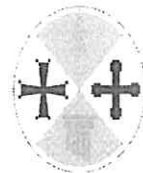




SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

U.O.C. Neonatologia e TIN
Direttore *Dr.ssa Luisa Pieragostini*
Tel 0965397450 (Nido)

Protocollo Operativo per la gestione del neonato ricoverato al NIDO con ittero

Rev.	00	
Data		
Redazione	Dott.ssa C. Laghi	<i>C. Laghi</i>
Medico Responsabile	Dott.ssa C. Laghi	<i>C. Laghi</i>
Verifica	Direttore Sanitario di presidio	<i>[Signature]</i>
	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
Approvazione	Direttore U.O.C. Neonatologia e TIN	<i>[Signature]</i>
	Direttore Sanitario Aziendale	<i>[Signature]</i>

INDICE:

- 1) **PREMESSA**
- 2) **SCOPO**
- 3) **METODICHE**
- 4) **MODALITA' OPERATIVE**
- 5) **BIBLIOGRAFIA**

1) **PREMESSA**

L'iperbilirubinemia neonatale costituisce il problema più frequente che ogni neonatologo si trova ad affrontare nella pratica quotidiana. Circa il 60% di tutti i nati presenta un ittero visibile e pone problemi diagnostici e terapeutici.

Con il termine ittero si intende la colorazione gialla della pelle, della sclera e delle gengive causata dal deposito di bilirubina, pigmento che deriva dal catabolismo dell'emoglobina. La bilirubina si forma in continuo sia nel feto che nel neonato e viene trasportata nel sangue legata all'albumina. Il fegato del neonato non è in grado di eliminare la quantità di bilirubina prodotta nei primi giorni di vita e per tale motivo la bilirubinemia aumenta e determina l'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.

Ittero fisiologico

L'ittero fisiologico è un evento che interessa più del 60% dei neonati a termine sani e presenta generalmente le seguenti caratteristiche:

- Compare dopo le prime 24 ore di vita
- Raggiunge la massima intensità tra il 3° e 5° giorno di vita nel neonato a termine ed in 7^a giornata nel neonato pretermine.
- Raramente la bilirubinemia supera i 12-13 mg/dl (205 – 222 μ mol/L)
- L'aumento della bilirubinemia è $<0,5$ mg/dl/ora (8,5 μ mol/L/ora) - Le popolazioni asiatica, ispanica, e sudamericana possono presentare una bilirubinemia più elevata.
- Non è più evidente dopo 14 giorni di vita.

- Scompare senza alcun trattamento.

L'ittero fisiologico è causato dall'aumentata sintesi della bilirubina, dalla ridotta capacità del fegato di captare la bilirubina dal sangue, da un deficit di coniugazione epatica, da un deficit di escrezione e da un aumentato circolo entero-epatico.

Ittero patologico

Si distingue dall'ittero fisiologico perché generalmente:

- Compare nelle prime 24 ore di vita - La bilirubinemia supera spesso i 15 mg/dl (259 μ mol/L)
- L'aumento della bilirubinemia è >5 mg/die.
- L'ittero si può prolungare oltre i primi 14 giorni di vita nel nato a termine e oltre i primi 21 giorni nel pretermine
- Richiede sempre il trattamento (di solito con la fototerapia).

Le cause principali di iperbilirubinemia neonatale sono:

- ***Aumentata produzione e/o sovraccarico di bilirubina dovuta a:***

- Elevato numero di globuli rossi e elevato contenuto di emoglobina;
- Ridotta vita media dei globuli rossi (90 giorni);
- Circolo entero-epatico della bilirubina;
- Aumentata emolisi nelle Malattie emolitiche (es.: MEN Rh o ABO) e nelle emoglobinopatie (sferocitosi, ellissocitosi);
- Bilirubina riassorbita da emorragie o cefaloematoma;
- Policitemia;
- Deficit di G6PD;
- Infezioni (es.: sepsi, infezioni urinarie);
- Farmaci (es.: eritromicina);

- ***Insufficiente metabolismo epatico della bilirubina***

Nel feto il fegato non riceve bilirubina da coniugare e dopo la nascita la captazione e la coniugazione della bilirubina devono essere indotte dalla bilirubina stessa e richiedono tempo (48-72 ore). Il tempo di induzione è maggiore nei neonati pretermine e in alcune patologie come l'ipotiroidismo congenito.

- Sindrome di Crigler-Najjar
- Sindrome di Gilbert

- ***Diminuita escrezione di bilirubina con la bile***

Ritardata emissione di meconio che porta ad un aumento del riassorbimento di bilirubina attraverso il circolo entero-epatico.

- Insufficiente assunzione di latte materno con disidratazione nei primi giorni di vita
- Colestasi secondaria ad infezione epatica (es.: sepsi, infezione virale, toxoplasmosi) che causa ostruzione delle vie biliari intraepatiche.
- Atresia delle vie biliari.
- Malattie congenite del metabolismo (es.: galattosemia).
- Anomalie cromosomiche (es.: trisomia 18 e 21).
- Farmaci (es.: eritromicina, corticosteroidi).

Molti fattori sono stati associati ad un maggior rischio di iperbilirubinemia e devono essere presi in considerazione nella valutazione clinico-diagnostica:

- Prematurità (età gestazionale < 37 settimane);
- Ittero precoce (nelle prime 24 ore di vita);
- Allattamento al seno esclusivo;

- Storia familiare di ittero (fratello trattato con fototerapia);
- Emorragie cutanee e/o cefaloematoma;
- Applicazione di ventosa ostetrica;
- Macrosomia in neonato da madre diabetica;
- Sesso maschile;
- Etnia (Asiatici, Ispanici e Sud Americani).

Ittero da latte materno

L'associazione tra latte materno e iperbilirubinemia è ben stabilita anche se la causa non è stata determinata con certezza. Si distingue in:

- ◆ Ittero precoce che si sviluppa entro 2-4 gg di vita, è in genere conseguente ad un limitato intake di liquidi per alimentazione con latte materno non ottimale ed è probabilmente correlato ad un aumentato circolo enteroepatico.
 - ◆ Ittero tardivo che è meno comune, si sviluppa tra i 4-7 gg dopo la nascita e la cui patogenesi è tuttora discussa. Inizialmente è stata riferita alla presenza nel latte materno di sostanze capaci di interferire con la captazione e/o con la glicuroconiugazione (pregnandiolo, eccesso di acidi grassi liberi). Secondo ipotesi più recenti l'ittero sarebbe legato alla presenza nel latte materno di un'elevata attività betaglicuronidasi con aumentato riassorbimento di bilirubina attraverso il circolo enteroepatico.
- 6.3. Gestione dell'ittero L'approccio suggerito dalle più recenti linee guida per la gestione del neonato con ittero,

Malattia emolitica del neonato

La malattia emolitica del neonato è causata dal passaggio transplacentare di anticorpi materni contro i globuli rossi del feto/neonato; l'emolisi che ne deriva provoca anemia e iperbilirubinemia nel feto e nel neonato.

- Malattia emolitica da isoimmunizzazione Rh (MEN-Rh) La MEN Rh è causata da anticorpi anti-D prodotti da madri Rh negative contro i globuli rossi Rh positivi del feto (madre sempre Rh negativa e feto sempre Rh positivo).
- Malattia emolitica ABO (MEN-ABO) La MEN ABO si verifica quando la madre è di gruppo 0 e il feto è di gruppo A o B. Gli anticorpi presenti nelle donne di gruppo 0 sono prevalentemente di tipo IgG e passano la placenta. Per questo la MEN ABO si verifica in neonati di gruppo A o B da madri di gruppo 0, frequentemente il passaggio di anticorpi naturali anti-A o anti-B avviene al momento del parto, l'emolisi in questi casi non è tanto grave da danneggiare il feto, ma può causare ittero precoce nel neonato. La MEN ABO può verificarsi anche alla prima gravidanza e ad ognuna delle gravidanze successive. Il neonato affetto da MEN ABO appare normale alla nascita, ma diventa itterico nelle prime 24 ore di vita a causa dell'emolisi indotta dagli anticorpi naturali che hanno attraversato la placenta al momento del parto. L'emolisi acuta che ne deriva può determinare un'iperbilirubinemia tanto grave da dare problemi neurologici. La MEN ABO non può essere prevenuta in alcun modo e deve essere diagnosticata tempestivamente dopo la nascita. La diagnosi non è semplice come quella relativa all'incompatibilità Rh perché il test di Coombs diretto può non essere positivo (<50% dei casi) a causa della scarsa concentrazione dei siti antigenici A e B sulla membrana degli eritrociti neonatali.
- Deficit di G-6-PD (Glucoso-6-fosfato deidrogenasi) Circa il 7,5% della popolazione è portatrice di uno o più geni responsabili del deficit di G-6-PD. La malattia è legata al cromosoma X ed è più frequente nei maschi, anche se casi omozigoti sono riportati anche nelle femmine (10%). Recenti studi riportano un ruolo rilevante del deficit di G-6-PD nel causare lo sviluppo di un ittero emolitico in molti paesi come la Grecia, Hong Kong, l'India,

la Turchia, Israele e la Nigeria, mentre la sua importanza sembra molto minore negli Stati Uniti e in Europa.

2) SCOPO

Lo scopo di questo protocollo è quello di fornire raccomandazioni di comportamento clinico e assistenziale, allo scopo di definire quali siano le modalità più appropriate ed efficaci nella gestione del neonato itterico, uniformando i comportamenti degli Operatori

3) METODICHE

Il valore di bilirubina si ottiene prelevando sangue mediante puntura del tallone, raccogliendolo in capillari, che dopo centrifugazione a 9000 giri/minuto per 5 minuti, vengono immessi in un bilirubinometro che con un metodo spettrofotometrico misura il livello di bilirubina nel siero in mg/dL o $\mu\text{mol/L}$. Il valore letto comprende sia la bilirubina non coniugata che quella coniugata (TSB – Total serum bilirubin), ma di solito nei primi giorni di vita quest'ultima è presente in quantità irrilevanti ai fini della misura.

Sono attualmente disponibili metodiche non invasive per il dosaggio della bilirubina nel sottocute consentendo di ridurre le determinazioni cruente e dolorose. Numerosi studi provano, tuttavia, che solo nell'intervallo di concentrazioni tra 6 e 12 mg/dl (103-205 $\mu\text{mol/L}$) la determinazione transcutanea fornisce una stima affidabile della concentrazione ematica nei neonati a termine e nei late preterm. Le decisioni terapeutiche vanno prese solo sul valore della bilirubina sierica.

Nel nostro NIDO viene utilizzato il Bilichek

4) MODALITA' OPERATIVE

4a) PREVENZIONE del danno acuto da bilirubina (ABE)

La prevenzione dell'ABE si ottiene evitando il raggiungimento di elevati livelli di bilirubinemia con le seguenti strategie:

- Alimentazione precoce (meglio al seno) per ridurre il calo ponderale, la disidratazione e il circolo entero-epatico della bilirubina;
- Riconoscimento precoce di valori critici di bilirubinemia;
- Adeguato trattamento con la fototerapia;
- Trattamento con le immunoglobuline in caso di MEN Rh o ABO, ancorchè la loro efficacia sia dibattuta;
- Exsanguinotrasfusione (EXT) quando indicato.

4b) TRATTAMENTO del neonato con iperbilirubinemia ricoverato al NIDO

Fototerapia: Durante il trattamento la bilirubinemia si riduce abbastanza rapidamente (4-8 mg/dL ogni 24 ore). Tale riduzione dipende dallo spettro della luce utilizzata (es.: la luce blu è più efficace della luce bianca), dalla radianza (compresa tra 10 e 40 $\mu\text{w/cm}^2/\text{nm}$), dalla superficie cutanea esposta alla luce (preferibile la posizione supina) e dalla distanza tra la lampada e la cute del neonato (tra 20 e 40 cm). E' importante controllare l'efficacia delle lampade (radianza) poichè essa decresce con il tempo di utilizzo. Possono essere usate sia lampade con luce bianca o blu (fototerapia convenzionale) che "light emitting diodes" (LED) con spettro di emissione stretto e con picco di emissione a 460 nm (luce blu) che sono efficaci almeno quanto le lampade convenzionali. Anche la fototerapia a fibre ottiche può essere utilizzata, ma occorre ricordare che le lampade finora disponibili hanno un'efficacia inferiore rispetto agli altri tipi di fototerapia. Il trattamento fototerapico deve essere continuo.

Durante il trattamento il neonato deve essere esposto nudo (è consentito il pannolino) alla luce con gli occhi coperti per evitare di danneggiare la retina. Gli occhi devono essere scoperti periodicamente (ai pasti) per controllare eventuali infezioni e per permettere il rapporto visivo con la madre o l'operatore. Cambiare il decubito del neonato per aumentare l'esposizione cutanea alla luce non migliora l'efficacia della fototerapia.

4c)RACCOMANDAZIONI DELLA SIN

Prevedono di evitare il superamento di una bilirubinemia pari a 20 mg/dl nelle prime 96 ore di vita e a 25 mg/dl dopo le 96 ore di vita (la maturazione della barriera emato-encefalica progredisce con l'età postnatale) nel neonato a termine.

Per i neonati pretermine le Raccomandazioni della SIN prevedono che il limite sia inferiore a 12 mg/dL per i neonati pretermine con età gestazionale (EG) \leq 30 settimane e 15 mg/dL per i neonati con EG 31-36 settimane.

Su tale base sono stati definiti valori di bilirubinemia in funzione dell'ora di vita e dell'età gestazionale superati i quali è indicato iniziare il trattamento con la fototerapia o eseguire l'EXT.

Le Raccomandazioni della SIN consigliano per il neonato con EG \geq 35 settimane complete la seguente procedura:

- ogni neonato itterico debba ricevere una misurazione della bilirubinemia. Si può usare la determinazione transcutanea (TcB) come primo approccio per ridurre al minimo i prelievi cruenti, ma la TSB è sempre necessaria nel caso di valori elevati di bilirubinemia. In ogni caso le decisioni terapeutiche si devono prendere solo in base al valore della TSB (livello di evidenza 1b).

- Qualora il valore della TcB sia superiore al 75° centile (vedi nomogrammi allegato) si deve procedere alla misurazione della TSB

- Il valore di TSB deve essere valutato sui nomogrammi e si deve programmare il follow-up come segue:

- Valori di TSB $<$ 50° centile nelle prime 48 ore o $<$ 75° centile dopo le 48 ore di vita non sono a rischio di iperbilirubinemia clinicamente rilevante (necessita di fototerapia) e quindi non richiedono un ulteriore controllo.

- Valori di TSB $>$ 50° centile nelle prime 48 ore o $>$ 75° centile dopo le 48 ore di vita sono a rischio di iperbilirubinemia clinicamente rilevante (necessita di fototerapia) e richiedono un controllo rispettivamente a 24 o 48 ore dopo la misurazione in funzione dell'età del neonato e dell'eventuale presenza di fattori di rischio.

Per i neonati di EG $<$ 35 settimane non esistono nomogrammi predittivi del rischio di sviluppare un'iperbilirubinemia rilevante. Pertanto si raccomanda che i controlli tengano conto dell'età gestazionale dei neonati con riferimento ai valori di TSB per cui è previsto l'inizio del trattamento fototerapico.

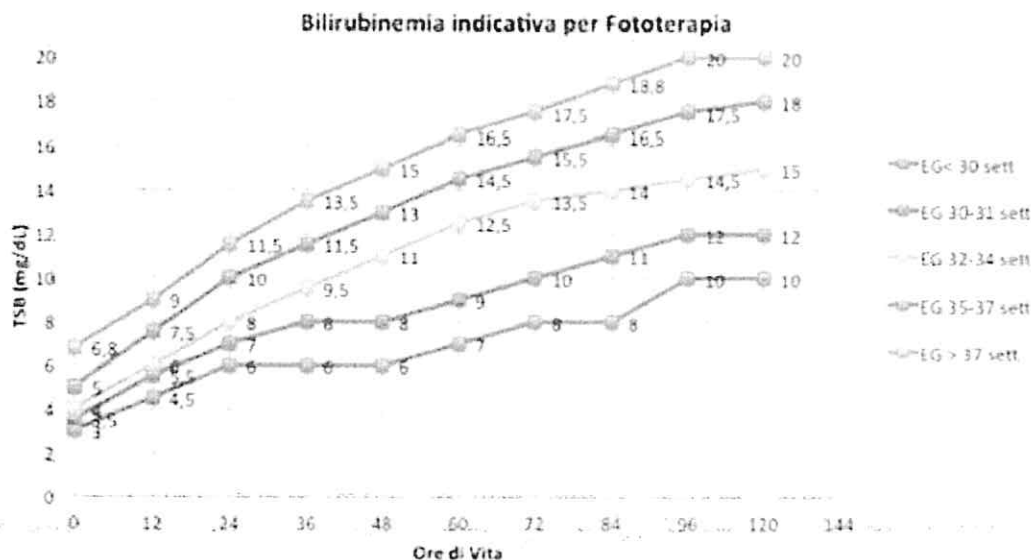
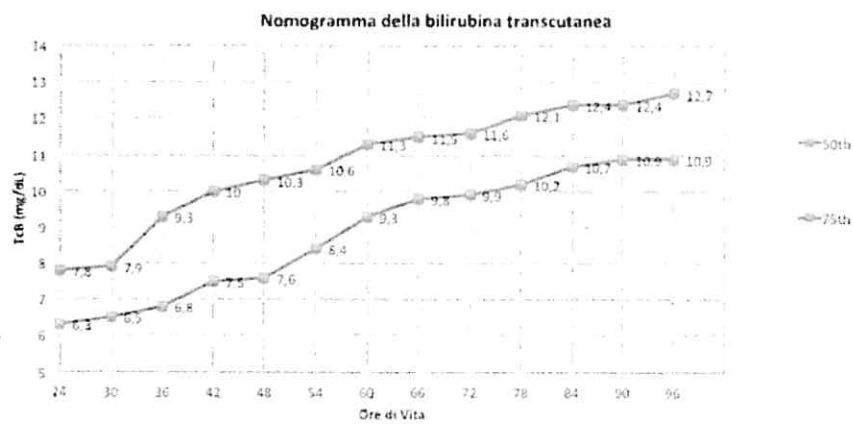
Fototerapia nomogrammi

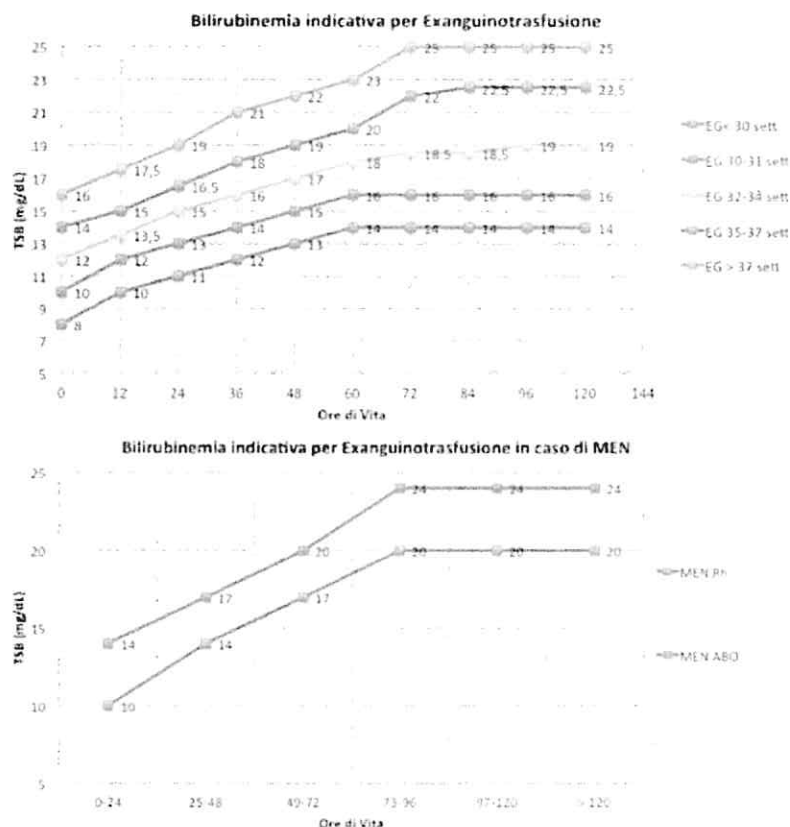
Le Raccomandazioni della SIN consigliano l'uso di nomogrammi (vedi allegato) in cui i valori di TSB indicativi della necessità di iniziare la fototerapia sono espressi in funzione dell'età gestazionale definendone i valori per gruppi omogenei di EG: $<$ 30, 30-31, 32-34, 35-37 e $>$ 37 settimane.

- Il controllo della TSB deve essere programmato a 4-8 ore dall'inizio (anche meno se la TSB è $<$ 3 mg/dL dal valore soglia per eseguire l'EXT) e quindi ogni 12-24 ore. La fototerapia, una volta avviata, deve essere continuata per almeno 12 ore.

- La fototerapia può essere sospesa quando si raggiungono valori 1,5-3 mg/dL (50 μ mol/L) inferiori al valore soglia per l'inizio della fototerapia corrispondente all'età postnatale

- Il controllo post-sospensione va programmato entro le 6/12 ore successive per evidenziare l'eventuale rebound.
- Durante il trattamento fototerapico l'allattamento al seno e/o la somministrazione di latte materno non vanno mai sospesi. Si può sospendere temporaneamente (max 30 min) la fototerapia in modo da consentire l'allattamento al seno e il contatto visivo con la madre e/o l'operatore.
- L'integrazione di liquidi va riservata solo ai casi nei quali il calo ponderale sia superiore al 5% al giorno e l'allattamento al seno non sia ben avviato.





5) BIBLIOGRAFIA

Task Force per l'iperbilirubinemia neonatale - **Raccomandazioni per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale** – SIN

Pediatrics in Review - August 2011, VOLUME 32 / ISSUE 8 **Hyperbilirubinemia in the Newborn**
Bryon J. Lauer, Nancy D. Spector

Curr Pediatr Rev. 2017;13(1):67-90. doi: 10.2174/1573396313666170110144345 - **Newborn Bilirubin Screening for Preventing Severe Hyperbilirubinemia and Bilirubin Encephalopathy: A Rapid Review.** Bhardwaj K¹, Locke T¹, Biringier A², Booth A³, Darling EK⁴, Dougan S¹, Harrison J⁵, Hill S⁶, Johnson A⁷, Makin S⁸, Potter B⁹, Lacaze-Masmonteil T¹, Little J⁹.

N Engl J Med. 2001 Feb 22;344(8):581-90. **Neonatal hyperbilirubinemia-** Dennery PA¹, Seidman DS, Stevenson DK

Am J Obstet Gynecol. 1994 Mar;170(3):380-3. **The effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin levels.** - Maisels MJ¹, Vain N, Acquavita AM, de Blanco NV, Cohen A, DiGregorio J