

ITTERI NEONATALI



ITTERO NEONATALE

DEFINIZIONE

Colorazione gialla della cute, conseguente all'accumulo di bilirubina (quasi sempre indiretta) nel tessuto sottocutaneo e nelle sclere: si manifesta dapprima al volto e poi, con progressione cranio-caudale, al tronco ed alle estremità.

L'ittero diventa clinicamente evidente per valori di bilirubina > 5-7 mg/dl

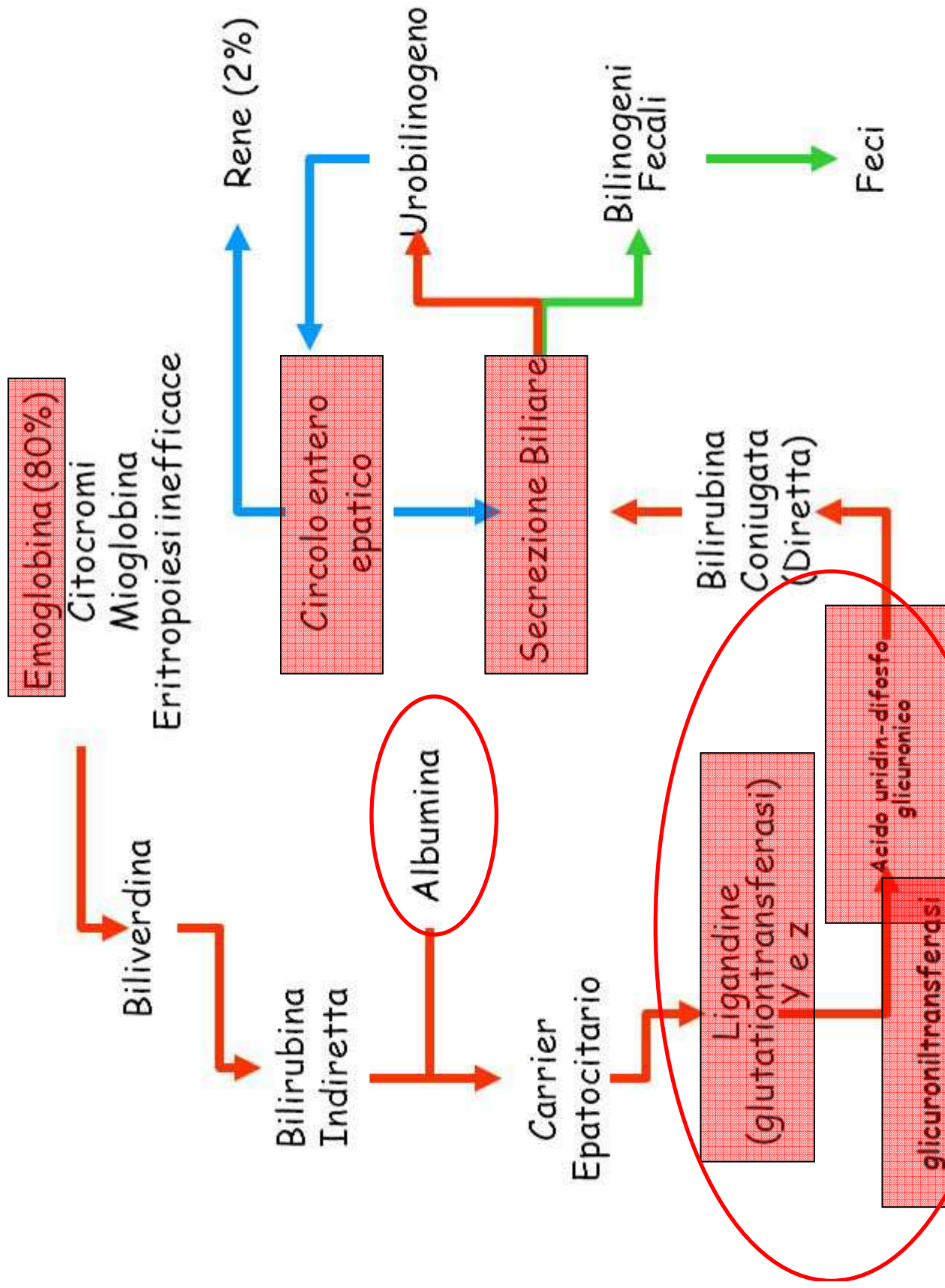
BACKGROUND

- Il 60% dei neonati a termine e l'80% dei nati pretermine presenta ittero
- 5-40% di questi neonati riceve un ciclo di fototerapia pre-dimissione; la stessa percentuale lo riceverà successivamente
- In circa il 36% dei casi si identifica una causa specifica → per lo più incompatibilità AB0 e deficit di G6PD

METABOLISMO BILIRUBINA

- la bilirubina proviene dalla degradazione dell'Hb
 - 70% distruzione GR
 - 25% eritropoiesi inefficace
 - 5% proteine tissutali con gruppo eme (citocromi, mioglobina)
- **la bilirubina indiretta (non coniugata)** viene trasportata nel sangue legata all'albumina, ceduta al fegato dove subisce trasformazione, successivamente rilasciata nella bile sotto forma **di bilirubina diretta (coniugata)**

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA



ITTERI NEONATALI

Classificazione

```
graph TD; A[Classificazione] --> B[Itteri a bilirubinemia diretta]; A --> C[Itteri a bilirubinemia indiretta];
```

**Itteri a
bilirubinemia
diretta**

Rari

Sempre patologici

**Itteri a
bilirubinemia
indiretta**

Frequenti

Spesso non
patologici

Sequela di iperbilirubinemia
indiretta:

Ittero nucleare

ITTERO NUCLEARE

- la bilirubina indiretta liposolubile puo attraversare la **barriera emato-encefalica** e entrare nel tessuto cerebrale per diffusione, quando viene superata la capacità legante la bilirubina dell'albumina e di altre proteine del plasma e il livello di bilirubina libera nel plasma aumenta.
- il **livello ematico** preciso al di sopra del quale la bilirubina indiretta o bilirubina libera sarà tossica per un certo neonato non è prevedibile ma il kernicterus è raro nei neonati a termine ed in assenza livelli plasmatici > 25 mg/dl. Si ignora anche **la durata dell'esposizione** necessaria a produrre effetti tossici.

ITTERO NUCLEARE

- Il deposito di bilirubina non coniugata avviene nei nuclei della base, soprattutto a livello del globus pallidus, putamen, nucleo caudato.
- **Sintomatologia:** letargia, scarsa suzione, convulsioni, vomito, opistotono, rigidità.
- **Prognosi:** infausta. Nei sopravvissuti deficit mentali gravi, sordità, atassia
- **Prevenzione:** impedire che la bilirubina raggiunga livelli neurotossici

ITTERI A BILIRUBINA INDIRECTA

CAUSE

- aumentata emolisi
- aumentata massa eritrocitaria
- difettosa captazione e/o difettosa coniugazione di bilirubinemia

ITTERI A BILIRUBINA INDIRECTA

AUMENTATA EMOLISI:

1. Ittero fisiologico
2. Malattia Emolitica del Neonato (MEN)
3. Anemie emolitiche congenite:
 - difetti della membrana del GR (sferocitosi)
 - difetti enzimatici (Deficit di G6PD e PK)
 - anomalie dell'emoglobina
4. emolisi da cause tossinfettive o da farmaci
5. riassorbimento di ematomi (CEP, emorragie cerebrali)

ITTERI A BILIRUBINA INDIRECTA

AUMENTATA MASSA ERITROCITARIA

1. Policitemia (SGA, madre diabetica)
2. trasfusione placentare
3. trasfusione fetto-fetale (gemello ricevente)
4. tardiva legatura del cordone

ITTERI A BILIRUBINA INDIRECTA

DIFETTOSA O SCARSA
CAPTAZIONE E/O CONIUGAZIONE

1. Ittero da latte materno
2. S. di Lucey -Driscoll
3. S.di Crigler-Naijar
4. S: di Gilbert
5. ipotiroidismo
6. galattosemia
7. stenosi ipertrofica del piloro

CAUSE PIU' COMUNI

- Fisiologico
- Incompatibilità ABO
- Isoimmunizzazione Rh
- Riassorbimento soffusioni emorragiche, cefaloematoma, ematoma subdurale
- Figlio madre diabetica
- Policitemia/iperviscosità
- Infezioni (non unico segno di sepsi)
- LM

CAUSE MENO COMUNI

- Deficit G6PDH, deficit PK
- Sferocitosi
- Sindrome Lucey-Driscoll
- Sindrome Crigler-Najjar
- Ipotiroidismo
- Emoglobinopatie

ITTERO FISIOLOGICO NEONATALE

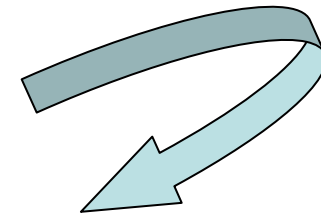
CAUSE:

1. aumento del carico di bilirubina al fegato
2. ridotta capacità epatica di captare, metabolizzare ed eliminare la bilirubina

ITTERO NEONATALE FISIOLÓGICO

Bilirubina: da emocateresi; > in neonati vs adulto:

- > numero di eritrociti,
- emivita più breve,
- metabolismo più lento,
- circolo ed escrezione più lenti

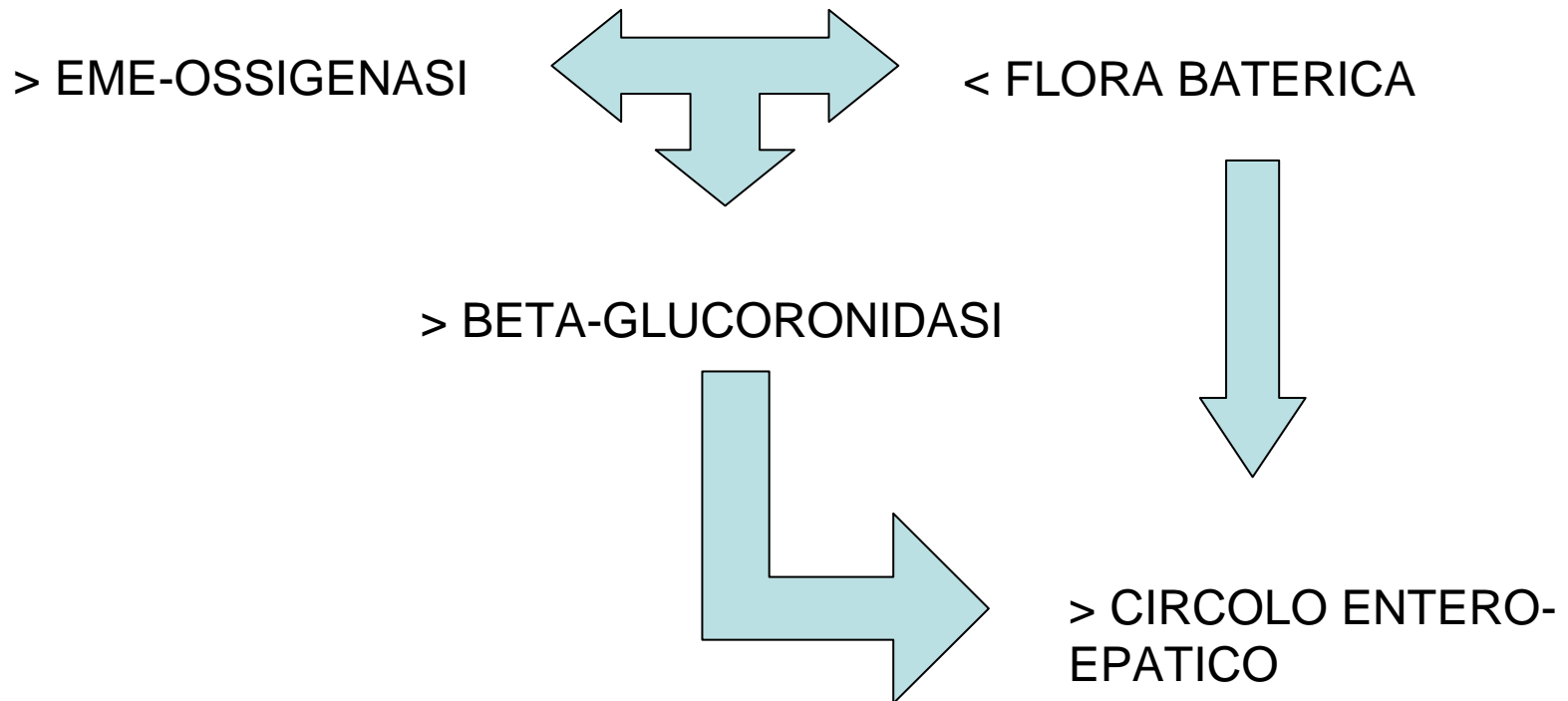


↑ Bilirubina in circolo
innocente, nella 1^o settimana
di vita, meccanismi fisiologici

Associazione con latte materno non delucidata

ITTERO FISIOLOGICO NEONATALE

DIGIUNO



ITTERO FISIOLOGICO NEONATALE

- < ligandina → < captazione dell'epatocita
- < UDP-glucoronil-transferasi → < coniugazione epatica
- < flusso di sangue ossigenato al fegato

ITTERO FISIOLOGICO NEONATALE

- è un ittero transitorio, benigno, che non compromette la salute del neonato.
- colorazione itterica si evidenzia per valori superiori a 5-7mg/dl.
- 60% dei neonati a termine 80% dei neonati pretermine

ITTERO FISIOLOGICO DEL NEONATO

CARATTERISTICHE:

- bilirubina indiretta a comparsa dopo 24-48 ore
- scomparsa o netta attenuazione a 4-5 giorni nel neonato a termine, a 7-9 giorni nel pretermine
- valore max di bilirubina uguale a 10-13 mg/dl a 3-4 giorni nel neonato a termine, 10-15 mg/dl a 5-6 giorni nel neonato pretermine
- velocità di accumulo della bilirubina < 5 mg/dl/die e $< 0,5$ mg/dl/h
- l'accumulo di bilirubina sulla cute segue un ordine cranio-caudale
- non altri segni associati

Ittero da latte materno

- neonati allattati al seno al termine della prima settimana di vita o all'inizio della seconda, raggiungendo i valori più elevati alla 2°-3° settimana, se l'allattamento al seno non viene interrotto.
- generalmente la bilirubinemia arriva a valori compresi tra 10 e 15 mg/dl, ma si possono avere anche concentrazioni maggiori, con rischio di ittero nucleare.

Ittero da latte materno

IPOSTESI

- presenza nel latte materno di un metabolita ormonale avente capacità inibenti sull'attività della B-UGT
- presenza nel latte materno di B-glicuronidasi;
- presenza nel latte materno di una maggiore quantità di acidi grassi non esterificati, che spiazzano la bilirubina non coniugata dall'albumina;
- mancanza nel latte materno di una sostanza non identificata che inibisce il riassorbimento intestinale della bilirubina non coniugata
- insufficiente apporto calorico nel neonato

Ittero da latte materno

- regredisce abbastanza rapidamente dopo la sospensione dell'allattamento al seno materno;
- nei casi non frequenti in cui si raggiungono livelli di bilirubina a rischio per l'ittero nucleare, si ricorre alla fototerapia o ad altri provvedimenti

ITTERI NON PATOLOGICI

	ITTERO FISIOLÓGICO	ITTERO DA LATTE MATERNO*
Epoca di comparsa (BT > 5-7 mg/dl)	> 24-36 h	4-7 gg
Epoca di picco di bilirubina	3-4 gg	6-15 gg
Entità del picco	5-12 mg/dl	> 10 mg/dl
Epoca di riduzione della bilirubina < 3mg/dl	1-2 settimane	9 settimane
Incidenza	60 %	2-4 %

* presenza nel latte materno di un fattore termolabile responsabile di un aumento del riassorbimento enterico della bilirubina

ITTERI PATOLOGICI

SEGNALI D'ALLARME

- compare nelle prime 24 h di vita;
- l'incremento dei livelli di bilirubina $e' > 5 \text{ mg/dl/die}$ o $0,5 \text{ mg/dl/die}$;
- la concentrazione di pigmento a reazione diretta $e' >$ di $1,5-2 \text{ mg/dl}$;
- raggiunge valori molto elevati
- permane evidente oltre la prima settimana di vita nel nato a termine, oltre la seconda nel pretermine
- altri segni associati

La presenza di ognuno di essi, anche singolarmente, impone una precisazione diagnostica

I gruppi sanguigni

Nell'ambito del sistema ABO i geni in questione sono tre:

- il gene A,
- il gene B
- il gene 0 (zero)

Ognuno ha due di questi geni, uno ricevuto dal padre ed uno dalla madre.

Nel singolo individuo si ha una delle seguenti combinazioni:

- A/A → A
- A/0 → A
- B/B → B
- B/0 → B
- 0/0 → 0
- A/B → AB

I gruppi sanguigni

Il sistema Rh, per il fattore D, prevede due geni: D e d. Il gene D è dominante su d.

Si hanno tre combinazioni geniche:

- D/D \longrightarrow gruppo Rh positivo
- D/d \longrightarrow gruppo Rh positivo
- d/d \longrightarrow gruppo Rh negativo

I gruppi sanguigni

- Esistono anche dei sottotipi cosiddetti "deboli", per es. "A debole" o "D debole" che possono presentare non poche difficoltà nella determinazione esatta del gruppo ABO o del tipo Rh;
- per esempio, un A "debole" può sembrare uno 0; oppure un Rh+ (D) "debole" può sembrare, ad un esame non approfondito, Rh-.

MEN nel sistema Rh

Eziologia e fisiopatologia

- L'incompatibilità da fattore Rh si può sviluppare quando una donna con sangue Rh negativo viene fecondata da un uomo con sangue Rh positivo e viene concepito un feto con sangue Rh positivo.
- I GR fetali attraversano la placenta e passano nel circolo materno durante tutta la gravidanza (il passaggio maggiore avviene al momento del parto)
- I GR fetali stimolano la produzione di anticorpi materni contro il fattore Rh (isoimmunizzazione).

MEN nel sistema Rh

- Al primo contatto si producono IgM
- Nelle successive gravidanze, gli anticorpi IgG rapidamente prodotti raggiungono il feto attraverso la placenta e provocano la lisi dei GR fetali.
- L'incompatibilità Rh indica di solito che sono presenti anticorpi contro l'antigene di superficie del GR di gruppo D, sebbene possano esserci altri fattori di incompatibilità del sistema Rh come C o TE.

MEN nel sistema Rh

IN UTERO

- **l'anemia** che ne deriva può essere così grave da provocare **aborto** o **morte** del feto.
- per cercare di compensare l'anemia, il midollo osseo fetale mette in circolazione forme immature di GR dette eritroblasti, causando **l'eritroblastosi fetale**
- **idrope fetale** è la conseguenza dell'ipossia dei tessuti, fegato in particolare → ipoprotidemia → raccolta di liquidi in sede extravascolare

Idrope fetale

- diagnosticata prima del parto mediante ecografia → edema del cuoio capelluto, cardiomegalia, epatomegalia, versamento pleurico e ascite
- può essere presente polidramnios.
- a causa della eritropoiesi extramidollare, il fegato e la milza sono aumentati di dimensioni.
- si può avere insufficienza cardiaca congestizia.

MEN nel sistema Rh

- I neonati con eritroblastosi meno grave possono essere anemici, ma non presentano edemi o altri segni di idrope;
- i bambini colpiti in maniera lieve possono essere leggermente o affatto anemici alla nascita

MEN nel sistema Rh

Dopo la nascita

- i neonati affetti possono sviluppare ittero (iperbilirubinemia) a causa del continuo effetto emolitico degli anticorpi anti-Rh(D) che hanno superato il filtro placentare.
- la gravità dell'isoimmunizzazione di solito aumenta in ogni gravidanza successiva ed è probabile che ogni figlio successivo sia colpito più gravemente.
- l'ittero si associa a un grado variabile di anemia

MEN nel sistema ABO

- Le incompatibilità materno-fetali dei gruppi sanguigni ABO che causano l'eritroblastosi fetale sono meno gravi e meno frequenti rispetto a quelle del fattore Rh
- È più comune la sensibilizzazione anti-A, ma la sensibilizzazione anti-B, determina con più probabilità una malattia emolitica più grave

MEN nel sistema ABO

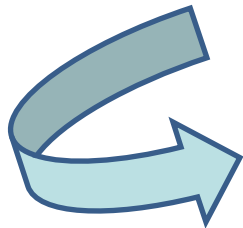
- Nel 15% delle gravidanze presenza di incompatibilità teorica ABO → in 1/3 si ha positività del test di Coombs → nel 20% un bilirubinemia > 20 mg/dL (x 13 vv)
- Dal 13 al 50% dei neonati con Coombs positivo necessiterà di fototerapia (≠ pop)

MEN nel sistema ABO

- Sebbene il bambino possa sviluppare anemia in utero, essa è raramente tanto grave da determinare idrope o morte intrauterina.
- Il più importante problema clinico è lo sviluppo di una significativa iperbilirubinemia dopo la nascita, come risultato di un'emolisi in corso.
- La gravità dell'isoimmunizzazione di solito non aumenta nelle gravidanze successive

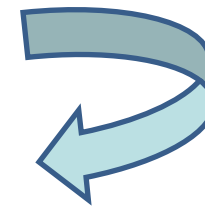
FINE ANNI '60

- alloimmunizzazione anti-D 12-16% gravide Rh neg
- MEN Rh 7000 neonati/aa, mortalità 1,5/1000 nati



Immunoprofilassi anti-D post-partum

- alloimmunizzazione anti-D 1-2%
- MEN Rh nella prima gravidanza per emorragie feto-materne, AS, precedenti trasfusioni...



Profilassi antenatale 28-34[^] settimana

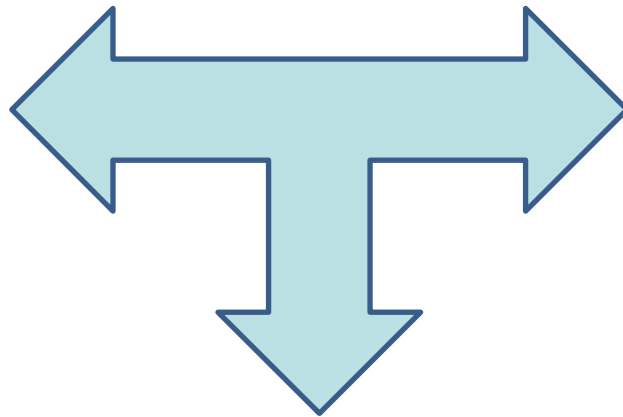
- alloimmunizzazione anti-D 0,1%
- MEN Rh 0,01-0,03%

PROGRAMMA SORVEGLIANZA IN GRAVIDANZA

Fase pre-concezionale – inizio gravidanza

- verificati i gruppi sanguigni della coppia
- TAI nella madre (anche Rh pos)

Donne Rh pos /TAI neg
• controllo a 28 sett.



Donne Rh neg /TAI pos
• controlli specialistici in centri di III livello per gravidanza a rischio MEN

- Donne Rh neg /TAI neg
- controlli mensili
 - eventuale immunoprofilassi a 28 settimane
 - immunoprofilassi alla nascita se neonato Rh pos

Se incompatibilità ABO nei partner → TAI ripetuto a 34 settimane

SORVEGLIANZA GRAVIDANZA con ALLOIMMUNIZZAZIONE

- anamnesi riproduttiva
 - verifica titolo anticorpale
 - ecografia fetale
 - ecodoppler ACM
- Titoli Ig $\geq 1:16$ ogni 7-14gg (sistema Rh);
 $\geq 1:2$ ogni 7gg (sistema Kell) da II trimestre
- amniocentesi (bilirubinemia)
 - funicolocentesi (Hb, gruppo e Coombs diretto feto)

DIAGNOSI

Prima della nascita

- Determinazione gruppo materno/paterno
- test di Coombs indiretto
- è possibile, nei feti gravemente colpiti, estrarre mediante cordocentesi in utero un campione di sangue fetale (per l'analisi dell'Htc, del gruppo sanguigno e per un test di Coombs diretto)

DIAGNOSI

Dopo la nascita

- Eseguire il gruppo sanguigno del bambino e un test di Coombs diretto.
- Se il neonato è Rh-positivo e il test di Coombs diretto è positivo bisogna determinare l'Htc, eseguire la conta dei reticolociti e uno striscio di sangue per valutare la presenza di reticolociti e di GR immaturi.
- deve essere determinata la bilirubinemia

In tutti i bambini con iperbilirubinemia media-grave:

- Esame clinico
- Bilirubina sierica
- Htc
- Gruppi sanguigni (madre e neonato)
- Test di Coombs su sangue del neonato: interpretare il risultato tenendo in considerazione la forza della reazione e se la madre ha ricevuto profilassi con Ig anti-D durante la gravidanza.

Solo se indicato in base al sospetto clinico:

- Emocromo completo (reticolociti) e striscio ematico
- Livelli di G6PD tenendo in considerazione l'etnia
- Bilirubina tot/diretta
- Emocoltura, esame urine e urinocoltura, esame del LCR (se si sospetta un'infezione)

Bilirubina sierica totale come guida alla gestione dell'ittero in bambini con meno di 14 giorni!

TERAPIA

Terapia prenatale

Trasfusioni di GR concentrati:

Possono essere somministrati mediante **trasfusione intraperitoneale** di GR di gruppo O Rh negativo, prima irradiati per eliminare i linfociti che potrebbero provocare una graft- versus-host disease (reazione del trapianto contro l'ospite)

Terapia

Dopo la nascita

In presenza di idrope fetale, la grave anemia deve essere prontamente trattata con un'exsanguinotrasfusione utilizzando GR concentrati Rh-negativi.

OPZIONI TERAPEUTICHE

- Idratazione
- Fototerapia
- Immunoglobuline
- Eksanguinotrasfusione

Interpretazione del valore di bilirubinemia

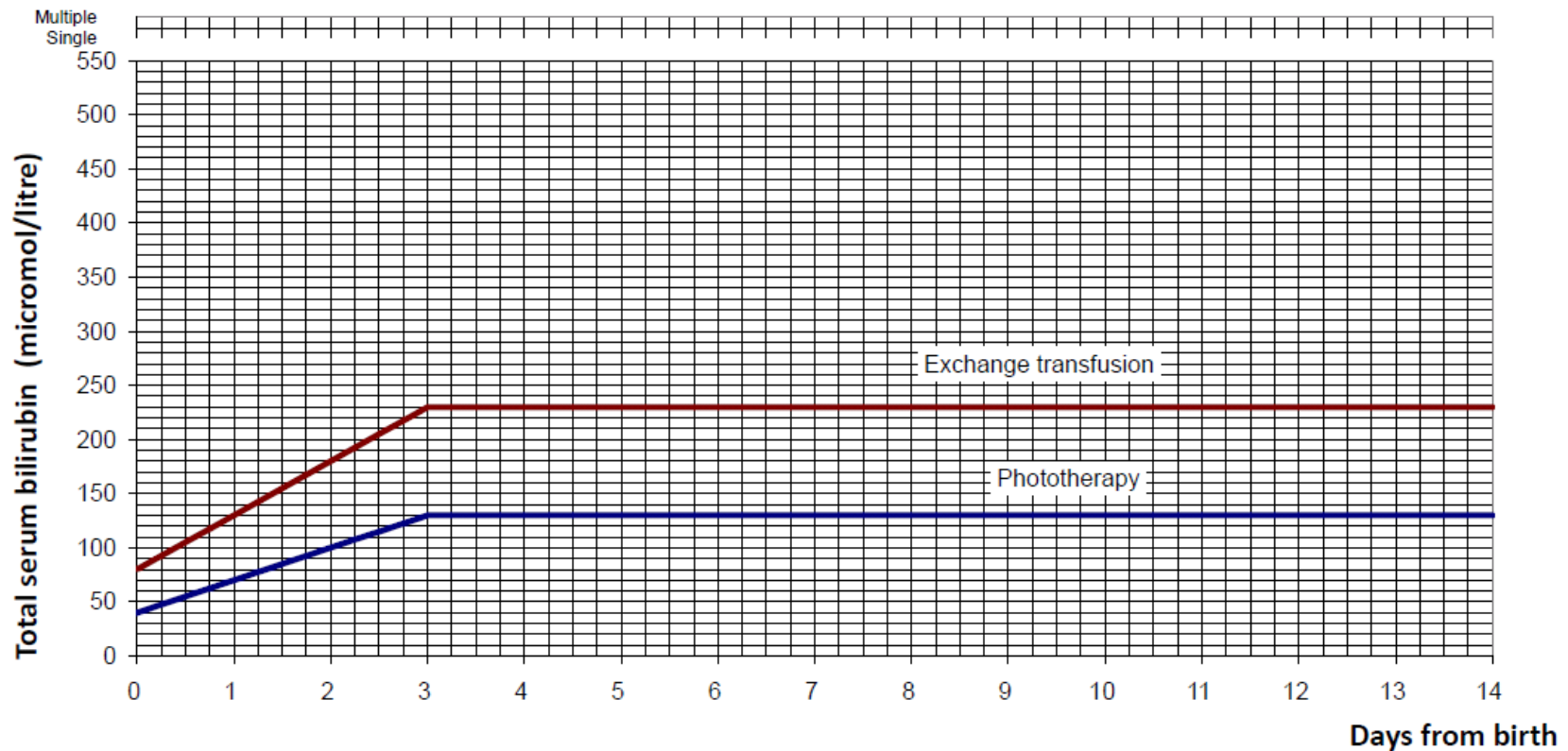
Baby's name _____ Date of birth _____

Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____

23 weeks gestation

Mg/dl= mmol/l x 17,1

Shade for phototherapy



Baby's blood group _____

Mother's blood group _____

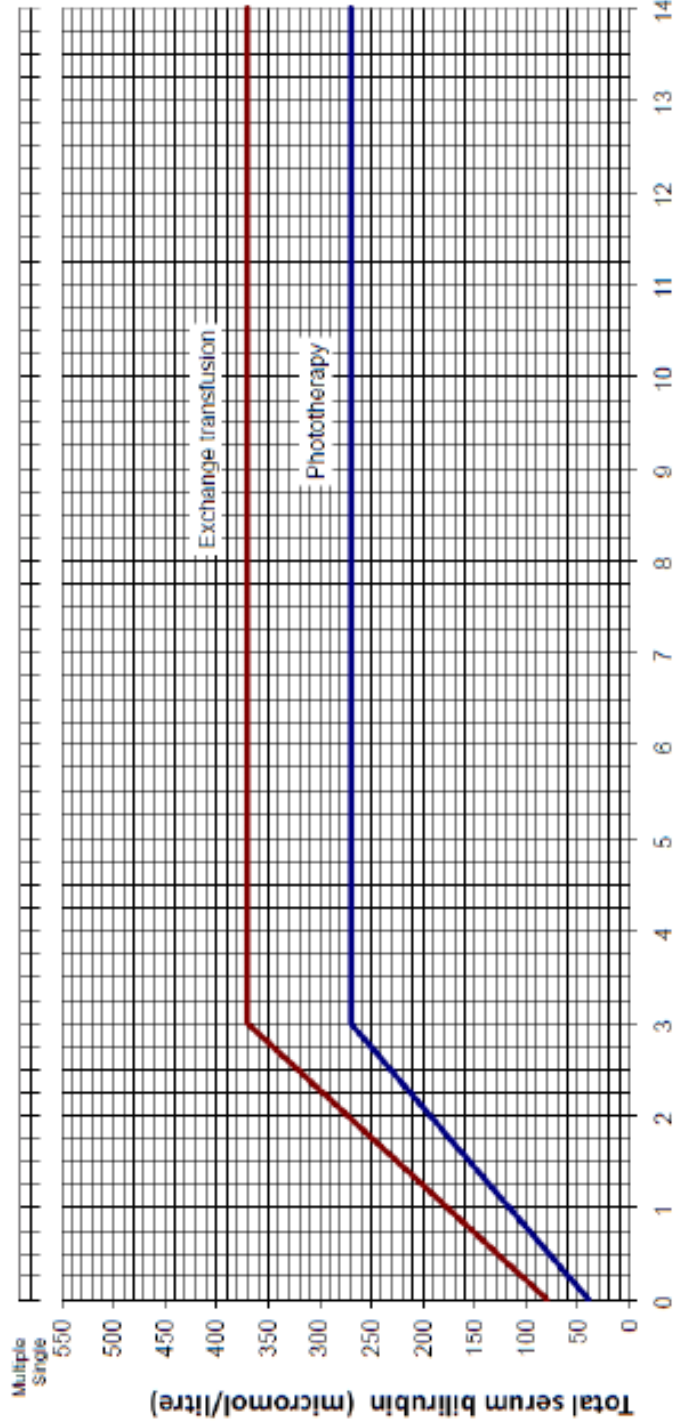
Bilirubin thresholds for phototherapy and exchange transfusion in babies with hyperbilirubinaemia

Baby's name _____ Date of birth _____

Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____

37 weeks gestation

Shade for phototherapy



Bilirubin thresholds for phototherapy and exchange transfusion in babies with hyperbilirubinaemia

Baby's name _____

Date of birth _____

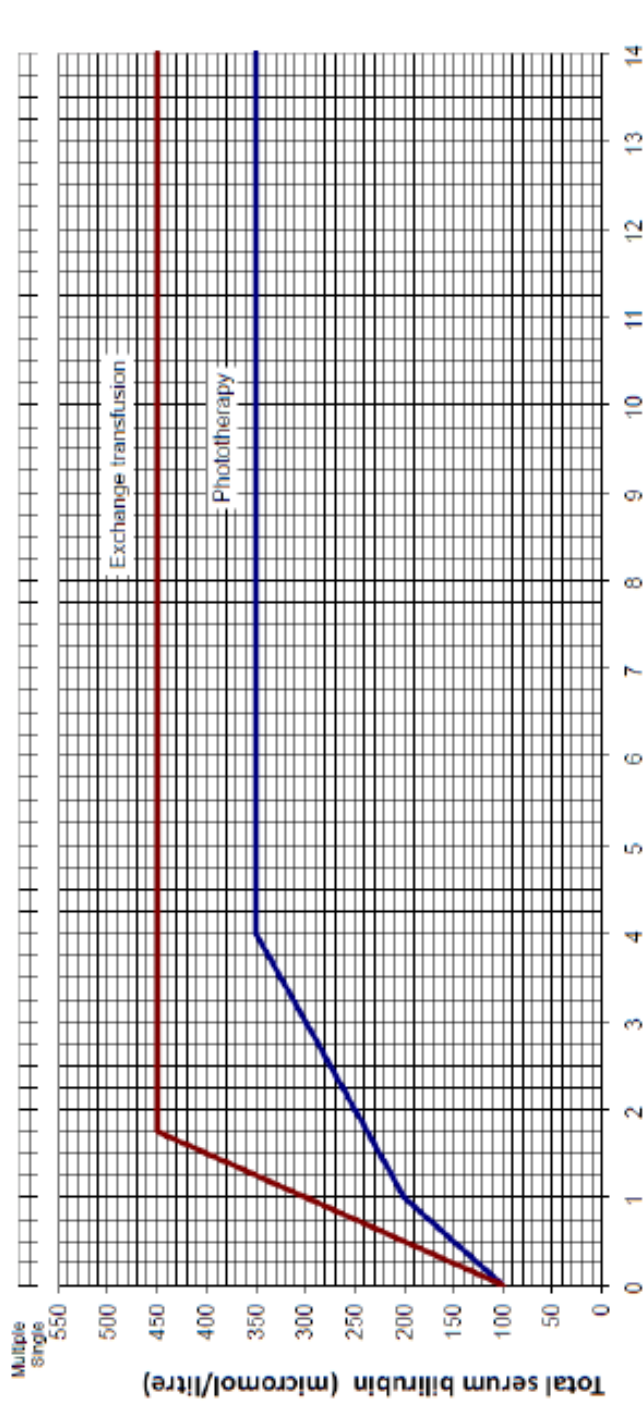
Hospital number _____

Time of birth _____

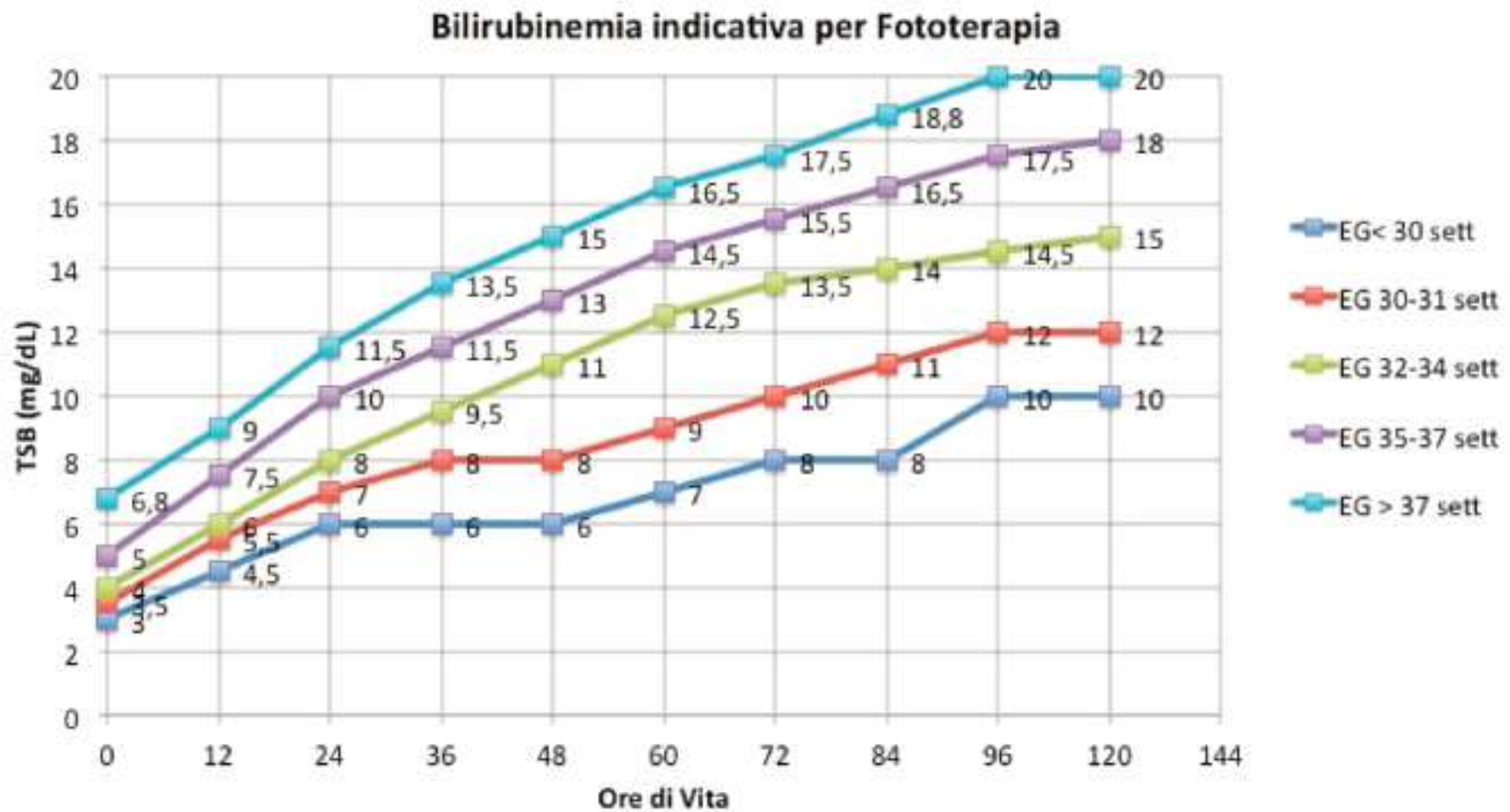
Direct Antiglobulin Test _____

>=38 weeks gestation

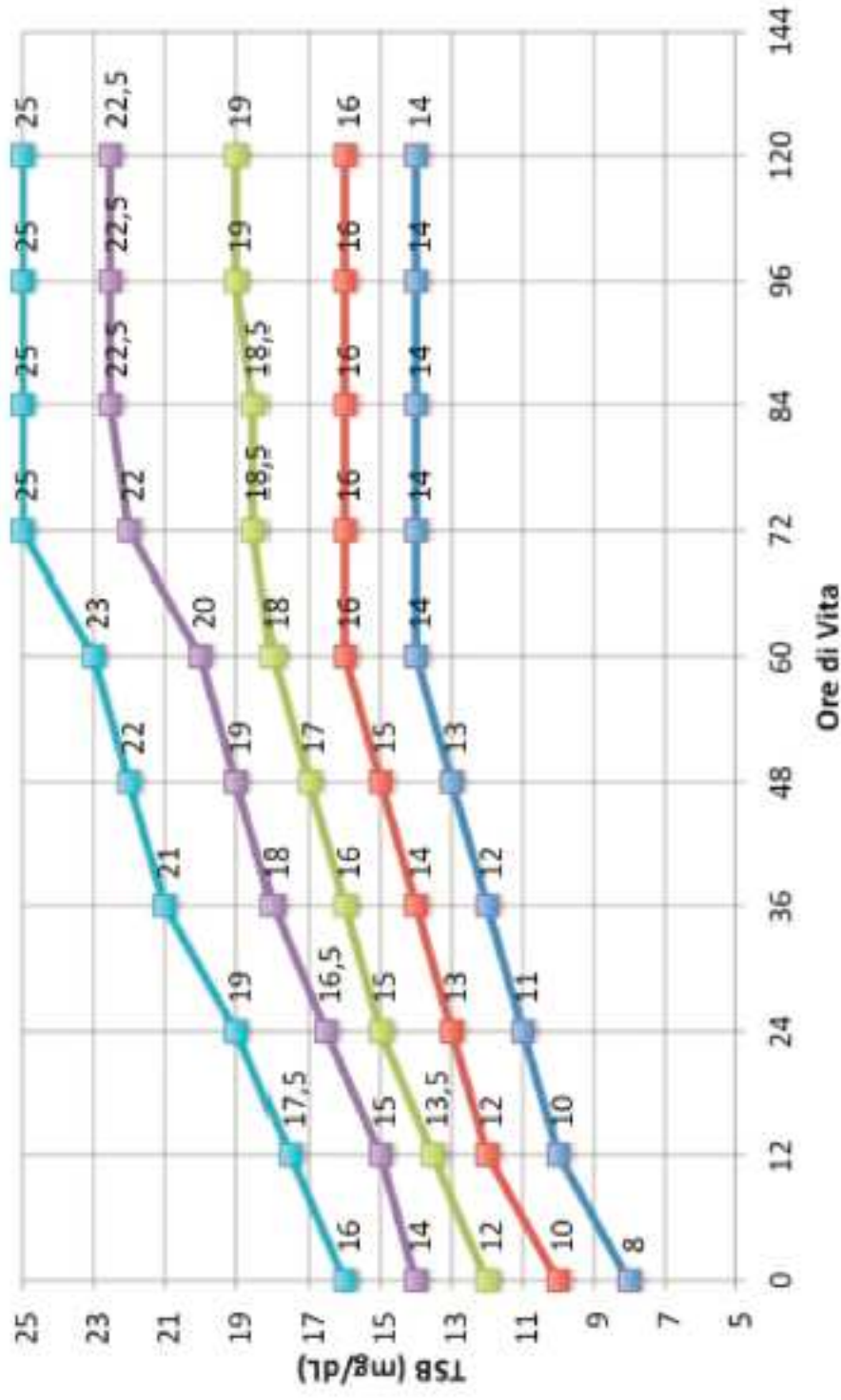
Shade for phototherapy



CURVE ITALIANE – Dr. Romagnoli et al.



Bilirubinemia indicativa per Exanguinotrasfusione



FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI

- **Comparsa nelle prime 24h**
- **Incompatibilità di gruppo**
- **Mal. Emolitiche**
- **Cefaloematoma**
- **Ecchimosi significative**
- **Allattamento al seno esclusivo**
- **Anamnesi fam. positiva per anemie emolitiche**
- **EG 35-36 settimane**
- **Anamnesi positiva per fototerapia nei fratelli**
- **Provenienza asiatica**

FATTORI DI RISCHIO MINORI

- **EG 37-38 settimane**
- **Comparsa ittero dopo le 24 h**
- **Anamnesi fam. positiva per ittero neonatale in fratelli**
- **Macrosomia da diabete materno**
- **Età materna ≥ 25 anni**
- **Sesso maschile**

NEONATO A BASSO RISCHIO

- **EG ≥ 41 settimane**
- **Allattamento con formula**
- **Dimessi dopo 72 h di vita**
- **Etnia africana**

ITTERO NEONATALE

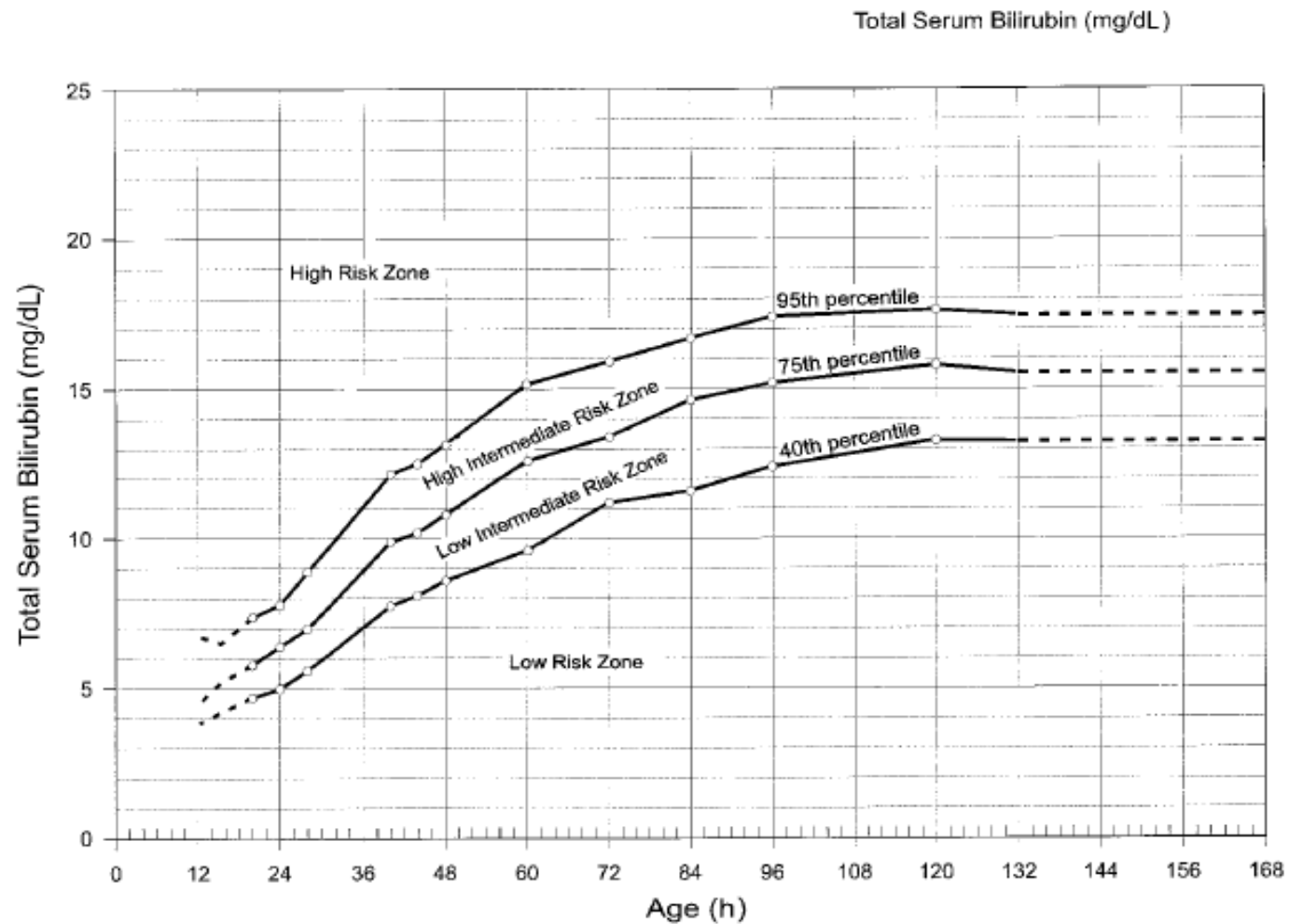
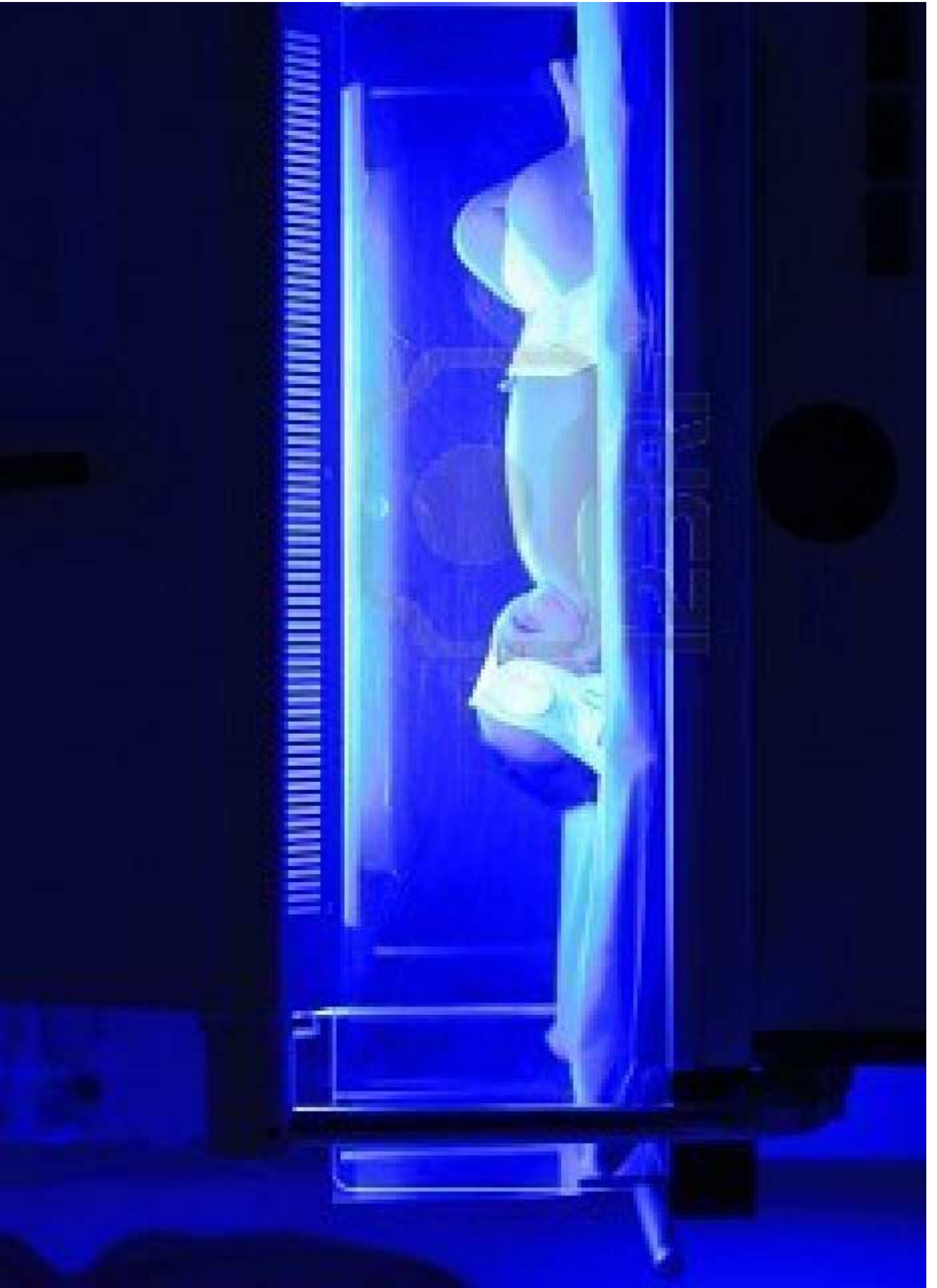


Fig 2. Risk designation of term and near-term well newborns based on their hour-specific serum bilirubin values. The high-risk zone is designated by the 95th percentile track. The intermediate-risk zone is subdivided to upper- and lower-risk zones by the 75th percentile track. The low-risk zone has been electively and statistically defined by the 40th percentile track. (Dotted extensions are based on <300 TSB values/epoch).

FOTOTERAPIA

La fototerapia costituisce da quasi 50 anni uno dei cardini della terapia delle iperbilirubinemie neonatali. Si sfrutta la capacità di ridurre la bilirubina da parte delle radiazioni luminose nello spettro del visibile, con un massimo di attività per lunghezze d'onda tra 480 e 550 nm.



MECCANISMO D' AZIONE (1)

Fotoisomerizzazione:

avviene nel comparto extravascolare cutaneo con trasformazione della bilirubina in un composto meno tossico, polare, che diffonde nel sangue e viene escreto senza necessità di coniugazione. Questo processo è di limitata rilevanza clinica in quanto il fotoisomero viene rapidamente riconvertito a livello intestinale a bilirubina non coniugata, che, soprattutto in caso di rallentato transito, entra nel circolo enteroepatico.

MECCANISMO D' AZIONE (2)

Isomerizzazione strutturale:

porta a formazione di lumirubina che viene rapidamente eliminata a livello epatico e renale. A differenza della fotoisomerizzazione, l'isomerizzazione strutturale è irreversibile ed il composto che ne origina non può essere riassorbito. Costituisce la **via più importante** per la riduzione della bilirubina.

Fotoossidazione:

trasformazione della bilirubina in prodotti a basso peso molecolare escreti con le urine. In termini quantitativi è la meno importante delle le tre vie.



Durante la fototerapia

- **Ripetere** la misurazione della bilirubinemia sierica:
 - Dopo **4-6** ore dall'inizio della FT
 - Ogni **6-12** ore quando valori stabili o in calo
- **Sospendere** la FT quando i livelli di bilirubinemia sono $< 2,9$ mg/dl – 50 micromol/l al di sotto della linea soglia per la FT
- **Dopo la sospensione** ripetere il dosaggio della bilirubina dopo 12-18 ore per valutare il rebound

Counseling ai genitori:

- Perché la FT va considerata ed è necessaria
- Possibili effetti collaterali
- Necessità di proteggere gli occhi
- Rassicurare che piccole pause per alimentazione, cambio dei pannolini, coccole saranno incoraggiate
- Effetto rebound.
- Possibili effetti avversi a lungo termine
- Possibile impatto sull' allattamento al seno e come minimizzarlo



IMMUNOGLOBULINE

La somministrazione di immunoglobuline e.v. ad alte dosi (0,5-1 g in singola somministrazione o ripetute per tre giorni) si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di bilirubina in neonati affetti da isoimmunizzazione ABO o anti-D in caso di insufficiente risposta alla fototerapia. Il meccanismo di azione non è del tutto chiarito.

Si ipotizza una saturazione del recettore per il frammento Fc delle cellule reticoloendoteliali con conseguente blocco del processo di captazione e lisi dei globuli rossi sensibilizzati.

Exanguinotrasfusione

- consiste in una procedura messa in atto nei casi di ittero grave, soprattutto da isomunizzazione ABO o Rh, in cui vi è stato un fallimento delle altre terapie
- consiste nella sostituzione parziale o totale del sangue del neonato con sangue di donatore. Tale processo consente di liberare il sangue dall'eccesso di bilirubina e, nel caso delle isoimmunizzazioni, anche dagli eventuali anticorpi materni circolanti.

RACCOMANDAZIONI misura iperbilirubinemia:

Bilirubinometro transcutaneo:

- Neonati di EG > 35 settimane e > 24 ore di vita

Bilirubinemia sierica:

- Neonati di EG < 35 settimane e/o ittero nelle prime 24 ore di vita
- Se bilirubinemia > 10 mg/dl (170 micromol/l) al bilirubinometro transcutaneo
- Neonati candidati alla fototerapia e nei successivi controlli

VALUTAZIONE CLINICA

RACCOMANDAZIONI:

In tutti i bambini...

Valutare la presenza di eventuali **fattori di rischio** subito dopo la nascita

Esaminare il neonato ad ogni opportunità soprattutto **durante le prime 72 ore**

Come fare la valutazione...

Neonato **nudo** vicino ad una fonte di **luce** preferibilmente naturale

Esaminare **sclere, gengive e cute dopo digitopressione**

Nei neonati con ittero dubbio o franco...

Non basarsi sulla sola ispezione per valutare l'**entità** dell'ittero

Misurare e registrare il valore di bilirubinemia urgentemente (entro **6 ore**) dopo le prime 24 ore di vita ed entro **2 ore** nelle prime 24 ore di vita.

AUMENTO BILIRUBINA DIRETTA

Ittero presente a 5-7 giorni di vita, causato da COLESTASI intra o extra epatica → aumento GOT-GPT-gammaGT-FA, aumento volumetrico del fegato, urine ipercromiche e feci ipocoliche

Cause extra-epatiche

Cause intra-epatiche

Cause endocrine

Cause metaboliche

ITTERI NEONATALI A BILIRUBINEMIA DIRETTA

CAUSE EXTRAEPATICHE

- atresia delle vie biliari extraepatiche
- cisti del coledoco
- stenosi dei dotti biliari
- perforazione spontanea del dotto biliare
- masse (neoplasie, calcoli)
- tappo mucoso-biliare

ITTERI NEONATALI A BILIRUBINEMIA DIRETTA

CAUSE INTRAEPATICHE

- IDIOPATICHE: epatite neonatale idiopatica, colestasi intraepatica persistente, colestasi intraepatica ricorrente
- ANATOMICHE: dilatazione cistica dei dotti intraepatici
- GENETICHE: S Down e altre trisomie

ITTERI NEONATALI A BILIRUBINEMIA DIRETTA

CAUSE METABOLICHE

- deficit alfa 1 antitripsina
- galattosemia, fruttosemia, tirosinemia, lipidosi
- ipotiroidismo, ipopituitarismo
- alimentazione parenterale

INFETTIVE

- epatiti neonatali batteriche, virali, protozoarie

MEN

