

LBRIS

We know
books



ASOCIAȚIA DE NEONATOLOGIE DIN ROMÂNIA

ICTERELE NEONATALE

Coordonatori:

MANUELA CUCEREA

MARIA LIVIA OGNEAN



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA
www.amaltea.ro

LISTA AUTORILOR

Prof. Univ. Dr. Silvia-Maria STOICESCU

Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București

Conf. Univ. Dr. Andreea AVASILOAIEI

Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa",
Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă" Iași

Conf. Univ. Dr. Manuela CUCEREA

Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie G.E. Palade, Târgu Mureș,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

Conf. Univ. Dr. Maria Livia OGNEAN

Facultatea de Medicină, Universitatea Lucian Blaga, Sibiu,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Șef Lucr. Ligia BLAGA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Clinica de
Obstetrică-Ginecologie D. Stanca, Cluj-Napoca

Șef Lucrări Dr. Irina FRANCIUC

Universitatea Ovidius Constanța, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

Șef Lucrări Dr. Ramona MOHORA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,
INSMC „Alessandrescu -Rusescu” Polizu, București

Șef Lucrări Dr. Leonard NĂSTASE

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,
INSMC „Alessandrescu -Rusescu” Polizu, București

Șef Lucrări Dr. Marta SIMON

Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „G.E. Palade”, Târgu Mureș,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

As. Univ. Dr. RADU GALIȘ

Universitatea Oradea, Medical Sciences University Poznan,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor

As. Univ. Dr. Surdu Monica

Universitatea Ovidius Constanța,

Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Secția Neonatologie

As. Univ. Dr. Paula TRIF

Universitatea Oradea, Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor

Dr. Anca BIVOLEANU

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Cuza Vodă", Iași

Dr. Anca GEORGESCU

Spitalul Județean de Urgență Târgoviște

Dr. Gabriela OLARIU

Spitalul Clinic Municipal Universitar Timișoara, Maternitatea Odobescu Timișoara

Dr. Diana POCIAN-MUDURA

Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor

Dr. Monika RUSNEAC

Spital Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

Dr. Mihaela ȚUNESCU

Spitalul Clinic Municipal Universitar Timișoara, Maternitatea Odobescu Timișoara

Dr. Diana UNGUREANU

Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Dr. I.A. Sbârcea“ Brașov

CUPRINS

Prefață	9
Manuela Cucerea	
1. Eritropoieza fetală și neonatală	11
Manuela Cucerea	
2. Metabolismul bilirubinei	19
Marta Simon	
3. Icterul fiziologic	29
Silvia-Maria Stoicescu	
4. Hiperbilirubinemia prematurului	35
Mihaela Țunescu	
5. Boala hemolitică a fătului și nou-născutului	47
5.1. Izoimunizarea în sistemul Rh	47
Gabriela Olariu	
5.2. Izoimunizarea în sistemul ABO și în alte sisteme rare	75
Gabriela Olariu	
5.3. Ictere hemolitice non-imune	89
Paula Trif, Radu Galiș	
Defecte enzimatice	89
Defecte de membrană eritrocitară	92
Hemoglobinopatii	93
Policitemia	93
Ictere prin sechestrarea eritrocitelor	94
Alte cauze de icter – profiria eritropoietică congenitală	94

Ictere hemolitice prin eliminare redusă	95
Radu Galiș	
Sindromul Gilbert	96
Sindromul Criegler-Najar I	98
Sindromul Criegler-Najar II	99
Icterul în cadrul hipotiroidismului congenital	100
Icterul asociat medicației	100
Icterul în cadrul galactozemiei	101
Ictere prin circulație entero-hepatică crescută - malformații/obstrucții	103
Anca Georgescu	
Icterul la sân și icterul asociat laptelui matern	113
Maria Livia Ognean	
Ictere cu hiperbilirubinemie directă	137
9.1. Colestaze congenitale	137
Monika Rusneac	
9.2. Atrezia biliară	157
Monika Rusneac	
9.3. Colestaze dobândite	168
Ligia Blaga	
Colestaza asociată nutriției parenterale	170
Colestaza asociată sepsisului bacterian și infecțiilor de tract urinar	175
Colestaza asociată infecțiilor congenitale și hepatitelor neonatale	176
Colestaza asociată fototerapiei	178
Toxicitatea bilirubinei	179
Paula Trif	
Encefalopatia hiperbilirubinemică acută	182
Icterul nuclear - Encefalopatia hiperbilirubinemică cronică	183
Disfuncția neurologică indusă de bilirubină	184

11. Evaluarea și diagnosticul icterului neonatal	189
Ramona Mohora	
Evaluarea nou-născutului cu icter	189
Evaluarea clinică	190
Evaluarea de laborator	191
Evaluarea imagistică	193
12. Monitorizarea icterului și evaluarea înainte de externare	195
Irina Franciuc	
13. Prevenirea hiperbilirubinemiei neonatale	207
Monica Surdu	
14. Tratamentul icterului neonatal	223
14.1. Fototerapia	223
Diana Ungureanu	
14.2. Exsangvinotransfuzia	230
Anca Bivoleanu	
14.3. Alte terapii în icterul neonatal	245
Leonard Năstase	
15. Monitorizarea icterului neonatal după externare. Sfaturi pentru părinți	249
Andreea Avasiloaiei	

MESAJE CHEIE:

- Celulele stem pluripotentele **mențin funcția** hematopoietică pe parcursul întregii vieți
- Sediul eritropoiezei se modifică **pe parcursul dezvoltării**, de la sacul vitelin, la ficat și în cele din urmă la **măduva osoasă**
- Lanțurile polipeptidice globinice **se modifică** în timpul dezvoltării de la formele embrionare cu afinitate **creșcută pentru** oxigen la cele adulte, cu afinitate mai scăzută
- Eritropoietina (Epo) este factorul **principal** reglare a eritropoiezei **definitive**

Introducere

Eritrocitele sau hematiile/globulele roșii reprezintă una dintre cele mai importante componente ale **sistemului sanguin**, cu rol de transport al gazelor respiratorii, de comunicare **inter-organe**, în controlul metabolismului oxidului nitric și reacțiile redox, în menținerea echilibrului pH-ului și controlul vâscozității sângelui. Forma de disc biconcav maximizează suprafața membranei celulare și conferă flexibilitatea necesară navigării în sistemul circulator, îndeosebi în rețeaua capilară [1,2].

Eritrocitele mature sunt celule anucleate și lipsite de organite celulare, având 6-8 μm în diametru și o grosime de 1,5-2,5 μm [3]. Structura eritrocitară este alcătuită dintr-un schelet membranar complex care conferă deformabilitate și din hemoglobină în proporție de 95% [4]. Durata medie de viață a eritrocitelor în sistemul circulator este de 90-120 zile după care sunt îndepărtate selectiv de către macrofage în sistemul reticuloendotelial.

Hemoglobina

Hemoglobina (Hb) este un compus proteic care conține patru lanțuri polipeptidice atașate fiecare de un nucleu porfirinic (porfirina IX) numit hem, care are în centru un ion feros (Fe^{+2}) legat de inelul porfirinic prin atomi de azot. Rolul ionului feros este de a lega reversibil și de a elibera oxigenul (O_2) în condiții fiziologice [5]. Afinitatea hemoglobinei pentru O_2 diferă și este influențată de structura Hb, pH, 2,3-difosfoglicerat, temperatură. În funcție de afinitatea pentru O_2 , Hb poate fi oxigenată (oxihemoglobina) sau deoxigenată (deoxihemoglobina). Măsurarea saturației Hb în oxigen se realizează prin pulsoximetrie (SpO_2). În condiții fiziologice, peste 95% din Hb este saturată cu oxigen [6].

Tipuri de hemoglobină. Lanțurile polipeptidice din structura Hb sunt de mai multe tipuri notate cu α , β , γ , δ , ϵ și ζ . Lanțurile α și ζ conțin 141 de aminoacizi, iar celelalte tipuri conțin 146 de aminoacizi [7]. Lanțurile alfa sunt prezente în structura Hb atât în viața intrauterină cât și în cea adultă. Genele care codifică diferitele lanțuri polipeptidice ale Hb și determină sinteza acestora în stadiile progresive de dezvoltare sunt situate pe cromozomi diferiți. Grupul de gene α -like este situat pe cromozomul 16 (16p13.3), iar grupul de gene β -like este situat pe cromozomul 11 (11p15.4) [8-9]. În funcție de tipul lanțurilor polipeptidice, există mai multe variante normale sau patologice de Hb. Hemoglobina adultă normală conține în proporție de 95-98% două lanțuri alfa ($\alpha 1$ și $\alpha 2$) și două lanțuri beta ($\beta 1$ și $\beta 2$), fiind denumită Hb A1. O variantă normală este Hb A2 care conține două lanțuri alfa ($\alpha 1$ și $\alpha 2$) și două lanțuri delta ($\delta 1$ și $\delta 2$) și reprezintă doar 2-3% din totalul Hb. Hemoglobina A2 are valori crescute în talasemii [10].

Hemoglobina fetală (Hb F) are o structură diferită comparativ cu Hb de tip adult, lanțurile beta fiind înlocuite cu lanțuri gamma ($\gamma 1$ și $\gamma 2$). Prezența lanțurilor γ conferă Hb o afinitate crescută pentru O_2 în contextul hipoxemiei relative intrauterine, facilitând extracția și legarea O_2 din circulația maternă de către făt (deplasarea spre stânga a curbei de disociere). Odată cu trecerea de la Hb fetală la cea adultă, afinitatea Hb pentru O_2 scade, ca mecanism adaptativ la mediul hiperoxic extrauterin [6,11].

Variantele normale ale Hb apar în dinamica dezvoltării embrionare și fetale în funcție de vârsta gestațională, urmate apoi de dezvoltarea Hb adulte, postnatale (Tabelul 1).

TABELUL 1. Variante normale ale hemoglobinei în funcție de momentul apariției

Variante normale de Hb	Procente %	Structura hem/lanțuri polipeptidice
Hb Gower I (embrionară)		$\zeta 2 / \epsilon 2$
Hb Portland (embrionară)		$\zeta 2 / \gamma 2$
Hb Gower II (embrionară)		$\alpha 2 / \gamma 2$
Hb F (fetală)	0.8% - 2%	$\alpha 2 / \gamma 2$
Hb A1 (adult)	95% - 98%	$\alpha 2 / \beta 2$
Hb A2 (adult)	2% - 3%	$\alpha 2 / \delta 2$

Eritropoieza

Eritropoieza sau eritrogenеза este procesul complex de formare continuă a eritrocitelor. Acest proces debutează precoce în viața intrauterină și implică exprimarea coordonată a factorilor de creștere asupra progenitorilor primitivi. Hematopoieza se produce în mai multe etape de la celula stem hematopoietică multipotentă la progenitori eritroizi, precursori și până la eritrocitul matur, fiind descrise până în prezent două stadii principale – stadiul primitiv și stadiul definitiv precum și numeroase stadii intermediare [12,13].

Eritropoieza primitivă tranzitorie, embrionară. Sacul vitelin. Primul pas al eritropoiezei implică diferențierea **celulelor stem hematopoietice multipotente** (capabile de auto-reînnoire și de generare a tuturor tipurilor de celule din sistemul sangvin) într-un tip mai specific de **celule progenitoare eritroide** (eritroblastele primitive). Celulele stem hematopoietice inițiază astfel eritropoieza primitivă în sacul vitelin, apoi migrează către ficatul fetal și mai târziu la măduva osoasă [6].

Eritroblastele primitive se diferențiază încă din ziua 8-a post-concepțională, sunt de șase ori mai mari în comparație cu eritrocitele definitive de tip adult dar sunt nucleate. Acestea se grupează sub forma unor insule care sunt deja vizibile în ziua 18 de gestație. Genele HBZ1 și HBE exprimă Hb Gower I ($\zeta 2 \epsilon 2$) până la 5 săptămâni de gestație, Hb Gower II ($\alpha 2 \epsilon 2$) între 4-13 săptămâni gestaționale și Hb Portland I-II ($\zeta 2 \gamma 2$) ulterior. Aceste hemoglobine embrionare pot persista în viața fetală la nivele scăzute, sunt relativ instabile și se descompun ușor [13].

După 9 săptămâni gestaționale genele HBZ1 și HBE sunt dezactivate și începe expresia de Hb F ($\alpha 2 \gamma 2$). Odată cu dezvoltarea rețelei vasculare primitive din celulele exterioare ale insulelor de eritroblaste (3-6 săptămâni),

celulele eritroide primitive devin treptat circulante în primul trimestru de sarcină, ele fiind esențiale pentru supraviețuirea embrionului asigurând oxigenarea acestuia [15,16]. Eritroblastele primitive, numite și megaloblaste ($250 \mu\text{m}^3$) sunt caracterizate prin prezența nucleului, diferențiere rapidă, durată de viață mai scurtă decât formele fetale și adulte și sensibilitate crescută la eritropoietină. Studii recente au arătat că eritroblastele primitive derivate din sacul vitelin se pot enuclea și pot persista pe tot parcursul gestației, dar dispar în preajma nașterii și sunt înlocuite cu eritrocite derivate din celule stem hematopoietice [17,18].

Eritropoieza fetală definitivă

Ficatul. Eritropoieza primitivă, tranzitorie este înlocuită gradual cu cea definitivă. În a 4-a săptămână de gestație, odată cu conectarea sacului vitelin la aortele dorsale și cordul care începe să se contracte, eritroblastele primitive migrează la nivelul ficatului în dezvoltare, asigurând homeostazia hematopoietică în timpul dezvoltării embrionului. Ficatul devine principalul loc al eritropoiezei până în a 24-a săptămână de gestație. În același timp, se produce proliferarea extinsă a celulelor stem hematopoietice la nivel hepatic, generând precursori eritroizi definitivi care se enuclează pentru a deveni primele eritrocite circulante la făt [19,20].

Măduva osoasă. De la nivelul ficatului, precursori eritroizi definitivi migrează și colonizează splina și măduva osoasă sub formă de insule eritroblastice unde are loc diferențierea eritroidă terminală. Aceste insule sunt alcătuite dintr-un macrofag central înconjurat de progenitori eritroizi diferențiați care sunt responsabili de producerea continuă de celule hematopoietice pe parcursul vieții. Macrofagele au rol de suport, asigurând nutrienți, enucleerea și fagocitoza resturilor celulare [21,22].

Începând cu al doilea trimestru de sarcină, eritropoieza începe și crește treptat și la nivelul măduvei osoase. Producția hepatică de celule sanguine scade în timpul celui de-al treilea trimestru și încetează după naștere, lăsând loc eritropoiezei medulare. În perioada fetală, predomină Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), în timp ce după 34 săptămâni gestaționale procentul de Hb A ($\alpha_2\beta_2$) crește, în detrimentul Hb F. La nou-născutul la termen Hb F este în proporție de 53 la 95% din totalul Hb [23,24].

Eritropoieza neonatală/adultă definitivă. În momentul nașterii, componența celulară a sângelui precum și anumite aspecte ale eritropoiezei

diferă în funcție de vârsta gestațională. La nou-născutul la termen, eritropoieza se produce la nivelul măduvei osoase care este hipercelulară și extrem de activă. În sângele cordonului ombilical sunt prezente și celule progenitoare circulante. Mai pot exista mici focare hepatice de eritropoieză, a căror activitate încetează însă imediat după naștere. La nou-născutul prematur focarele hepatice de eritropoieză persistă mai mult timp (Figura 1) [24].

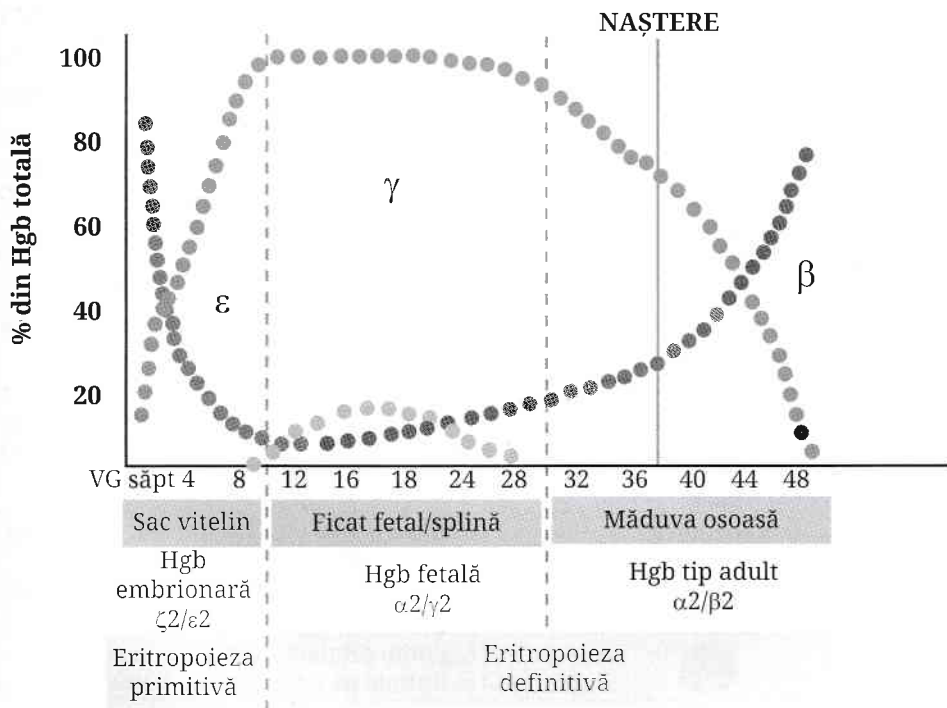


FIGURA 1. Eritropoieza primitivă și definitivă (adaptare după Cantú, 2014 [25])

Eritropoietina (Epo)

Eritropoietina (Epo) este un hormon glicoproteic (citokină) care stimulează producția, proliferarea și diferențierea eritrocitelor. În timpul vieții fetale Epo este produsă de către ficat, iar după naștere producția este transferată progresiv la nivelul celulelor peritubulare ale rinichiului. Producția de Epo este stimulată ca răspuns la hipoxia celulară în condițiile unei presiuni parțiale reduse a oxigenului (pO_2) în rinichi determinate de un număr inadecvat de eritrocite circulante. Nivelurile plasmatiche ale eritropoietinei la nou-născuți (10 mLU/mL) sunt mai scăzute decât cele ale copiilor și adulților (15 mLU/mL). La prematur, nivelurile serice sunt și mai scăzute,

ceea ce justifică utilizarea eritropoietinei în prevenția și tratarea anemiei de prematuritate [25].








Eritropoietina ↑	Progenitor eritroid 	Diametru 20-25 μg, nucleu foarte mare, nucleoli prezenți, citoplasmă bazofilă redusă
	Proeritroblast/normoblast/megaloblast 	Diametru 14-19 μg, 80% nucleu, nucleoli prezenți, citoplasmă bazofilă Asociat cu deficiența de vitamina B12 (anemie pernicioasă), deficit de acid folic 1% în măduva osoasă
	Eritroblast bazofil 	Diametru 12-17 μg, nucleu diminuat, fără nucleoli, citoplasmă crescută, bazofilă (ARN) cu tentă roz (producție de hemoglobină) 1-5% în măduva osoasă
	Eritroblast policromatofil 	Diametru 12-15 μg, nucleu excentric condensat cu granule de heterocromatină, citoplasmă mai deschisă, cenușie 5-30% în măduva osoasă
Fe ²⁺ ↑	Eritroblast oxifil 	Diametru 8-12 μg, nucleu picnotic, citoplasmă gri-roșie, hemoglobină acidofilă abundentă 5-10% în măduva osoasă
	Reticulocit 	Diametru 7-10 μg, fără nucleu, citoplasmă este albastră 1% în măduva osoasă, 0,5-2% în sânge periferic
	Eritrocit 	Diametru 7-8 μg, formă biconcavă, fără nucleu, organite celulare, ARN, cu zonă centrală care se întinde pe o treime din diametru

FIGURA 2. Eritropoieza: maturarea eritrocitară (adaptare după Bhoopalan 2020 [24])

Maturarea eritrocitară

Eritropoieza în sine durează o perioadă de aproximativ 14 zile, începând cu proeritroblastul, eritroblastul bazofil, eritroblastul policromatofil, eritroblastul oxifil, reticulocit până la produsul final – eritrocitul. Procesul de maturare implică reducerea dimensiunii celulare, scăderea dimensiunii și activității nucleare, creșterea cantității de hemoglobină, enuclearea, exprimarea markerilor de suprafață (Figura 2) [25-28].

În primele zile după naștere apar schimbări importante în structura sangvină și a măduvei osoase, precum și fluctuații în parametrii hematologici (concentrația de hemoglobină, hematocrit, număr de reticulocite, indici

eritrocitari) în funcție de vârsta gestațională, vârsta postnatală, patologia asociată. La nou-născutul sănătos poate exista anizocitoză ușoară, poikilocitoză, acestea fiind mai exprimate la prematuri.

Variante anormale ale hemoglobinei

Variantele anormale ale Hb sunt produse de modificări ale genelor specifice (mutații, deleții) care vor determina alterări în secvența aminoacizilor lanțurilor globinice cu corespondent clinic variabil în funcție de gradul de afectare al genelor. Câteva dintre hemoglobinele anormale sunt reprezentate în Tabelul 2 [30-32].

TABELUL 2. Variante anormale ale hemoglobinei

Variante anormale de Hb	Structura hem/lanțuri polipeptidice	Corespondent clinic
Hb H	β_4	α - talasemia intermedia Anemie hemolitică cronică, cu severitate variabilă, până la hidrops fetal
Hb Barts	γ_4	α - talasemia major (hidrops fetal)
	$\alpha_2 \beta_0 / \beta_0$	β - talasemia major
Hb S	$\alpha_2 \beta S_2$	Anemia falciformă
Hb C	$\alpha_2 \beta C_2$	Anemie cronică

BIBLIOGRAFIE

