

# Μηχανισμός μη ειδικής νεογνικής χολερουθριναιμίας: ποσοτικές συσχετίσεις παραγωγής, εντεροηπατικού κύκλου και αποβολής της χολερουθρίνης

Τίμος Βαλαής

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Tufts, Βοστώνη, Η.Π.Α.

Αλληλογραφία: Δημητράκοπούλου 53, Βούλα, 16673  
Τηλ/Φαξ 210-8991702 email: patgval@otenet.gr

Λέξεις κλειδιά: Μη ειδικός νεογνικός ίκτερος

## Εισαγωγή

Ο ίκτερος των νεογνών είναι μια κατάσταση στην οποία διαπλέκονται δυο πρωταγωνιστές: τα ερυθρά αιμοσφαίρια και το ήπαρ.<sup>1</sup> Αρχίζει από την ενδομήτριο περίοδο και για την πλειοψηφία των νεογνών τελειώνει την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Ως παροδική και αυτοϊώμενη διαταραχή ο ίκτερος των νεογνών θα είχε πολύ μικρή κλινική σημασία, αν δεν υπήρχε η σπάνια αλλά σοβαρότατη επιπλοκή του Πυρηνικού Ίκτερου (ΠΙ), η συχνότητά του οποίου έχει άμεση συνάρτηση με το ύψος της χολερουθριναιμίας. Το κλινικό πρόβλημα επομένως συνίσταται στην πρόληψη του ΠΙ με την έγκαιρη αναγνώριση των ομάδων κινδύνου και τη λήψη μέτρων που μειώνουν τα επίπεδα της χολερουθριναιμίας.

Ο ίκτερος είναι πάντα αποτέλεσμα επειδή ο ρυθμός παραγωγής της χολερουθρίνης (Π) υπερτερεί του ρυθμού αποβολής της (Α) με συνέπεια την συσσώρευση χολερουθρίνης στο πλάσμα και στους ιστούς. Η σχέση μεταξύ ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής χολερουθρίνης παραμένει σταθερή στο ίδιο νεογνό, εκτός αν διαταραχθεί το ισοζύγιο υγρών. Δεχόμαστε επομένως, ότι η συγκέντρωση της χολερουθρίνης του πλάσματος (ΣΧΠ) αντικατοπτρίζει την ποσότητα χολερουθρίνης σ' ολόκληρο τον οργανισμό. Η νεογνική περίοδος χαρακτηρίζεται μεγάλο εύρος τιμών τόσο της Π όσο και της Α και από

την ταχεία μεταβολή τους. Τις πρώτες 10-12 ημέρες ο ρυθμός Π ελαττώνεται και ο ρυθμός Α αυξάνεται έτσι, ώστε η μεταξύ τους σχέση συνεχώς να μεταβάλλεται. Επίσης μέχρι να αναπτυχθεί η εντερική χλωρίδα, υπάρχει ενεργός εντεροηπατικός κύκλος της χολερουθρίνης (Ε) που προσθέτει ένα μεταβαλλόμενο ποσό χολερουθρίνης στην de novo παραγωγή της. Οι βιοχημικές διεργασίες που συμμετέχουν στην Π, τον Ε και την Α της χολερουθρίνης είναι πολύπλοκες.<sup>2</sup> Όμως σ' ό,τι αφορά τον κλινικό παιδίατρο, το ενδιαφέρον εστιάζεται στις ποσοτικές σχέσεις και το τελικό ισοζύγιο που προσδιορίζει τον βαθμό και την πορεία -ανοδική ή καθοδική- της χολερουθριναιμίας.<sup>3</sup>

Στην πράξη, ενδιαφέρει να προβλέψουμε την μεταβολή της ΣΧΠ από την χρονική στιγμή X1 στην X2 ένα ή δύο 24ωρα αργότερα.

Την τιμή της ΣΧΠX2 δίνει η εξίσωση:

$$\Sigma\text{ΧΠX2} = \Sigma\text{ΧΠX1} + \Sigma(\text{Π}+\text{Ε})\text{X1}\text{X2} - \Sigma(\text{Α})\text{X1}\text{X2}$$

Σύμφωνα με την εξίσωση ένας άπειρος συνδυασμός των τιμών των μεταβλητών Π, Ε και Α μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ίδια ΣΧΠX2. Επειδή οι μεταβλητές Π, Ε και Α και το μεταξύ τους ισοζύγιο μεταβάλλονται πολύ γρήγορα η ηλικία τις πρώτες 4-5 ημέρες πρέπει να εκφράζεται σε ώρες. Ο ρυθμός και η κατεύθυνση της μεταβολής εξαρτάται

τόσο από την απόλυτη τιμή όσο και από τη σχέση των μεταβλητών Π, Ε και Α μεταξύ τους. Αν στο σημείο X1 το νεογνό Α είχε διπλάσια τιμή χολερυθρίνης από το νεογνό Β αυτό σημαίνει ότι το θετικό ισοζύγιο στο σημείο X1 ήταν για το νεογνό Α διπλάσιο από αυτό του νεογνού Β. Επομένως οι αναμενόμενες εξελίξεις δηλ. ελάττωση της Π και Ε και αύξηση της Α θα πρέπει να διανύσουν μεγαλύτερη απόσταση στο νεογνό Α απ' ό,τι στο νεογνό Β. Με άλλα λόγια τα νεογνά στο X1 βρίσκονται σε διαφορετική φάση της πορείας της χολερυθριναιμίας τους.

Για πρακτικούς λόγους μπορούμε να χωρίσουμε την μεταβολή του ισοζυγίου σε φάσεις με την προϋπόθεση ότι κατανοούμε ότι ο διαχωρισμός είναι τεχνητός και στην πραγματικότητα η μεταβολή είναι συνεχής: (Εικόνα 1) Η αλληλουχία των φάσεων είναι υποχρεωτική για όλα τα νεογνά αλλά η χρονική διάρκεια κάθε φάσης διαφέρει από νεογνό σε νεογνό και εξαρτάται και από την ειδική διαγνωστική ομάδα στην οποία ανήκει ο ίκτερος του κάθε νεογνού. Η φάση και επομένως η πορεία της χολερυθριναιμίας έχει μεγάλη κλινική σημασία. Για παράδειγμα εάν η χολερυθρίνη δύο νεογνών είναι 15mg/dL αλλά το νεογνό Α είναι 48 ωρών και το νεογνό Β 96 ωρών, η πιθανότητα για το νεογνό Α να βρίσκεται στο ανοδικό σκέλος της καμπύλης είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι για το νεογνό Β. Είναι αυτονόητο ότι η παρακολούθηση της χολερυθρίνης ή η απόφαση για φωτοθεραπεία (Φ/Θ) ενδείκνυνται πολύ περισσότερο για το νεογνό Α παρά για το νεογνό Β.

Η πρόβλεψη της πορείας της χολερυθριναιμίας με βάση το ύψος της χολερυθρίνης και την ηλικία είναι εφικτή εφόσον η καμπύλη χολερυθριναιμίας είναι μονοφασική, όπως ισχύει για τη μεγάλη πλειοψηφία των νεογνών. Διφασική καμπύλη δηλ. νέα επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης της χολερυθρίνης ή μεταβολή της πορείας της από καθοδική σε ανοδική, σημαίνει αναστροφή της κανονικής φοράς της καμπύλης του ρυθμού της Π ή της Α της χολερυθρίνης. Η αιτία είναι συνήθως εξωγενής όπως λοίμωξη ή ανεπαρκής λήψη θερμίδων ή υγρών ή ενδογενής, όπως π.χ. η έλλειψη G6PD. Η διαπίστωση διφασικής καμπύλης θα πρέπει να αυξήσει τον βαθμό επαγρύπνησης.

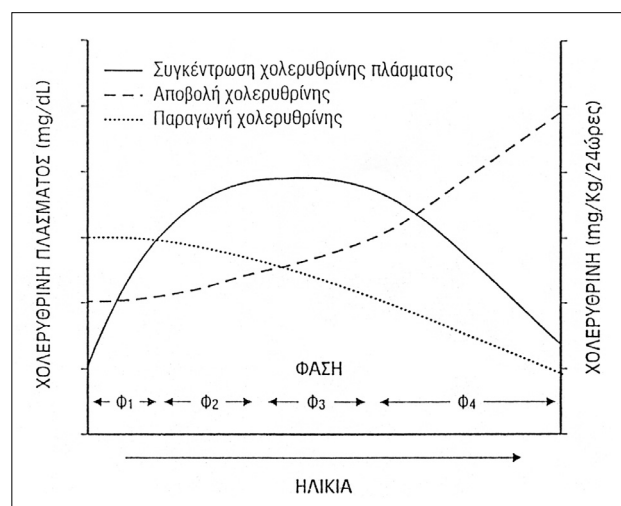
### Παραγωγή της Χολερυθρίνης (Π)

Από την δεκαετία του '40 είναι γνωστό, ότι ο μέσος όρος ημερήσιας Π είναι 8,6mg/kg βάρους στα νεογνά και μόλις 3,8mg/kg στους ενήλικας. Η διαφορά

αυτή αποδίδεται στις ιδιαιτερότητες του ερυθροκυτταρικού πληθυσμού στα νεογνά.<sup>1,4</sup> Η ταχεία αύξηση του όγκου αίματος το τελευταίο τρίμηνο της κύησης οδηγεί σε δυσανάλογο ποσοστό νεαρών ερυθροκυττάρων με συνέπεια την φαινομενική επιμήκυνση της επιβίωσής τους. Συμβαίνει όμως το αντίθετο. Ο χρόνος επιβίωσης των ερυθροκυττάρων στη νεογνική περίοδο εμφανίζεται βραχύτερος από του ενήλικα. Η εξήγηση βρίσκεται στο κλάσμα -περίπου 10%- ερυθρών που δημιουργήθηκαν στα πρώιμα στάδια της κύησης και που καταστρέφονται πολύ σύντομα μετά τον τοκετό.<sup>5</sup> Τέλος τα ερυθροκύτταρα του νεογνού παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία σε οξειδωτικές ουσίες, μεταβολικές ιδιότητες που τα προσομοιάζουν με τα ερυθρά με έλλειψη G6PD.<sup>6,7</sup>

Η ενζυματική αποδόμηση της αίμης περιλαμβάνει την απελευθέρωση ενός μορίου μονοξειδίου του άνθρακα (CO) για κάθε μόριο χολερυθρίνης. Το CO δεσμεύεται ως καρβοξυαιμοσφαιρίνη (COHb) και μεταφέρεται στην πνευμονική κυκλοφορία για να αποβληθεί με τον εκπνεόμενο αέρα. Η ισομοριακή σχέση ενδογενούς παραγωγής CO και σύνθεσης χολερυθρίνης αποτελεί τη βάση ερευνητικών ή κλινικών μεθόδων εκτίμησης του ρυθμού Π.<sup>8</sup>

Η πρώτη κλινική μέθοδος ήταν η μέτρηση της COHb. Σε τυχαίο δείγμα 250 φυσιολογικών νεογνών οι τιμές COHb την 3η ημέρα ζωής κυμαίνονταν από 0.12% έως 6.15%, επομένως με μεγάλο



**Εικόνα 1:** Υπόδειγμα πορείας των ρυθμών παραγωγής και αποβολής χολερυθρίνης και της επακόλουθης χολερυθριναιμίας στα νεογνά. Οι τιμές στις συντεταγμένες έχουν παραληφθεί επειδή οι συσχετίσεις είναι ανεξάρτητες από τις απόλυτες τιμές των παραμέτρων.

εύρος. Οι τιμές της COHb την 3η ημέρα είχαν σημαντική συνάρτηση με τις τιμές στο αίμα ομφαλίου. Αυτή η σχέση υποδεικνύει ότι ο ρυθμός Π, σε μεγάλο βαθμό, προσδιορίζεται πριν από την γέννηση. Σημαντική ήταν επίσης η συνάρτηση την 3η ημέρα μεταξύ των τιμών της COHb και της χολερυθρίνης.<sup>9</sup> Στην ίδια μελέτη (εικόνα 2) η κατανομή των βαθμίδων χολερυθριναιμίας παρουσιάζεται ανάλογα με το εάν η τιμή της COHb της 3ης ημέρας ήταν κατώτερη ή ανώτερη του μέσου όρου του δείγματος (0.75%). Όπως θα περιμέναμε το ύψος της COHb δηλ. της Π επηρέασε την κατανομή της χολερυθριναιμίας στο νεογνικό πληθυσμό. Από το ίδιο όμως διάγραμμα μπορούμε να συμπεράνουμε έμμεσα, ότι εξ ίσου σημαντικό στη διαμόρφωση των τιμών της χολερυθρίνης ήταν το εύρος των τιμών Α αφού ανεξάρτητα από τη χαμηλή ή υψηλή COHb και στις δυο ομάδες υπήρχαν νεογνά με όλες τις διαβαθμίσεις χολερυθριναιμίας.<sup>9</sup>

Οι άλλες μέθοδοι εκτίμησης της Π βασίζονται στην μέτρηση του CO στον εκπνεόμενο αέρα. Την τελευταία 10ετία τελειοποιήθηκε μέθοδος αυτόματης δειγματοληψίας του αέρα στο τέλος της εκπνοής και του αέρα του περιβάλλοντος, για την απαραίτητη διόρθωση της τιμής του CO στον εκπνεόμενο αέρα (ETCOC).<sup>10</sup> Όλα αυτά εκτελούνται με φορητό μηχάνημα (ETCOC-stat). Η προσδοκία ήταν ότι η μέθοδος να εύρισκε κλινική εφαρμογή για την πρόωμη πρόβλεψη του τελικού ύψους της χολερυθριναιμίας, με αποτέλεσμα λιγότερα νεογνά να παρακολουθούνται και να υποβάλλονται σε μετρήσεις χολερυθρίνης, χωρίς να διακινδυνεύεται η εκδήλωση ΠΙ.

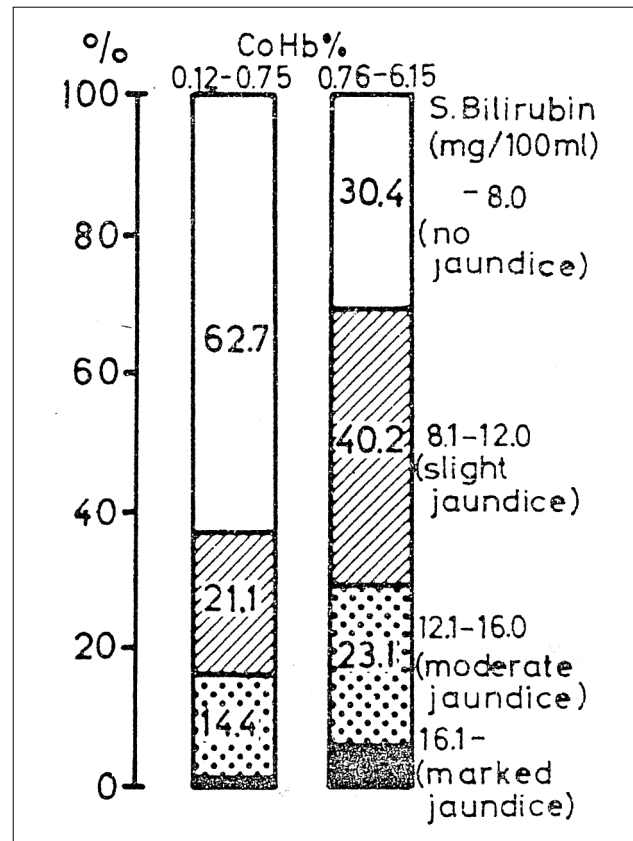
Η τελική αξιολόγηση της ETCOC έγινε σε έρευνα που περιέλαβε συνολικά 1370 νεογνά.<sup>11</sup> Η έρευνα βασίστηκε στην υπόθεση ότι μια μέτρηση της ETCOC και της χολερυθρίνης στις 30±6 ώρες ζωής θα ήταν ικανή να προβλέψει την ανάπτυξη σημαντικής χολερυθριναιμίας δηλ. χολερυθρίνη e95ης εκατοστιαίας θέσης σύμφωνα με το γνωστό νομογράφημα των Bhutani και Johnson.<sup>12</sup> Τα αποτελέσματα δεν δικαίωσαν τις προσδοκίες. Η μέτρηση της ETCOC δεν βελτίωσε την ικανότητα πρόβλεψης σε σχέση με την απλή μέτρηση της χολερυθρίνης. Επιπλέον και οι δυο μετρήσεις, μόνες τους ή σε συνδυασμό, δεν έδωσαν βαθμό πρόβλεψης κλινικά ικανοποιητικό. Το αποτέλεσμα βέβαια ήταν αναμενόμενο. Όπως ήδη αναφέρθηκε η ΣΧΠ περιλαμβάνει τόσο την Π όσο και την Α καθ' όλο το προηγούμενο διάστημα, ενώ η ETCOC μετράει μόνο την Π τη στιγμή της δειγματοληψίας.<sup>13</sup>

### Αποβολή της χολερυθρίνης (Α)

Οι δυσκολίες εκτίμησης της αποβολής της χολερυθρίνης στη νεογνική περίοδο είναι πολύ μεγάλες, διότι περιορίζεται από το γεγονός ότι από όλα τα θηλαστικά μόνο ο άνθρωπος, και σε μικρότερο βαθμό τα πιθηκοειδή, παρουσιάζουν νεογνική χολερυθριναιμία. Το φαινόμενο αυτό δεν έχει επαρκώς εξηγηθεί στο πλαίσιο της θεωρίας της επιλογής και εξέλιξης των ειδών.

Η διαδικασία της Α είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει τουλάχιστον 4 στάδια:

- 1) Αποδέσμευση της χολερυθρίνης από τη λευκοματίνη του πλάσματος και διαμεμβρανική μεταφορά εντός των ηπατοκυττάρων.
- 2) Ενδοκυτταρική πρόσδεση και αποθήκευση της χολερυθρίνης.
- 3) Σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ.
- 4) Αποβολή της συνεζευγμένης χολερυθρίνης στη χολή.<sup>1,2</sup> Σε σχέση με τους ενήλικες η όλη διαδικασία Α υπολείπεται στα



**Εικόνα 2:** Φυσιολογικά τελειώματα νεογνά (N=250) Βαθμίδες χολερυθριναιμίας ανάλογα με το εάν οι τιμές της COHb της 3ης ημέρας ζωής ήταν κατώτερη (πρώτη στήλη) ή ανώτερη (δεύτερη στήλη) της μέσης τιμής (0.75%) του δείγματος.

νεογνά.<sup>14</sup> Οι ελάχιστες μετρήσεις της ουριδινογλυκουρονικής τρασφεράσης (UGT) που έχουν γίνει σε νεογνά έδειξαν χαμηλές τιμές τις πρώτες ημέρες της ζωής με ταχεία αύξηση τις επόμενες 2-3 εβδομάδες. Η ωρίμανση στα πρόωρα νεογνά είναι βραδύτερη αλλά ανάλογα με τις εβδομάδες προωρότητας, φθάνουν στο επίπεδο των τελειόμηνων νωρίτερα.<sup>15</sup> Φαίνεται δηλ. ότι τη δραστηριότητα της UGT δεν καθορίζεται από το «βιολογικό ρολόι». Υπάρχουν πειραματικές και κλινικές ενδείξεις ότι η χολερουθρίνη είναι η ενδογενής επαγωγική ουσία που προωθεί την δραστηριότητα της UGT. Πριν τον τοκετό η διαπλακουντική μεταφορά της χολερουθρίνης του εμβρύου και η αποβολή της από τον μητρικό οργανισμό αφαιρεί το ερέθισμα για την ανάπτυξη του μηχανισμού A.

Η αντικατάσταση της ενδογενούς με μια εξωγενή επαγωγική ουσία, όπως η φαινοβαρβιτάλη (PB), μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε έμμεσα το ρόλο της A στη διαμόρφωση της χολερουθραιμίας των νεογνών.<sup>16</sup> Η λήψη 100mg PB κάθε βράδυ για τουλάχιστον 10 ημέρες πριν τον τοκετό είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση ( $p < 0.001$ ) της χολερουθραιμίας αρχίζοντας από το αίμα ομφαλίου και φθάνοντας σε υποδιπλασιασμό την 4η ημέρα. Στη πράξη επίπεδο τα νεογνά με χολερουθρίνη 16,0mg/dL και αυτών που χρειάστηκαν αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ) (δηλ. χολερουθρίνη 25,0mg/dL) στην ομάδα PB ήταν 6 φορές λιγότερα απ' ό,τι στους μάρτυρες.<sup>17</sup> Υπάρχουν πολλές γνωστές εξωγενείς επαγωγικές ουσίες στις οποίες δυνητικά εκτίθεται η έγκυος, (αλκοόλη, DDT, οπιούχα κ.α.), αλλά και πολλές άγνωστες.<sup>16</sup> Πιθανώς η διαφορετικότητα των νεογνών ως προς την A να οφείλεται σε επαγωγικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

### Εντεροηπατικός Κύκλος της Χολερουθρίνης (E)

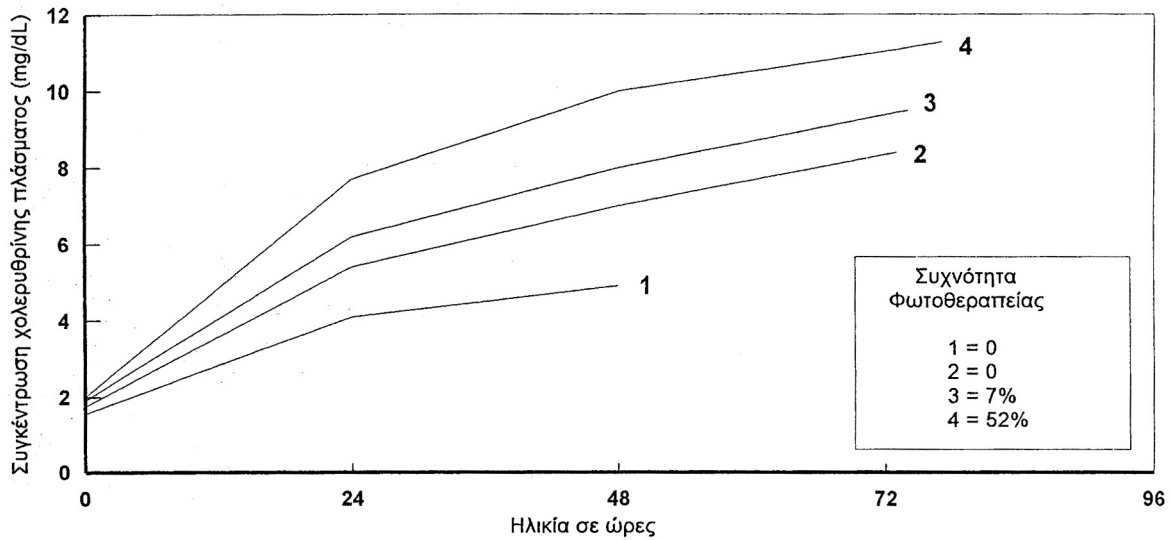
Για τη συμβολή του E στην διαφορετικότητα της χολερουθραιμίας, οι μελέτες δεν επιτρέπουν ποσοτική εκτίμηση. Η αναστολή ανάπτυξης της εντερικής χλωρίδας όμως και η συνακόλουθη αύξηση του E θεωρούνται αιτίες για την αύξηση και παρατάση της χολερουθραιμίας που συνδέεται με τον αποκλειστικό μητρικό θηλασμό. Στα πρόωρα, που συχνά γίνεται χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος και αποφεύγεται η εντερική διατροφή, επιβραδύνεται η ανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας και παρατείνεται ο E, με αποτέλεσμα παρατάση του ίκτερου καθώς και μείωση της αποτελεσματικότητας της Φ/Θ.

### «Μη Ειδική Χολερουθραιμία»

Σε έρευνα που έγινε στη Κλινική «Μητέρα» (Εικόνα 3) παρουσιάζεται η «μη ειδική χολερουθραιμία» ή αλλιώς ο «φυσιολογικός ίκτερος» σε τυχαίο δείγμα νεογνών. Τα νεογνά ηλικίας κύησης e38 εβδομάδων είχαν αρνητική Coombs, φυσιολογικό G6PD και ήταν ABO συμβατά. Η χολερουθρίνη μετριόταν καθημερινά μέχρι οι τιμές να δείξουν καθοδική πορεία. Στη συνέχεια τα νεογνά χωρίστηκαν σε τεταρτημόρια με βάση την τιμή χολερουθρίνης στις 24 ώρες. Για τα νεογνά κάθε τεταρτημόριου υπολογίστηκε ο μέσος όρος της χολερουθρίνης στο αίμα ομφαλίου στις 24 και 48 ώρες, καθώς και της μέγιστης τιμής. Ένα μικρό ποσοστό νεογνών άλλαξε τεταρτημόριο κατά την διαδρομή της χολερουθραιμίας και μόνο 3.6% των νεογνών παρουσίασαν διφασική καμπύλη. Αναπόφευκτα οι τιμές χολερουθρίνης στο 3ο και κυρίως στο 4ο τεταρτημόριο περιορίστηκαν από τη χρήση Φ/Θ σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο, που σε κάθε περίπτωση, για δεοντολογικούς λόγους, υπερισχύει των αναγκών της έρευνας. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, παρ' όλο που 85% των νεογνών του δείγματος θήλαζαν, σε όλα δινόταν συμπλήρωμα τις πρώτες 2-3 ημέρες της ζωής. Δηλαδή το νομογράφημα στην εργασία δεν περιλαμβάνει την επίδραση στη νεογνική χολερουθραιμία της ελλιπούς πρόσληψης θερμίδων και υγρών ούτε του αποκλειστικού θηλασμού. Συμπερασματικά βρέθηκε ότι σε νεογνά με «μη ειδική χολερουθραιμία» σχετική πρόβλεψη της πορείας της χολερουθραιμίας μπορεί να γίνει από τις πρώτες 24 με 48 ώρες της ζωής και η παρακολούθηση με μετρήσεις της χολερουθρίνης να αφορά εκλεκτικά τα νεογνά που η χολερουθρίνη τους αντιστοιχεί στο 4ο τεταρτημόριο του νομογραφήματος.

### Σύνδρομο Gilbert (GS)

Στο νομογράφημα της εργασίας είχαν αποκλεισθεί νεογνά με τους γνωστούς ειδικούς ίκτερογόνους παράγοντες, όπως προωρότητα, ισοανοσοποίηση και η έλλειψη G6PD. Από το 1962 όμως υπήρχαν ενδείξεις ότι ένας δεύτερος, ανεξάρτητα μεταβιβαζόμενος γενετικός παράγοντας, ήταν υπεύθυνος για την οικογενή εκδήλωση έντονου νεογνικού ίκτερου σε συνδυασμό με έλλειψη G6PD.<sup>18</sup> Το 1976 πρότεινα ότι ο δεύτερος παράγοντας ταυτιζόταν με το GS.<sup>19</sup> Η διάγνωση του συνδρόμου σε όλες τις ηλικίες έγινε δυνατή το 1995, όταν περιγράφηκε η μοριακή βάση του GS.<sup>20</sup> Η μετάλλαξη συνίσταται στο ότι στον εκκινητή (promoter) του γονιδίου



**Εικόνα 3:** Μη ειδική νεογνική χολερυθραιμία (N=168). Μέσος όρος συγκέντρωσης χολερυθρίνης πλάσματος ομφαλίου, 24, 48 ωρών και μέγιστης τιμής ανά τεταρτημόριο της αθροιστικής κατανομής συχνότητας σε ηλικία 24 ωρών.

UGT1A1 υπάρχουν 7 αντί 6 επαναλήψεις του δι-νουκλεοτιδίου θυμιδίνης-αδενίνης (TA) με συνέπεια ελάττωση της μεταγραφής και της δραστηριότητας της UGT. Όλα τα άτομα με κλινική διάγνωση GS βρέθηκαν να είναι ομοζυγώτες ως προς την μετάλλαξη. Μόνο σ' ένα μέρος των ατόμων με γονιδιακό GS εμφανίζεται η μικρή κυμαινόμενη έμμεση χολερυθραιμία που χαρακτηρίζει το κατά τα άλλα απολύτως καλοήθες GS. Το σύνδρομο αναγνωρίζεται κλινικά σε αναλογία αρρένων-θηλέων 4:1, ενώ η γονιδιακή ανωμαλία ανευρίσκεται εξ ίσου στα δύο φύλα.

Το 1996 στη κλινική «Μητέρα» διερευνήθηκε η επίδραση του γονότυπου GS στην χολερυθραιμία των πρώτων 4 ημερών της ζωής (Πίνακας 1).<sup>21,22</sup> Μελετήθηκαν 139 νεογνά, από τα οποία 44% είχαν φυσιολογικό γονότυπο N/N (6/6). 47% ήταν ετεροζυγώτες N/G (6/7) και 9% ομοζυγώτες G/G (7/7) δηλ. GS. Από το σύνολο των 278 αλληλόμορφων γονιδίων 33% είχαν την μετάλλαξη τύπου GS. Ανάλογη συχνότητα ανευρέθηκε και σε πολλούς πληθυσμούς της Ευρώπης και της Αμερικής. Πρόκειται δηλαδή για γενετικό πολυμορφισμό με ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα. Στο αίμα του ομφαλίου, στις 48 και στις 96 ώρες τα νεογνά με φυσιολογικό γονότυπο είχαν τις χαμηλότερες τιμές χολερυθρίνης. Τα νεογνά με ομόζυγο παθολογικό γονότυπο τις υψηλότερες τιμές και οι ετεροζυγώτες ενδιάμεσες. Οι διαφορές δεν ήταν εντυπωσιακές, αλλά θα πρέπει

να τονισθεί ότι επρόκειτο για νεογνά 38-40 εβδομάδων με μη ειδική χολερυθραιμία και ότι κανένα δεν ετρέφετο αποκλειστικά με μητρικό θηλασμό. Είναι η πρώτη φορά ύστερα από πολλά χρόνια που αποκαλύπτεται ένας σημαντικός παράγοντας στη παθογένεια του νεογνικού ίκτερου. Ο μέσος όρος της χολερυθρίνης μεταξύ 48 και 96 ωρών έμεινε αμετάβλητος στα νεογνά με φυσιολογικό γονότυπο ενώ στους ετεροζυγώτες και περισσότερο στους ομοζυγώτες η ανοδική πορεία της χολερυθραιμίας συνεχίστηκε. Οι ατομικές τιμές χολερυθρίνης στις 96 ώρες ζωής παρουσίαζαν μεγάλη διασπορά και αλληλοκάλυψη των τιμών που αντιστοιχούσαν στους τρεις γονότυπους. Ο βαθμός της μη ειδικής χολερυθραιμίας διαμορφώνεται από πολλούς παράγοντες και ότι η μετάλλαξη τύπου Gilbert εξηγεί ένα μικρό μέρος της διασποράς. Ο γονότυπος τύπου Gilbert έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση έντονης νεογνικής χολερυθραιμίας σε συνδυασμό με έλλειψη G6PD και με παρατεταμένο νεογνικό ίκτερο -άνω των δύο εβδομάδων- σε θηλάζοντα βρέφη. Στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας το GS καθώς και επίταση της νεογνικής χολερυθραιμίας συνδέεται με σημειακή μετάλλαξη στο εξόνιο 1 του γονιδίου UGT1A1, ενώ απουσιάζει η επιμήκυνση του εκκινητή.

Σ' ό,τι αφορά τον Ελληνικό πληθυσμό συνιστάται η αναζήτηση του γονιδίου τύπου Gilbert μόνο σε ασυνήθιστες περιπτώσεις νεογνικής χολερυθραι-

**Πίνακας 1:** Επίδραση της μετάλλαξης τύπου Συνδρόμου Gilbert στη χολερυθραιμία νεογνών.

Γονότυπος	N/N (6/6)	N/G (6/7)	G/G (7/7) +	
Αριθμός (%)	59 (41)	67 (48)	13 (9)	(ANOVA)
Αίμα ομφαλίου	1.57 (0.31) *	1.67 (0.26)	1.72 (0.21)	p=0.083
48±3 ωρών	6.87 (2.2)	7.19 (2.0)	7.98 (1.3)	p=0.085
96±12 ωρών	6.99 (3.2)	8.9 (3.1)	10.21 (1.4)	p=0.005

+ Γονότυπος Συνδρόμου Gilbert.

\* Συγκέντρωση χολερυθρίνης πλάσματος (mg/dL). Μέση τιμή (ΣΑ).

μίας. Επομένως, αφού δεν προβλέπεται η αναζήτηση της μετάλλαξης τύπου GS, στη συνήθη διερεύνηση του νεογνικού ίκτερου ισχύει το νομογράφημα που παρουσιάσαμε και αφορούσε τη «μη ειδική χολερυθραιμία» που περιλαμβάνει το 70% όλων των νεογνών. Για τα υπόλοιπα νεογνά ισχύει ότι στο γενικό πλαίσιο της χολερυθραιμίας προστίθενται ξεχωριστοί μηχανισμοί που καθορίζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των διαγνωστικών ομάδων παθολογικού ίκτερου.

Στην περίπτωση του «φυσιολογικού ίκτερου» εκτός από την ποικίλου βαθμού αύξηση της χολερυθραιμίας δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα ή συμπτώματα ή ειδικά θετικά εργαστηριακά ευρήματα. Η αμφισβήτηση στην οπτική εκτίμηση της χολερυθραιμίας, έχουν οδηγήσει στη μέτρηση της χολερυθρίνης σχεδόν σε όλα τα ικτερικά νεογνά. Το αποτέλεσμα ενσωματώνεται σε επίσημους αλγόριθμους κωδικοποιημένης αγωγής με σκοπό τη μεγιστοποίηση της ασφαλούς πρόληψης του ΠΙ με παράλληλη ελαχιστοποίηση των διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.<sup>23</sup> Η ορθότητα των σκοπών είναι αναμφισβήτητη, η πραγματοποίησή τους όμως ασυνήθιστα δύσκολη ιδίως αν το εγχείρημα φιλοδοξεί στην διατύπωση «κατευθυντηρίων οδηγιών» (guidelines) με καθολική ισχύ. Για όλους τους πληθυσμούς οι επιδημιολογικές βάσεις δεδομένων είναι ανεπαρκείς. Γνωστοί και άγνωστοι γενετικοί πολυμορφισμοί δημιουργούν πληθυσμιακές ιδιαιτερότητες που αφορούν τόσο στο γενικό πλαίσιο της νεογνικής χολερυθραιμίας, όσο και στη νοσολογία του παθολογικού νεογνικού ίκτερου. Στις παραπάνω δυσκολίες θα πρέπει να προστεθούν εξωϊατρικοί παράγοντες, όπως η συχνότητα του θηλασμού, η διάρκεια νοσηλείας μετά τη γέννηση και το σημαντικό κεφάλαιο της κάλυψης του κόστους, που καθοριστικά συμμετέχει στη διατύπωση των κατευθυντηρίων οδηγιών.

## Mechanism of non-specific neonatal bilirubinemia: Quantitative aspects of bilirubin production, enterohepatic cycle and elimination

T. Valaes MD

Prof. of Pediatrics, Tufts University, Boston, U.S.A.

Correspondence: 53 Dimitrakopoulou str., Voula, 16673  
Tel/Fax: +30 210-8991702  
E-mail: patgval@otenet.gr

**Key words:** Non specific neonatal jaundice

## Βιβλιογραφία

1. Valaes T. Bilirubin and red cell metabolism in relation to neonatal jaundice. *Postgrad Med J* 1969;45:86-106
2. Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N, Wolkoff AW, Arias IM. In Arias IM, Boyer YL, Fausto N, Jacoby WB, Schachter DA, Shafritz DA (Eds) *The liver: Biology and Pathology* 3rd Edition. Raven Press New York 1994, p. 471-504.
3. Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr* 1994;83:Suppl 394, p. 58-76.
4. Oski FA. Neonatal hematology: The erythrocyte and its disorder. In Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*. 4th edition WB Saunders Philadelphia 1993, p. 18-43.
5. Bratteby L-E, Garby L, Groth T, Schneider W, Wadman B. Studies of Erythrokinetics in infancy. XIII. The mean life span and the life span frequency function of red blood cells formed during foetal life. *Acta Paediatr Scand* 1968;57:311-20.
6. Zinkham WH, Childs B. Effect of Vitamin K and naphthalene metabolites on glutathione metabolism of ery-

- throcytes from normal newborns and patients with naphthalene hemolytic anemia. *Am J Dis Child* 1957;94:420-3.
7. Gross RT, Bracci R, Rudolph N, Schroeder E, Kochen JA. Hydrogen peroxide toxicity and detoxification in the erythrocytes of newborn infants. *Blood* 1967;29:481-93.
  8. Fallstrom SP. On the endogenous formation of carbon monoxide in full-term newborn infants. *Acta Paediatr Scand.* 1969 Suppl 189.
  9. Valaes T, Necheles T, Rai U, Tsochantzis-Yiannopoulos K. The role of hemolysis and red cell enzyme defects in neonatal jaundice. In Stern L, Friis-Hansen B, Kildeberg P. *Intensive care in the newborn*, New York, Masson 1976, p. 157-76.
  10. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994;40:1934-9.
  11. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BWY, Wong AJ, Vreman HJ et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics.* 2001;108:31-9.
  12. Bhutani VK, Johnson L, Sivleri 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.
  13. Valaes T. Problems with prediction of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2001;108:175-7.
  14. Gartner LM, Lee KS, Vaisman S et al. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr* 1977;90:513-31.
  15. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1984;196:257-60.
  16. Valaes T, Harvey-Wilkes K. Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia, *Clin Perinatol* 1990;17:245-73.
  17. Valaes T, Kipouros S, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. 1980;14:947-52.
  18. Fessas PH, Doxiadis SA, Valaes T. Neonatal jaundice in G6PD deficient infants. *Brit Med J* 1962;2:1359-62.
  19. Valaes T. Bilirubin Metabolism: Review and discussion of inborn errors. *Clin Perinatol* 1976;3:177-209.
  20. Bosma PJ, Roy-Chowdhury J, Bakker C, Gantia S, De Boer A, Oostra BA et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:1171-5.
  21. Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, Roy-Chowdhury J, Koliopoulos C, Petmezaki S et al. The presence of a Gilbert-type promoter abnormality increases the level of neonatal hyperbilirubinemia. *Hepatology* 1997 AASLD (abstract) 370A.
  22. Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, Roy-Chowdhury J, Koliopoulos C, Petmezaki S et al. Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2002;91:100-1.
  23. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. 2004;114:297-316.

**Συντομογραφίες:**

<b>A</b>	Αποβολή Χολερυθρίνης
<b>AΦΜ</b>	Αφαμαξομετάγγιση
<b>CO</b>	Μονοξείδιο του Άνθρακα
<b>COHb</b>	Καρβοξυαιμοσφαιρίνη
<b>E</b>	Εντεροηπατικός Κύκλος Χολερυθρίνης
<b>GS</b>	Σύνδρομο Gilbert
<b>Π</b>	Παραγωγή Χολερυθρίνης
<b>ΠΙ</b>	Πυρηνικός Ίκτερος
<b>PB</b>	Φαινοβαρβιτάλη
<b>ΣΧΠ</b>	Συγκέντρωση Χολερυθρίνης Πλάσματος
<b>Φ/Θ</b>	Φωτοθεραπεία
<b>UGT</b>	Ουριδινογλυκουρονική Τρανσφεράση