

Icterele neonatale

- **Definiție:** colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor din cauza creșterii concentrației de bilirubină serică.
- Clinic se manifestă la valori ale bilirubinei serice de peste 5-7 mg%.
- **Incidență:** 50% din n.n. la termen și aproximativ 90% din n.n. prematuri.

Metabolismul bilirubinei

- Nivelul de bilirubină totală rezultă din echilibrul producției și excreției
- Producția de bilirubină la n.n. este de 6-10 mg/kgc/zi față de un adult 3-4 mg/kg zi

Metabolismul bilirubinei

Producția de BR rezultă din descompunerea proteinelor care conțin hem la nivelul sistemului reticuloendotelial astfel:

80-90% din:

- Hemoglobina eliberată prin distrugerea hematiilor mature
- Eritropoieza inefficientă

10-20% din:

- Citocromi
- Catalază

Clearance-ul și excreția bilirubinei

- **Transportul**- BR este insolubilă în apă și transportată în hepatocite legată de albumina serică. Astfel legată, ea nu pătrunde în SNC și este nontoxică.
- Acidoza, unele medicamente (cefalosporinele) sau radicalii liberi împiedică legarea BR de albumină

Clearance-ul și excreția bilirubinei

- **Absorbția hepatică**- bilirubina disociată de albumină traversează membrana hepatocitului și este legată de ligandina citoplasmatică pentru a fi transportată către reticulul endoplasmatic, unde are loc conjugarea
- **Conjugarea**- prin conjugarea cu acid glucuronic rezultă BR conjugată (hidrosolubilă)

Clearance-ul și excreția bilirubinei

- BR conjugată este excretată în canaliculele biliare și apoi transportată în intestin, unde în prezența bacteriilor de la acest nivel este redusă la stercobilinogen și eliminată prin scaun.
- La n.n., flora digestivă este săracă sau absentă, nerealizându-se reducerea bilirubinei. În intestin, n.n. posedă β -glucuronidază, enzimă care hidrolizează bilirubina, producând bilirubină neconjugată.

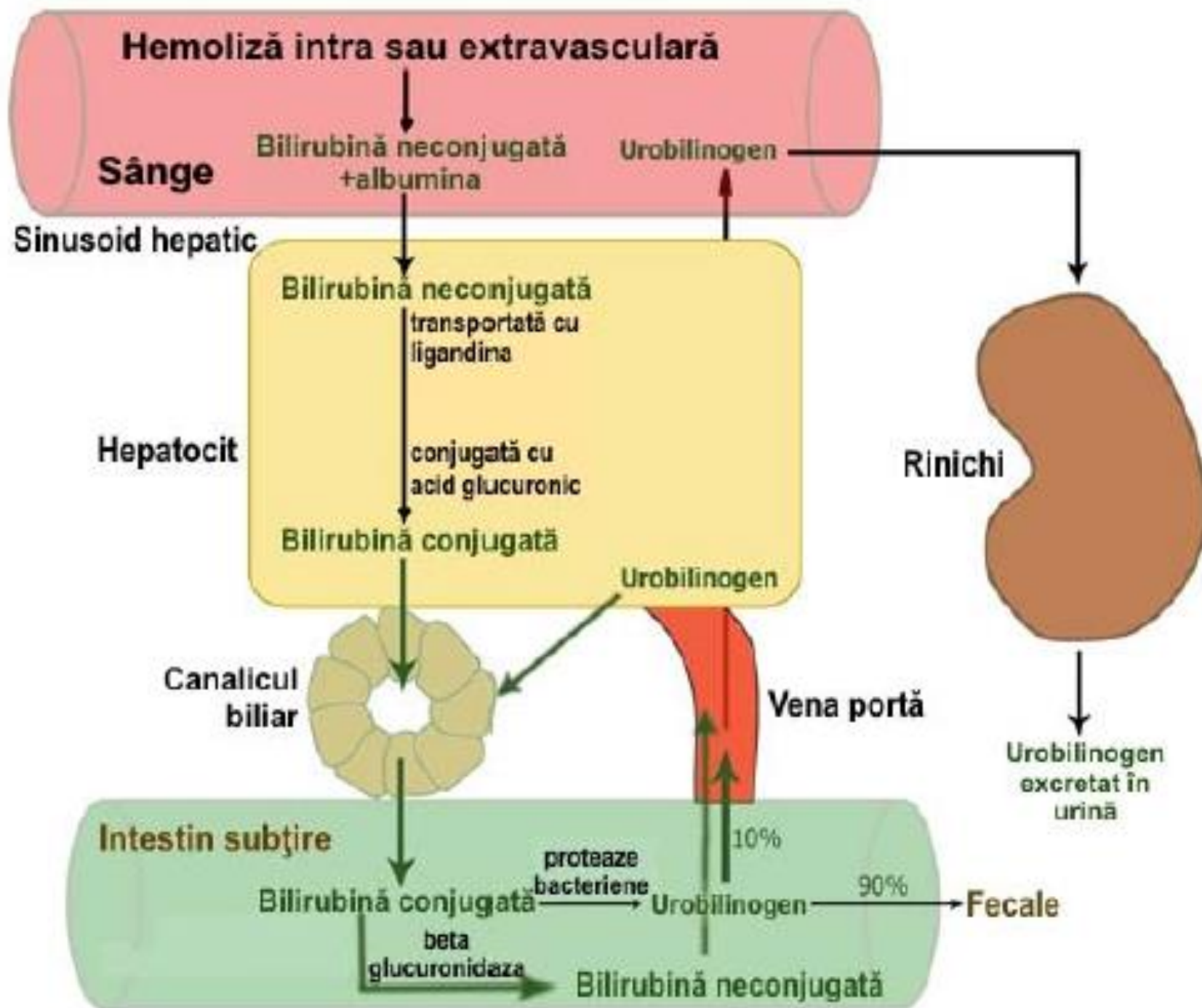
Clearance-ul și excreția bilirubinei

- Bilirubina neconjugată poate trece în circulația enterohepatică printr-un proces de reabsorbție, această revenire în ficat pentru reconjugare constituie circuitul enterohepatic.
- Bacteriile intestinale, prezente la adulți, și mai puțin la nou născuți pot împiedica circuitul enterohepatic prin reducerea BR conjugate la urobilină care nu constituie substrat pentru β -glucuronidază.

Clearance-ul și excreția BR

Excreția bilirubinei este limitată prin:

- deficitul de ligandină hepatică
- excreție hepatică întârziată
- circulație entero-hepatică crescută
- activitate crescută a β -glucuronidazei (de 10 ori mai mare decât la adult)



Metabolismul BR fetale

- Majoritatea BR neconjugate formată la făt este eliminată prin placentă în circulația maternă
- Formarea BR conjugate este limitată la nivel fetal datorită diminuării fluxului sangvin hepatic al fătului
- BR se găsește în mod normal în lichidul amniotic de la 12 săptămâni de gestație și dispare în jurul a 37 săptămâni de gestație

Icterul fiziologic

La nou-născutul la termen:

- 50-60% din n.n. prezintă icter în prima săptămână de viață
- Bilirubina serică totală (BRT) atinge nivelul maxim în a 3-a- a 5-a zi de viață
- Media valorilor maxime a BRT este de 6mg/dl, dar s-au înregistrat și nivele de BRT de 12mg/dl (cu BD<2mg/dl)
- N.n. cu factori de risc multipli pot dezvolta icter accentuat, cu valori ale BRT de până la 17mg/dl

Icterul fiziologic

La n.n. prematur:

- Incidența icterului vizibil este mai mare decât la n.n. la termen
- BRT atinge nivelul maxim mai târziu (ziua a 5-a - a 7-a)
- Risc crescut de encefalopatie hiperbilirubinemică, necesitând monitorizare atentă a valorilor BRT

Mecanismul icterului fiziologic

- Numărul mare de hematii cu durată de viață scurtă, de 90 de zile
- Circulația enterohepatică accelerată
- Malabsorbția BR din plasmă prin deficit de ligandină hepatică
- Conjugare hepatică deficitară
- Excreție redusă
- Imaturitate enzimatică în prima săptămână de viață
- Albumină serică redusă la prematuri

Factori care influențează nivelul BRT la n.n. prematur:

- Hipoalbuminemia (proteinemia crește odată cu VG)
- Stresul la frig: perturbă transportul bilirubinei spre hepatocit, crește riscul de icter nuclear prin eliberare crescută de acizi grași (sunt competitori cu bilirubina indirectă pe locurile de legare de albumină).
- Medicamente: cefalosporine, diuretice.

Icterul fiziologic

- Clinic:
 - icter sclero-tegumentar cu debut la 36-48 h de la naștere
 - stare clinică bună
 - fără hepatosplenomegalie
- Laborator
 - BRT cu valori de 5-12 mg/dl la n.n. la termen și < 15 mg/l la n.n. prematur, fără alte modificări hematologice
- Conduită profilactică
 - alimentație precoce la sân (colostrul conține lactoză, cu rol purgativ)
 - alimentație la cerere
 - confort termic

Icterul patologic

- este vizibil < 24h de viață
- creșterea BRT > 5mg/dl în 24h, sau > 0,5mg/dl pe oră
- icter prelungit peste 7-10 zile la n.n. la termen sau peste 21-28 zile la n.n. prematur
- letargie, tulburări de alimentație, tulburări neurologice
- hepatosplenomegalie
- BD > 2mg/dl sau > 20% din valoarea BRT

Cauze de hiperbilirubinemie indirectă

Hemoliză intensă

Izoimunizare (incompatibilitate Rh, ABO, Kelly, Duffy)
Deficite enzimatică (G6PD, piruvat kinază)
Alterări structurale ale Hb (talasemia α , β , talasemia majoră)
Defecte de membrană eritrocitară (sferocitoză, eliptocitoză)
Colecții sanguinolente (bosă, cefalhematom, echimoze)
Infecții (sepsis, infecții de tract urinar)
Policitemie
Durată de viață redusă a hematiilor (80-90 de zile)

Captare hepatică și conjugare reduse

Activitate redusă a glucuronil transferazei (1% din activitatea adultului la nn la termen; 0,1% la prematur)
Sdr. Gilbert
Sdr. Crigler-Najar (hiperbilirubinemia neconjugată familială)

Hipotiroidism

Nn din mame diabetice

Inhibitori din laptele matern (pregnanediolul inhibă glucuronil transferaza)

Reabsorbție enetrohepatică crescută

Deshidratare prin aport inadecvat de lapte
Obstrucții intestinale (atrezii sau stenoze intestinale, boala Hirschprung, ileus meconial)
Stenoză pilorică
Imposibilitatea alimentației enterale

Cauze de hiperbilirubinemie directă

Afectarea celulelor hepatice

Infecții

Hepatită neonatală idiopatică

HVB, HVC, sdr. TORCH

Bacteriene: *T. pallidum*, *E. coli*, *L. monocytogenes*

Parazitare: *T. gondii*

Icter toxic (nn alimentați parenteral cu emulsii de lipide)

Ictere metabolice (deficit de $\alpha 1$ antitripsină, fibroză chistică, galactozemie, tirozinemie, hipopituitarism, defecte de stocare a glicogenului, boală cerebrohepatorenală (sdr. Zellweger))

Ischemie hepatică

Sdr. de bilă groasă

Obstrucții ale căilor biliare intra- sau extrahepatice

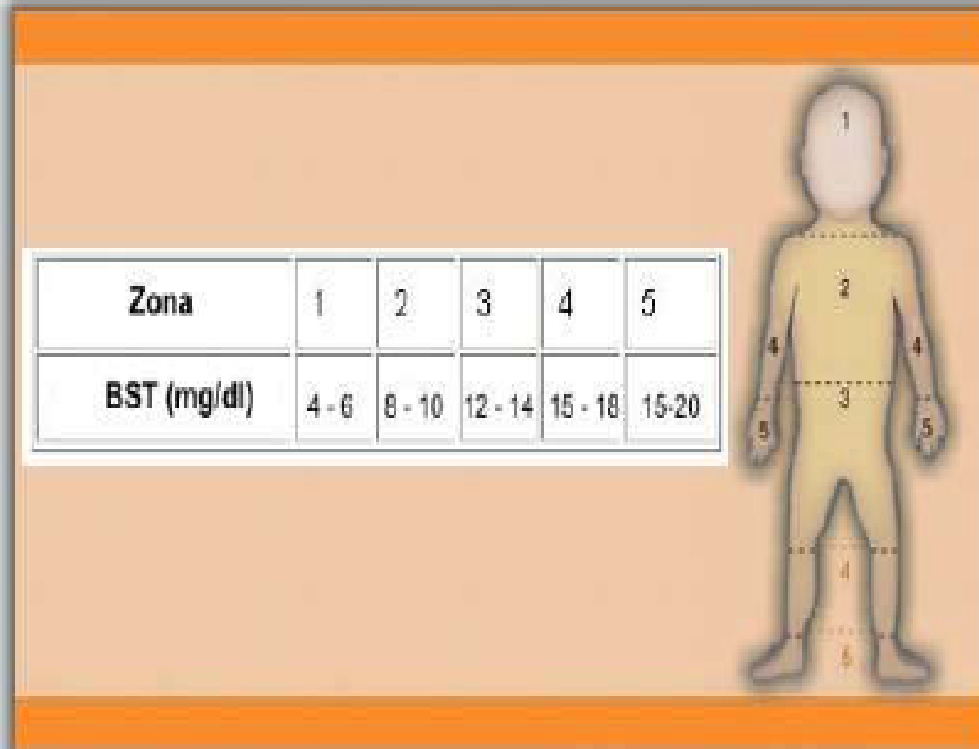
Atrezie biliară

Chist al canalului coledoc

Tumori

Sdr. de bilă groasă

Icterul neonatal-diagnostic clinic



- Aprecierea icterului se face întotdeauna în lumină naturală
- Absența icterului nu înseamnă absența hiperbilirubinemiei
- Aprecierea vizuală a icterului trebuie corelată cu măsurarea BST pentru a exclude hiperbilirubinemia severă
- Prezența icterului vizibil clinic < 72 de ore (mai ales < 24h) impune măsurarea valorii BST
- Absența icterului poate fi utilizată pentru prezicerea cu acuratețe a nn care nu vor dezvolta hiperbilirubinemie severă
- Aprecierea clinică a icterului nu are valoare la nn care fac fototerapie și la nn cu hiperpigmentatie constituțională

Diagrama Kramer pentru aprecierea progresiei cefalocaudale a icterului neonatal

Icterul neonatal – tratament

- **Fototerapia** - expunerea tegumentelor n.n. la lumină albă sau albastră ($\lambda=460\text{nm}$)
- Transformă bilirubina în fotoizomeri care se elimină prin piele, scaun, urină
- Metodă neinvazivă, ușor de folosit
- Precauții
 - Distanța dintre lampă și corpul n.n. de 45-50 cm
 - Poziția n.n. se schimbă la 2 ore
 - Hidratare corespunzătoare (10-20% pierderi insensibile)
 - Protejarea ochilor și a organelor genitale

Icterul neonatal- tratament

- **Terapie farmacologică-** când nivelul BR continuă să crească la n.n. tratați cu fototerapie, se poate utiliza imunoglobulină intravenoasă. Mecanismul de acțiune este necunoscut. Se administrează 0,5-1g/kg imunoglobulină în 2 ore și se repetă doza la 12 ore, dacă este necesar.

Complicațiile fototerapiei:

- Deshidratare (prin pierderi insensibile de apă)
- Eritem tegumentar (nu necesită tratament sau întreruperea fototerapiei)
- Leziuni retiniene
- Instabilitate termică (hipertermie)
- Sindromul copilului bronzat (icter cu BD crescută).
- BRT se monitorizează la cel puțin 12 ore. Aceasta trebuie să scadă cu 1-2 mg/dl după 4-6 ore. Se întrerupe fototerapia dacă BRT este $< 10\text{mg/dl}$ la 2 măsurători consecutive.

Exanghinotransfuzia

- este metoda prin care sângele n.n. (parțial hemolizat și conținând anticorpi fixați pe eritrocite și anticorpi circulanți) este înlocuit cu eritrocite nesensibilizate antigenic.

Exanghinotransfuzia

- se utilizează sânge integral, proaspăt (< 48 ore), cu Ht=45-50%, recoltat pe citrat-fosfat-dextroză
- volumul utilizat este dublu față de volumul n.n., până la 180ml/kg
- volumul pt. schimbare:
 - 20 ml la n.n. la termen
 - 10 ml la n.n. prematur
- procedura nu trebuie să dureze mai mult de 2 ore

Exanghinotransfuzia

- în incompatibilitatea ABO se folosește sânge O, Rh compatibil cu al copilului
- în izoimunizarea Rh, ideale sunt eritrocitele de grup O, Rh negativ, în urgență sânge Rh negativ, cu același grup cu al n.n.
- în hiperbilirubinemiile non-imune: sânge izogrup și izoRh cu n.n.

Exanghinotransfuzia - Complicații:

- infecțioase:
 - infecții bacteriene-tehnică aseptică
 - infecții virale-sânge contaminat (virusuri hepatitice, CMV, HIV), T. pallidum
- vasculare:
 - tromboze, embolii, infarct visceral
 - vasospasm pe membrele inferioare
 - perforații vasculare
 - HTA (poziție înaltă a cateterului)

Exanghinotransfuzia - Complicații:

- tulburări electrolitice: hiperpotasemie, hipocalcemie
- acidoză sau alcaloză metabolică
- hipoglicemie
- După exanghinotransfuzie se verifică HLG, glicemia, ionograma sangvină, statusul acido-bazic, se monitorizează nivelul BRT la 2,4,6 ore după procedură, apoi la fiecare 6 ore, se face fototerapie înainte și după intervenție, se administrează profilactic antibiotice.

Boala hemolitică a nou-născutului

- Cauze: incompatibilitate în sistem ABO sau Rh
- Hemoliza eritrocitelor- cea mai frecventă cauză de hiperbilirubinemiei la n.n.
- Hemoliza este realizata de anticorpi de origine maternă specifici pentru anumiți antigeni eritrocitari

Boala hemolitică prin incompatibilitate ABO

- Apare ca urmare a pasajului transplacentar al IgG anti-A și anti-B de la mamă la făt
- Aprox. 50% din cazuri apar la primul născut, iar boala hemolitică nu se agravează la nașterile următoare
- Apare în exclusivitate la n.n. din mame cu grup O, dar au fost citate cazuri și la n.n. din mame cu grup A sau B

Boala hemolitică prin incompatibilitate ABO

- Dintre n.n. cu grup A sau B, născuți din mame cu grup O, doar 1/3 au test Coombs pozitiv, iar dintre aceștia aprox. 15% vor prezenta BRT > 12 mg/dl
- Testul Coombs direct pozitiv este necesar pentru diagnostic, dar nu suficient
- Diagnosticul de boală hemolitică simptomatică în sistem ABO trebuie luat în considerare la n.n. cu icter accentuat în contextul incompatibilității ABO, cu test Coombs direct pozitiv și microsferocitoză pe frotiul de sânge periferic.

Boala hemolitică prin incompatibilitate ABO

Diagnostic clinic:

- Icter precoce, cu o creștere rapidă a bilirubinei în primele 24 ore de viață
- Hepatomegalie
- Paloare moderată

Diagnostic paraclinic:

- BRT > 12 mg/dl la aprox. 20% din n.n.
- Test Coombs direct pozitiv
- Anemie moderată (Hb < 13g/dl)
- Reticulocitoză

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

- Apare la n.n. Rh pozitiv din mame Rh negativ, anterior stimulate antigenic:
- Transfuzii de sânge Rh+ la femei Rh- (rar, dar cu stimulare antigenică brutală).

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh - Forme clinice:

- **Anasarca feto-placentară** (hidrops imun fetal): edeme generalizate, hepatosplenomegalie, anemie, ascită, insuficiență cardiacă.
- **Icterul accentuat la naștere**: icter cu debut în primele ore de viață, Hb > 12 g/dl, bilirubina > 3-4 mg/dl cu ritm de creștere > 1mg% pe oră, hepatosplenomegalie, edeme localizate.
- **Anemie severă de la naștere**: n.n. poate fi afectat intrapartum, Hb < 12 mg/dl, hepatosplenomegalie, peteșii, paloare, bilirubina directă > 3-4 mg/dl impune efectuarea exanghinotransfuziei

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

Diagnostic prenatal

- Anamneză maternă
- Grup de sânge în sistemele ABO și Rh la părinți
- Titrul anticorpilor materni începând cu săpt. 28 de gestație:
 - Creștere rapidă a titrului de anticorpi- prognostic rezervat pt. făt
 - Creștere lentă, urmată de staționare în platou- prognostic favorabil pt. făt
 - Creștere semnificativă urmată de scădere bruscă- prognostic sever
- Amnioscopia
 - LA clar sau ușor opalescent- făt normal
 - LA verzui sau galben- suferință fetală
 - LA roz- făt mort
- Test Coombs la mamă (indirect)

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

Diagnostic postnatal

- Determinarea grupelor de sânge în sistem ABO și Rh la mamă și n.n.
- Bilirubina din cordonul ombilical 3-4 mg/dl
- Creșterea nivelului bilirubinei indirecte cu peste 0,5 mg/dl/oră
- Hemoleucograma și frotiu de sânge periferic
- Eritroblaști în sângele periferic > 25%
- Reticulocitoză > 6%
- Test Coombs direct pozitiv

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

Conduită profilactică

Reprezentată de administrarea de Ig anti-D pt. a suprima apariția răspunsului imunologic. Indicații:

- Orice femeie Rh- cu antecedente de avort sau sarcină ectopică
- Orice femeie Rh- cu n.n. Rh+, în primele 72h de la naștere
- Administrarea unei doze la 28 săpt. de gestație, urmată de încă o doză la naștere s-a dovedit eficientă în eliminarea riscului de boală hemolitică prin izoimunizare Rh.

Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

Conduită profilactică

- 1. Conduită curativă prenatală** – transfuzie intrauterină în săpt. 25-35, în caz de afectare gravă a fătului.
- 2. Conduită curativă postnatală:**
 - Fototerapie imediat după naștere pt. a menține nivelul de bilirubină indirectă < 20 mg/dl
 - Exanghinotransfuzie dacă fototerapia eșuează
 - Albumină umană 20% 1g/kg
 - Immunoglobulină i.v. – 0,5- 1g/kg, 3 zile consecutiv
 - Fenobarbital 5-8 mg/kg/zi (induce conjugarea bilirubinei și crește excreția prin creșterea fluxului biliar).

Icterul nuclear

- Complicație gravă a bolii hemolitice, apărută ca urmare a trecerii bilirubinei indirecte prin bariera hematoencefalică.
- Bilirubina liposolubilă se impregnează în substanța cerebrală, mai ales în nucleii bazali, hipocampus și în nucleii cornului anterior medular.
- Microscopic – necroză cu pierderi neuronale și glioză.
- Factori de risc: prematuritatea, acidoza, hipercarbia și hipoxia.

Efectele toxicității bilirubinei la nou-născut

	Tardive (stadiul II)	Cronice (stadiul III)
Precoce (stadiul I)		
Letargie	Iritabilitate	Atetoză
Reflex de supt slab	Opostotonus	Surditate parțială sau completă
Plâns ascuțit	Convulsii	Ataxie
Hipotonie	Apnee	Retard mintal mediu
	Crize oculogire	Displazie dentară
	Hipertonie	
	Febră	

Concluzii

- Inspectia vizuala NU este o masura fiabila pentru aprecierea nivelului de BR serica
- Icterul identificat inainte de 24 de ore este o urgenta medicala si poate rezulta din producerea excesiva de BR
- Necesitatea expunerii la fototerapie si urmarirea nou-nascutilor la termen si a prematurilor este cuantificata prin masurarea BR si identificarea factorilor de risc inainte de externare.