

UN CASO EMBLEMATICO DI IPERBILIRUBINEMIA INDIRETTA AD ESORDIO IN EPOCA NEONATALE

Riportiamo il caso di un neonato con ittero prolungato a bilirubina indiretta in cui viene posta diagnosi di sindrome di Crigler-Najjar (CNS) associata a sindrome di Gilbert. La sindrome di CNS, caratterizzata da iperbilirubinemia indiretta dalla nascita, è un disordine genetico di raro riscontro ad eredità autosomica recessiva, risultato della mutazione di uno dei cinque esoni del gene codificante per l'enzima bilirubina-UDP-glucuroniltransferasi (B-UDPGT). I pazienti con sindrome di CNS tipo I, caratterizzata dalla completa assenza dell'enzima, presentano un costante rischio di complicanze neurologiche severe causa di disabilità a lungo termine (disturbi uditivi, ritardo mentale, coreoatetosi). Tali pazienti non rispondono alla terapia con fenobarbital e presentano solo tracce di bilirubina coniugata plasmatica. Nei pazienti con CNS tipo II l'attività enzimatica è ridotta e inducibile con i barbiturici.

Criteri per stabilire la natura dell'ittero

L'iperbilirubinemia, evento di comune riscontro in neonati prematuri e a termine, causa ittero nel 65 per cento dei casi. Si presenta in due forme: a prevalenza non coniugata (indiretta) e a prevalenza coniugata (diretta). Le cause di iperbilirubinemia indiretta sono riconducibili ad aumentata emolisi, aumentata massa eritrocitaria, difettosa captazione e/o coniugazione della bilirubina (tabella 1). L'ittero neonatale è definito patologico se compare nelle prime 24 ore di vita, se l'incremento giornaliero di bilirubi-

CASO

B.M. nasce da genitori egiziani non consanguinei alla 37+5 settimana di gestazione da taglio cesareo per precesarizzazione, dopo una gravidanza caratterizzata da minaccia d'aborto durante il I e il II trimestre. Alla nascita il neonato presenta un peso di 3510 g ed un buon adattamento cardiorespiratorio. In sesta giornata, il bambino si presenta itterico, con un valore di bilirubina plasmatica di 14,6 mg/dl con test di Coombs diretto negativo. Viene dimesso con allattamento misto.

Bilirubinemia in aumento

In ottava giornata di vita B.M. viene ricoverato per ittero accentuato a bilirubinemia indiretta (23,01 mg/dL), senza segni di emolisi e con funzionalità epatica e tiroidea nella norma. Dopo quattro giorni di fototerapia si assiste a progressiva discesa del valore di bilirubinemia indiretta fino a 10,4 mg/dl. In seguito alla comparsa di tre episodi di vomito nell'arco di poche ore e alla persistenza di ittero cutaneo e sclerale, viene ripetuto il dosaggio della bilirubina indiretta, evidenziando un valore

plasmatico di 18,4 mg/dL; viene pertanto instaurata temporanea sospensione dell'allattamento materno e fototerapia continua con graduale riduzione dell'ittero. Nonostante tali provvedimenti terapeutici la bilirubina mostra un costante incremento, raggiungendo il valore totale di 28,16 mg/dL con frazione indiretta di 27,3 mg/dL. Per tale motivo viene condotto presso la Clinica pediatrica dell'Ospedale San Paolo, Università di Milano, dove viene ricoverato per gli accertamenti e le cure del caso. All'ingresso il bambino presenta buone condizioni generali, è reattivo, ben idratato, con pianto e suzione validi. Il tono e i riflessi appaiono adeguati all'età. Si segnala ittero cutaneo e sclerale. L'addome è meteorico, trattabile, non si apprezza organomegalia. All'auscultazione cardiaca i toni appaiono validi e ritmici con impurità sistolica al mesocardio. L'obiettività toracica è nella norma. Per il persistere dell'iperbilirubinemia indiretta (25,8 mg/dl) viene iniziata fototerapia continua e viene sospeso definitivamente l'allattamento al seno; si assiste a riduzione dei livelli di bilirubina plasmatica a 18 mg/dl dopo 48 ore. Viene

nemia è >5 mg/dL, se si raggiungono valori totali >13 mg/dL nel neonato a termine e >15 mg/dL nel pretermine e, infine, se la concentrazione di bilirubina diretta è >1,5-2 mg/dL. La persistenza oltre una settimana nel neonato a termine e oltre due nel pretermine costituisce un ulteriore criterio. Di fronte a un neonato con ittero sono fondamentali un'accurata anamnesi che si soffermi sull'età del bambino, sul tipo di alimentazione, sull'etnia di origine e un esame obiettivo completo, con particolare riferimento allo stato di idratazione. L'età del bambino al momento della comparsa dell'ittero è un elemento importante per determi-

narne la causa più probabile (infezioni congenite, malattie emolitiche quali isoimmunizzazione Rh o incompatibilità ABO). L'età del bambino aiuta a definire il livello di bilirubina oltre cui sono necessari la fototerapia e/o altre misure terapeutiche. Dal punto di vista alimentare il latte materno può determinare iperbilirubinemia non coniugata in neonati sani durante la prima settimana di vita con un picco massimo di 15-20 mg/dL tra il 4° e il 10° giorno. È stata recentemente ipotizzata la presenza nel latte materno di un'elevata attività β-glucuronidasi con conseguente aumento del circolo enteroepatico della bilirubina, in

BILIRUBINEMIA D NATALE

quindi ridotta la durata della fototerapia a 12 ore al giorno. Tuttavia, dopo otto giorni di tale trattamento, non si assiste ad alcuna riduzione del valore di bilirubina plasmatici. Vista la negatività degli accertamenti eseguiti (vedi nel testo dell'articolo), nell'ipotesi di sindrome di Crigler-Najjar, viene instaurata terapia con fenobarbital alla dose iniziale di 2 mg/Kg/die con schema di incremento graduale fino a 5 mg/Kg/die.

Durante la degenza si eseguono accertamenti metabolici di primo livello (emogasanalisi, lattato e ammonio plasmatici, aminoacidemia) e determinazione degli zuccheri e degli acidi organici su campione di urine che risultano nella norma. Si segnala assenza di indici di emolisi con resistenze osmotiche e striscio periferico negativi. Gli esami strumentali (ecografia addome ed ecografia encefalo transfontanellare) mostrano reperti di normalità.

Vengono, infine, ricercate le mutazioni per sindrome di Gilbert e di Crigler-Najjar: risulta omozigosi per entrambi i disordini genetici con evidenza per quest'ultima patologia di delezione del nucleotide al codone 99-100 (c 99-100 del T) nell'esone 1 del gene UGT1.

associazione ad elevati livelli di acidi grassi e pregnandiolo che legandosi alle ligandine Y e Z ne impediscono la captazione epatica. La diversa distribuzione geografica di disordini genetici, quali difetti della membrana o degli enzimi eritrocitari od anomalie strutturali dell'emoglobina, suggerisce un'attenzione particolare all'etnia di origine del paziente.

Dal punto di vista obiettivo è importante considerare lo stato di idratazione in quanto nei primi giorni di vita, in attesa della montata latte, il neonato è a rischio di disidratazione con conseguente incremento dei valori di bilirubina, correggibile con sommini-

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE DEGLI ITTERI NEONATALI A BILIRUBINEMIA INDIRETTA

Da aumentata produzione di bilirubina

- ▶ Ittero fisiologico
- ▶ Malattia emolitica del neonato da incompatibilità di gruppo materno-fetale (Rh, ABO, altri emogruppi)
- ▶ Anemie emolitiche congenite:
 - _ difetti di membrana eritrocitaria (sferocitosi, ellissocitosi, stomatocitosi, picnocitosi)
 - _ difetti enzimatici eritrocitari (deficit di G6PDH, deficit di PK, altri difetti enzimatici)
 - _ anomalie dell'emoglobina (Bart, Zurigo, B-talassemia)
- ▶ Iperemolisi da cause tossinfettive
- ▶ Emolisi da farmaci o tossici (vitamina K, fenacetina, sulfonamide, naltalina, ecc.)
- ▶ Riassorbimento di raccolte ematiche: cefaloematoma, emorragie cerebrali o di altri organi

Da aumentata massa eritrocitaria

- ▶ Trasfusione placentare
- ▶ Trasfusione da gemello a gemello
- ▶ Neonato di madre diabetica
- ▶ Tardiva legatura del cordone (politemia)

Da ridotta captazione e/o coniugazione epatica di bilirubina

- ▶ Ittero da latte materno
- ▶ Ipotiroidismo
- ▶ Stenosi ipertrofica del piloro
- ▶ Galattosemia
- ▶ Sindrome di Gilbert
- ▶ Sindrome di Crigler Najjar
- ▶ Sindrome di Lucey-Driscoll
- ▶ Altre cause di inibizione della glucoronil-transferasi

strazione di fluidi per os o per via parenterale. Fondamentale è la rilevazione di di ematomi, cefaloematoma o sanguinamenti endocranici.

La diagnosi differenziale è possibile tramite test di laboratorio: esame emocromocitometrico con conta dei reticolociti e striscio periferico, transaminasi ed indici di colestasi per escludere una patologia epatica, determinazione del gruppo ABO, Rh e test di Coombs in madre e neonato nel sospetto di eritroblastosi fetale, studio di enzimi eritrocitari (G6PDH, PK) e delle resistenze osmotiche nel sospetto di malattie emolitiche o anemia. È necessario eseguire indagini

specifiche per ipotiroidismo congenito (T3, T4, TSH), galattosemia (ricerca sostanze riducenti nelle urine) e indagini colturali per malattie infettive. Infine, per alcune condizioni, quali la sindrome di Gilbert e di CNS, è oggi disponibile l'analisi genetica.

Una patologia a bassa incidenza

La sindrome di CNS è una patologia rara con un'incidenza di 1/1.000.000 nati. Si manifesta nelle prime ore di vita con ittero severo e persistente a bilirubinemia indiretta, con esame fisico peraltro nella norma. La distinzione di tipo clinico tra le due forme (tipo I e II), introdotta nel 1969, è basata sulla risposta alla somministrazione di fenobarbital: l'iperbilirubinemia tipo I persiste invariata nonostante la terapia induttiva, mentre il fenobarbital induce un rapido declino della concentrazione plasmatica di bilirubina nei pazienti affetti dalla forma II (*tabella 2*).

Il trattamento con fenobarbital si considera efficace quando riduce i livelli di bilirubina di due terzi dopo 2-3 settimane di terapia. L'obiettivo è mantenere la concentrazione plasmatica di bilirubina sotto la soglia di neurotossicità. Tale soglia non viene univocamente determinata, sebbene sia opinione condivisa che il rischio di tossicità acuta diventi massimo a livelli >30 mg/dL, o con valori >1 del rapporto molare tra bilirubina e albumina (valore ideale <0,6 mg/dL).

Picchi elevati di bilirubina possono insorgere per cause diverse responsabili di aumento della bilirubina stessa (per esempio infezioni intercorrenti, traumi, disidratazione, digiuno e stipsi) o di riduzione dell'albumina plasmatica (quali malnutrizione, enteropatia proteino-disperdente, sepsi, ustioni). Altre possibili cause di tossicità acuta sono di origine farmacologica per lo spiazzamento della

bilirubina dal suo legame con l'albumina (ceftriaxone) o epatotossicità diretta (valproato). Di fronte ad un aumento acuto di bilirubina i presidi terapeutici consistono nell'introduzione o nell'intensificazione della fototerapia e nella somministrazione *e.v.* di albumina alla dose di 1-2 g/kg ripetibile fino alla normalizzazione del rapporto bilirubina/albumina. In presenza di sintomi/segni neurologici (torpore, sonnolenza, crisi convulsive) il trattamento di emergenza è la plasmafesi. Segni di tossicità cronica si possono manifestare con valori di bilirubina tra 17,5 e 30 mg/dL (torpore, astenia, disfunzioni cognitive).

Il cardine terapeutico della CNS tipo I è la fototerapia per 10-12 ore al giorno con lampade che emettono radiazioni di 420-460 λ , in grado di trasformare la bilirubina in composti dipirrolici poco tossici e idrosolubili, rapidamente escreti con bile ed urine. L'efficacia della fototerapia si riduce l'età per l'ispessimento della cute, la sua pigmentazione e le alterazioni ormonali postpuberali (tabella 3).

Altre opzioni terapeutiche sono la supplementazione orale di calcio e lo stagno e zinco-protoporfirine. L'unico trattamento definitivo è tuttavia il trapianto ortotopico di fegato, non privo di rischi chirurgici o di rigetto, per prevenire lo sviluppo di complicanze neurologiche severe. La CNS, infine, rappresenta una candidata ottimale per la terapia genica, in quanto sarebbe sufficiente trasformare il deficit enzimatico completo in parziale poiché il 2-3 per cento dell'attività del B-

TABELLA 2. CARATTERISTICHE DELLE DUE FORME DI SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR

	Crigler-Najjar tipo I	Crigler-Najjar tipo II
Trasmissione	autosomica recessiva	autosomica recessiva o dominante
Attività enzimatica	assente	<10%
Promotore genetico	mutazione non-senso o stop	mutazione missenso
Iperbilirubinemia (mg/dl)	>20	5-15
Risposta al fenobarbital	assente	presente
Rischio di kernicterus	alto	basso

TABELLA 3. PRESIDI TERAPEUTICI PER L'IPERBILIRUBINEMIA NEONATALE INDIRECTA

Trattamento	Note
Fototerapia	trattamento con lampade a variabile intensità e tipo di luce in: <ul style="list-style-type: none"> • neonati a termine oltre 24 ore con peso >2500 g con bilirubina >15-17 mg/dL se sani con bilirubina >12-15 mg/dL se patologici • neonati a termine oltre 72 ore con peso > 2500 g con bilirubina >20 mg/dL • neonati pretermine con peso <1500 g se bilirubina >5-10 mg/dL con peso tra 1500 e 2000 g se bilirubina >10-12 mg/dL con peso tra 2000 e 2500 g se bilirubina >12-15 mg/dL
Fenobarbital	5 mg/Kg/die EV, IM, OS
Albumina	0,5 g/Kg/die EV
Immunoglobuline in vena	0,5-1 g/Kg/die

UDPGT può garantire una vita normale. Sono stati intrapresi numerosi studi su animali, in particolare sul ratto Gunn portatore di mutazione nel gene per B-UDPGT, per il trasferimento del gene desiderato nel fegato o in altri tessuti. Al momento sono in corso trial clinici preliminari per l'applicazione di tale terapia sull'uomo.

CRISTINA PEDERIVA
ILARIA GIULINI NERI
DIANA GHISLENI
VALENTINA CARMINE
 Clinica pediatrica, Ospedale San Paolo
 Università di Milano

BIBLIOGRAFIA

1. Watchko JF, Daoud MJ, Biniwale M: Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin Neonatol* 2002; 7:143-52
2. Gomella TL: Neonatology. 4th Ed, Appleton & Lange Clinical Manual, 1999; 233-6; 261-372
3. Jansen PLM: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158(supp 2): S89-S94
4. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A et al: Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Ped*

- 1999; 134(4): 441-6
5. Tabarki B, Khalifa M, Yacoub M et al: Cerebellar symptoms heralding bilirubin encephalopathy in Crigler-Najjar syndrome. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 234-36
6. Labrune P: Crigler-Najjar syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, 2004
7. Shevell MI, Majnemer A, Schiff D: Neurologic perspectives of Crigler-Najjar syndrome type I. *J Child Neurol* 1998; 13(6): 265-9
8. Al-Shurafa HA, Bassas AF, Broering DC et al: Management of Crigler-Najjar syndrome type I. *Saudi Med J* 2001; 22(6): 486-9
9. Shneider BL: Pediatric liver transplantation in metabolic disease: clinical decision making. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 25-29