

DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL HIPERBILIRUBINEMIEI LA NOU-NĂSCUT

Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the neonate

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Daniela Patrichi

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

REZUMAT

Icterul neonatal cauzat de o hiperbilirubinemie severă, cu potențialul său de producere de leziuni cerebrale, rămâne în continuare o problemă pentru medicul pediatru.

Icterul nuclear – disfuncție neurologică indusă de bilirubină (BIND) – este prezentat pe larg; sunt trecute în revistă: manifestările clinice ale hiperbilirubinemiei cu debut precoce și hiperbilirubinemia cu debut tardiv; encefalopatia hiperbilirubică acută; manifestările clinice ale hiperbilirubinemiei neonatale (abordare clinică); ghid pentru managementul hiperbilirubinemiei; managementul encefalopatiei acute hiperbilirubice; evoluția pe termen lung; sindromul disfuncției neurologice indus de bilirubină (BIND); icterul nuclear.

Cuvinte cheie: Hiperbilirubinemia; nou-născut; disfuncția neurologică indusă de bilirubină (BIND); icterul nuclear

ABSTRACT

Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the neonate

Bilirubin-induced neurologic dysfunction can occur in term and near-term healthy babies. The term babies who are unwell, the preterm neonates, and the infants who have multiple comorbidities constitute a group vulnerable to bilirubin neurotoxicity. The current resources for clinical interventions that can drastically and efficiently reduce the increased bilirubin-load-intensive phototherapy and exchange transfusions – are available for use in those infants who have excessive hyperbilirubinemia (as judged by their postnatal age, wellness and gestation); however these interventions have a very narrow margin of safety for babies who have rapid or unrecognized increases in their bilirubin load. Because most babies are discharged before the hyperbilirubinemia reaches its peak during the first week of life, preventive and system-based strategies offer a safer, kinder and gentler means to prevent BIND, including kernicterus.

Keywords: Hyperbilirubinemia; the term neonate; neurologic dysfunction; BIND (*bilirubin-induced neurologic dysfunction*); Kernicterus

Icterul neonatal cauzat de o severă hiperbilirubinemie, cu potențial de producere de leziuni cerebrale, rămâne, în continuare, o problemă pentru pediatrul practicant. Mulți practicieni au avut norocul să nu fie martori la efectele adverse, consecința a unei hiperbilirubinemii excesive și nu au avut ocazia da a trata, în practica lor, un nou-născut cu icter nuclear. Corelațiile pe termen lung ale hiperbilirubinemiei cu consecințe neurologice fruste este necunoscută și limitată la un număr mic de studii prospective (Buthani V.K. și colab., 2004). O înțelegere predominantă este că icterul neonatal este, cel mai frecvent, benign, iar apariția icterului neonatal este neobișnuit de rară. O aparentă absență a evidenței că bilirubina ar putea determina leziuni cerebrale la nou-născuții sănătoși, în multiple situații, a condus la o absență a datelor reale în ceea ce privește neurotoxicitatea bilirubinei. Această atitudine este una dintre cauzele importante a recentelor re-

emergențe, ale icterului nuclear (Brown AK și colab, 1996; Johnson L și colab, 2002).

Acești nou-născuți sănătoși care dezvoltă icter nuclear și o creștere a cunoștințelor în domeniu, privind icterul nuclear, constituie un „tip de iceberg” al BIND (*disfuncție neurologică indusă de bilirubină*), care a modificat percepția noastră; în prezent realizăm că experiența în ceea ce privește cazurile de benignitate ale icterului neonatal este chiar „periculoasă” pentru o serie de specialiști pediatri în USA (Buthani V.K. și colab., 2004).

Raportările recente și evaluarea corectă a datelor au demonstrat că evaluarea vizuală a icterului ca un indicator al hiperbilirubinemiei, poate fi la originea unui posibil icter nuclear (Buthani VK și colab, 2004). Strategiile *screening* bazate pe studii bilirubinei serice totale, a bilirubinei transcutanate și a scorului clinic al factorilor de risc au fost sugerate ca necesare pentru identificarea grupelor de

risc ale nou-născuților care trebuie monitorizați adecvat (Bhutani V.K. și colab., 1999; Bhutani V.K. și colab., 2000; AAP 2001; Stevenson D.K. și colab., 2001; Martinez J.C. și colab., 1999). În plus, se indică ajustarea recomandărilor pentru intervențiile cu fototerapie sau exanguinotrasfuzie, în scopul scăderii bilirubinemiei serice totale (la nou-născutul sub 38 de săptămâni, vârstă gestațională; la cei cu vârste postnatale mici (mai puțin de 72 de ore) și la cei care prezintă hipoalbuminemie sau prezintă comorbidități (Johnson L., 1991); Brown A.K. și colab., 1999).

Modificările practice structurale, care vor facilita o abordare bazată pe un sistem *screening*, includ: managementul scăderii bilirubinemiei serice totale; urmărirea evoluției sub tratament a bilirubinemiei și suportul alimentar (lactat și nutrițional). Introducerea acestor obiective constituie un progres în managementul hiperbilirubinemiei neonatale și previne icterul nuclear (Bhutani V.K. și colab., 2003).

1. HIPERBILIRUBINEMIA NEONATALĂ

Peste 60% dintre 3,5 milioane de nou-născuți sănătoși, internați în „*nurseriile*“ pentru nou-născuți sănătoși în USA, prezintă icter și sunt diagnosticați cu hiperbilirubinemie în cursul primei săptămâni după naștere. Aproximativ 25% dintre acești nou-născuți sănătoși au niveluri ale BST (bilirubinei serice totale) peste percentila 75 sau au vârstă postnatală de ore, fiind calificați ca având „risc crescut“ pentru dezvoltarea BST peste percentila 95 (hiperbilirubinemie severă).

În acest moment, cei mai mulți nou-născuți de vârstă aproape de 96 de ore de viață, au fost deja transferați din secția de neonatologie din spital și sunt în îngrijirea părinților la domiciliu. În vasta majoritate a cazurilor, evoluția este benignă; totuși icterul neonatal sever (peste percentila 95) poate progresa în unele cazuri la niveluri periculoase (peste percentila 99,99). Aceste excesive concen-

trații ale bilirubinemiei, însoțite de icter intens, făcând însă abstracție de faptul că survin la nou-născuți sănătoși sunt „la risc“ pentru leziuni cerebrale induse de hiperbilirubinemie (*icter nuclear*) în primele 2 săptămâni de viață. Determinări largi, prospective, studiate prin US (ultrasonografie) la populații multinaționale, au evidențiat că hiperbilirubinemia severă apare la 8,1%-9% dintre nou-născuții aproape de termen, sănătoși, cu valori specifice orare ale bilirubinemiei peste percentila 95 (*zonă de risc crescut*), în cursul primelor 7 zile postnatale.

Cunoașterea incidenței hiperbilirubinemiei progresiv severe spre hiperbilirubinemie excesivă au fost realizate în cadrul unor studii prezentate în tabelul 1.

2. NOMOGRAMA HOUR SPECIFIC BILIRUBIN

Nomograma bilirubinei specifice pentru o oră procură o mai adecvată înțelegere a magnitudinii hiperbilirubinemiei în contextual vârstei postnatale în ore și a nivelurilor percentilelor ca definite pentru sugarii sănătoși. Această nomogramă nu este specific indicată pentru utilizarea sa la nou-născutul prematur sau la nou-născuții cu comorbidități, care necesită îngrijiri neonatale intense. Acei nou-născuți care nu sunt considerați sănătoși sunt la risc crescut pentru dezvoltarea toxicității bilirubinei și dezvoltării icterului nuclear la niveluri coborâte de bilirubină. La nou-născuții la termen, nomograma poate fi utilă pentru identificarea aceluia care au hiperbilirubinemie precoce (cei din zona de risc sau cu o rapidă rată de risc) și care necesită evaluarea în continuare, pentru determinarea cauzei hiperbilirubinemiei prezentate.

Odată cunoscut că un nou-născut prezintă o incompatibilitate ABO sau deficiență de G6PD (glucoză 6-fosfat-dehidrogenază), nomograma poate să nu mai fie utilizată pentru predicția cu acuratețe a riscului pentru o hiperbilirubinemie ulterioară. Cu toate acestea, nomograma servește ca

Tabelul 1

Incidența hiperbilirubinemiei severe la nou-născuții la termen și aproape de termen*

Hiperbilirubinemia severă	Incidență
Nivelul BST > percentila 95 → > 17 mg/dl	8,1-10% 1 din 9
Nivelul BST > percentila 98 → > 20 mg/dl	1-2% 1 din 50
Nivelul BST > percentila 99,9 → > 25 mg/dl	0,16% 1 din 700
Nivelul BST > percentila 99,99 → > 30 mg/dl	0-0,032% 1 din 10.000

*După referințele:

ñ Bhutani V.K. și colab., 1999

ñ Stevenson D.K. și colab., 2001

ñ Martinez J.C. și colab., 1999

– Newman T.B. și colab., 1993

ñ Newman T.B. și colab., 2000

un ghid clasic util pentru atitudinea terapeutică, deoarece, prin consens general și prin ghidurile Academiei Americane de Pediatrie (AMA, 1999), modelele de severitate în mg/dl la percentila 95 și la percentila 99 în populația amestecată, studiată, ar putea defini pragul de considerație și recomandare a necesității de intervenție terapeutică.

3. MANIFESTĂRI CLINICE ALE HIPERBILIRUBINEMIEI NEONATALE

O serie de observații ale manifestărilor clinice ale icterului și hiperbilirubinemiei indică două metode de tratament în perspectivă, indiferent de etiologia specifică a hiperbilirubinemiei. Hiperbilirubinemia severă cu debut precoce este, în general, asociată cu creșterea producției de bilirubină, în timp ce hiperbilirubinemia cu debut tardiv este asociată, probabil, cu eliminarea întârziată a bilirubinei care poate sau nu să se complice cu creșterea producției de bilirubină.

Ambele sunt descrise în contextul observațiilor lui Bhutani V.K. și colab. (2003).

Hiperbilirubinemia cu debut precoce

După Buthani V.K. și colab. (2004), valorile bilirubinei serice totale (BST – *total serum bilirubin*) peste percentila 75, anterioară vârstei de 72 de ore, reprezintă o particulară stare clinică de risc crescut, caracterizată prin evenimente adverse potențiale. Nou-născuții se manifestă printr-o creștere acută și rapidă a valorilor BST, atingând uneori niveluri superioare percentilei 95, în cursul primelor 12 ore după naștere. Identificarea acestor nou-născuți este constant recunoscută de asistenta din secția de nou-născuți datorită prezenței icterului la nou-născuții respectivi. Intervalul între recunoașterea prezenței icterului și inițierea fototerapiei intensive este dependent de o serie de teste de evaluare a BST și de decizia medicului neonatolog. Efectuarea TcB (*transcutaneous bilirubin*) permite reducerea acestui interval; acest interval este apreciabil scurtat de la un interval mediu, de aproximativ 3 ore, la o evaluare mai rapidă, determinată de măsurarea raportului TcB/BST legat de recunoașterea vizuală a icterului.

Mulți dintre acești nou-născuți prezintă o hemoliză evidentă din cauza unei incompatibilități ABO. Aproximativ 55% dintre nou-născuții cu hiperbilirubinemie severă, care aveau incompatibilitate ABO, necesită fototerapie intensivă (Bhutani și colab. 2004). Din totalul de 16 exanguinotrasfuzii efectuate, 11 (68,8%) erau efectuate la nou-născuții cu hiperbilirubinemie cu debut precoce, ca urmare

a incompatibilității ABO [(1:553 nou-născuți aveau incompatibilitate ABO (Bhutani V.K. și colab., 2004)].

Hiperbilirubinemia cu debut tardiv

Valorile TSB peste percentila 95, care depășesc vârsta de 72 de ore, pot fi considerate ca teste *screening* universale de cuantificare a bilirubinemiei (Buthani V.K. și Johnson L.H., 2003). Nou-născuții care au valori TSB sub percentila 40 sunt în continuare urmăriți și icterul trebuie monitorizat. Repetate determinări ale valorilor TSB nu apar ca necesare la toți nou-născuții. Aplicarea acestor măsuri este asociată cu un semnificativ declin la reinternarea în spital pentru fototerapie intensivă. În general se consideră că determinarea *înainte de externare* a valorilor TSB în dinamică, peste percentila 75 este necesară și reprezintă 30% din populația de nou-născuți sănătoși. Cei care au valori ale TSB peste percentila 95 vor fi urmăriți prin determinări repetate ale TSB, bazate pe necesitatea unor intervenții medicale.

Hiperbilirubinemia cu debut tardiv, în special la nou-născuți alimentați la sân, este posibil să fie complicată de deficiența de G6PD și este văzută la nou-născuții care prezintă factori de risc familial sau etnici (gemeni care au icter, descendenți din Asia de Est sau din aria mediteraneană, sindrom Gilbert – colemie familială – și polimorfism genetic (încă nerecunoscut al genei glucuronil-transferazei), ca și la nou-născuții care prezintă o creștere enterohepatică a bilirubinei, secundar alimentației la sân, fără sfaturi adecvate asupra lactației.

Etiologia hiperbilirubinemiei severe rămâne insesizabilă, discutabilă, înșelătoare, la un număr semnificativ de cazuri și trebuie să fie considerată ca idiopatică până la efectuarea unor viitoare investigații.

Studii recente au raportat că incidența deficienței de G6PD la populația de nou-născuți sănătoși, eliberați din spital în Pennsylvania era de aproximativ 1,7% și poate fi o reflectare a populației variate din punct de vedere etnic (Kaplan M. și colab., 2000).

Din nefericire, în USA, rezultatele *screening*-ului testării G6PD nu sunt disponibile la externarea nou-născuților (Buthani V.K., 2004). Aceasta și alți factori de risc pot fi depistați prin detaliile obținute din istoricul familial.

Encefalopatia bilirubinemică acută

Semnele clasice de encefalopatie bilirubinemică acută (ABE = *acute bilirubin encephalopathy*) la sugari născuți la termen includ: hipertonia, în special a mușchilor extensori, cu retrocolis și opistotonus,

în asocierie cu variate grade de toropeală, inapetență, hipotonie și tonus alternant (van Praagh R., 1961; Volpe J.J. și colab., 2001). Aceste semne pot fi descrise la sugarul născut la termen cu status mental normal, tonus muscular crescut și agitație. O documentare cu acuratețe a progresiei encefalopatiei acute bilirubinemică (ABE) a facilitat efectuarea unei scheme a gradului de severitate a acestor entități descrise de Volpe (2001). Această schemă a fost utilizată ca un instrument clinic într-un studiu retrospectiv și poate fi utilă clinicianului pentru înțelegerea progresiei BIND (*bilirubin induced neurologic dysfunction*) (Johnson L. și colab. 2002).

Creșterea scorului este un indicator al agravării BIND și poate avea valoare prognostică.

Din punct de vedere clinic, icterul nuclear recunoaște după van Praagh, 4 stadii succesive:

1. primele semne, ușor confundate cu cele ale altor boli, apar, de obicei, din ziua a 2-a până în ziua a 6-a și constau în: hipotonie, hiporeactivitate, reflex slab de supt. Moartea poate surveni încă din acest prim stadiu, care corespunde disfuncției neurologice induse de hiperbilirubinemie – (BIND = *bilirubin induced neurologic dysfunction* – Buthani V.K., Johnson L.H., Keren R., 2004)
2. spasticitate, opistotonus și, facultativ, febră;
3. după prima săptămână de viață, spasticitatea cedează progresiv, uneori complet, realizând falsa impresie că icterul nuclear nu s-a produs;
4. ultima fază debutează dincolo de vârsta de nou-născut și constă în sechele neurologice, traduse prin spasticitate, atetoză, surditate, întârziere în dezvoltarea intelectuală.

Semnele precoce de ABE (*acute bilirubin encephalopathy*) sunt fruste și nespecifice și pot fi omise. Este necesar să fie solicitate prin întrebări directe făcute părinților și prin o observație clinică minuțioasă.

În cursul fazei precoce de BIND, o intervenție promptă și eficientă poate preveni sechelele cronice ale icterului nuclear. Anomaliile BIND cu progresia la scoruri între 4 și 6 sunt frecvent reversibile. Aceste semne includ *hipertonie precoce* și *retrocolis*, care cresc ca severitate și sunt asociate, de obicei, cu un *țipăt ascuțit*, o iritabilitate inexplicabilă care alternează cu o creștere a letargiei. Semnele avansate constau în refuzul alimentației, încetarea mișcărilor de „bicicletă“, iritabilitate neconsolabilă și țipete, convulsii (posibile), febră și comă. Acestea sunt manifestările tardive și predictorii (prezicători) de rău augur ale unei probabile sechele severe de icter nuclear, chiar în condițiile unui tratament intensiv. Extinderea leziunilor cerebrale este

diminuată probabil printr-o „reducere“ rapidă a concentrației crescute a bilirubinemiei (printr-o combinație între fototerapia intensivă și exsanguinotransfuzia). Leziunile SNC din icterul nuclear (fig. 1) sunt consecințe ale unor interacțiuni complexe de factori patogenici (tabelul 2).

Rata de progresie a semnelor clinice depinde de:

- rata crescută a bilirubinei;
- durata hiperbilirubinemiei;
- suficiența „legare“ a bilirubinei la rezervele de albumină;
- nivelul bilirubinei „nelegată“ de albumină;
- susceptibilitatea „gazdei“;
- prezența comorbidităților (tabelul 2).



Figura 1

Icter nuclear consecutiv hiperbilirubinemiei neconjugate neonatale prin hemoliză în deficitul de G6PD. MRJ cerebrală. T2-ponderat: semnal hiperintens în globus pallidus bilateral (săgețile).

Decesul prin icter nuclear acut este datorat insuficienței respiratorii și comei progresive sau convulsiilor intractabile.

4. „MANAGEMENTUL“ CLINIC AL HIPERBILIRUBINEMIEI NEONATALE

Scopul primar pentru tratamentul efektiv și eficient al hiperbilirubinemiei neonatale este prevenirea *encefalopatiei bilirubinice acute*. Din strategiile clinice preventive pot fi utile implementarea fie a ghidului Academiei Americane de Pediatrie, fie a schemei pusă în valoare de o abordare bazată pe un sistem de *screening*. Nu există studii comparative ale celor două abordări; ambele sunt probabil eficiente (Bhutani V.K. și colab. 2004).

Tabelul 2

Factori care cresc riscul de icter nuclear (după Brown, modificat)

Factori	Mecanisme de acțiune		
	Reducerea capacității de legare cu albumină	Legarea competitivă de albumină	Succeptibilitate crescută la bilirubină
Prematuritate	+	–	+
Hemoliză	–	+	?
Asfixie	+	–	+
Acidoză	+	–	?
Acizi grași nesaturați	–	+	?
Hiperosmolaritate	–	+	?
Hipotermie	–	+	–
Hipoalbuminemie	+	–	+
Hipoglicemie	–	+	?
Infecții	+	–	?
Medicamente: – cafeină (benzonat) – salicilat de Na – diazepam (i.v.) – oxacilină – gentamicină – digoxin – hidrocortizon – sulfamide	–	+	–
Sexul masculin	–	–	?

Abordarea clinică – propusă de Academia Americană de Pediatrie (AAP)

Newman și colab. (2000) au studiat riscul tradițional al hiperbilirubinemiei neonatale cauzată de 8 factori individuali:

- debutul precoce al icterului;
- prezența, în familie, a unui nou-născut (anterior celui recent) care are un istoric de icter;
- alimentația la sân exclusivă;
- echimoze la traumatisme minore;
- un „background est-asiatic“;
- cefalhematomul;
- vârsta mamei;
- o gestație precoce.

Acești factori sunt socotiți ca aproximativ egali în ceea ce privește rolul lor în predicția dezvoltării bilirubinemiei serice de 25 mg/dl, concentrație la care fototerapia intensivă și o eventuală exanguinotransfuzie, într-o secție de terapie intensivă, sunt necesare. Într-o recentă analiză preliminară, Keren (citată de: Buthani și colab. 1999) a identificat trei factori majori de risc: *vârsta gestațională crescută, nașterea prin vacuum sau aplicarea de forceps, alimentația exclusivă la sân. Rolul factorilor de risc trebuie totuși validat.*

Abordarea printr-un sistem bazat pe screening

Elementele fundamentale ale sistemului bazat pe screening includ monitorizarea nou-născutului cu icter, prin urmărirea concentrației serice a bilirubinemiei, care are ca obiectiv evaluarea semnelor ce indică prezența encefalopatiei acute bilirubinice și scăderea nivelului crescut al TSB (> per-

centile 95) prin fototerapie și, la nevoie, exsanguinotransfuzie. Această abordare corectează, de asemenea, cauzele care au fost asociate cu morbiditatea și mortalitatea asociate cu re-emergența icterului nuclear (Johnson L., Buthani V.K., 2002; Ip. S. și colab. 2003; 2004).

5. GHID PENTRU MANAGEMENTUL HIPERBILIRUBINEMIEI

Managementul predischarge (terapia înainte de externarea din spital)

Un sistem în scopul terapiei icterului la nou-născutul la termen sau aproape de termen se adresează educației părinților, recunoașterii clinice a icterului și evaluării hiperbilirubinemiei prin strategii multidisciplinare (tabelul 3).

Recunoașterea semnificației clinice a icterului în cursul primelor 24 de ore după naștere:

- Recunoașterea în limitele vizuale a icterului;
- Recunoașterea și documentarea ciclică a icterului și documentarea severității hiperbilirubinemiei prin determinarea TSB (*bilirubinei serice totale*) anterior externării din spital;
- Asigurarea după ieșirea din spital a „urmăririi“ bazată pe severitatea eventuală a hiperbilirubinemiei din perioada spitalizării copilului.
- Răspunderea părinților în ceea ce privește icterul neonatal, alimentația inadecvată (insuficientă),

Tabelul 3

Managementul terapiei icterului (dispariția sa) la nou-născutul la termen și la nou-născutul aproape de termen

Evaluarea clinică după naștere		Recomandări
Evaluarea vizuală a icterului	Monitorizarea la interval de 8 ore Progresia cefalo-caudală a icterului	– TcB/TSB < 36 ore ca vârstă dacă icterul este evident. – TcB/TSB la ieșire din spital pentru evaluarea icterului
Factori de risc clinici și biologici	Prematuritatea (< 38 săptămâni), alimentație exclusiv la sân, echimoze, rasa și etnia, modul de distribuție, diabetul matern etc.	– Urmărirea strânsă – Evaluarea nivelului TSB, a iritabilității copilului – Discuția cu familia privind toxicitatea bilirubinei
Testarea bilirubinei	TSB/TcB test screening de rutină, metabolic	Realizarea unei monograme orare specifice a bilirubinemiei pentru evaluarea riscului
Evaluarea hemolizei	În special la sugarii cu nivelul TSB > percentila 75	Istoric familial Bloodz type maternal and neonatal Determinarea CO exhalat dacă este disponibil
Evaluarea TSB la < 72 de ore de viață (vârstă ≤ 2 zile)	TSB > percentila 95 TSB > percentila 75 TSB > percentila 40 TSB > percentila 40	Evaluarea hemolizei Evaluarea hemolizei și monitorizarea TSB timp de 8-24 ore Monitorizarea TSB timp de 48 de ore Monitorizarea clinică timp de 48 de ore și, opțional, a TSB

dificultățile de alăptare și modificările în comportamentul și activitatea nou-născutului.

- Luarea de măsuri în continuare în ceea ce privește alimentația la sân a nou-născutului pentru asigurarea adecvată a aportului alimentar.
- Recunoașterea impactului rasei, etnicității și istoricului familial asupra severității icterului nou-născutului.
- Diagnosticarea cauzei hiperbilirubinemiei severe;
- Instituirea de intervenții strategice pentru prevenirea hiperbilirubinemiei severe, în condițiile creșterii mai rapide a TSB (bilirubinei serice totale) decât a celei așteptate/expectate.
- Considerarea nivelului albuminei serice la nou-născutul care prezintă nivelul TSB superioară percentilei 95, pentru aprecierea susceptibilității la neurotoxicitate.
- Tratarea agresivă a creșterii hiperbilirubinemiei severe prin fototerapie și exsanguintransfuzie intensivă.
- Educarea părinților și a furnizorilor îngrijirilor de sănătate privitor la riscurile potențiale ale icterului în cursul perioadei neonatale.

Utilizarea unei nomograme a bilirubinei specifice orare (hour specific bilirubin nomogram) pentru ghidarea evoluției/urmăririi nou-născutului icteric

Principalul scop al nomogramei bilirubinei (tabelul 4) este de a furniza o metodă simplă și precisă

pentru cuantificarea riscului la care un nou-născut va dezvolta hiperbilirubinemie care necesită un tratament adecvat după externarea din secția de nou-născuți (tabelul 4).

Nu există, în mod curent, recomandări pentru managementul nou-născuților care au o probabilitate specifică de a dezvolta hiperbilirubinemie după externarea din secția de nou-născuți. Opiniile variază pe baza experienței „furnizorilor” de îngrijire neonatală, a experienței practice și a preferințelor părinților. Bhutani V.K. și colab. (2004) recomandă la nou-născuții din *zona joasă de risc*, în special la cei externați din secția de nou-născuți anterior de 72 de ore de viață și celor alimentați la sân, să fie urmăriti de un *care provider* (furnizor de îngrijiri neonatale) la cabinet sau acasă, în zilele a 4-a și a 5-a de viață pentru evaluarea statusului lor nutrițional (hidratare, scăderea în greutate, alimentația la sân) și a observației clare a evoluției icterului. În raport cu probabilitatea de dezvoltare a hiperbilirubinemiei, nou-născuții care prezintă niveluri ale TSB înainte de externare din secția de nou-născuți în *zona de risc intermediară joasă* (scăzută), pot fi urmăriti, în mod similar ca nou-născuții cu *risc scăzut*.

Medicul care are acces la efectuarea bilirubinei transcutanate poate lua în considerare evaluarea acestui test la acești nou-născuți, în cursul urmăririi lor clinice.

Tabelul 4

Nivelul TSB/mg/dl la externarea nou-născutului și urmărirea în dinamică bazată pe nivelul TSB în cursul internării în secția de nou-născuți*

Nivelul TSB înainte de externare la vârsta de (specificată în ore):	Externare din secția de nou-născuți numai dacă nivelul TSB este < percentila 95	Urmărirea în dinamică în cursul a:		Reverificarea TSB optimale (în afară de cazul când este indicată de factori clinici de risc < percentila 40)
		24 ore	48 ore	
41-44 ore	< 12,3	> 10	< 10	< 7,9
45-48 ore		> 10,4	< 10,4	< 8,2
49-56 ore	< 12,7	> 11,0	< 11,0	< 8,7
57-64 ore	< 13,2	> 12,2	< 12,2	< 9,4
65-72 ore	< 14,7	> 13,0	< 13,0	< 10,3
> 72 ore	< 15,5	> 14,0	< 14,0	< 11,0

*Bazat pe nomograma bilirubinei *specifică orară* (hour specific)

La nou-născuții care au TSB crescută înainte de externare, medicul are la îndemână un cuplu de opțiuni.

Cea mai simplă opțiune este repetarea TSB la 24 de ore interval. Alternativ, dacă nou-născutul nu prezintă o scădere a TSB în următoarele câteva ore, se va repeta acest test care poate fi efectuat în decursul a 4-8 ore; rata de creștere a bilirubinemiei poate fi folosită, de asemenea, pentru recomandarea în evoluția ulterioară. Nou-născuții care au o rată de risc mai mare de 0,20 mg/dl/oră, în special dacă aceasta „traversează” linia percentilei 95, trebuie să fie tratați ca având risc crescut. Sugarii care au rată de risc sub 0,20 mg/dl/oră, în special dacă TSB specific de oră are un *trending* descendent, sub percentila 75, pot fi tratați ca sugarii cu risc intermediar scăzut. Sugarilor care au un nivel al TSB, înainte de externare, în *zona de risc crescut* trebuie să li se dea o pauză, necesară pentru explorarea cauzei hiperbilirubinemiei relative (exemplu: probleme de alimentație, incompatibilitate ABO, deficiență de G6PD, cefalhematom sau o contuzie).

În plus față de opțiunile citate pentru sugarii cu risc intermediar crescut, terapeutul va utiliza o serie

de strategii pentru combaterea hiperbilirubinemiei (tabelul 5).

Managementul în continuare postexternării

O continuare a îngrijirilor nou-născutului (fără secțiunii chirurgicale) provoacă o serie de servicii (a se vedea tabelele 3 și 4).

Urmărirea (follow-up) pacientului de către medicul de familie

Toți nou-născuții externati din spital cu hiperbilirubinemie severă vor fi urmăriți, după caz, de un medic sau de o soră medicală. Urmărirea pacientului la domiciliu include observarea cu grijă a evoluției icterului și confirmarea acestuia prin determinările TcB, TSB. Staff-ul de „urmărire” și personalul de îngrijire vor fi alertați de acei nou-născuți cu *high-risk*, cu creștere a bilirubinei și monitorizați cu atenție.

Evaluarea telefonică a nou-născutului icteric la domiciliu

O serie de întrebări trebuie solicitate părinților copilului, externat la domiciliu, cu hiperbilirubi-

Tabelul 5
Strategii sugerate de hiperbilirubinemia severă

Hiperbilirubinemie severă la > 72 ore de viață		Urmărirea ratei de creștere BST și raportul B/A	Intervenții
Nivelul TSB > percentila 75	Nivelul TSB < 14 mg/dl	și < 0,20 mg/dl/h	Suport nutrițional
Nivelul TSB > percentila 95	Nivelul TSB ≥ 17 mg/dl	și > 0,20 mg/dl/h	Fototerapie
Nivelul TSB > percentila 98	Nivelul TSB ≥ 20 mg/dl	și raportul B:A < 7,0	Fototerapie intensivă
Nivelul TSB > percentila 99,9	Nivelul TSB ≥ 25 mg/dl	și/sau raportul B:A ≥ 7 mg/g	Fototerapie intensivă și preparative pentru exsanguinotransfuzie
Nivelul TSB > percentila 99,99	Nivelul TSB ≥ 30 mg/dl	și/sau raportul B:A ≥ 7,0 mg/g	Fototerapie intensivă și efectuarea exsanguinotransfuziei

nemic: Apetitul este diminuat? Este nou-născutul prezent? Prezintă o somnolență excesivă? Modul de alimentare este deteriorat? Cum sunt scaunele (culoare, frecvență, cantitate)? Care este culoarea, frecvența și cantitatea de urină eliminată? Are copilul capul înclinat pe spate? Are semn de arcuire a corpului? Are tipul de țipăt modificat (strident)?

Intervenții rapide în *emergency room*

Nou-născuții cu icter sever și simptomatici sunt frecvent internați în secțiile de terapie intensivă. Personalul medical și de îngrijire trebuie să fie familiarizat cu o abordare intensivă *crash-cart* pentru managementul encefalopatiei bilirubinemică acute. Fototerapia trebuie să fie instituită ușor și rapid și periodic inspectată și menținută în condițiile unei excelente funcționări (tabelul 6).

Dacă fototerapia nu este disponibilă, nou-născutul va fi transferat într-o unitate de terapie intensivă dintre o clinică de neonatologie; transportul nu trebuie să depășească o jumătate de oră; dacă transportul nu este disponibil în timp rapid, se vor lua în considerare aranjamentele de transport la fototerapie în condiții rapide. Transportul trebuie planificat pe calea unei comunicări urgente cu șeful secției de neonatologie, astfel ca inițierea acestei terapii să se facă și să se continue în cursul intervalului de transport.

Abordarea intensivă și preventivă

Strategiile de reducere rapidă a hiperbilirubinemiei trebuie să îndeplinească realizarea unor teste ca:

- Evaluarea semnelor clinice de encefalopatie bilirubică acută (a se vedea tabelul 1) sau a unei anomalii ABR (*automated auditorz brainstorm response*);
- În prezența unor semne specifice de ABE (encefalopatie bilirubică acută) se indică o exsanguinotrasfuzie în condițiile unei TSB crescute;
- Obținerea imediată a determinării bilirubinei transcutanate (dacă este posibil), a bilirubinei totale, serum albuminei, electroliților, calciului

- și *cross-match* pentru 170 ml/kg de sânge (pentru dublu volum de exsanguinotrasfuzie);
- Admiterea directă în secția de îngrijiri intensive și *stratul/inițierea* fototerapiei;
- Pregătirea pentru exsanguinotrasfuzie prin evaluarea accesului vascular prin „canularea“ unui vas fie central (dacă vasele ombilicale sunt accesibile), fie periferic (arterial sau venos);
- Evaluarea hidratării și luarea în discuție a unei alimentații enterale pentru reducerea circulației entero-hepatice și creșterea *clearance*-ului bilirubinei intestinale;
- Alte măsuri preventive și terapeutice în scopul reducerii „concentrației“ bilirubinei serice (fig. 2) pot fi inițiate pe baza necesităților clinice.

Suportul lactat și managementul nutrițional

Programul de nutriție lactată din *Pensylvania Hospital* este organizat și supervizat prin consilieri care au dezvoltat în paralel un program instituțional în scopul promovării, suportului și procurării de servicii *follow-up* în vederea optimizării cu succes a nutriției lactate. Ca o componentă a acestui program, restructurat în 1996, toți sugarii alimentați la sân sunt evaluați, curând după naștere și în cursul spitalizării, cu scorul LATCH (*lactation attachment*) ca instrument obiectiv pentru consiliere la patul pacientului (în special în cazul mamelor care au născut prin operație cezariană sau al celor asistate vaginal la expulzie sau al celor cu dificultăți de alăptare) și promovare de material pentru pomparea laptelui matern (*maternal breast pumping*).

Mamele nou-născuților care au pierdere în greutate de peste 8% primesc, individualizate, instrucțiuni de suplimentare a alimentației nou-născutului cu lapte matern muls (sau, dacă este necesar, cu un înlocuitor de lapte matern) și sunt sfătuite cu privire la modelul de urinat și de defecare. Aproape 68-70% dintre nou-născuți încearcă să se alimenteze la sân, personalul medical din spital sfătuind mamele cum să facă alăptarea.

Tabelul 6

Modalități de fototerapie

	Home based (blanket)	Hospital based (intensivă)*
Sursa de lumină	Fibre optice	Tuburi de lumină
Spectrul reflectat	Larg	Strâmt și specific
Iradieră (la suprafața tegumentelor)	< 20 microWatts/cm/nm	25-35 microwatts/cm/nm
Aria suprafețelor (expus)	Torsul este înfășurat (învelit); bandajarea ochilor nu este necesară	Întreaga suprafață a corpului (cu excluderea ariilor oculare)

* Poate fi complementar cu white halogen lights, pentru a acoperi o largă suprafață (evitarea acoperirii/umbririi cu lumini multiple).

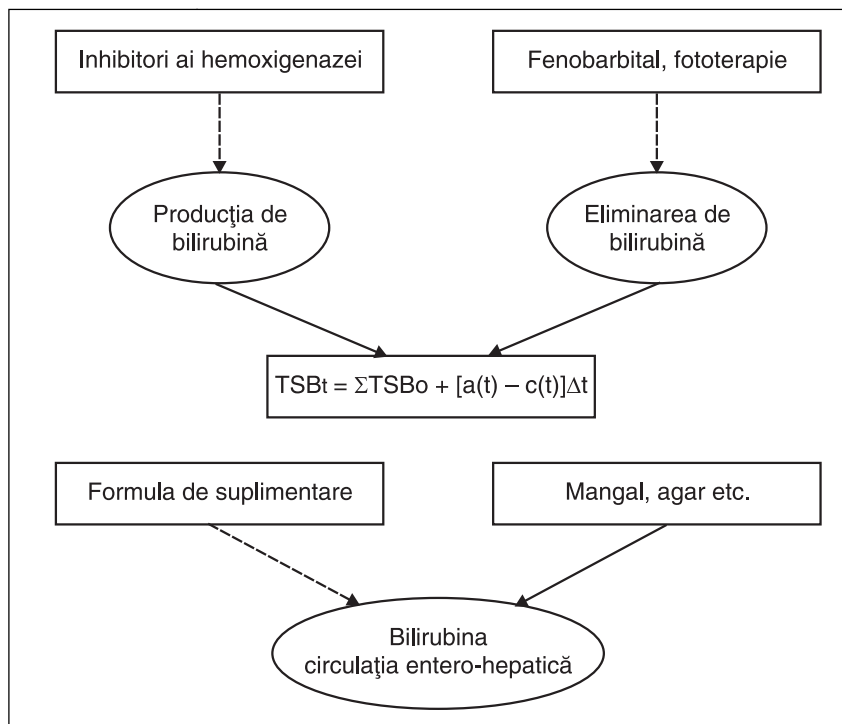


Figura 2

6. MANAGEMENTUL ENCEFALOPATIEI HIPERBILIRUBINEMICE ACUTE

Scopul primar pentru managementul efectiv și eficient al hiperbilirubinemiei noenatale este prevenirea encefalopatiei hiperbilirubinemice acute (ABE-acute bilirubin encephalopathy). Odată ce sunt recunoscute semnele specifice ale ABE, scopul terapiei este o promptă, rapidă și sigură reducere a concentrației bilirubinei serice. Strategiile de îndeplinire a acestui scop sunt detaliate în *APP Practice Parameters* (Pediatrics, 1994, 94, 558-565). Abordarea *crash-cart* din ABE se bazează pe o serie de considerații.

1. Numai exsanguinotrasfuzia constituie mijlocul cel mai rapid și eficient prin care se elimină bilirubina și hemoglobina enmetabolizată din sânge, minimalizându-se astfel leziunile cerebrale;
2. Riscul efectuării unei exsanguinotransfuzii (în experimente) trebuie cântărit între potențialul risc de ABE însăși (a se vedea tabelul 7 privind incidența evenimentelor adverse/severe datorită unei exsanguinotrasfuzii);
3. Sugarii care prezintă ABE trebuie tratați cu fototerapie (iradiere confirmată de > 30 microWatts/cm/nm) pe întreaga suprafață a corpului, în scopul reducerii concentrației de bilirubină > 0,5 mg/dl/oră, în timp ce se fac pregătiri pentru instituirea de urgență a unei exsanguinotrasfuzii;

Tabelul 7

Evenimentele adverse severe atribuite exsanguinotransfuziei la nou-născuții la termen și aproape de termen, cu hiperbilirubinemie

Vârsta gestațională	Deces	Resuscitare	Sepsis (EUN)	Embolism	Trombocitopenie	Aritimii	Total
35-32 de săptămâni (n = 26)	0	0	0	0	0	0	0%
33-34 de săptămâni (n = 18)	0	0	1	0	1	0	12%
29-31 săptămâni (n = 13)	0	0	0	0	0	0	8%
< 28 săptămâni (n = 10)	0	0	3	0	2	0	26%

Datele sunt bazate pe experiența Pannsylvania Hospital (1990-1998) în cazul nou-născutului cu *hidrops nonimmun*

4. Exsanguinotrasfuzia este efectuată printr-o procedură izovolemică cu o „repliere“ concurentă de la linia arterială și perfuzie pe o linie venoasă. Un volum dublu de schimb (170 ml/kg) este ideal, dar în eventualitatea unor dificultăți tehnice, un singur volum de exsanguinotransfuzie poate fi adecvat, dacă este suplimentat de o fototerapie intensivă. Întregul proces trebuie realizat în cursul a 3-4 ore;
5. Exsanguinotransfuzia trebuie, de asemenea, să fie luată în considerare când nu există semne specifice de ABE, dar există semnificative semne de neurotoxicitate. Acestea includ: TSB > 30 mg/dl (AAP-Pediatrics 1994, 94, 558-565); fototerapia este insuficientă și nu produce o dramatică scădere a TSB < 0,5 mg/dl/oră sau < 2 mg/dl în 4 ore; dacă este vorba de un nou-născut cu un deficit de auz cu răspuns insuficient la screening-ul ABE automat;
6. Anterior instruirii exsanguinotransfuziei, se poate lua în discuție o *perfuzie cu albumină* (1gr/kg), în special dacă serum-albumina este scăzută (< 3,4 gr/dl), sau *imunoglobuline G(iv)* când hiperbilirubinemia este atribuită unei izoimunizării în sistemul ABO (Alcock GS și colab., 2002).

Calitatea ameliorării și revizuirea atentă a programului terapeutic

Programul terapeutic trebuie menținut printr-o supraveghere atentă, cu monitorizarea apariției ABE (encefalopatiei bilirubinemică acute), revenirea nivelului TSB > 25 mg/dl după 72 de ore de viață, la > 20 mg/dl înainte de 48 de ore de viață și exsanguinotrasfuziei la nou-născutul la termen sau aproape de termen. Managementul clinic este revizuit pentru orice eveniment advers, asociat uneori cu hiperbilirubinemia severă sau cu metode/proceduri terapeutice utilizate pentru reducerea hiperbilirubinemiei.

Urmărirea (follow-up) pe termen lung

Se recomandă ca toți nou-născuții care au avut niveluri ale TSB peste 25 mg/dl, au primit exsan-

guinotrasfuzie, au prezentat anomalii ABR (chiar tranzitorii) și cei ce au avut manifestări clinice intermediare (sau mai accentuate) de ABE să fie urmăriți în cursul perioadei de sugar și de copil, până la vârsta școlară. Monitorizarea clinică trebuie să includă evaluarea procesului de neurodezvoltare și a manifestărilor neurologice (în special disfuncțiile extrapiramidale – distonie, atetoză, coree – auditive, oculare, dentare (tabelul 8).

Neuroimagingistica (CT-scan, MRI) pot fi utile, în special în manifestările severe, cronice, ireversibile de encefalo-bilirubinemie (icterul nuclear), care include o serie de tulburări (distonie și atetoză), anomalii oculare (în special ale privirii în sus – *upward gaze*) și alte probleme vizuale de tipul *focusing* și recunoaștere, fenomene auditive (în special senzorie neurale cu pierdere/afectare a auzului, neuropatie auditivă) și displazie dentară (Johnson L. și colab., 2002; van Pragh R., 1961; Volpe J.J., 2001). Deși rapoarte recente descriu deficite cognitive, acestea sunt, rare în prezent (Johnson L. și colab. 2002). În trecut, prezența tulburărilor cognitive reflectau probabil, în cea mai mare parte, o inabilitate în evaluarea cu acuratețe a inteligenței la copiii care aveau surditate, tulburări de comunicare și probleme de coordonare. Manifestările neurmotorii – în special leziunile extrapiramidale – atetoză, coreea, distonia – sunt prezente în diverse grade, în aproape toate cazurile.

Tulburările auditive sunt prezentate, aproape întotdeauna, atât central (afectarea trunchiului cerebral), cât și periferic (afectarea nervului acustico-vestibular); ele pot fi sechele reziduale ale ABE. Se descriu, de asemenea, și manifestări fruste, dificil de diagnosticat (este cazul neuropatiei auditive) sau întârziere în ceea ce privește expresia clinică. Alte manifestări fruste observate în cursul copilăriei, asociate nivelurilor crescute ale bilirubinei sunt: anomalii ale mersului, stângăcie, coordonare slabă a mișcărilor, astereognozie, anomalii ale privirii în sus, exagerarea reflexelor extrapiramidale (Bhutani V.K. și colab., 2004).

Tabelul 8

Semne clinice	În cursul perioadei de sugar	În cursul copilăriei
Distonia cu variația hipertonie/hipotonie	Prezentă, cel mai frecvent la vârsta de 3 luni	Se poate ameliora cu vârsta
Atetoză/coree și semne hiperkinetice	Prezentă: frecvent prezentă de la vârsta de 3 luni	Se poate ameliora cu vârsta
Auditive	ABR anormală, poate fi tranzitorie în cursul perioadei neonatale	Neuropatie cu manifestări variabile
Oculare	Limitarea privirii în „sus“	Se poate ameliora sau compensa cu vârsta
Dentare	Displazia smalțului	Poate să nu fie evidentă după erupția dinților permanenți

BIBLIOGRAFIE

1. **Alcock GS, Lilly H** – Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; (3); CD003313.
2. **American Academy of Pediatrics** – Practice parameter-management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborns. *Pediatrics*, 1994, 94, 558-565.
3. **AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia** – Neonatal jaundice and Kernicterus. *Pediatrics*, 2000, 106 (2); e17.
4. **Buthani VK, Gourley G, Kreamer BL et al** – Non invasive measurement of total serum bilirubin in a multi-racial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 2000, 106 (2); e17.
5. **Buthani VK, Johnson LH** – Jaundice technologies: prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J. Perinatol*, 2001, 21 (Suppl a0, S 76-82).
6. **Buthani VK, Johnson LH** – Newborn jaundice and kernicterus health and societal perspectives. *Indian J Pediatr*, 2003, 70(5), 407-416.
7. **Buthani VK, Johnson LH, Keren-Ron** – Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr. Clin N Am*, 2004, 51, 5, 843-861.
8. **Buthani VK, Johnson LH, 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(1), 6-14.
9. **Brown AK** – Neonatal hyperbilirubinemia. In: Behrman ER – *Neonatology*, cap. 10:10.1, p. 218-232, The CV Mosby Co, Saint Louis, 1973.
10. **Brown Ak, Damus K, Kim MH et al** – Factors relating to readmission of term and near-term neonates in the first two weeks of life. Early Discharge Survey Group of health Professional advisory Board of the greater New York, Chapter of the amarch of Dimes, *J Perinat Med*, 1999, 27 (4), 263-275.
11. **Brown AK, Johnson L** – Loss of concern about jaundice and the reemergence of K1 in full-term infants in the era of managed care. În: Fanaroff AA, Klaus MH, editors: *The Yearbook of neonatal and perinatal medicine*. Philadelphia: Mosby Yearbook 1996, p. XVII-XXVIII.
12. **Dennery PA, Seidman D, Stevenson DK** – Neonatal Hyperbilirubinemia, *N Engl J Med*, 2001, 334, 581-590.
13. **IpS, Glicken S, Kulig J et al** – Management of neonatal hyperbilirubinemia. Rockville MD: US Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Research and Quality: 2003. AHRQ Publication 03, EO11. Available at <http://www.ahrq.gov/kernicterus> Accessed June 17, 2004.
14. **Johnson L** – The hyperbilirubiemic term infant: when to worry, when to treat. *NY State J Med*, 1991, 11, 483-488.
15. **Johnson I, Bhutani VK** – Guidelines for management of jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol*, 1998, 25(3), 555-574.
16. **Johnson L, Brown AK, Bhutani VK** – BIND a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*, 1999, 104(suppl), 746.
17. **Johnson L, Brown AK, Bhutani VK** – Sistem base approach to management neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J. Pediatr*, 2002, 93, 488-494.
18. **Kaplan M, Hammerman C, Feldman R et al** – Predischarge bilirubin screening in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatric*, 2002, 105, 533-537.
19. **Martinez JC, Garcia HD, Otheguy LE et al** – Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production SN-mesoporphyrin. *Pediatrics*, 1999, 103 (1), 1-5.
20. **Newman TB, Klebanoff M** – Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics*, 1993, 92, 651-657.
21. **Newman TB, Xiong B, Gonzales VM et al** – Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr. Adolesc. Med*, 2000, 154, 1140, 1147.
22. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Icterusul nuclear (Schmorl) (encefalopatia hiperbiliruinemică). În: Popescu V, Arion C, Dragomir D (eds): *Icterele nou-născutului, sugarului și copilului*. p. 162-163. Ed. Medicală, București, 1986.
23. **Stevenson DK, Fanaroff A, Maisels J et al** – Prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborn infants. *Pediatric*, 2001, 108, 31-39.
24. **Valaes T** – Problems with prediction of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatric*, 2001, 108, 175-177.
25. **Van Pragh R** – Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatric*, 1961, 28, 870-874.
26. **Volpe JJ** – Bilirubin and brain injury. In Volpe JJ, editor: *Neurology of the newborn*, 4-the edition, Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 521-546.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București