

FOSFATAZA ALCALINĂ ȘI HIPERBILIRUBINEMIA NEONATALĂ – CORELAȚII, VALORI CUTOFF

Dr. Vlad Dima¹, Dr. Andreea Calomfirescu-Avramescu¹,
Conf. Dr. Luminița Păduraru², Prof. Dr. Simona Vlădăreanu³

¹Spitalul Clinic Filantropia, București, România

²UMF „Gr.T. Popa“, Iași, România

³UMF „Carol Davila“, București, România

REZUMAT

Introducere. Icterul neonatal reprezintă un subiect amplu dezbătut de către cercetători încă din a doua jumătate a secolului XVIII, iar primele consemnări ale icterului la nou-născut au fost făcute în Antichitate. Deși este o patologie frecventă, în unele cazuri poate fi severă, mergând până la encefalopatie hiperbilirubinemică. Studiile din ultimii ani au încercat realizarea de corelații și identificarea de factori predictivi pentru apariția hiperbilirubinemiei severe. Cele mai recente asocieri au fost făcute cu dozarea fosfatazei alcaline, deoarece este o enzimă ubicuitară cu rol important în metabolismul hepatic.

Material și metodă. S-a realizat un studiu pe un lot de 250 de nou-născuți normoponderali la termen, fără patologii asociate, la care s-au urmărit valorile fosfatazei alcaline la momentul nașterii, valorile bilirubinei transcutanate la 24 și 48 de ore și necesitatea utilizării fototerapiei ca tratament.

Rezultate și concluzii. S-a demonstrat o înaltă corelație statistică între valorile crescute ale fosfatazei alcaline recoltate din sângele din cordonul ombilical și apariția icterului neonatal. De asemenea, a fost determinată o valoare cutoff pentru fosfatază alcalină de la care s-a observat corelarea statistică cu nevoia de fototerapie.

Cuvinte cheie: icter neonatal, fosfatază alcalină, hiperbilirubinemie

INTRODUCERE

Icterul reprezintă o problemă frecventă în patologia neonatală, abordată uneori cu superficialitate, care poate determina grave sechele neurologice în lipsa tratamentului adecvat. Aproximativ 85% dintre nou-născuții la termen și cei mai mulți dintre copiii prematuri dezvoltă icter clinic (1).

Icterul reprezintă colorația în galben a pielii și a mucoaselor datorată acumulării de pigmenți biliari (bilirubina) în sânge și depunerii lor la nivel tisular. Mai exact, colorația icterică apare atunci când ficatul nu poate elimina o cantitate suficientă de bilirubină din sânge (2). Bilirubina totală serică rezultă prin diferența între producția și excreția de bilirubină. Manifestările clinice ale icterului merg de la apariția colorației galbene a tegumentelor și sclerelor până la formele cele mai grave de encefalopatie hiperbilirubinemică acută sau cronică (3).

În ultimii ani, s-a încercat realizarea de corelații clinice între valorile bilirubinei și alte enzime pentru a determina cât mai precoce factorii predictibili pentru o hiperbilirubinemie severă (4). Astfel că valorile modificate ale fosfatazei alcaline au reprezentat un subiect de cercetare amplu în ultimele decenii și au fost asociate cu foarte multe patologii. Fosfataza alcalină joacă un rol important în metabolismul ficatului și dezvoltarea scheletului uman (5). Este utilizată ca biomarker care ajută la diagnosticul mai multor patologii, cum ar fi în cazuri de hepatită sau osteomalacie, și, recent, ca terapie de substituție în unele boli precum hipofosfatemia perinatală și enterocolita ulceronecrotică la prematuri (6).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu prospectiv pe 250 de nou-născuți internați în Spitalul Clinic de Obstetrică-Gine-

Autor de corespondență:

Dr. Andreea Calomfirescu Avramescu

E-mail: avramescuandreeav@yahoo.com

cologie București în perioada ianuarie-iunie 2019. Studiul a inclus pacienți nou-născuți normoponderali la termen (peste 37 de săptămâni de gestație) fără alte patologii asociate. Au fost excluse incompatibilitățile în sistemul ABO sau Rh, bolile hemolitice și bolile metabolice. La fiecare pacient s-a recoltat o probă de aproximativ 2 ml de sânge venos din cordonul ombilical pentru a se putea efectua hemoleucogramă, grup și Rh și fosfataza alcalină.

S-a alcătuit o bază de date care a fost analizată cu ajutorul IBM SPSS 20. Variabilele au fost categoriale nominale (sex, tipul nașterii, necesitatea administrării fototerapiei) și cantitative continue sau discrete (vârsta gestațională, scorul APGAR la 1 minut și la 5 minute, greutatea la naștere, valorile fosfatazei alcaline, ale bilirubinei transcutanate la 24 și la 48 de ore și numărul de zile de spitalizare). Pentru caracterizarea descriptivă a variabilelor cantitative s-au folosit măsurători ale tendinței centrale (medie, mediană) și ale variabilității (deviația standard) iar pentru variabilele calitative s-au folosit frecvențe absolute și procentuale/proporții. În funcție de distribuția valorilor variabilelor cantitative, s-a folosit testul t pentru eșantioane independente pentru a realiza comparația între valorile mediilor din cele două populații țintă. Atunci când distribuția valorilor unei variabile a fost nonparametrică, pentru comparații s-au folosit teste nonparametrice, respectiv Mann-Whitney. Nivelul de semnificație a fost considerat $p < 0,05$.

Pentru a stabili valoarea cutoff (valoarea cu sensibilitatea cea mai mare și cu valoarea cea mai mică pentru 1-specificitate) s-au alcătuit curbe ROC (receiver operator chart), care arată totalitatea potențialelor combinații de specificitate și sensibilitate pentru fiecare valoare a parametrului predictor măsurat (în cazul de față fosfataza alcalină). Indicatorul acurateții testului folosit (FAL), respectiv aria de sub curbă (area under the curve), a fost de 0,98. Cu cât acest indicator este mai apropiat de 1, testul distinge mai bine între cei care vor avea nevoie de fototerapie și cei care nu vor avea nevoie de fototerapie. 95% CI pentru AUC a fost de 0,97 și 0,99.

Studiul a fost realizat cu aprobarea consiliului de etică al Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie Filantropia București, iar consimțământul informat a fost preluat de la aparținătorii legali.

REZULTATE

În studiu au fost introduși 250 de nou-născuți sănătoși la care s-au urmărit valorile fosfatazei alcaline determinate din sângele venos din cordonul ombilical imediat după naștere și evoluția ulterioară a valorilor bilirubinei transcutanate. Valorile fosfatazei alcaline

(FAL) au fost cuprinse între 145 U/l și 602 U/l cu o medie \pm -SD de 282,69 \pm -62,15 U/l și o mediană de 298 U/l. Pasul histogramei a fost de 25 U/l cu numărul maxim de subiecți regăsindu-se în intervalul 325-350 U/l.

Nou-născuții au fost repartizați în două grupuri în funcție de necesitatea administrării fototerapiei. 87,60% dintre subiecți ($n = 219$) nu au avut nevoie de tratament, în timp ce pentru restul de 12,40% ($n = 31$) a fost nevoie de fototerapie.

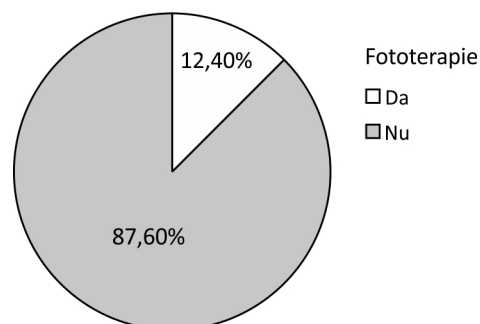


FIGURA 1. Distribuția procentuală în funcție de prezența/absența fototerapiei

La subiecții la care nu a fost necesară fototerapia, vârsta gestațională a fost cuprinsă între 37 săptămâni și 41 săptămâni, cu o medie \pm -SD de 38,92 \pm -1,36 săptămâni și o mediană de 39 săptămâni. La subiecții la care s-a administrat fototerapie, vârsta gestațională a fost cuprinsă între 37 săptămâni și 41 săptămâni cu o medie \pm -SD de 39,19 \pm -1,33 săptămâni și o mediană de 39. Graficul Box-plot și testele de normalitate Kolmogorov-Smirnov sunt sugestive pentru distribuții parametrice ale valorilor. Un test t pentru eșantioane independente a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între valorile medii ale vârstei gestaționale în funcție de prezența/absența terapiei ($t = -1,04$, $p = 0,29$).

La subiecții fără fototerapie, greutatea la naștere a fost cuprinsă în intervalul 2.500 g-4.050 g, cu o medie \pm -SD de 3.043,15 \pm -303,23 g și o mediană de 3.050 g. La subiecții pentru care a fost nevoie de fototerapie, greutatea la naștere a fost între 2.550 g și 3.950 g, cu o medie \pm -SD de 3.101,61 \pm -298,74 g și o mediană de 3.150 g. Un test t pentru eșantioane independente a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între valorile greutății la naștere în funcție de prezența/absența tratamentului ($t = -1,01$, $p = 0,31$).

La subiecții care nu au necesitat fototerapie, valorile fosfatazei alcaline (U/l) au fost cuprinse între un minim de 145 U/l și 417 U/l, cu o medie \pm -SD de 268,95 \pm -48,61 U/l și o mediană de 288,75 U/l. La subiecții care au necesitat fototerapie, valorile fosfatazei alcaline au fost între 320 U/l și 602 U/l, cu o

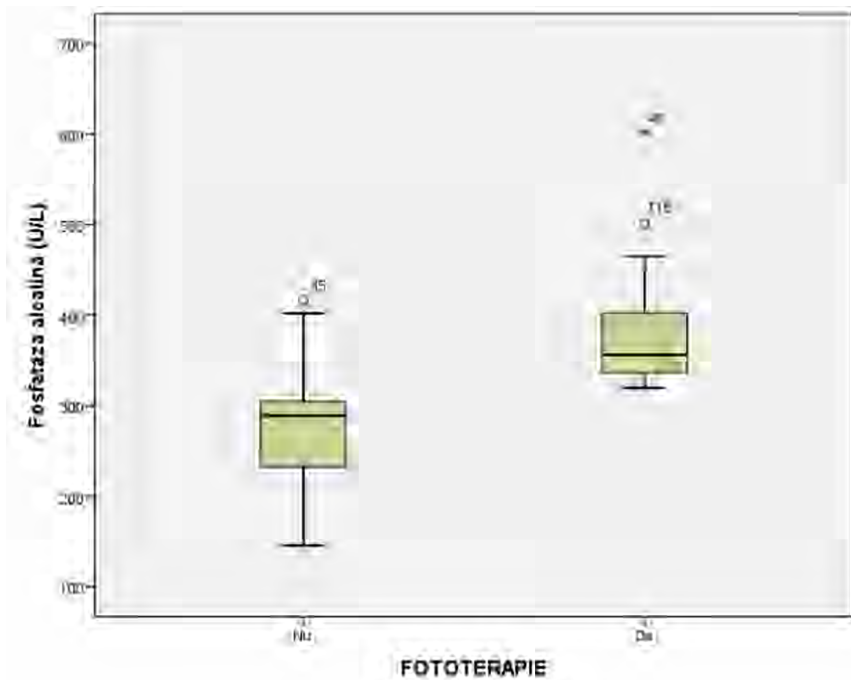


FIGURA 2. Grafic Box-plot pentru valorile fosfatazei alcaline în funcție de necesitatea administrării fototerapiei

medie \pm -SD de 379,73 \pm -61,52 U/l și o mediană de 356 (figura 1). Un test t a arătat că media valorilor fosfatazei alcaline la subiecții care au necesitat fototerapie a fost semnificativ mai mare comparativ cu cea a subiecților pentru care nu s-a efectuat fototerapie ($t = -11,47$, $p = 0,00$ cu o mărime importantă a efectului Cohen's d de 1,99).

Valorile bilirubinei transcutanate (BTC) la 24 de ore au fost cuprinse între 4,1 mg/dl și 7,8 mg/dl, cu o

medie \pm -SD de 5,8 \pm -0,79 mg/dl și o mediană de 5,8 mg/dl. Valorile BTC la 48 de ore au fost cuprinse între 5,3 mg/dl și 14 mg/dl cu o medie \pm -SD de 10,51 \pm -1,54 mg/dl și o mediană de 10,30 mg/dl. Printre valorile BTC la 48 h s-au observat valori outlier (Figura 3). Un test t pentru eșantioane independente a arătat că media valorilor BTC la 48 de ore a fost semnificativ statistic mai mare decât cea măsurată la 24 de ore ($T = -43,04$, $p = 0,00$).

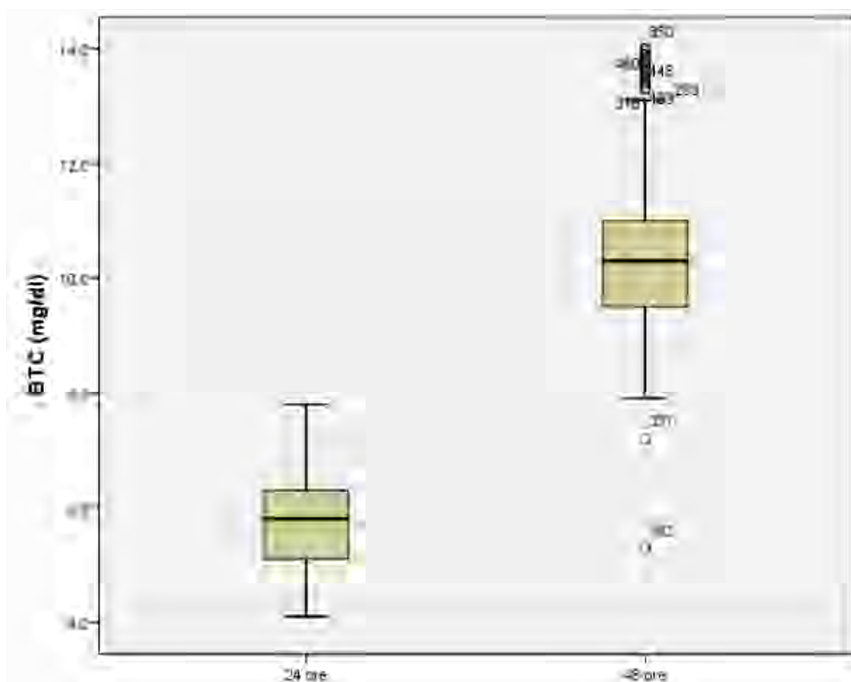


FIGURA 3. Valorile bilirubinei transcutanate la 24 și la 48 de ore

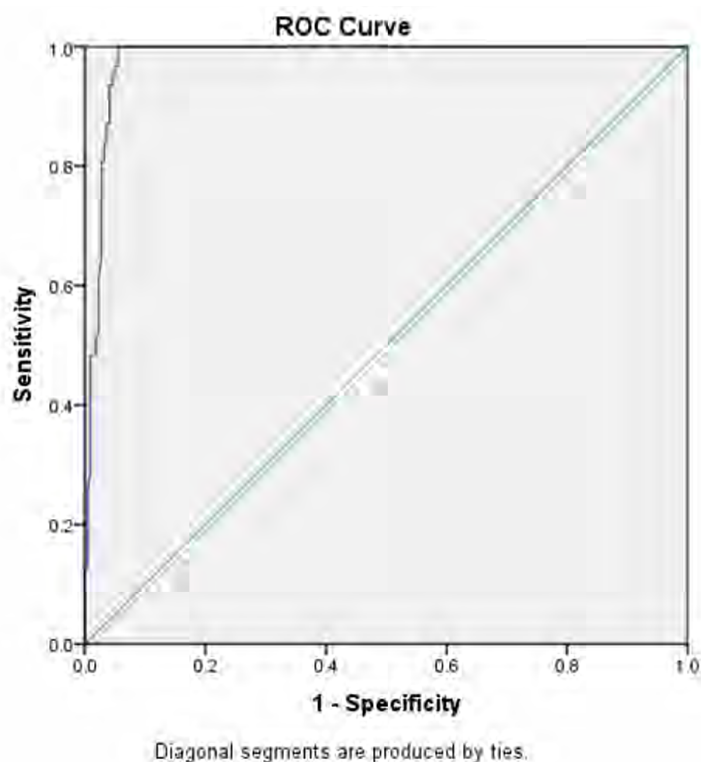


FIGURA 4. Curba ROC a fosfatazei alcaline

În urma rezultatelor obținute cu o înaltă semnificație statistică, s-a putut calcula valoarea cutoff a fosfatazei alcaline pe grupul de pacienți înrolat în studiu. Astfel, aria de sub curbă = 0,98, iar valoarea cutoff pentru fosfataza alcalină a fost 319,55 U/l (sensibilitate 97% și 1-specificitate = 0,06 (fals pozitivi) deci specificitate = 94%).

DISCUȚII

Icterul este o patologie frecventă în neonatologie, fără implicații majore, dar care rar poate determina complicații severe. Valorile crescute ale bilirubinei necesită tratament imediat pentru a împiedica apariția efectelor toxice ale acesteia. În ultimii ani, studiile s-au concentrat pe determinările noninvazive ale bilirubinei, respectiv măsurarea valorilor la nivelul tegumentului (bilirubina transcutanată). Măsurătorile bilirubinei transcutanate se corelează bine cu valorile bilirubinei serice la populațiile mixte și la sugarii indiferent de vârsta de gestație, inclusiv la copiii prematuri mai puțin de 32 de săptămâni de gestație (7,8) și, de asemenea, reduc semnificativ numărul puncțiilor venoase (9). De aceea, în studiul nostru am corelat valorile bilirubinei transcutanate la 24 și, respectiv, 48 de ore de viață cu valorile fosfatazei alcaline.

Valorile bilirubinei transcutanate de la care s-a început tratamentul cu fototerapie au fost la fel ca valorile din studiul realizat de Fouzas și colaboratorii în 2010 (10).

Creșterea, modificările metabolismului osos și modificările sistemul hepatobiliar determină o mare variabilitate a valorilor fosfatazei alcaline în funcție de vârstă și sex în special în copilărie și la pubertate. Datorită acestei dinamici crescute, este foarte important de prezis atunci când valorile fosfatazei sunt crescute ca urmare a patologiei sau sunt fiziologice, adaptate vârstei și sexului. În 2017, Zierk și colaboratorii au realizat un studiu pentru interpretarea corectă a valorilor fosfatazei alcaline în funcție de vârstă și sex (11). Valorile de referință ale fosfatazei alcaline utilizate în studiul nostru au fost adaptate vârstei și sexului nou-născutului.

Valori crescute patologice sunt întâlnite în: obstrucția căilor biliare, boli cu activități crescute ale osteoblastelor (precum Boala Paget osoasă), niveluri crescute ale calciului (precum hiperparatiroidismul), deficit de vitamina D3, afectare hepatocitară, boală celiacă. Izoenzima placentară a fosfatazei prezintă valori crescute în tumorile maligne precum seminoamele (12). Nivelurile mai scăzute ale fosfatazei sunt mai puțin frecvente decât cele ridicate.

În ultimii ani, au fost realizate mai multe studii în încercarea de a determina o corelație între prezența icterului neonatal și valorile fosfatazei alcaline. În 2017, Al Assal și colaboratorii au publicat prima documentare între valorile fosfatazei alcaline din cordul ombilical și predicția icterului (13). Studiul lor a cuprins 200 de nou-născuți normoponderali la termen, iar rezultatele au arătat că toți sugarii cu valori crescu-

te ale fosfatazei alcaline au necesitat tratament pentru hiperbilirubinemie.

În studiul nostru, s-a observat o diferență semnificativă statistic între valorile fosfatazei alcaline recoltate din cordonul ombilical între cele două grupuri. În grupul fără fototerapie, valorile au fost între 145 UI/l și 417 UI/l în timp ce în grupul care a necesitat tratament valorile au fost mult crescute între 320 UI/l și 602 UI/l. Media valorilor în grupul cu tratament a fost 379,73±61,52 U/l, care, deși este mare, este diferită de valorile studiului lui Eid și colab. (14), în care valoarea a fost 352,11±53,49 UI/l sau ale studiului lui Abbasian și colab. (15), în care s-a obținut valoarea 314,34±122,42 UI/l. Aceste valori susțin ipoteza lui Nalbantoglu și colab. (16), că valorile crescute ale fosfatazei alcaline se corelează cu hiperbilirubinemia neonatală și necesitatea fototerapiei. Diferența între studiul realizat de el și studiul nostru este că el a măsurat valorile fosfatazei alcaline la 6 ore de viață a nou-născutului, iar valorile noastre au fost înregistrate la naștere.

Asemenea studiilor prezentate, cercetarea noastră s-a axat pe determinarea unei valori cutoff a fosfatazei alcaline pentru a utiliza cât mai precoce un factor predictiv pentru evoluția ulterioară a icterului.

De asemenea, în 2019, Elmonem și colaboratorii au realizat un studiu pe 100 de nou-născuți cu vârstă de gestație peste 35 de săptămâni, în care au demonstrat că valorile fosfatazei alcaline pot fi un bun predictor pentru icterul sever și pot prezice debutul aces-

tuia (17). De asemenea, în studiul nostru am descoperit o diferență semnificativă statistică a numărului zilelor de spitalizare, care a fost mai crescut în grupul nou-născuților care au necesitat fototerapie. Această concluzie este la fel ca în studiul realizat de Satrya și colab. (18), în care s-a descris o perioadă de spitalizare mai lungă cu aproximativ 2-3 zile în grupul de tratament.

Cercetarea actuală are avantajul includerii unui număr semnificativ de pacienți (250 de nou-născuți) deoarece a fost realizat într-o maternitate de grad 3. Limitările studiului au fost includerea doar a pacienților normoponderali la termen și durata scurtă a cercetării.

CONCLUZII

Studiul realizat pe acest lot de nou-născuți a putut dovedi că valorile crescute ale fosfatazei alcaline se asociază cu hiperbilirubinemia neonatală și, implicit, necesitatea fototerapiei. Dincolo de identificarea precoce a nou-născuților cu risc de a dezvolta forme intense de icter neonatal care necesită fototerapie, există și posibilitatea scurtării duratei medii de spitalizare pentru nou-născuții sănătoși, la termen, bazându-ne pe astfel de rezultate ale studiilor. Deși valoarea cutoff calculată poate fi un marker predictibil important și aplicabil, necesită extinderea cercetărilor pe populații mai mari și pe o perioadă mai mare de timp.

BIBLIOGRAFIE

- Babaei H, Alipour AA, Hemmati M, Ghaderi M, Rezaei M. Effect of white plastic cover around the phototherapy unit on hyperbilirubinemia in full term neonates. *Iran J Pediatrics*. 2013;23:143-8.
- Hay W, Levin M, Deterding R, Abzug M. Current diagnosis & treatment pediatrics 24th edition. *Lange Medical Book*, 2018.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146(7):1625-38.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee hyperbilirubinaemia. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more week of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.
- Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol*. 2012;42(Suppl 1):S158-76.
- Kampanatkosol R, Thomson T, Habeeb O, et al. The relationship between reticulated platelets, intestinal alkaline phosphatase, and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2014;49:273.
- DeLuca D, Engle W, Jackson G. Transcutaneous bilirubinometry: Hepatology research and clinical developments. New York: *Nova Biomedical*, 2013.
- Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, et al. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: A systematic review. *Pediatrics* 2013;132:871.
- Maisels MJ. Noninvasive measurements of bilirubin. *Pediatrics* 2012;129(4):779.
- Fouzias S, Mantagou L, Skylogianni E, Mantagos S, Varvarigou A. Transcutaneous Bilirubin Levels for the First 120 Postnatal Hours in Healthy Neonates. *Pediatrics* 2010;125(1):e52-e57.
- Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Frühwald MC et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):102-110.
- Buchet R, Millan JL, Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. *Methods Mol Biol*. 2013;1053:27-51.
- Al Assal H, Hablas H, Afia A, Khedr M, El kzaz M. Utility of Cord Blood Alkaline Phosphatase Enzyme as a Predictor of Significant Neonatal Jaundice in Well Term Infants. *N Y Sci J*. 2017;10(4):70-74.
- Eid SR, Mohamed AG, Okda HT, Abdel Salam HM. Evaluation of cord blood alkaline phosphatase as a predictor of hyperbilirubinemia in Egyptian neonates. *J Arab Soc Med Res*. 2020;15:11-7.
- Abbasian M, Chaman R, DelvarianZadeh M, Amiri M, Raei M, Norouzi P et al. Investigating the prevalence of calcium deficiency and some of its influencing factors in pregnant women and their neonates [in Persian]. *Knowledge Health* 2012;7:39-43.
- Nalbantoglu A, Ovalı F, Nalbantoglu B. Alkaline phosphatase as an early marker of hemolysis in newborns. *Pediatr Int*. 2011;53:936-938.
- Elmonem H, El-DinA, Kholeef E, Eldin S. Alkaline phosphatase and haptoglobin as predictor of neonatal jaundice. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2019;74(5):978-987.
- Satrya R, Hidayat S, Effendi SH, Gurnida DA. Correlation between cord blood bilirubin level and incidence of hyperbilirubinemia in term newborns. *Paediatr Indonesia*. 2009;49:349-354.