

# Ίκτερος στο πρόωρο νεογνό. Σύγχρονη προσέγγιση

Δέσποινα Μπριάνα, Νικολέττα Ιακωβίδου, Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχγερ

Νεογνικό Τμήμα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλληλογραφία: Αριάδνη Μαλαμίτση-Puchner, MD, Οδός Σουλτάνη 19, 10682 Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ.: 6944443815, Fax: 2107233330  
E-mail: malamitsi@aias.gr, amalpu@aretaicio.uoa.gr

## Περίληψη

Μετά το πρώτο 24ωρο ζωής τουλάχιστον 80% των πρόωρων νεογνών εμφανίζουν υπερχολερυθριναιμία με κλινικά έκδηλο ίκτερο. Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν τα οριακά πρόωρα νεογνά με ΗΚ 35-38 εβδομάδες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας σε σχέση με τα τελειόμηνα.

Η υπερχολερυθριναιμία στο πρόωρο σε σχέση με το τελειόμηνο νεογνό είναι εντονότερη, σοβαρότερη και μακρύτερης διάρκειας, λόγω εκσεσημασμένης ανωριμότητας των ερυθροκυττάρων, του ήπατος, του γαστρεντερικού και των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών.

Κύριες επιπλοκές του ίκτερου στο πρόωρο νεογνό είναι η νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής, ακόμα και σε ήπια υπερχολερυθριναιμία, ο πυρηνικός ίκτερος (ενδεχομένως χωρίς οξεία νευρολογική συμπτωματολογία) και η παροδική εγκεφαλοπάθεια με επεισόδια άπνοιας-βραδυκαρδίας.

Η μέτρηση της ολικής χολερυθρίνης δεν είναι αξιόπιστη, διότι δεν αντανακλά τη μη συνδεδεμένη με λευκωματίνη χολερυθρίνη, που περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η μέτρηση της μη συνδεδεμένης με λευκωματίνη χολερυθρίνης είναι κατεξοχήν χρήσιμη για ΗΚ 28-32 εβδομάδων, αλλά όχι στην καθημερινή πράξη.

Η αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου στο πρόωρο νεογνό γίνεται με φωτοθεραπεία (Φ/Θ), με αφαιμαξομετάγγιση (εξαιρετικά σπάνια σήμερα) και φαρμακευτικά (με κασσίτερο-μεσοπορφυρίνη ενδομυϊκά). Η εφαρμογή Φ/Θ οδηγεί σε αύξηση της άδηλης απώλειας ύδατος στο πρόωρο και απαιτεί ενυδάτωσή του. Η κλασική αυτή γνώση τίθεται πρόσφατα σε αμφισβήτηση. Οι επιπλοκές της Φ/Θ στο πρόωρο είναι εξαιρετικά σπάνιες: το σύνδρομο χαλκοχρόου νεογνού (επί Φ/Θ και άμεσης υπερχολερυθριναιμίας) και τα πορφυρικά φυσαλιδώδη εξανθήματα (σε σοβαρό χολοστατικό ίκτερο). Οι επιπλοκές της ΑΦΜ στο πρόωρο είναι πιθανότερες και σοβαρότερες. Η Sn-μεσοπορφυρίνη (αναστολέας της οξυγενάσης της αίμης) είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη πρόληψη και ύφεση του σοβαρού νεογνικού ίκτερου.

Λέξεις κλειδιά: υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος, προωρότητα, νεογνό, φωτοθεραπεία

Συντομογραφίες: ΗΚ: ηλικία κύησης, ΒΓ: βάρος γέννησης, Φ/Θ: φωτοθεραπεία, ΑΦΜ: αφαιμαξομετάγγιση

## Εισαγωγή

Ο κλινικά έκδηλος ίκτερος με έμμεση υπερχολερυθριναιμία είναι μια από τις συνηθέστερες καταστάσεις της νεογνικής ηλικίας. Απαιτεί στενή παρακολούθηση και αντιμετώπιση λόγω του κινδύνου πρόκλησης πυρηνικού ίκτερου και μόνιμης νευρολογικής βλάβης. Έμμεση υπερχολερυθριναιμία ικανή να προκαλέσει κλινικά έκδηλο ίκτερο, παρατηρείται μετά το πρώτο 24ωρο ζωής τουλάχιστον στο 50% των τελειόμηνων [ηλικίας κύησης (ΗΚ)38-42 εβδομάδων] και τουλάχιστον στο 80% των πρόωρων νεογνών (ΗΚ < 38 εβδομάδων).<sup>1,2</sup>

## Οριακά πρόωρα νεογνά

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην εκτίμηση και αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου στην ομάδα των «οριακά πρόωρων νεογνών» (ΗΚ 35-38 εβδομάδων). Αν και δεν υπάρχει γενικώς αποδεκτός ορισμός του όρου αυτού, χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια για να περιγράψει τα νεογνήτα, τα οποία, βάσει του ορισμού της ΠΟΥ (ΗΚ 38-40 εβδομάδες), δεν είναι τελειόμηννα, αλλά αντιμετωπίζονται όπως τα τελειόμηννα, λόγω του βάρους γέννησης (ΒΓ) > 2500 γρ.<sup>3</sup> Τα οριακά πρόωρα συμπεριλαμβάνονται στην ίδια κατηγορία με τα πραγματικά τελειόμηννα νεογνά σε πολλές πρόσφατες μελέτες σχετικές με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία<sup>4-8</sup>, παρά τη γνωστή ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας κύησης και κινδύνου για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία.<sup>4</sup> Επιπλέον, αντιμετωπίζονται στην καθημερινή πράξη όπως ακριβώς τα τελειόμηννα, ως προς τη θεραπεία και παρακολούθηση της υπερχολερυθριναιμίας.<sup>3-8</sup> Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα νεογνά ΗΚ 36-37 εβδομάδων με ΒΓ ≥ 2000 γρ. έχουν 5.7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας σε σχέση με τα νεογνά ΗΚ 39-40 εβδομάδων<sup>4</sup>, τα νεογνά ΗΚ 37 εβδομάδων έχουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τιμών χολερυθρίνης ≥ 13mg/dl σε σχέση με τα νεογνά ΗΚ 40 εβδομάδων<sup>9</sup> και τα νεογνά ΗΚ 35-37 εβδομάδων είναι 2.4 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρή υπερχολερυθριναιμία σε σχέση με τα τελειόμηννα.<sup>3</sup> Επομένως, τα οριακά πρόωρα απαιτούν ιδιαίτερη εκτίμηση και πιο μακρόχρονη παρακολούθηση, δεδομένου ότι εμφανίζουν σοβαρότερο και μεγαλύτερης διάρκειας ίκτερο (τελικά, ένα στα 4 θα χρειαστεί φωτοθεραπεία-Φ/Θ)<sup>10</sup> και υψηλότερες τιμές χολερυθρίνης σε μεταγενέστερο χρόνο (5η-7η ημέρα ζωής).<sup>3</sup>

## Αιτίες υπερχολερυθριναιμίας στο τελειόμηννο και πρόωρο νεογνό

Οι μηχανισμοί πρόκλησης ίκτερου στο τελειόμηννο και στο πρόωρο νεογνό είναι παρόμοιοι:

(α) αυξημένη προσφορά χολερυθρίνης στο ηπατοκύτταρο, λόγω αυξημένου όγκου ερυθροκυττάρων, ελαττωμένου χρόνου επιβίωσης και αυξημένης εντεροηπατικής κυκλοφορίας της χολερυθρίνης

(β) ελαττωμένη πρόσληψη χολερυθρίνης από το ήπαρ

(γ) ελαττωματική σύζευξη χολερυθρίνης στο ήπαρ, λόγω ελαττωμένης δραστηριότητας του ενζύμου γλυκουρονική τρανφεράση.

Όμως, η υπερχολερυθριναιμία στο πρόωρο νεογνό είναι εντονότερη, σοβαρότερη και μεγαλύτερης διάρκειας σε σχέση με το τελειόμηννο<sup>11, 12</sup>, σαν αποτέλεσμα:

(α) της εκσεσημασμένης ανωριμότητας των ερυθροκυττάρων, του ήπατος και του γαστρεντερικού συστήματος.

(β) της βραδύτερης εξωμήτριας ωρίμανσης της πρόσληψης και σύζευξης της χολερυθρίνης από το ήπαρ.<sup>12</sup>

(γ) της ελαττωμένης δραστηριότητας της γλυκουρονικής τρανφεράσης, η ανεπάρκεια και λειτουργική ανωριμότητα της οποίας στο νεογνήτο εξαρτάται απόλυτα από την ΗΚ. Έτσι, στις 30 και 40 εβδομάδες κύησης το ένζυμο αυτό έχει δραστηριότητα ίση με το 0.1% και 1% της δραστηριότητας του ενηλίκου αντίστοιχα<sup>13</sup>, ενώ φτάνει τις τιμές του ενηλίκου την 8η-15η εβδομάδα εξωμήτριας ζωής.<sup>14</sup>

(δ) της αυξημένης εντεροηπατικής κυκλοφορίας, λόγω αδυναμίας ή καθυστέρησης έναρξης εντερικής σίτισης (πολύ συνηθισμένη στην κλινική αντιμετώπιση των πασχόντων πρόωρων νεογνών, που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή), η οποία παρατείνει τη διέλευση του εντερικού περιεχομένου και δεν επιτρέπει τον βακτηριακό αποικισμό του εντέρου, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αποσύζευξη της χολερυθρίνης από τη β-γλυκουρονιδάση στον εντερικό σωλήνα.<sup>12</sup>

(ε) της ανωριμότητας των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών στο πρόωρο και επιπλέον της ανεπαρκούς παροχής αντιοξειδωτικών παραγόντων από τη μητέρα στο πρόωρο έμβρυο<sup>15, 16</sup>, δεδομένου του ότι οι περισσότεροι δεν διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό πριν το 3ο τρίμηνο της κύησης.<sup>17</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ελεύθερων ριζών, την ενδαγγειακή αιμόλυση και την περαιτέρω αύξηση των τιμών της χολερυθρίνης του πλάσματος.<sup>17</sup>

Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα ο ίκτερος στο πρόωρο να είναι εντονότερος, σοβαρότερος και μεγαλύτερης διάρκειας.

### **Ο ρόλος της έμμεσης χολερυθρίνης ως αντιοξειδωτικού παράγοντα στο πρόωρο**

Η έμμεση χολερυθρίνη είναι ένας ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας<sup>18</sup> και μπορεί να διαδραματίζει έναν σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο στο νεογέννητο.<sup>15, 19</sup> Πιο συγκεκριμένα, η έμμεση χολερυθρίνη απομακρύνει τα τοξικά παράγωγα του οξυγόνου, αντιδρά με ανιόντα υπεροξειδίου και με υπεροξειδικές ρίζες και δρα σαν αναγωγικό υπόστρομα για τις υπεροξειδάσες, παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου ή οργανικών υδροϋπεροξειδίων.<sup>15</sup> Δεδομένης της ανεπάρκειας και ανωριμότητας των αντιοξειδωτικών μηχανισμών στο πρόωρο νεογνό<sup>15, 16</sup> έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η έμμεση χολερυθρίνη μπορεί να αυξάνει προκειμένου να αντιρροπήσει αυτή την ανεπάρκεια. Μελέτες έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ χολερυθρίνης ορού και ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος<sup>17, 20</sup> και μείωση της ικανότητας αυτής μετά από αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ).<sup>17</sup> Επίσης, διατυπώθηκε η άποψη ότι η διατήρηση χαμηλών των επιπέδων της έμμεσης χολερυθρίνης με φωτοθεραπεία μπορεί να προάγει την ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας<sup>21</sup>, και γι' αυτό το λόγο έχει προταθεί η συντηρητική έναντι της επιθετικής εφαρμογής της φωτοθεραπείας. Άλλες όμως μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση<sup>22</sup> ή αντιθέτως έδειξαν ότι η μείωση της χολερυθρίνης συνοδεύεται από αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος του πρόωρου.<sup>23</sup> Η έμμεση χολερυθρίνη πάντως, δεν παύει να είναι γενικότερα ένας ιδιαίτερα τοξικός παράγοντας, όταν συσσωρεύεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις.<sup>15</sup>

### **Επιπλοκές του ίκτερου στο πρόωρο νεογνό**

Παρά το γεγονός ότι τα περισσότερα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν κλινικά έκδηλο ίκτερο, ο πυρηνικός ίκτερος στην ομάδα αυτή των νεογνών έχει ουσιαστικά εξαφανιστεί.<sup>24, 25</sup> Επίσης, η εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη και η νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής, η σχετιζόμενη με νεογνική υπερχολερυθριναιμία, δεν αποτελούν πλέον σημαντικές επιπλοκές των πρόωρων νεογνών.<sup>12</sup> Όμως, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η μέτρια υπερχολερυθριναιμία (επίπεδα ολικής χολερυθρίνης υψηλότερα των 10-14 mg/dl) μπορεί να συσχετίζεται με

ηπιότερες μορφές δυσλειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος.<sup>26</sup> Επίσης, η παροδική εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη<sup>27</sup> εκδηλώνεται σε πρόωρα ΗΚ 28-32 εβδομάδων με αυξημένη συχνότητα επεισοδίων άπνοιας και βραδυκαρδίας, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ζωής.<sup>28</sup> Τα νεογνά αυτά θα χρειαστούν αναπνευστική υποστήριξη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.<sup>28</sup>

Πυρηνικός ίκτερος έχει αναφερθεί πρόσφατα σε πρόωρα με χαμηλές τιμές χολερυθρίνης και απουσία οξέων νευρολογικών σημείων (λήθαργος, οπισθότονος, σπασμοί).<sup>29</sup>

### **Ο πυρηνικός ίκτερος στο πρόωρο νεογνό**

Ως πυρηνικός ίκτερος στο πρόωρο ορίζεται η κίτρινη χρώση συγκεκριμένων υποφλοιωδών πυρήνων του εγκεφάλου (ωχρά σφαίρα, υποθαλαμικοί πυρήνες και πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους) σε συνδυασμό με μικροσκοπική απόδειξη νευρωνικής βλάβης στους πυρήνες αυτούς.<sup>30</sup> Η κίτρινη χρώση μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα άλλων παθολογικών καταστάσεων στο πρόωρο νεογνό και δε θέτει από μόνη της τη διάγνωση.<sup>30</sup>

Σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά, τα πρόωρα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πυρηνικού ίκτερου.<sup>31</sup> Ποικίλες κλινικές καταστάσεις συχνές στα πρόωρα, όπως υποθερμία, οξέωση, ασφυξία, υπολευκωματιναιμία, σπυραιμία, μηνιγγίτιδα, αιμόλυση, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (σουλφοναμίδες, κεφτριαξόνη), συσχετίζονται με την εμφάνιση πυρηνικού ίκτερου στο πρόωρο με χαμηλότερες τιμές χολερυθρίνης.<sup>32, 33</sup> Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τη σύνδεση χολερυθρίνης-λευκωματίνης στον ορό, την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, την είσοδο της χολερυθρίνης στον εγκέφαλο και τη πρόσληψή της από τους ιστούς.<sup>32, 33</sup> Πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η νευροτοξικότητα της χολερυθρίνης σχετίζεται με μεταβολές στη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών και των κυτταρικών ενζυμικών συστημάτων.<sup>34, 35</sup> Έτσι, τα ανώριμα κύτταρα των πρόωρων νεογέννητων είναι πιο ευάλωτα στην τοξικότητα της χολερυθρίνης.<sup>36</sup>

### **Διερεύνηση του ίκτερου στο πρόωρο**

Η εμφάνιση ίκτερου την πρώτη ημέρα της ζωής και συγκεντρώσεις χολερυθρίνης μεγαλύτερες των 10 mg/dl, απαιτούν διερεύνηση, η οποία περιλαμβάνει:

- Γενική αίματος, δικτυοερυθροκύτταρα, άμεση

**Coombs και ομάδα-Rh**

- Καλλιέργειες αίματος, ούρων και ENY και μέτρηση επιπέδων των ενζύμων των ερυθροκυττάρων, εάν υπάρχει ένδειξη από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση ή από τα αρχικά εργαστηριακά ευρήματα.

- Ολική και άμεση χολερυθρίνη ορού.

Ο προσδιορισμός της ολικής χολερυθρίνης του ορού παραμένει η πρωταρχική βιοχημική μέτρηση για την εκτίμηση των πρόωρων με υπερχολερυθριναιμία, αν και είναι αναξιόπιστη στην εκτίμηση του κινδύνου για νευροτοξικότητα από χολερυθρίνη στο πρόωρο.<sup>32, 33</sup> Η χολερυθρίνη μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεδεμένη με λευκωματίνη και το ποσοστό της μη συνδεδεμένης είναι αυτό που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.<sup>37</sup> Έτσι, τα επίπεδα της μη συνδεδεμένης με λευκωματίνη χολερυθρίνης συσχετίζονται πολύ καλύτερα με τον κίνδυνο για πυρηνικό ίκτερο και νευροτοξικότητα σε σχέση με τα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης.<sup>38, 39</sup> Όμως, δυστυχώς, η εργαστηριακή μέτρηση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης δεν είναι ευρέως διαθέσιμη.

Το κλάσμα χολερυθρίνης/λευκωματίνης συσχετίζεται με τα επίπεδα της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης στα νεογνά<sup>40</sup>, αλλά η συνδυαστική ικανότητα της λευκωματίνης ποικίλλει μεταξύ των νεογνών<sup>40</sup>, είναι μειωμένη στα πάσχοντα πρόωρα<sup>41</sup> και αυξάνει αυξανόμενης της ηλικίας κύησης<sup>41</sup> και της ηλικίας εξωμήτριας ζωής.<sup>42</sup> Το κλάσμα χολερυθρίνης/λευκωματίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με την ολική χολερυθρίνη εναλλακτικά της μη συνδεδεμένης με λευκωματίνη χολερυθρίνης.<sup>40</sup>

**Αντιμετώπιση ικτέρου στο πρόωρο νεογνό**

Αν και, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι γενικά αποδεκτό ότι τα πρόωρα νεογέννητα κινδυνεύουν περισσότερο από εγκεφαλική βλάβη σχετιζόμενη με τη χολερυθρίνη σε σχέση με τα τελειόμηνα<sup>31-36</sup>, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα γενική ομοφωνία σχετικά με την εκτίμηση του κινδύνου και τις συγκεντρώσεις της ολικής χολερυθρίνης, στις οποίες απαιτείται έναρξη της θεραπείας<sup>12, 43</sup> (πίνακες 1-4).<sup>44, 45</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο πυρηνικός ίκτερος είναι πλέον εξαιρετικά σπάνιος<sup>24, 25</sup>, ίσως λόγω της γενικότερα βελτιωμένης περίθαλψης των πρόωρων και/ή της επιθετικής εφαρμογής της Φ/Θ. Η αντιμετώπιση του ίκτερου στο πρόωρο, η οποία στοχεύει στην αποφυγή της νευροτοξικότητας από χολερυθρίνη, γίνεται με Φ/Θ, ΑΦΜ ή φαρμακευτικά.

**Πίνακας 1:** Κατευθυντήριες οδηγίες για χρήση Φ/Θ και ΑΦΜ σε πρόωρα βάσει ΒΓ (44)

Επίπεδα ολικής χολερυθρίνης (mg/dl)*		
ΒΓ (g)	Φ/Θ	ΑΦΜ
<1500	5-8	13-16
1500-1999	8-12	16-18
2000-2499	11-14	18-20

\* Σε πάσχοντα νεογνά (σηψαιμία, οξέωση, υπολευκωματιναμία, αιμολυτική νόσος) έναρξη Φ/Θ ή ΑΦΜ με χαμηλότερες τιμές χολερυθρίνης.

**Φωτοθεραπεία**

Η Φ/Θ, η οποία εισήχθη στην ιατρική πράξη το 1958 από τον Cremer<sup>46</sup>, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας των πρόωρων, με αποτέλεσμα να έχει σχεδόν οδηγήσει στην κατάργηση της ΑΦΜ<sup>47</sup>, με μοναδικές πιθανές εξαιρέσεις την εμβρυϊκή ερυθροβλάσωση και τις εκτεταμένες εκχυμώσεις.<sup>48</sup> Η προφυλακτική χρήση της Φ/Θ, απουσία αυξημένων τιμών χολερυθρίνης, δε συνιστάται στις μέρες μας, δεδομένου ότι παρατείνει το χρόνο της θεραπείας και δεν μειώνει αποτελεσματικά τις τιμές της χολερυθρίνης.<sup>49</sup> Παρά τις διάφορες προτεινόμενες οδηγίες (πίνακες 1-4), ισχύει γενικά ότι όσο μικρότερη η ΗΚ ή το ΒΓ, τόσο χαμηλότερες και οι τιμές της χολερυθρίνης, στις οποίες θα πρέπει να εφαρμόζεται η Φ/Θ. Τα είδη Φ/Θ περιλαμβάνουν: την συμβατική Φ/Θ (με φως μήκους κύματος στην μπλε-πράσινη περιοχή του ορατού φάσματος), τις ειδικές μπλε λάμπες φθορισμού (με τις οποίες επιτυγχάνεται καλύτερη διείσδυση στο δέρμα και απορρόφηση του φωτός)<sup>50</sup> και το σύστημα Φ/Θ οπτικών ινών-κουβέρτα (με ισάξια αποτελεσματικότητα της συμβατικής).<sup>51</sup> Επί αποτυχίας της συμβατικής Φ/Θ, ειδικές μπλε λάμπες φθορισμού μπορούν να τοπο-

**Πίνακας 2:** Κατευθυντήριες οδηγίες για χρήση Φ/Θ και ΑΦΜ σε πρόωρα με βάση ΗΚ (45)

Επίπεδα ολικής χολερυθρίνης (mg/dl)			
ΑΦΜ			
ΗΚ (εβδ)	Φ/Θ	Πάσχοντα*	Υγιή
36	14.6	17.5	20.5
32	8.8	14.6	17.5
28	5.8	11.7	14.6
24	4.7	8.8	11.7

\* Νόσος από ασυμβατότητα Rhesus, περιγεννητική ασφυξία, υποξία, οξέωση, υπεργαπνία

**Πίνακας 3:** Κατευθυντήριες οδηγίες για ΑΦΜ σε πρόωρα με βάση την ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dl) και το κλάσμα χολερυθρίνης/λευκωματίνης (mg/g) (44)

Βάρος γέννησης	<1250	1250-1499	1500-1999	2000-2499
<b>Συνήθης κίνδυνος</b>				
Ολική χολερυθρ.	13	15	17	18
Κλάσμα χολ/λευκ.	5.2	6.0	6.8	7.2
<b>Υψηλός κίνδυνος*</b>				
Ολική χολερυθρ.	10	13	15	17
Κλάσμα χολ/λευκ	4.0	5.2	6.0	6.8

**\* Παράγοντες υψηλού κινδύνου**

- Apgar < 3 στα 5 λεπτά
- PaO2 < 40mmHg για > 2 ώρες
- pH < 7.15 για > 1 ώρα
- ΒΓ < 1000 gr
- Αιμόλυση
- Συμπτωματολογία από το ΚΝΣ
- Ολικά λευκώματα < 4 g/dl, ή λευκωματίνη < 2.5 g/dl

θετηθούν σε απόσταση 10 cm από το νεογνό. Οι λάμπες αλογόνου θα πρέπει να τοποθετούνται στη απόσταση που προτείνεται από τον κατασκευαστή, λόγω κινδύνου εγκαύματος.<sup>52</sup> Η τοποθέτηση στρώματος οπτικών ινών υπό το νεογνό και λαμπών Φ/Θ πάνω από αυτό, έχει διπλάσια απόδοση στα πρόωρα, σε σχέση με τη μονή Φ/Θ οπτικών ινών.<sup>53</sup> Σε περίπτωση αποτυχίας συνιστάται η κάλυψη της θερμοκοιτίδας με υλικό που αντανακλά το φως (αλουμίνιο ή λευκό λινό ύφασμα).<sup>52</sup> Εφόσον τα επίπεδα χολερυθρίνης είναι ελεγχόμενα, επιτρέπεται η διακοπή της Φ/Θ κατά τη σίτιση και κατά τις επισκέψεις των γονέων.<sup>52</sup> Όσον αφορά δε την ανάγκη για επιπλέον ενυδάτωση του νεογνού κατά τη Φ/Θ, δεδομένου ότι αυτή αυξάνει την άδηλη απώλεια υγρών από το δέρμα και την αναπνευστική οδό<sup>54</sup>,

σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι δεν απαιτείται επιπλέον χορήγηση υγρών, εφόσον η θερμοκρασία του δέρματος παραμένει σταθερή και τα νεογνά παρακολουθούνται με καθημερινή ζύγιση και μέτρηση ηλεκτρολυτών.<sup>55</sup> Παρόλα αυτά, η επαρκής ενυδάτωση είναι απολύτως αναγκαία για την αποτελεσματικότητα της Φ/Θ, αφού η ικανοποιητική διούρηση είναι απαραίτητη για την απέκκριση του ισομερούς της χολερυθρίνης (lumirubin) που παράγεται υπό την επίδραση της Φ/Θ.<sup>52</sup>

**Οι επιπλοκές της Φ/Θ και της ΑΦΜ στο πρόωρο**

Οι επιπλοκές της Φ/Θ είναι εξαιρετικά σπάνιες και συνήθως χωρίς σημαντικές συνέπειες και περιλαμβάνουν:

- το σύνδρομο του «χαλκόχρου νεογνού», επί Φ/Θ και άμεσης υπερχολερυθριναιμίας ή χολοστατικού ίκτερου (συνήθως μετά παρατεταμένη παρεντερική διατροφή του πρόωρου, λόγω συσσώρευσης πορφυρινών ή άλλων παραγώγων στο πλάσμα επί χολόστασης).<sup>56</sup>
  - τα πορφυρικά φυσαλιδώδη εξανθήματα σε σοβαρό χολοστατικό ίκτερο.<sup>57</sup>
- Παρόλα αυτά, η παρουσία άμεσης υπερχολερυθρι-

**Πίνακας 4:** Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση με Φ/Θ και ΑΦΜ (Neonatal Research Network Trial 2002)

ΒΓ (g)	Επιθετική		Συντηρητική	
	Φ/Θ	ΑΦΜ	Φ/Θ	ΑΦΜ
501-750	12-24 h	13mg/dl	8.0 mg/dl	13mg/dl
751-1000	12-24 h	15mg/dl	10 mg/dl	15mg/dl

ναϊμίας δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση της Φ/Θ, ειδικά στο πάσχον πρόωρο.<sup>52</sup>

Οι επιπλοκές της ΑΦΜ είναι πιθανότερες και σοβαρότερες στο πρόωρο σε σχέση με το τελειόμηνο νεογνό<sup>52</sup> και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων: αρρυθμίες, θρόμβώσεις, θρομβοκυττοπενία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λοίμωξη και θάνατο κατά ή σύντομα μετά την ΑΦΜ.<sup>46</sup> Φυσικά, η εντατική εφαρμογή Φ/Θ και η πιθανή φαρμακευτική πρόληψη της παράγωγής χολερυθρίνης, τείνουν να καταργήσουν την εφαρμογή της ΑΦΜ.<sup>47</sup>

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας

Η κασσίτερο(Sn)-μεσοπορφυρίνη, δυνητικός αναστολέας της οξυγενάσης της αίμης (ένζυμου που καταβολίζει την αίμη σε χολερυθρίνη)<sup>58</sup> έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στον έλεγχο όλων των μορφών ίκτερου σε πειραματικά μοντέλα και εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη και αντιμετώπιση των σοβαρών μορφών ίκτερου στα νεογνήνητα, τελειόμηνα και πρόωρα.<sup>5, 59, 60</sup> Στα τελευταία, χορηγούμενη εφ'άπαξ ενδομυϊκά σε δόση 6 μmol/kg ΒΓ, μειώνει αποτελεσματικά ή εξαφανίζει την ανάγκη για Φ/Θ.<sup>59</sup>

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των πρόωρων νεογνών με υπερχολερυθριναιμία εξακολουθεί να βασίζεται κυρίως σε επιδημιολογικά δεδομένα.<sup>61</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο πυρηνικός ίκτερος είναι πλέον εξαιρετικά σπάνιος στα πρόωρα νεογνά<sup>24, 25</sup>, πιθανώς λόγω βελτίωσης των συνθηκών περιθαλψής και εντατικής εφαρμογής της Φ/Θ. Η Φ/Θ είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του ίκτερου στο πρόωρο, με αποτέλεσμα η ΑΦΜ να έχει σχεδόν καταργηθεί στις μέρες μας.<sup>47, 48</sup> Παρόλα αυτά, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ο πυρηνικός ίκτερος στα πρόωρα υπάρχει ακόμα<sup>26</sup> και αυτό που είπε ο Lucey το 1982 εξακολουθεί να ισχύει ακόμα και σήμερα: «δεν υπάρχουν ούτε υπήρξαν ούτε θα υπάρξουν ποτέ ασφαλείς τιμές χολερυθρίνης που να αποκλείουν τον πυρηνικό ίκτερο στο πρόωρο νεογνό».<sup>62</sup>

## Jaundice in the preterm newborn: Current Concepts

D. Briana, N. Iacovidou, A. Malamitsi-Puchner

Department of Neonatology,  
2<sup>nd</sup> Clinic of Obstetrics & Gynecology, University of Athens

Correspondence: A. Malamitsi-Puchner, MD  
19 Soutani str., 10682 Athens, Greece  
Tel.: +30 6944443815, Fax: +30 2107233330  
E-mail: malamitsi@aias.gr,  
amalpu@aretaicio.uoa.gr

### Summary

Physiologic hyperbilirubinemia, sufficient to cause jaundice, appears after 24 h of life in at least 80% of preterm newborns. Near-term newborns of 35-38 weeks gestation are at higher risk of developing significant hyperbilirubinemia compared to their term counterparts.

Hyperbilirubinemia in preterm infants is more prevalent, more severe and its course more protracted than in term neonates, as a result of neonatal red cell, hepatic and gastrointestinal immaturity and limited antioxidant protective capacity.

Sensorineural hearing loss, kernicterus (even in the absence of acute neurological signs) and transient bilirubin encephalopathy (associated with apnea and bradycardia) are the main complications of hyperbilirubinemia in preterm newborns.

Serum total bilirubin remains the primary biochemical measure in neonatal hyperbilirubinemia, although its serum levels correlate poorly with bilirubin-induced neurotoxicity. The portion that is unbound can more easily cross the blood-brain barrier and, therefore, unbound bilirubin levels are more reliable in preterm neonates of 28-32 weeks' gestation.

Phototherapy, exchange transfusion (extremely rare nowadays) and drug administration (Sn-mesoporphyrin) are the staples of intervention for the jaundiced preterm newborns. Phototherapy significantly increases insensible water loss in preterm infants; however, this issue is currently disputed. Complications associated with phototherapy are exceptionally rare: the "bronze baby syndrome" (in the presence of direct hyperbilirubinemia) and purpuric bullous eruptions (in severe cholestatic jaundice). Preterm infants are much more likely to experience a serious complication of exchange transfusion. Sn-mesoporphyrin (a heme oxygenase inhibitor) is extremely effective in preventing and limiting severe hyperbilirubinemia.

*Key words:* macentice, bilirubin, newborn infant

## Βιβλιογραφία

- Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17:371-379.
- Truman P. Jaundice in the preterm infant. *Paediatr Nurs*. 2006;18:20-22.
- Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-780.
- Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-1147.
- Kappas A, Drummond GS, Henschke S, Valaes T. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995;95:468-474.
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.
- Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108:31-39.
- Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breast-fed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-1080.
- Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:82-86.
- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101:995-998.
- Watchko JF. The clinical sequelae of hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000, p.115-135.
- Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:171-179.
- Kawade N, Ohishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyl transferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J*. 1981;196:257-260.
- Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, Hume R. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol Pharmacol* 1988;34:729-735.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiologic importance. *Science* 1987;235:1043-1046.
- Huertas JR, Palomino N, Ochoa JJ, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Battino M, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full-term and preterm newborns. *Biofactors* 1998;8:133-137.
- Belanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate* 1997;71:233-238.
- McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-369.
- Hegyí T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen radical disease of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
- Hammerman C, Goldstein R, Kaplan M, Eran M, Goldschmidt D, Eidelman AI, et al. Bilirubin in the premature: toxic waste or natural defence? *Clin Chem* 1998;44:2551-2553.
- DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ, Bandagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in 23-26 week estimated gestational age infants. *J Pediatr* 1999;135:102-104.
- Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* 1994;349:197-200.
- Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Rossetti M, et al. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:119-123.
- Jardine DS, Rogers K. Relationship of benzyl alcohol to kernicterus, intraventricular hemorrhage, and mortality in preterm infants. *Pediatrics* 1989;83:153-160.
- Watchko J, Claasen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics* 1994;93:996-999.
- Van de Bor M, van Zeden-van der Aa TM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Hyperbilirubinemia in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at two years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics* 1989;83:915-920.
- Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics* 2001;107:664-670.
- Amin SB, Charafeddine L, Guillet R. Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 gestational age infants. *J Perinatol* 2005;25:386-390.
- Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001;25:328-331.
- Ahdab-Barmada M. Neuropathology of kernicterus: definitions and debate. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000, p.115-135.

- mic Publishers; 2000, p.75-88.
31. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics* 1992;90:707-715.
  32. Turkel SB, Guttenberg ME, Moynes DR, Hodgman JE. Lack of identifiable risk factors for kernicterus. *Pediatrics* 1980;66:502-506.
  33. Kim MH, Yoon JJ, Sher J, Brown AK. Lack of predictive indices in kernicterus: a comparison of clinical and pathologic factors in infants with and without kernicterus. *Pediatrics* 1980;66:852-858.
  34. Cashore WJ. The neurotoxicity of bilirubin. *Clin Perinatol* 1990;17:437-447.
  35. Hansen TW. Bilirubin in the brain: distribution and effects on neurophysiological and neurochemical processes. *Clin Pediatr* 1994;33:452-459.
  36. Rhine WD, Schmitter SP, Yu Albert C, Eng LF, Stevenson DK. Bilirubin toxicity and differentiation of cultured astrocytes. *J Perinatol* 1999;19:206-211.
  37. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-465.
  38. Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birth weight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1992;54:642-647.
  39. Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Viginitophobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem responses. *Pediatrics* 1994;93:50-53.
  40. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-494.
  41. Cashore WJ, Oh W, Brodersen R. Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:415-419.
  42. Esbjorner E. Albumin binding properties in relation to bilirubin and albumin concentrations during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:400-405.
  43. Watchko J, Maisels MJ. Jaundice in low birth weight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:455-458.
  44. Maisels MJ. Jaundice in: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, editors. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: JB Lippincott, Co; 1999, p. 765-819.
  45. Ives NK. Neonatal jaundice in: Rennie JM, Robertson NRC editors. *Textbook of Neonatology*. NY, Churchill Livingstone; 1999, p. 715-732.
  46. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-1097.
  47. Maisels MJ. Phototherapy : traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001;21:S93-S97.
  48. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. London: Harwood Academic Publishers; 2000, p. 169-176.
  49. Curtis-Cohen M, Stahl GE, Costarino AT, Polin RA. Randomized trial of prophylactic phototherapy in the infant with very low birth weight. *J Pediatr* 1985;107:121-124.
  50. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990;17:467-481.
  51. Pezzati M, Biagiotti R, Vangi V, Lombardi E, Wiechmann L, Rubaltelli FF. Changes in mesenteric blood flow response to feeding: conventional versus fiberoptic phototherapy. *Pediatrics* 2000;105:350-353.
  52. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:459-463.
  53. Donzelli GP, Moroni M, Pratesi S, Rapisardi G, Agati G, Fusi F. Fiberoptic phototherapy in the management of jaundice in low birthweight neonates. *Acta Paediatr* 1996;85:366-370.
  54. Kjartansson S, Hammarlund K, Sedin G. Insensible water loss from the skin during phototherapy in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1992;81:764-768.
  55. Fok TF, Gu J-S, Lim CN, Ng PC, Wong HL, So KW. Oxygen consumption and resting energy expenditure during phototherapy in full term and preterm newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:49-52.
  56. Rubaltelli FF, Jori G, Reddi E. Bronze baby syndrome: a new porphyrin-related disorder. *Pediatr Res* 1983;17:327-330.
  57. Paller AS, Eramo LR, Farrell EE, Millard DD, Honig PJ, Cunningham BB. Purpuric phototherapy-induced eruption in transfused neonates: relation to transient porphyrinemia. *Pediatrics* 1997;100:360-364.
  58. Kappas A, Drummond GS. Control of heme metabolism with synthetic metalloporphyrins. *J Clin Invest* 1986;77:335-339.
  59. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drummond GS, Kappas A. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tinmesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1-11.
  60. Kappas A, Drummond GS, Valaes T. A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of significant hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics* 2001;108:25-30.
  61. de Almeida MF. [When should we start phototherapy in preterm newborn infants?]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:256-258.
  62. Lucey JF. Bilirubin and brain damage: a real mess. *Pediatrics* 1982;69:381-382.