

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190671

Opdatering af neonatal ukonjugeret hyperbilirubinæmi i Danmark

Mette Line Donneborg^{1, 2}, Bo Mølholm Hansen³, Jesper Padkær Petersen⁴, Pernille Kure Vandborg⁵ & Finn Ebbesen⁶

1) Børn og Unge, Regionshospital Nordjylland, Hjørring

2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet

3) Børne- og Ungeafdelingen, Nordsjællands Hospital, Hillerød

4) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

5) Børn og Unge, Regionshospitalet Viborg

6) Børne- og Ungeafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V11190671

Omkring 60% af mature nyfødte børn udvikler ikterus i løbet af den første leveuge [1]. Ikterus hos nyfødte skyldes hovedsageligt ukonjugeret hyperbilirubinæmi og kan inddeles i fysiologisk og patologisk hyperbilirubinæmi. Fysiologisk hyperbilirubinæmi er et benignt, transitorisk fænomen.

HOVEDBUDSKABER

- Ikterus er en hyppig tilstand i den første leveuge.
- I Danmark ses der fortsat børn med ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi og kernicterus spectrum disorder.
- Fototerapi med en bølgelængde på 478 nm er at foretrække, og en systematisk tilgang til ikteriske børn i Danmark er vigtig.

Hovedårsagerne til forhøjede plasmaværdier af ukonjugeret bilirubin hos nyfødte er: 1) en øget produktion samtidig med 2) en nedsat metabolisering af ukonjugeret bilirubin samt 3) enterohepatisk recirkulation af ukonjugeret bilirubin. Den øgede produktion skyldes fysiologisk høj hæmoglobinkoncentration ved fødslen samt kortere levetid af de føtale erythrocytter, hvilket tilsammen giver en 2-3 gange større omsætning af hæmoglobin end hos voksne [2]. De hyppigste patologiske tilstande med væsentligt øget bilirubinproduktion er isoimmunisering (hyppigst rhesus- eller AB0-immunisering), hæmolyse forårsaget af glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel,

sfærocytose og α -talassæmi samt tilstande som kefalhæmatom, polycytæmi, sepsis, kongenit hypotyreose og galaktosæmi [1, 3]. Den nedsatte metabolisering af bilirubin ved fødslen skyldes nedsat konjugering pga. nedsat aktivitet af leverenzymerne uridindifosfatglukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), der først når »voksne« niveauer efter uger [3]. Forandringer i UGT1A1-enzymet er den primære årsag til de patologiske konjugeringstilstande, Gilberts syndrom og Crigler-Najjars syndrom [4].

Mens fysiologisk neonatal hyperbilirubinæmi er uskadelig, er patologisk neonatal hyperbilirubinæmi potentielt neurotoksisk. I plasma er bilirubin kraftigt – men reversibelt – bundet til serumalbumin som en dianion. Det ubundne frie bilirubin kan krydse blod-hjernebarrieren og bindes til cellemembraner i hjernen [5]. Der er således ved stigende koncentration af frit bilirubin risiko for toksisk hjerneskade, men også tilstande med øget permeabilitet af blod-hjernebarrieren øger risikoen, f.eks. sepsis, neuroinfektion og hypoksisk-iskæmisk encefalopati [6]. Bilirubinaflejringerne ses primært i basalganglierne, specielt i globus pallidus [3].



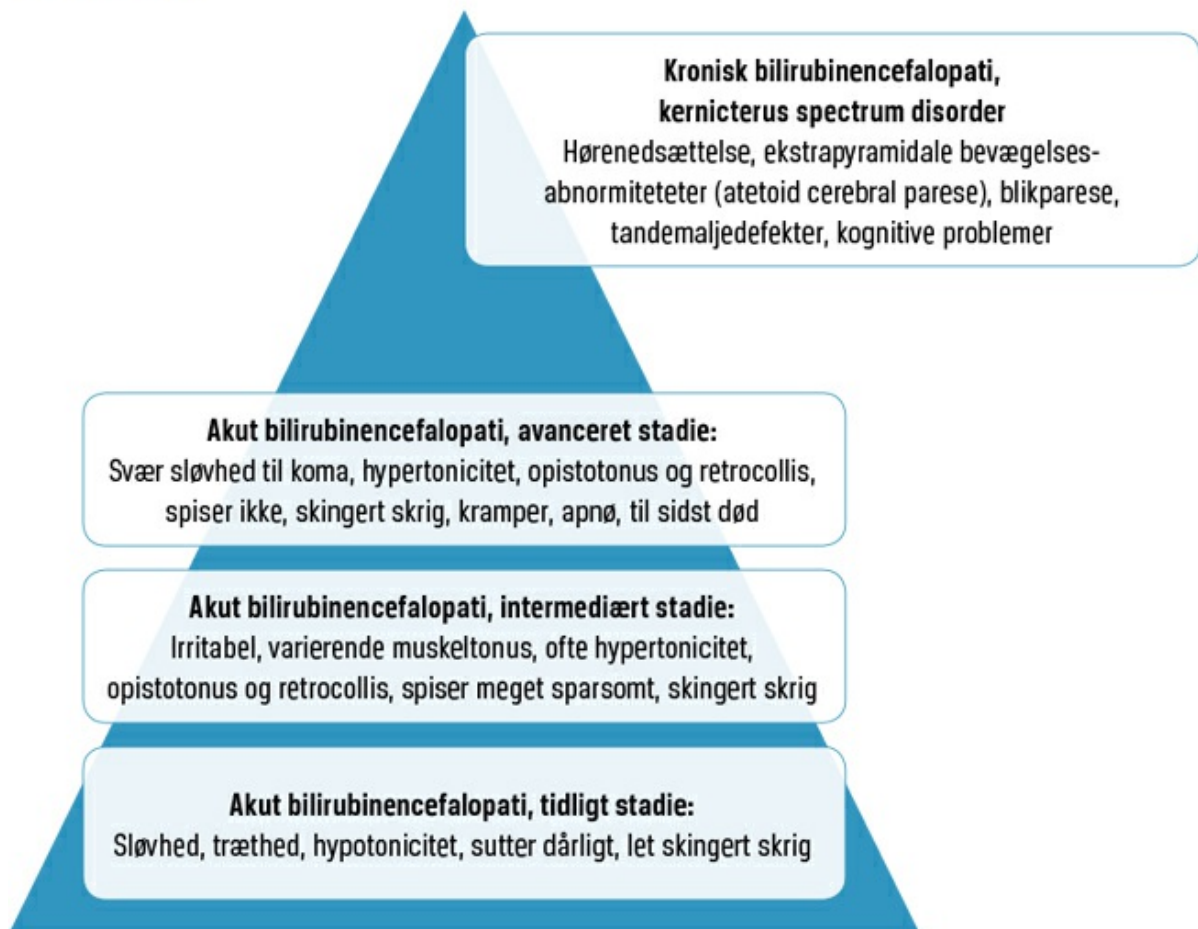
Et barn i lys.

AKUT BILIRUBINENCEFALOPATI OG KERNICTERUS SPECTRUM DISORDER

Den akutte neurotoksiske påvirkning af hjernen kaldes akut bilirubinancefalopati. Denne tilstand kan progrediere til permanent hjerneskade, kernicterus spectrum disorder (KSD). Akut bilirubinancefalopati inddeles i tre symptomstadier ud fra progression af encefalopatien, med størst risiko for senfølger i det avancerede stadium (**Figur 1**) [3]. De neurologiske symptomer er kendetegnet af abnormaliteter i tre niveauer: 1) bevidsthedsniveau (påvirkning af formatio

reticularis), 2) bevægelses- og muskeltonus (påvirkning af basalganglierne) samt 3) skrig og fødeindtagelse (påvirkning af hjernestammefunktioner og kranienervkerner) [3]. Varigheden af eksponeringen og koncentrationen af bilirubin i hjernen korrelerer til sværhedsgraden af de neurologiske sequelae, men graden af akut encefalopati er mest specifik [3, 7].

FIGUR 1 / Stadier af bilirubincefalopati [3].



Det tidlige stadie af den akutte bilirubincefalopati er som oftest reversibelt, og i flere opfølgingsstudier af nyfødte med meget højt bilirubinniveau, men kun symptomer i det tidlige stadie (eller ingen), har man ikke påvist nogen senfølger [8, 9]. Der foreligger dog også data, der viser senfølger hos børn, der havde symptomer i det tidlige stadie eller ingen symptomer på akut bilirubincefalopati [10]. Hos børn, der har symptomer i det intermediære eller avancerede stadie, er der risiko for KSD.

Det kliniske spektrum af KSD dækker både børn med få og børn med mange neurologiske senfølger. Børn med KSD udvikler sig forskelligt. Nogle børn har symptomer allerede i det første leveår, hvor de spiser dårligt, er hypotone med øgede dybe senereflekser og forsinket udvikling af motoriske færdigheder, der senere manifesterer sig som atetoid cerebral parese [3]. Imidlertid er der også børn, der udvikler sig normalt i første leveår og først senere får de karakteristiske

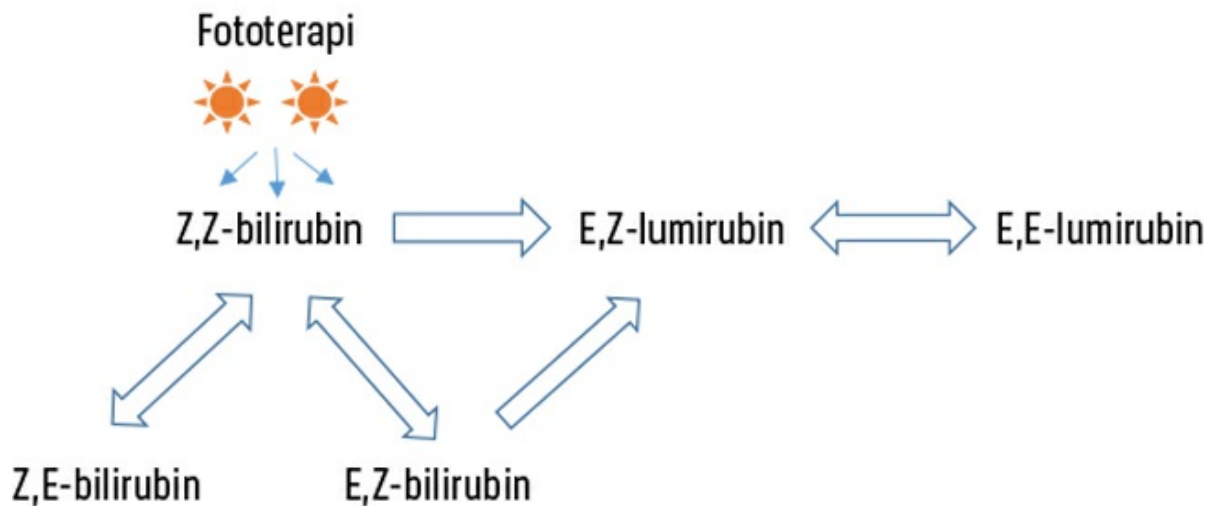
symptomer (Figur 1). Hørenedsættelsen ved KSD er hyppigt sensorineural, bilateral og karakteriseret ved udfald på de høje frekvenser (4.000-6.000 Hz). For nogle børn er det bearbejdningen af lyd, der er afficeret. Høreproblemerne diagnosticeres ofte først efter måneder til år, dvs. at børnene kan have passeret hørescreeningstesten i neonatalperioden uden anmærkninger [6]. I Danmark er der set børn, der havde ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi (total serumbilirubin (TSB) $\geq 450 \mu\text{mol/l}$) og først efter år blev diagnosticeret med hørenedsættelse med karakteristisk audiogram. I sådanne tilfælde er der mulighed for, at sammenhængen med neonatal hyperbilirubinæmi overses.

MR-skanning kan være en hjælp til at stille diagnosen KSD. I det akutte stadium ses der øget signalintensitet i globus pallidus og de subtalammiske kerner på T1-vægtede billeder [11]. I den sene neonatalperiode skifter dette, så forandringerne efterfølgende ses permanent på T2-vægtede billeder [11]. Man skal dog være opmærksom på, at MR-skanningen ikke altid korrelerer til resultaterne af klinisk undersøgelse. Børn med KSD kan have normale forhold set på en MR-skanning, ligesom børn uden kliniske symptomer på KSD kan have øget signalintensitet i globus pallidus set på T2-vægtede billeder [12].

FOTOTERAPI OG ANDEN BEHANDLING

Standardbehandling af patologisk neonatal hyperbilirubinæmi er fototerapi med blåt lys. Effekten af fototerapi blev opdaget i 1950'erne [13], og behandlingen har været brugt i Danmark siden starten af 1970'erne [14]. Fototerapi bruges verden over, og skønsmæssigt behandles 2,7 mio. børn årligt på verdensplan [15]. I Danmark behandles 1-2% af alle sent præmature og mature nyfødte børn med fototerapi.

Virkningsmekanismen ved fototerapi er, at lyset absorberes af bilirubin i kapillærerne i huden, hvorved der sker en isomerisering af bilirubinmolekylet fra det toksiske, a-polære Z,Z-bilirubin til de mere polære og vandopløselige fotoisomerer (Figur 2), der kan udskilles i galde og urin uden konjugering [16].

FIGUR 2 / Dannelse af bilirubinfoisomerer under fototerapi.

Effekten af fototerapien afhænger af en række faktorer: 1) *Lysspektret*, der in vitro er mest potent i det blå spektrum. Bølgelængde 460 nm bruges over hele verden, men det er netop påvist, at blåt LED-lys centreret omkring 478 nm har en signifikant større effekt end blåt LED-lys centreret omkring 459 nm (endnu upublicerede danske data). 2) *Intensiteten af lyset*. Der er en lineær sammenhæng mellem intensiteten af lyset og faldet i TSB-niveauet [17]. Intensiv fototerapi defineres som en intensitet på mindst $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ [18], ved hvilken TSB-niveauet typisk reduceres med 30-40% efter 24 timers behandling [19]. 3) *Det belyste overfladeareal*. [19]. Selv ved meget høje lysintensiteter opnås der størst fald i TSB-niveau ved at belyse barnet fra flere sider (dobbeltlys) [20]. 4) *TSB-niveauet ved start af behandlingen*. 5) *Varigheden af fototerapien*. 6) *Hæmoglobinkoncentrationen*. Højere hæmoglobinkoncentration medfører mindre fald i TSB-niveau pga. en skyggeeffekt for lyset [21].

Der er i de senere år sket et skifte af de lyskilder, der anvendes til fototerapi. I dag bruges der hovedsageligt LED-lys. Det har en række fordele, heriblandt et smallere emissionsspektrum med færre unødvendige bølgelængder, beskeden varmeudvikling og bedre bevarelse af lysintensitet over tid [16]. LED-lys anvendes i både ovenlysapparater og fiberoptiske madrasser. Til brug i udviklingslandene i de mere solrige dele af verden er der udviklet metoder til at give fototerapi med filteret sollys, hvormed det er muligt at opnå en lysintensitet på op til $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ midt på dagen [22].

Bivirkninger af fototerapi er omdiskuterede. Fototerapi er i registerstudier påvist at være associeret med en lille øget risiko for udvikling af epilepsi hos drenge [23, 24], men det er usikkert, om associationen er kausal. Der er ikke evidens for, at fototerapi er en risikofaktor for udvikling af hudcancer [25]. I forskellige epidemiologiske studier relateret til fototerapi og børnecancer, især leukæmi, har man fundet divergerende resultater [26]. Respiratorbehandlede nyfødte børn,

der havde en fødselsvægt på 500-750 g og blev behandlet med langvarig fototerapi, fandtes at have en øget dødelighed, men færre neurologiske sequelae end børn, der blev behandlet med konservativ fototerapi [27]. En samlet konklusion af studierne er, at man bør undgå unødvendig brug af fototerapi.

Indikationen for at påbegynde fototerapi følger nationale guidelines [28]. Lysgrænsen for mature børn med postnatal alder ≥ 72 timer og fødselsvægt > 2.500 g er i Danmark $350 \mu\text{mol/l}$. Enkelte steder benyttes fototerapi som hjemmebehandling.

Fototerapi med anvendelse af de anførte intensiteter er en meget effektiv behandling, og rhesus-D-profylakse har minimeret hyppigheden af svær rhesusimmunisering. På grund af dette er antallet af udskiftningstransfusioner faldet markant over de seneste årtier og det er nu en sjælden behandling i Danmark. Der kan dog i enkelte tilfælde være behov for at lave en udskiftningstransfusion for at nedbringe bilirubinniveauet hurtigere, end det er muligt ved fototerapi. Det vil primært være i situationer, hvor bilirubinniveauet er meget højt, og barnet har intermediær eller avanceret akut bilirubincefalopati. Ved immuniseringstilstande kan man forsøge at supplere fototerapi med immunglobulin for at nedbringe bilirubinniveauet hurtigt og undgå behov for udskiftningstransfusion. Effekten er dog omdiskuteret [6].

FOREKOMSTEN AF EKSTREM NEONTAL HYPERBILIRUBINÆMI OG KERNICTERUS SPECTRUM DISORDER I DANMARK

I Danmark er der oprettet en database, som omfatter alle børn, der havde ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi (TSB $\geq 450 \mu\text{mol/l}$, gestationsalder ≥ 35 uger) i perioden 2000-2015. Denne database opdateres løbende. Den gennemsnitlige årlige incidens af ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi var i perioden $42/100.000$ [10]. Der ses en faldende tendens fra 2005 og frem. Faldet skyldes primært, at der har været et mindre antal børn med bilirubinniveau på $450-500 \mu\text{mol/l}$, men incidensen af børn med bilirubin $> 500 \mu\text{mol/l}$ var uændret igennem perioden.

I Danmark ses der desværre fortsat børn med KSD. Der var i perioden 2000-2015 i alt 12 tilfælde. Børnene havde bilirubinniveauer på $458-986 \mu\text{mol/l}$. Syv børn havde kaukasid etnicitet, og 11 af børnene blev indlagt fra hjemmet med ekstrem hyperbilirubinæmi i 3.-9. levedøgn [10]. De neurologiske senfølger varierede fra et enkelt barn, der kun havde unilateral hørenedsættelse, til seks børn med bilateral hørenedsættelse samt cerebral parese, og tre af disse børn havde også kognitive problemer [10].

Disse tal viser, at vi fortsat skal være opmærksomme på at identificere børn med ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi. Mange børn fødes i dag ambulant og en øget opmærksomhed på, at børn ikke må være ikteriske i første levedøgn, samt visuel vurdering/ transkutan screening ledsaget af evt. måling af bilirubinniveau ved PKU-prøven vil være en god mulighed for at forebygge hjerneskader pga. ukonjugeret neonatal hyperbilirubinæmi.

Befolkningssammensætningen ændres i disse år, og sundhedspersonale bør være opmærksomme

på børn med mulig glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel. I **Tabel 1** fremhæves risikogrupper, der kræver en særlig opmærksomhed i forhold til udvikling af behandlingskrævende neonatal hyperbilirubinæmi.

TABEL 1 / Risikofaktorer for udvikling af behandlingskrævende ukonjugeret hyperbilirubinæmi.

Synlig ikterus i de første 24 levetimer

Isoimmunisering: rhesus-, ABO-, Kell- og andre metoder

Anden hæmolytisk sygdom^a

Kefalhæmatom eller større ekkymoser/suggillationer

Polycytæmi

Sepsis

Kongenit hypothyreose

Diabetisk føtopati

Galaktosæmi

Østasiatisk herkomst^b

Søskende med behandlingskrævende ikterus

Gestationsalder < 38 uger

a) Glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel, sfærocytose, α -talassæmi, pyrovatkinasemangel.

b) Kina, Korea, Japan og Vietnam.

KONKLUSION

I Danmark ses der desværre fortsat børn med kroniske svære hjerneskader efter ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi. Dette kunne i mange tilfælde være undgået ved en systematisk tilgang til neonatal hyperbilirubinæmi. En fortsat opmærksomhed på patologisk hyperbilirubinæmi og overvågning af incidensen af ekstrem neonatal hyperbilirubinæmi er derfor essentiel.

SUMMARY

Mette Line Donneborg, Bo Mølholm Hansen, Jesper Padkær Petersen, Pernille Kure Vandborg & Finn Ebbesen:

An update on unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia in Denmark

Ugeskr Læger 2020;182:V11190671

Approximately 60% of term newborn infants are jaundiced during the first week of life, which is caused by unconjugated bilirubin. Bilirubin encephalopathy is seen with severe hyperbilirubinaemia, when unbound bilirubin crosses the blood-brain barrier. The chronic form is called kernicterus spectrum disorder. To avoid this devastating condition, the treatment of choice for neonatal hyperbilirubinaemia is phototherapy, which is most efficient with LED light of 478-nm wavelength. In this review, we argue, that a systematic approach to hyperbilirubinaemic infants as well as surveillance of extreme neonatal hyperbilirubinaemia is highly important.

Korrespondance: *Mette Line Donneborg*. E-mail: mld@rn.dk

Antaget: 17. februar 2020

Publiceret på Ugeskriftet.dk: 30. marts 2020

Interessekonflikter: ingen. Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
2. Wong R, Bhutani V, Stevenson D. The importance of hemolysis and its clinical detection in neonates with hyperbilirubinemia. *Current Pediatr Rev* 2017;13:193-8.
3. Volpe J. Bilirubin. I: Volpe J, red. *Neurology of the newborn*. 6. ed. Elsevier, 2018:730-62.
4. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T et al. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res* 2016;79:378-86.
5. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-65.
6. Maisels MJ. Jaundice. I: Avery GB, red. *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 6. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005:768-846.
7. Dennery P, Seidman D, Stevenson D. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
8. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G et al. Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels ≥ 25 mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics* 2012;130:61-6.
9. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G et al. Follow-up of extreme neonatal hyperbilirubinaemia in 5- to 10-year-old children: a Danish population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:378-84.
10. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg P et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000-2015. *J Perinatol* 2020;40:194-202.
11. Govaert P, Lequin M, Swarte R et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112:1256-63.
12. Katar S, Akay H, Taskesen M et al. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2008;23:415-7.
13. Cremer R, Perryman P, Richards D. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-7.
14. Ebbesen F. Fototerapi hos nyfødte. *Ugeskr læger* 1971;133:2326-31.
15. Maisels MJ. Sister Jean Ward, phototherapy, and jaundice: a unique human and photochemical interaction. *J Perinatol* 2015;35:671-5.

16. Ebbesen F, Hansen T, Maisels M. Update on phototherapy in jaundiced neonates. *Current Pediatr Rev* 2017;13:176-80.
17. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G et al. Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2012;130:e352-7.
18. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
19. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:669-72.
20. Donneborg ML, Vandborg PK, Hansen BM et al. Double versus single intensive phototherapy with LEDs in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2018;38:154-8.
21. Donneborg ML, Vandborg P, Hansen BM et al. The impact of hemoglobin on the efficacy of phototherapy in hyperbilirubinemic infants. *Pediatr Res* 2017;82:947-51.
22. Slusher T, Olusanya B, Vreman H et al. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *N Engl J Med* 2015;373:1115-24.
23. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW et al. Childhood seizures after phototherapy. *Pediatrics* 2018;142:e20180648.
24. Maimburg R, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;124:67-72.
25. Brewster DH, Tucker JS, Fleming M et al. Risk of skin cancer after neonatal phototherapy: retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2010;95:826-31.
26. Newman T, Wickremasinghe A, Walsh E et al. Retrospective cohort study of phototherapy and childhood cancer in northern California. *Pediatrics* 2016;137:e20151354.
27. Tyson JE, Pedroza C, Langer J et al. Does aggressive phototherapy increase mortality while decreasing profound impairment among the smallest and sickest newborns? *J Perinatol* 2012;32:677-84.