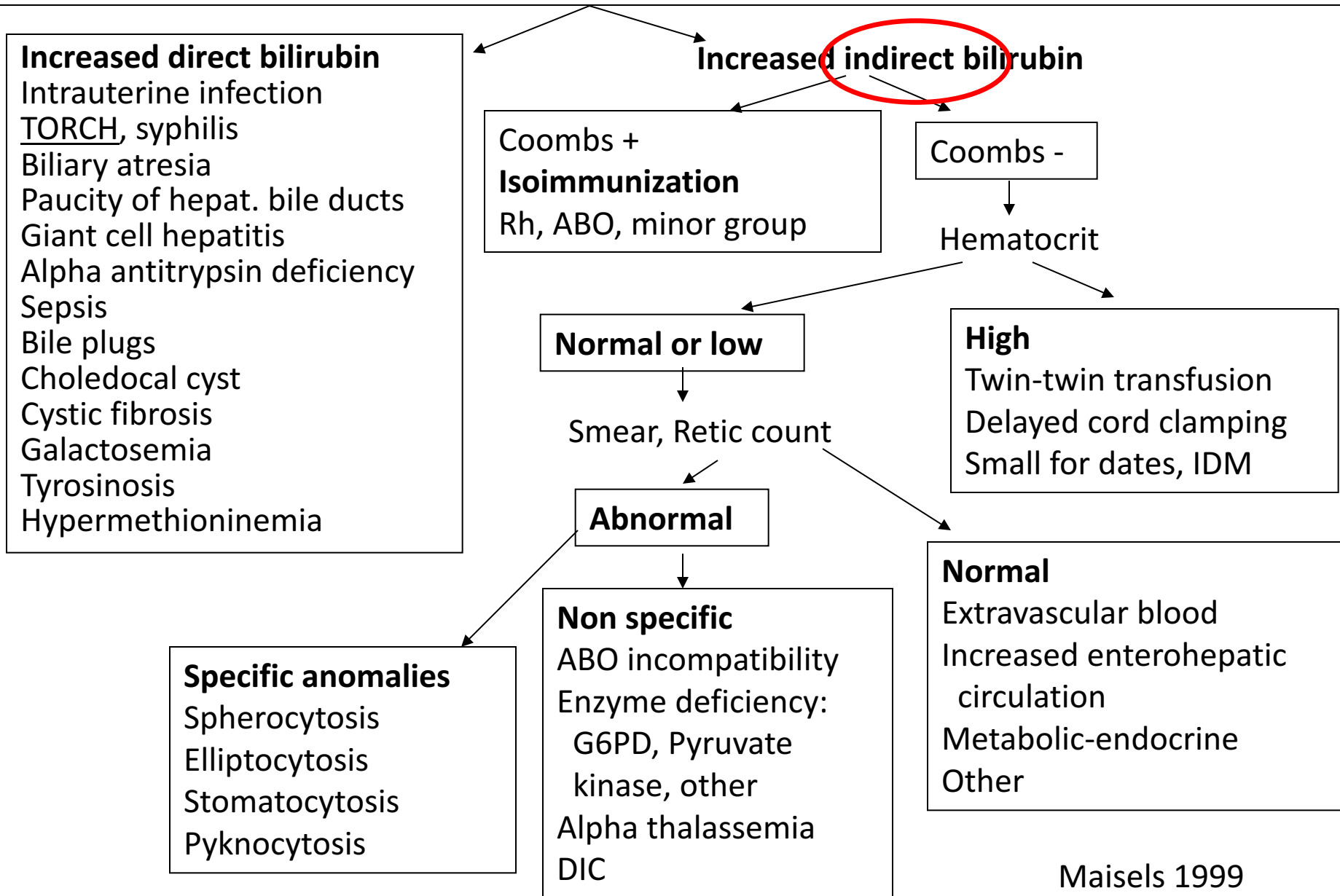
Recenti dati dimostrano che tale polimorfismo nelle popolazioni caucasiche non sia di per sè causa di ittero significativo ma possa, in presenza di fattori predisponenti (deficit di G6PD, sferocitosi congenita, incompatibilità ABO con sierologia negativa), contribuire in modo determinante a importanti innalzamenti dei valori sierici delle bilirubina

# Accertamenti

- Bilirubina tot (e frazionata)
- Gruppi (neonato e madre)
- Test di Coombs diretto (neonato) e indiretto (ricerca anticorpi nella madre)
- Htc (policitemia/perdite/emolisi)
- Striscio periferico
- Reticolociti
- G6PD; PK; funzionalità epatica

# WORKUP OF NON PHYSIOLOGIC JAUNDICE

Blood types (ABO/Rh), Coombs, CBC, smear, reticulocyte count



# Tossicità della bilirubina

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

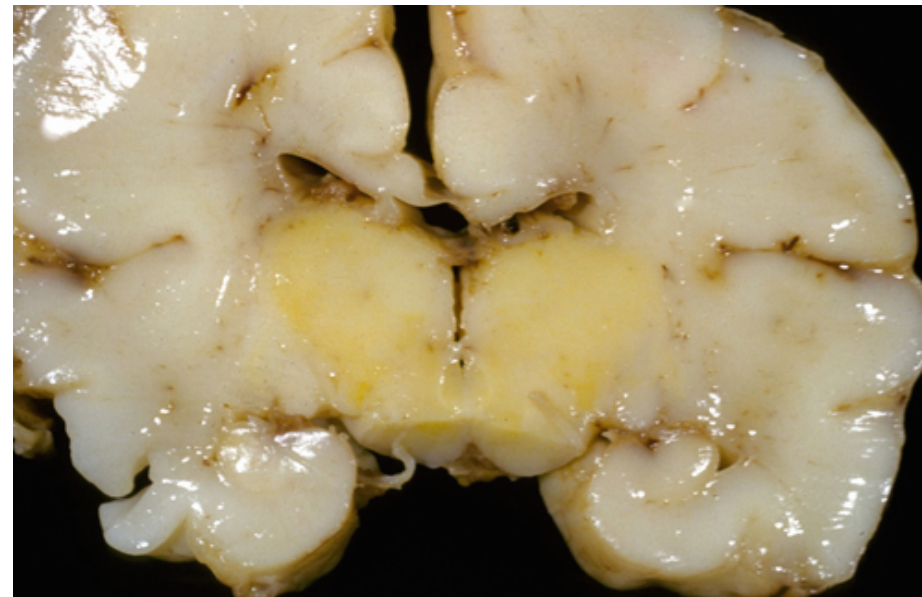
→ **deposito di bilirubina nel SN:**

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

Sequela 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 kernictero)
- Fase avanzata: opistotono, apnea, crisi, coma, morte

## Encefalopatia bilirubinica cronica: Kernittero

sordità centrale, ritardo mentale e paralisi cerebrale atetoide o ipotonia grave



## ITTERO DA ALLATTAMENTO AL SENO:

(Breastfeeding failure jaundice)

Difficoltà nello stabilire una adeguata alimentazione al seno: ridotto apporto calorico ed idrico con rallentato passaggio del meconio → incremento del circolo enteroepatico.

## ITTERO DA LATTE MATERNO:

(Breast milk jaundice)

Inizia dopo i primi 3-5 giorni e persiste fino alla 3<sup>a</sup> settimana (ma anche al 3° mese);

Riguarda il 10-30% degli allattati al seno;

Andamento della bilirubina: picco di 5-10 mg/dl alla 2<sup>a</sup> settimana (raramente valori elevati) poi decremento graduale.

SCOMPARE ALLA SOSPENSIONE DELL'ALLATTAMENTO AL SENO (NON INDICATA, salvo casi di ittero severo).

Ipotesi più probabile: il LM contiene  $\beta$ -glucuronidasi!!