

Schiarimenti e terapia dei neonati itterici a partire dalla 35^o/7 settimana di gravidanza

Direttive rivedute della società svizzera di neonatologia.

Elaborate da un gruppo di lavoro composto da:

R. Arlettaz, A. Blumberg, L. Buetti, H. Fahnenstich, D. Mieth, M. Roth-Kleiner

Responsabilità redazionale: R. Arlettaz

1. Introduzione

Circa il 60% dei neonati sani sviluppa nei primi giorni di vita una colorazione gialla della cute. Il compito dei medici e del personale infermieristico consiste nel riconoscere tra la grande quantità di neonati con un innocuo ittero fisiologico i casi molto più rari di ittero patologico con pericolo di una encefalopatia da iperbilirubinemia. Negli ultimi anni sono in aumento i casi riportati di encefalopatia da iperbilirubinemia¹⁻³⁾. La causa di quest'aumento è dovuta soprattutto, a seconda dei paesi, a una sorveglianza insufficiente nelle maternità o a una dimissione precoce e a una crescente banalizzazione e sottovalutazione dell'effetto tossico della bilirubina sul sistema nervoso centrale. Negli articoli citati¹⁻³⁾ si sottolinea la grande importanza di direttive come queste.

Nel 1984 e nel 1993 sono state pubblicate dal «Gruppo svizzero di neonatologia» raccomandazioni sulla cura dei neonati itterici⁴⁾.⁵⁾ In considerazione del nuovo stato delle conoscenze la Società svizzera di neonatologia ritiene necessaria una revisione delle raccomandazioni del 1993. Le raccomandazioni attuali tengono conto di nuove conoscenze e dati della letteratura e rimandano a raccomandazioni aggiornate di altre società di specialità⁶⁻⁹⁾.

Le nostre raccomandazione, di facile applicazione pratica, si applicano a neonati sani degenti in maternità a partire da 35^o/7 settimane di gravidanza e/o con un peso superiore a 2000 g. Quello che si vuole evitare è un interventzionismo eccessivo e il rischio di rendere inutilmente insicuri i genitori. Neonati sotto le 35 settimane di gravidanza e/o con un peso di nascita sotto 2000 g rappresentano un gruppo a rischio e devono venir investigati e curati di regola in un reparto di neonatologia.

2. Valutazione clinica

Una valutazione clinica di routine dell'ittero da parte del personale infermieristico o della levatrice dovrebbe venir effettuata ad ogni cambio di pannolino e ad ogni intervento di cura, almeno però ogni 8-12 ore. La valutazione deve venir effettuata dopo anemizzazione della cute per mezzo di una leggera pressione con il dito in un ambiente ben illuminato, di preferenza con luce naturale diurna e deve venir documentato nella cartella clinica. Nei neonati di colore la valutazione dell'ittero è difficile, a volte impossibile.

La distinzione necessaria tra un ittero fisiologico e uno patologico si basa primariamente su dati clinici. Indicativi per un ittero patologico sono: segni clinici (pallore, apatia, letargia, difficoltà di suzione, vomito, febbre, urina scura o feci

chiare), ittero precoce (ittero visibile nelle prime 24 ore), aumento della bilirubina > 10 µmol/l/all'ora e ittero prolungato (> 14^{esimo} giorno di vita).

Nelle situazioni seguenti si deve avvisare il medico o devono venir eseguiti ulteriori accertamenti come al punto 3.2:

- ittero clinicamente importante (ittero marcato visibile anche alle estremità inferiori)
- Ittero precoce
- Aumento della bilirubina > 10 µmol/l/all'ora
- Presenza di segni clinici indicativi per un ittero patologico
- Ittero in neonati prematuri
- Prima di ogni fototerapia il neonato deve venir visitato da un medico.

3. Esami ulteriori

3.1. Misurazione transcutanea della bilirubina.

Di regola dopo la constatazione clinica di un ittero il primo passo diagnostico è la misurazione transcutanea della bilirubina. È un metodo semplice e non invasivo. Bisogna però tener conto dei limiti seguenti:

- in un ittero precoce dovrebbe sempre venire effettuata la determinazione della bilirubina sierica per seguirne l'ulteriore decorso e decidere sui passi diagnostici e terapeutici ancora necessari.

Indicazione	Esami di laboratorio
Alla nascita: madre rhesus negativa o con gruppo sanguigno sconosciuto madre con anticorpi	Gruppo sanguigno, test di Coombs diretto ¹ (di preferenza dal cordone ombelicale) gruppo sanguigno, test di Coombs diretto, ematocrito o emoglobina, bilirubina sierica
Nelle prime 24 ore (ittero precoce)	Gruppo sanguigno, test di Coombs diretto, ematocrito o emoglobina, bilirubina sierica
Dopo 24 ore Se ittero importante ¹ o bilirubina transcutanea oltre il livello limite	Gruppo sanguigno, test di Coombs diretto, ematocrito o emoglobina, bilirubina sierica
In caso di ittero oltre la seconda settimana (ittero prolungato)	Gruppo sanguigno, test di Coombs dir., ematocrito o emoglobina, bilirubina totale e diretta

Tab. 1: Esami di laboratorio

¹ il gruppo sanguigno e il test di Coombs (test di antiglobulina) sono effettuati una sola volta.

² l'ittero si rende visibile di regola dapprima sul viso e si diffonde in seguito in direzione caudale, sul tronco e le estremità. Regola pratica: se l'ittero, dopo anemizzazione della pelle con la pressione di un dito è visibile alle estremità inferiori la bilirubina raggiunge le 200 - 250 µmol/l¹⁹⁾.

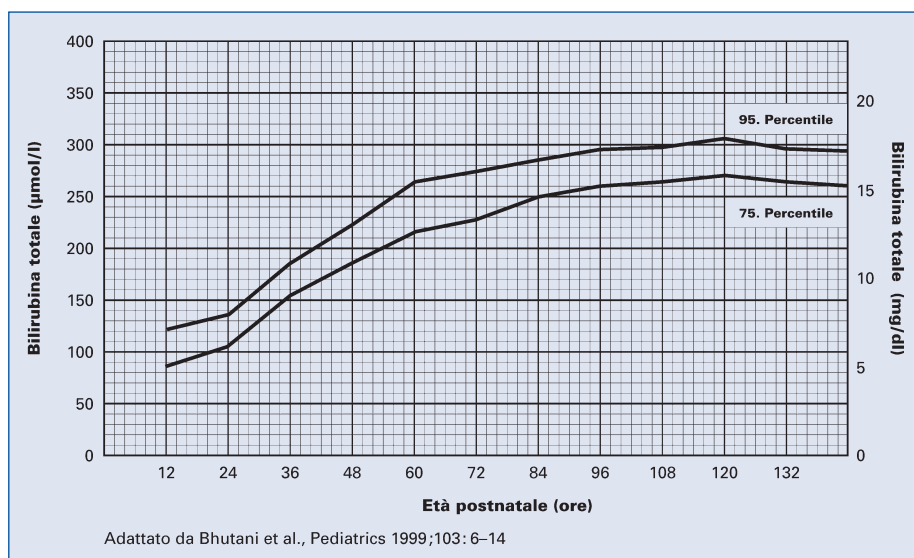


Fig. 1: curva di Bhutani per la valutazione del rischio

- Un intervento terapeutico (fototerapia o exsanguinotrasfusione) non deve mai venir deciso sulla sola determinazione transcutanea della bilirubina.
- La determinazione transcutanea della bilirubina non è attendibile durante e dopo la fototerapia così come dopo una exsanguinotrasfusione e deve venire per questo evitata.
- Nei neonati di colore e nei prematuri la determinazione transcutanea della bilirubina non è del tutto affidabile in dipendenza anche del tipo di apparecchio usato. Perciò i limiti devono venir stabiliti internamente per ogni clinica, basandosi sulle direttive di utilizzazione e le specificazioni tecniche dell'apparecchio utilizzato. Nel dubbio bisogna come principio dare la precedenza alla determinazione nel siero.

3.2. Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio seguenti valgono come standard minimo (Tab. 1)

3.3. Accertamenti nel caso di un ricovero breve (< 48 ore)

Nel caso di un ricovero di meno di 48 ore l'esame clinico al momento del test di Guthrie al 4. giorno diventa particolarmente importante. Se il bambino mostra un ittero importante o segni clinici di un ittero patologico deve venir determinata la bilirubina nel siero. La levatrice e il pediatra hanno la responsabilità di effettuare i controlli clinici e di laboratorio secondo i punti 2 e 3.1 fino a 3.3.

Il rischio di un neonato di sviluppare un'iperbilirubinemia grave può essere pre-

visto, oltre che grazie alla valutazione dei fattori di rischio clinici, con una determinazione precoce della bilirubina transcutanea o nel siero (Fig. 1).

- a) nel caso di un parto ambulante (ricovero < 24 ore) si può effettuare un controllo ambulante della bilirubina a 18-48 ore di vita.
- b) Nel caso di un ricovero breve a 24-48 ore in un neonato itterico si dovrebbero effettuare almeno un controllo della bilirubina e una visita pediatrica.

Il valore della bilirubina viene riportato sulla curva di Bhutani (Fig. 1) e serve a valutare il rischio di sviluppare in seguito una iperbilirubinemia significativa¹⁰.

Interpretazione della curva:

- se il valore della bilirubina si trova oltre la 95. percentile sono indicati ulteriori accertamenti (secondo il punto 3.2) e un controllo ulteriore della bilirubina al più tardi entro 24 ore, oltre all'inizio di una terapia.
- Se il valore della bilirubina si trova tra la 75. e la 95. percentile è indicato

un controllo al più tardi dopo 24-48 ore.

- Se il valore della bilirubina si trova sotto la 75. percentile il rischio di sviluppare un'iperbilirubinemia importante è ridotto e un ulteriore controllo è indicato solo in presenza di un ittero marcato per es in concomitanza del test di Guthrie.

4. Terapia

4.1. Indicazioni alla terapia

L'indicazione alla fototerapia e all'exsanguinotrasfusione viene presentata sotto forma di tabella (Tab. 2) e di nomogramma (Fig. 2). Alcune osservazioni al proposito:

- i valori corrispondono alla bilirubina totale, il valore della bilirubina diretta non dev'essere sottratto da quello totale
- Se sono presenti fattori di rischio (segnali di pericolo sub-partum e neonatali, sintomi neurologici, aumento della bilirubina > 10 µmol/l/all'ora) si devono considerare i valori più bassi della zona di indicazione alla terapia (zona grigia sotto il limite superiore per una fototerapia o un'exsanguinotrasfusione)
- Il limite superiore per un'exsanguinotrasfusione è definito e fisso. Questo limite fisso è necessario per poter rilevare e controllare ulteriormente i neonati con un valore di bilirubina massimo che supera il limite superiore per un'exsanguinotrasfusione, quindi con pericolo di una encefalopatia da bilirubina (vedi capitolo 7).
- Un'emolisi è difficilmente diagnosticabile. Il test di Coombs diretto da solo non è abbastanza affidabile^{11, 12}. Il valore dei reticolociti ha una sensibilità e specificità troppo bassa. Criteri principali per un'emolisi nella routine clinica:
 - ematocrito < 45% o emoglobina < 145 g/l
 - ittero precoce (nelle prime 24 ore)
 - bilirubina totale > 240 µmol/l nelle prime 48 ore

	Fototerapia	Exsanguinotrasfusione
Neonati a termine > 2500g, sani	320 - 350 µmol/l	400 - 430 µmol/l
Neonati a termine > 2500g, malati o con emolisi	230 - 300 µmol/l	350 - 370 µmol/l
Prematuri a 35 - 36 sdg o neonati a termine < 2500g	200 - 260 µmol/l	270 - 320 µmol/l

Tab. 2: Indicazione alla terapia

Nel caso di un ittero prima di 48 ore di vita il limite inferiore viene spostato verso il basso secondo la valutazione clinica individuale.

- test di Coombs diretto positivo
- aumento della bilirubina sotto fototerapia

Cause principali di un'emolisi sono l'incompatibilità Rhesus e di gruppo (ABO), il deficit di glucosio-6 fosfato-deidrogenasi, il deficit di piruvato-chinasi e la sferocitosi.

4.2. Fototerapia

- Metodi per la fototerapia:
 - la fototerapia può essere effettuata in un'incubatrice, sotto una lampada radiante con regolazione automatica della temperatura o limitatamente in un lettino di fototerapia (con lampade integrate nel lettino o con applicazione della luce tramite la fototerapia fibre ottiche). Per l'efficacia di ogni metodo facciamo riferimento al Cochrane Database¹³.
- Fattori che influenzano l'efficacia della fototerapia:
 - l'intensità della luce (efficacia massima nella zona blu-verde dello spettro)
 - distanza della lampada dalla pelle
 - superficie irradiata
- Considerazioni importanti nell'esecuzione della fototerapia:
 - vestire il bambino con solo un pannolino di dimensioni ridotte, fare attenzione al mantenimento di una temperatura adeguata
 - usare solo eccezionalmente due lampade
 - protezione degli occhi (non è necessaria con il lettino di fototerapia)
 - attenzione al mantenimento di una idratazione corretta, un aumento sistematico della somministrazione di liquidi non è però indicato (vedi capitolo 5)
 - pause anche prolungate per l'allattamento e la cura del bambino sono permesse (togliere la protezione degli occhi). La mamma dovrebbe essere disturbata il meno possibile nella sua relazione con il bambino.
 - Controlli della bilirubina durante la fototerapia ogni 8-12 ore, appena i valori iniziano a scendere significativamente di regola ogni 12, al minimo ogni 24 ore.
 - La determinazione transcutanea della bilirubina non è permessa durante e dopo la fototerapia.
 - Interruzione della fototerapia quando il valore della bilirubina scende

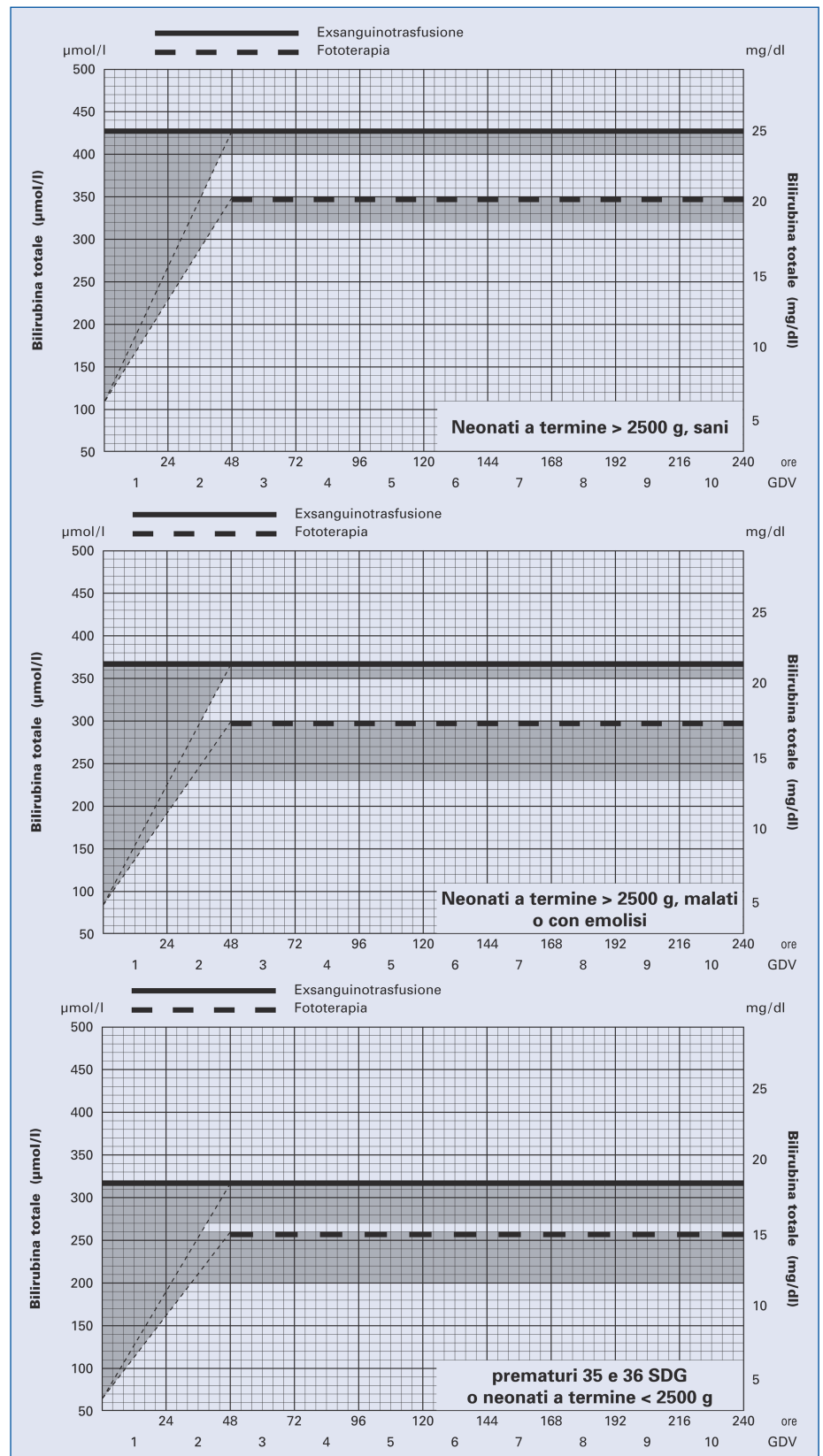


Fig. 2: Indicazione alla terapia

sotto i valori limite. Nel caso di un'interruzione nei primi 3-4 giorni o di un'emolisi ricontrollo della bilirubina dopo 12-24 ore.

- Controlli clinici: temperatura, frequenza cardiaca e respiratoria 4 volte al giorno. Peso ogni giorno (protocollare i valori nella cartella).

- Gli apparecchi di fototerapia devono venir controllati e revisionati regolarmente, con particolare attenzione all'efficienza e all'intensità della fonte luminosa.

5. Alimentazione

Un apporto ottimale di energia e di liquidi nei primi giorni di vita è un fattore importante al fine di ridurre il rischio di comparsa di una iperbilirubinemia e le sue conseguenze¹⁴. Le direttive della Società Svizzera di Pediatria sull'alimentazione dei neonati sani in maternità possono essere applicate anche nel caso di una iperbilirubinemia¹⁵. Le mamme dovrebbero poter continuare ad allattare liberamente con una frequenza di 5-8 volte al giorno durante la montata latte e in seguito di 8-12 volte al giorno. Sebbene i bambini allattati al seno abbiano dei valori sierici di bilirubina leggermente più elevati dei bambini non allattati, l'allattamento non dovrebbe venir ostacolato in presenza di una iperbilirubinemia o durante una fototerapia, nè si dovrebbero scoraggiare le mamme dall'allattare. I vantaggi dell'allattamento prevalgono di gran lunga sugli svantaggi. Circa 1-2% dei neonati allattati sviluppano un'iperbilirubinemia di lunga durata con valori massimi verso il 10.-15. giorno e un ritorno a valori normali dopo 3 fino a 12 settimane. Siccome questo ittero da latte materno non comporta nessun pericolo una pausa nell'allattamento non è indicata. L'offerta di liquidi supplementari o di prodotti di sostituzione del latte materno (per esempio 10-40 ml di Dextrin-Maltose al 10%) è importante nelle seguenti situazioni cliniche per influenzare positivamente i rischi di una iperbilirubinemia¹⁵.

- prematuri ricoverati in maternità
- neonati con un peso alla nascita di < 2500 g o > 4500 g
- neonati sottopeso (< 10. percentile)
- pianto e irrequietezza nonostante ripetute poppate al seno (segni di sete)
- segni di disidratazione (perdita di peso > 10%) o perdita di peso continua dopo il 4.-5. giorno di vita.

6. Raccomandazioni per un trasferimento in un reparto di neonatologia

Le situazioni seguenti rendono necessario il trasferimento in un reparto di neonatologia per accertamenti ulteriori e terapie partico-

lari (fototerapia intensiva, exsanguinotrasfusione e/o terapia con immunoglobuline intravenose¹⁷).

- Segni clinici sospetti per un ittero patologico
- Ittero precoce
- Concentrazione della bilirubina vicina al limite inferiore per una exsanguinotrasfusione
- Aumento della concentrazione di bilirubina di più di 10 µmol/l all'ora
- Anemia (ematocrito < 45% o emoglobina < 145 g/l)
- Ulteriore aumento dei valori di bilirubina sotto fototerapia (terapia inefficace)
- Una incompatibilità di gruppo con un titolo di anticorpi significativo conosciuta prima del parto e/o una terapia intrauterina rappresentano un'indicazione a far nascere il neonato in un centro perinatale. In queste situazioni si può prendere in considerazione una terapia con immunoglobuline¹⁷.

Il trasferimento di un neonato itterico in un reparto di neonatologia viene organizzato di regola dal pediatra responsabile dopo consultazione con il reparto di destinazione.

7. Rilevamento dell'encefalopatia dovuta a un iperbilirubinemia in Svizzera

Negli ultimi anni si osserva un aumento dei casi di encefalopatia dovuta a un iperbilirubinemia¹¹⁻³. È dunque necessario afferrare in modo prospettivo i bambini a rischio in Svizzera. Per questo motivo tutti i neonati con un valore di bilirubina che supera il limite superiore per una exsanguinotrasfusione (bilirubina totale > 430 µmol/l da neonati a termine sani, > 370 µmol/l da neonati a termine malati o con emolisi, e > 320 µmol/l da prematuri a 35-36 sdg o neonati a termine < 2500 g) devono essere avvisati alla Swiss Paediatric Surveillance Unit. Questi bambini hanno bisogno di un controllo di sviluppo particolare.

Rerefenze

- 1) Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213-1217.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Kernicterus in full-term infants - United States, 1994-1998. *JAMA* 2001; 286: 299-300.
- 3) Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 396-403.

- 4) Delèze G, von Muralt G, Renevey F, Schubiger G. Empfehlungen zur Phototherapie, Schweizerische Neonatologiegruppe. *Schweiz Ärztezeitung* 1984; 65: 1939.
- 5) Mieth D, Schubiger G, Pilloud P, Moessinger A. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen in Gebärdkliniken. Neue Empfehlungen der Schweizerischen Neonatologiegruppe. www.neonet.ch/recommendations/1993.
- 6) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr* 2004; 114: 297-316.
- 7) Marcinkowski M, Bühler C, Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Hyperbilirubinämie - Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen. AWMF online / Leitlinie Neonatologie / Hyperbilirubinämie 2003.
- 8) Ives NK. Neonatal Jaundice. In: Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 4th Edition, pp 661-678.
- 9) Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969; 118: 454-458.
- 10) Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
- 11) Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BWY, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-39.
- 12) Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol* 2002; 22: 341-347.
- 13) Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002060.
- 14) Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730-733.
- 15) Spalinger J, Schubiger G, Baerlocher K. Ernährung gesunder Neugeborener in den ersten Lebenstagen. *Paediatrica* 2003; 14: 24-25.
- 16) Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effects of breastfeeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-843.
- 17) Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F6-F10.

Queste raccomandazioni sono state discusse durante le riunioni del 25/10/2005 e 28/2/2006 della Società Svizzera di Neonatologia e messe in vigore dal comitato il 1/5/2006.