

BIND: KERNICTERUS IN EEN MODERN KLINISCH JASJE.

WETENSCHAP

SPOT UIT, LICHT AAN!

Samenvatting

In toenemende mate wordt in de literatuur melding gemaakt van gevallen van kernicterus of BIND (bilirubin induced neurological dysfunction) bij gezonde, aterm pasgeborenen. Dit ziektebeeld ontstaat door irreversibele cellulaire schade ter plaatse van met name de basale ganglia, veroorzaakt door ongebonden bilirubine. Er heeft tijdens de afgelopen jaren een aantal veranderingen plaatsgevonden in de zorg rondom de pasgeborene, welke heeft bijgedragen aan de toegenomen incidentie van ernstige hyperbilirubinemie.

Voorbeelden van zulke veranderingen zijn het hanteren van een minder stringent beleid ten aanzien van icterus neonatorum, sneller ontslag uit het ziekenhuis na de geboorte én toename van het geven van borstvoeding, waarbij het soms schort aan een adequate begeleiding. Ter voorkoming van kernicterus stellen wij de volgende maatregelen voor:

- (her-)educatie over icterus neonatorum aan ouders en professionele zorgverleners,
- borstvoeding als eerste keus voeding, mét goede begeleiding en advisering,
- beoordeling van de mate van hyperbilirubinemie bij controle thuis en / of vóór ontslag uit het ziekenhuis en vaststellen van de follow-up termijn.

M.C. de Vries, G.P.J.M. Gerrits, P.M.V. van Wieringen, B.A. Semmekrot

Inleiding

Enkele jaren geleden werden in Nederland de grenzen van totaal serum bilirubine voor therapeutische interventie bij hyperbilirubinemie bij de gezonde, aterm pasgeborene naar boven bijgesteld.^[1] Het herzien van de richtlijnen voor behandeling van hyperbilirubinemie kwam destijds voort uit literatuuronderzoek. Men stelde dat er geen aantoonbare relatie was tussen de serum bilirubineconcentratie en de latere psychomotorische ontwikkeling.^[2]

De afgelopen jaren wordt echter in toenemende mate in nationale en internationale literatuur melding gemaakt van gevallen van kernicterus of BIND (bilirubin induced neurological dysfunction) geassocieerd met hoge bilirubineconcentraties.^[3-9] Opvallend is dat het bijna allemaal casussen betreft van gezonde aterm pasgeborenen zonder erkend risico voor hyperbilirubinemie. We beschrijven twee pasgeborenen met een onverwacht pathologische hyperbilirubinemie, gaan vervolgens in op de mogelijke oorzaken voor de toegenomen incidentie van hyperbilirubinemie en doen een voorstel ten aanzien van preventieve maatregelen.

Casuïstiek

Patiënt A, een aterm geboren jongen, Apgarscores 6, 9 en 9 na respectievelijk 1, 5 en 10 minuten, geboortegewicht 4040 gram, werd klinisch geobserveerd wegens

meconiumhoudend vruchtwater en op de tweede levensdag ontslagen. Vanaf de derde levensdag was hij geleidelijk aan geel gaan zien. Op de zesde levensdag werd hij ingestuurd door de verloskundige in verband met pathologische hyperbilirubinemie. Er waren geen tekenen van infectie. Hij kreeg flesvoeding in adequate hoeveelheden. Defaecatie en mictie waren normaal. Bij lichamelijk onderzoek werd een alerte en actieve zuigeling gezien met een duidelijke icterus van huid en sclerae. Gewicht 3830 gram. Laboratoriumonderzoek: totaal bilirubinegehalte 491 (mol/l (direct 9 (mol/l), hemoglobine 13,3 mmol/l, hematocriet 0,62 l/l, reticulocyten 272 x 10⁹/l, leukocyten 12,2 x 10⁹/l, CRP 3 mg/l. Bloedgroep: B positief (moeder AB positief), directe Coombs negatief. Urine reducerende suikers: negatief. Oppervlaktekweek: negatief. Er werd gestart met intensieve fotherapie en extra intraveneuze vochttoediening. De voeding per os werd gecontinueerd. Het bilirubinegehalte daalde vlot. De fotherapie werd na 30 uur gestopt, waarna het bilirubinegehalte stabiel bleef.

*Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis,
Nijmegen, Afdeling Kindergeneeskunde
Mw. drs. M. C. de Vries*, arts-assistent
Dr. G.P.J.M. Gerrits,
kinderarts-pulmonoloog
Dr. P.M.V. van Wieringen, kinderarts
Dr. B.A. Semmekrot,
kinderarts-neonatoloog
*thans: UMC St Radboud, afdeling
Kindergeneeskunde*

WETENSCHAP

Op de leeftijd van vijf maanden zijn er geen neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. Een gehoortest toont geen afwijkingen.

Patiënt B, jongen, aterm geboren na een ongecompliceerde thuispartus, Apgarscores 7, 9 en 10 na respectievelijk 1, 5 en 10 minuten, geboortegewicht 3250 gram. De borstvoeding kwam goed op gang. Op de derde levensdag werd hij door de verloskundige ingestuurd in verband met pathologische hyperbilirubinemie. Er waren geen tekenen van infectie. Patiënt had de dag van opname minder goed gedronken. Hij was meer dan 10% afgevallen. De mictie was vermindert.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een icterische, hypotone zuigeling met vochtige slijmvliezen. Gewicht 2880 gram.

Laboratoriumonderzoek: totaal bilirubine 515 (mol/l (direct 11 (mol/l), hemoglobine 14,0 mmol/l, hematocriet 0,65 l/l, reticulocyten 404 x 10⁹/l, CRP 2 mg/l.

Bloedgroep: A positief (moeder 0 positief), directe Coombs negatief.

Urine reducerende suikers: negatief. Er werd gestart met intensieve fotherapie en extra intraveneuze vochttoediening. De borstvoeding werd gecontinueerd. Het bilirubinegehalte daalde in eerste instantie snel. Uiteindelijk werd gedurende 4½ dag fotherapie gegeven aan gezien een strengere stopgrens gehanteerd werd. Patiënt is inmiddels 6 maanden oud. Er is sprake van een psychomote retardatie en een cerebrale parese. Aanvullend onderzoek (MRI-cerebrum, VEP (visual evoked potentials), EEG, metabool en chromosomaal onderzoek) laat tot nu toe geen afwijkingen zien.

Bespreking

Kernicterus of bilirubine-encefalopathie is het gevolg van irreversibele cellulair schade in het cerebrum, met name in de basale ganglia en kernen van de hersenstam, veroorzaakt door bilirubine.^[10] Klinische kenmerken in de acute fase zijn lethargie, hypotonie en slecht drinken. Vervolgens ontwikkelt zich in de subacute fase een beeld van hypertonie (opisthotonus en trekkingen in gezicht en extremiteiten),

koorts en huilen met hoogklinkende toon. Lange termijn verschijnselen kunnen zijn *choreoathetose**, gehoorsverlies, dysplasie van het gebit, verticale blikparese en minder vaak intellectuele beperkingen.^[11] Recent werd een klinische score beschreven onder de naam BIND om de risicobepaling en het beleid te standaardiseren en te verbeteren.^[12]

Nu de incidentie van hyperbilirubinemie-gerelateerde morbiditeit toeneemt, is het zinvol nog eens na te gaan welke de risicofactoren voor een pathologische hyperbilirubinemie zijn. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven.^[13] Een uitgebreide beschrijving ervan verscheen recent in de New England Journal of Medicine.^[14]

* *Athetose. Onophoudelijke krampachtige onwillekeurige langzame buig- en strekbewegingen van vingers en tenen, veroorzaakt door beschadiging in het extrapyramidaal systeem. Chorea: extrapyramidaal syndroom, gekenmerkt door plotselinge onwillekeurige gecoördineerde bewegingen.*

Belangrijker is het om na te gaan wat er de afgelopen jaren in de zorg rondom de pasgeborene veranderd is en of dat van invloed is op de incidentie. In dit kader doen we dat voor hyperbilirubinemie bij de gezonde aterm pasgeborene. Ten eerste zijn artsen een minder stringent en verruimd beleid gaan hanteren ten aanzien van icterus neonatorum bij de gezonde, aterm pasgeborene. Deze versoepeling in beleid is ontstaan nadat in enkele artikelen geconcludeerd werd dat er geen relatie is tussen serum bilirubineconcentraties en de neurologische uitkomst.^[2,15,16] Onderzocht werd echter de totale bilirubineconcentratie in het serum, welke geen goede voorspeller is voor hersenschade. Een betere maat zou

Tabel 1. Meest voorkomende risicofactoren voor ernstige hyperbilirubinemie bij de aterm pasgeborene

Kliniek:

- icterus in de eerste 24 uur post partum
- icterus vóór ontslag
- icterus bij sibling
- partus bij amenorrhoeëduur 37-38 weken
- borstvoeding
- oost-Aziatische etniciteit
- hematomen
- maternale leeftijd > 24 jaar
- mannelijk geslacht

Laboratoriumonderzoek:

- Rhesusantagonisme
- ABO-incompatibiliteit
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G-6-PD) deficiëntie

het ongebonden bilirubine zijn.^[17,18] Ongebonden bilirubine diffundeert immers vrij over membranen en passeert de bloed-hersenbarrière. Gebonden bilirubine (aan albumine of glucuronide) is niet toxisch. Door de sterke binding wordt voorkomen dat bilirubine in de cel terecht komt. Alleen wanneer de bilirubinebindende receptoren bezet zijn, kan bilirubine de cellen binnentreden en schade of celdood veroorzaken. In de klinische praktijk is het niet gebruikelijk het ongebonden bilirubine te meten. Theoretisch gezien zou het een alternatief zijn om de bilirubine-albumine ratio na te gaan, maar hier bestaat niet veel ervaring mee.^[17-19]

Een tweede verandering is het steeds korter durende verblijf in het ziekenhuis. Vaak worden pasgeborenen na 24 uur opname in het ziekenhuis ontslagen. Hierdoor zijn er minder frequente observatiemomenten, vooral op die dagen waarop icterus ook als zodanig kan worden onderkend. Bij vroeg ontslag is er bovendien nog geen zicht op het verloop van de (borst)voeding. Een inadequate vochtinname met als gevolg hyperbilirubinemie is dan het risico. De kraamverzorgende en de verloskundige hebben in de overdrachtsfase van het ziekenhuis naar de thuissituatie dus een uiterst belangrijke taak in het signaleren van icterus én het begeleiden van de voeding.

Een laatste verandering betreft de soort voeding. De incidentie van borstvoeding is de laatste jaren toegenomen. In de literatuur worden verschillende uiteenzettingen over de relatie hyperbilirubinemie en borstvoeding versus kunstvoeding gepubliceerd. Sommigen beweren dat door toename van de incidentie van borstvoeding er een toename is in ernstige hyperbilirubinemie. Gesuggereerde mechanismen zijn

dat moedermelk factoren bevat die de enterohepatische kringloop van bilirubine verhogen of die de excretie van bilirubine verminderen en dat borstvoeding vaker leidt tot een inadequate vochtinname.^[4, 20] Hierbij dient men echter onderscheid te maken tussen moedermelkicterus ("breastmilk jaundice") en borstvoeding icterus ("breastfeeding jaundice").

Moedermelkicterus is de verlengde fysiologische hyperbilirubinemie, aanwezig tot in de derde levensweek of zelfs later, mogelijk veroorzaakt door een factor in moedermelk die de enterohepatische kringloop van bilirubine verhoogt of door een factor in moedermelk die competitie levert met de bilirubine conjugatie in de lever.

Borstvoedingsicterus daarentegen is de in de eerste levensweek optredende icterus, samenhangend met te weinig inname van borstvoeding, een equivalent van hongericterus op de volwassen leeftijd. Door onvoldoende vochtinname is er een toename van de enterohepatische kringloop, waardoor een toename in serum bilirubine ontstaat. Voor een recent overzicht in het Nederlands van beide genoemde vormen van icterus en de invloed van borstvoeding zie referentie 28. Zowel moedermelk- als borstvoedingsicterus geven alleen in extreme gevallen ernstige hyperbilirubinemie.^[21] Uit de bestaande literatuur kan ook geconcludeerd worden dat bilirubine concentraties bij borst- en flesgevoede kinderen niet hoeven te verschillen, mits borstvoede kinderen vroeg en frequent worden aangelegd en niet worden bijgevoed.^[22-26] Recent werd een nieuwe hypothese, aangaande borstvoeding en verhoogde incidentie van hyperbilirubinemie, naar voren gebracht. De vetabsorptie en hiermee de reabsorptie van bilirubine door de neonatale darm

zou efficiënter zijn bij borstgevoede kinderen dan bij flesgevoede kinderen.^[27]

Om er voor te zorgen dat kernicterus weer tot de uiterst zeldzame ziektebeelden gaat behoren, moet het beleid ten aanzien van hyperbilirubinemie bij de gezonde aterm pasgeborene aangescherpt worden en moet vooral aandacht worden besteed aan preventieve maatregelen. De zojuist beschreven veranderingen in de zorg rondom de pasgeborene geven ons richting waar het beleid rondom icterus neonatorum op dit moment te kort schiet. De volgende preventieve maatregelen stellen wij voor:

1. (Her-)educatie aan ouders en professionele zorgverleners, zoals kraamverpleegkundigen en verloskundigen. Aangezien ontslag uit het ziekenhuis steeds sneller na de geboorte plaatsvindt, zijn deze personen degenen die een belangrijke taak hebben in het signaleren van icterus. Zij moeten adequaat geïnformeerd zijn over de herkenning van, het beleid bij en de potentiële risico's van icterus neonatorum.
2. Goede begeleiding en advisering bij borstvoeding. Hierin ligt de volgende taak voor verloskundigen en kraamverpleegkundigen. Om de borstvoeding goed op gang te krijgen is het uitermate belangrijk dat zo snel mogelijk na de partus het kind wordt aangelegd en vervolgens met een frequentie van minimaal acht keer per dag. In geval van problemen bij het op gang komen, moet vaker aangelegd worden en niet worden bijgevoed met flesvoeding. Bijvoeding leidt vaak tot vroegtijdig staken van borstvoeding, de beste voeding voor de pasgeborene. Het is aangetoond dat bilirubineconcentraties bij

WETENSCHAP

Tabel 2. Grenzen voor fototherapie en wisseltransfusie bij gezonde aterm neonaten, naar Fetter et al. [1]

Postnatale leeftijd in uren	Fototherapie	Intensieve fototherapie*	Wisseltransfusie
24-48	≥ 260	≥ 340	≥ 430
49-72	≥ 310	≥ 430	≥ 510
> 72	≥ 340	≥ 430	≥ 510

* Intensieve fototherapie: 1 lamp plus lichtmatje of 2 lampen. Mislukt indien er geen daling optreedt van 34 (mol/l binnen 6 uur → wisseltransfusie.

borstgevoede zuigelingen niet hoger hoeven te zijn dan bij flesgevoede zuigelingen, mits voldoende vroeg en voldoende vaak wordt aangelegd. [23-26, 28-29]

3. Beoordelen van de mate van hyperbilirubinemie bij controle thuis en / of vóór ontslag uit het ziekenhuis. Bij enige mate van icterus moet er serum bilirubine en albumine bepaald worden en de waarde beoordeeld worden aan de hand van de in Nederland vastgestelde grenzen voor therapie bij hyperbilirubinemie (tabel 2). [1] Meerdere malen is aangetoond dat de visuele beoordeling van de mate van icterus niet correleert met de ernst van de hyperbilirubinemie. [30-32] Op basis van de aan- of afwezigheid van de risicofactoren genoemd in tabel 1 en de serum bilirubineconcentratie voor ontslag, moet bepaald worden op welke termijn follow-up moet plaatsvinden (tabel 3).

Conclusie

Concluderend is het gezien de toegenomen incidentie van kernicterus bij de gezonde, aterm pasgeborene tijd om het ziektebeeld uit het spotlight te halen en volop te belichten. Kernicterus is een gevolg van ernstige hyperbilirubinemie, welke voorkomen kan worden. Wij hebben een voorstel gedaan voor preventieve maatregelen. Omdat onderzoeken laten zien

dat een goede kwaliteit van borstvoeding leidt tot lagere bilirubinegehalten, dient bij pathologische icterus speciaal gelet te worden op de kwaliteit van de borstvoeding. Dit betekent: frequent aanleggen en niet bijvoeden. □

Correspondentieadres:

Dr. B.A. Semmekrot
kinderarts-neonatoloog
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis
Postbus 9015
6500 GS Nijmegen
telefoon: 024-3658708
telefax: 024-3657999
e-mail: B.Semmekrot@cwz.nl

Literatuur

Zie pag. 28

Tabel 3. Follow-up termijn pasgeborenen ter preventie van pathologische hyperbilirubinemie

Gezonde, niet-icterische pasgeborenen:

3e - 4e levensdag follow-up door verloskundige of wijkverpleegkundige (observatie icterus en nagaan verloop voeding, zo nodig controle serum bilirubine).

Niet-icterische pasgeborenen behorend tot een risicogroep genoemd in tabel 1:

24 uur post partum of 24 uur na ontslag follow-up door verloskundige of wijkverpleegkundige (observatie icterus, evaluatie voeding, zo nodig controle serum bilirubine).

Icterische pasgeborenen:

4-6 uur na ontslag controle totaal serum bilirubine (TSB) concentratie, indien:

- behorend tot risicogroep genoemd in tabel 1
- TSB > 50 (mol/l per 6 uur gestegen)
- TSB 210 -260 (mol/l op leeftijd van 24 - 48 uur)
- TSB 260 - 310 (mol/l op leeftijd van 49 - 72 uur)
- TSB 290 - 340 (mol/l op leeftijd van > 72 uur)

24 uur na ontslag follow-up door verloskundige of wijkverpleegkundige indien bovenstaande opsommingen niet van toepassing zijn (observatie icterus, evaluatie voeding, zonodig controle serum bilirubine)