

Kernicterus is vermijdbaar, maar komt nog steeds voor

Sara Bousema, Paul Govaert, Jeroen Dudink, Eric A.P. Steegers, Irwin K.M. Reiss en Rogier C.J. de Jonge

DAMES EN HEREN,

Naar schatting maken in Nederland 100-200 kinderen jaarlijks ernstige hyperbilirubinemie door.¹ Ernstige hyperbilirubinemie wordt gedefinieerd als een totale serumconcentratie bilirubine (TSB) > 420 µmol/l. Als complicatie kan het chronische neurologische beeld van kernicterus optreden.¹⁻³ Er lijkt sinds de jaren 90 een toename te zijn in de rapportage van pasgeborenen met kernicterus.^{2,4,5} Dit is zorgwekkend, omdat het een vermijdbare aandoening betreft met een ernstig invaliderend effect. Naar aanleiding van 2 ziektegeschiedenissen bespreken wij het belang van het tijdig herkennen van pasgeborenen met hyperbilirubinemie.

Patiënt A, een meisje van 7 dagen oud, is het derde kind van Ghanese ouders. Zij werd via een poliklinische parvus geboren na een amenorroeduur van 37 1/7 weken. Zij had een geboortegewicht van 3200 g (dit is het gemiddelde geboortegewicht voor deze amenorroeduur). Thuis ging het de eerste 5 dagen na de geboorte goed, zij was levendig en dronk haar borstvoeding goed. Op dag 6 viel het de ouders op dat haar oogwit geel verkleurd was. De kraamhulp onderzocht het kind en trachtte de ouders gerust te stellen. Op dag 7 huilde het meisje, kreunde zij en dronk ze minder goed. De verloskundige onderzocht het meisje 2 keer en maakte een afspraak voor 6 dagen later, maar diezelfde avond nog kwamen de ouders naar de Spoedeisende Hulp omdat het meisje nog steeds slecht dronk, rare bewegingen maakte en zich overstreckte.

Bij lichamelijk onderzoek was zij zeer icterisch. Zij lag in opisthotonische houding, was neurologisch geprikkeld en had een bomberende fontanel. De TSB was 780 µmol/l. De bloedgroep van moeder en kind was B resus-positief; de uitslag van testen op antiglobuline en irregulaire antistoffen waren negatief. Een MRI van het brein toonde een verhoogde signaalintensiteit op de T₁-gewogen opname ter hoogte van de globus pallidus, passend bij kernicterus. Bij aanvullend onderzoek bleek sprake van een glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (G-6-PD-deficiëntie), een erythrocytaire enzymafwijking waarbij hemolyse optreedt na blootstelling aan uitlokkende factoren.⁶

Bij poliklinische follow-up in de jaren daarna bleek bij dit meisje sprake van ernstige psychomotore retardatie en doofheid.

Patiënt B, een 3 dagen oude jongen, werd geboren bij een amenorroeduur van 38 2/7 weken met een geboortegewicht van 3285 g (0,38 standaarddeviatie scores boven

Radboudumc, afd. Intensive Care kinderen, Nijmegen.

S. Bousema, anios kindergeneeskunde

Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Afd. Neonatologie: dr. P. Govaert, dr. I.K.M. Reiss en

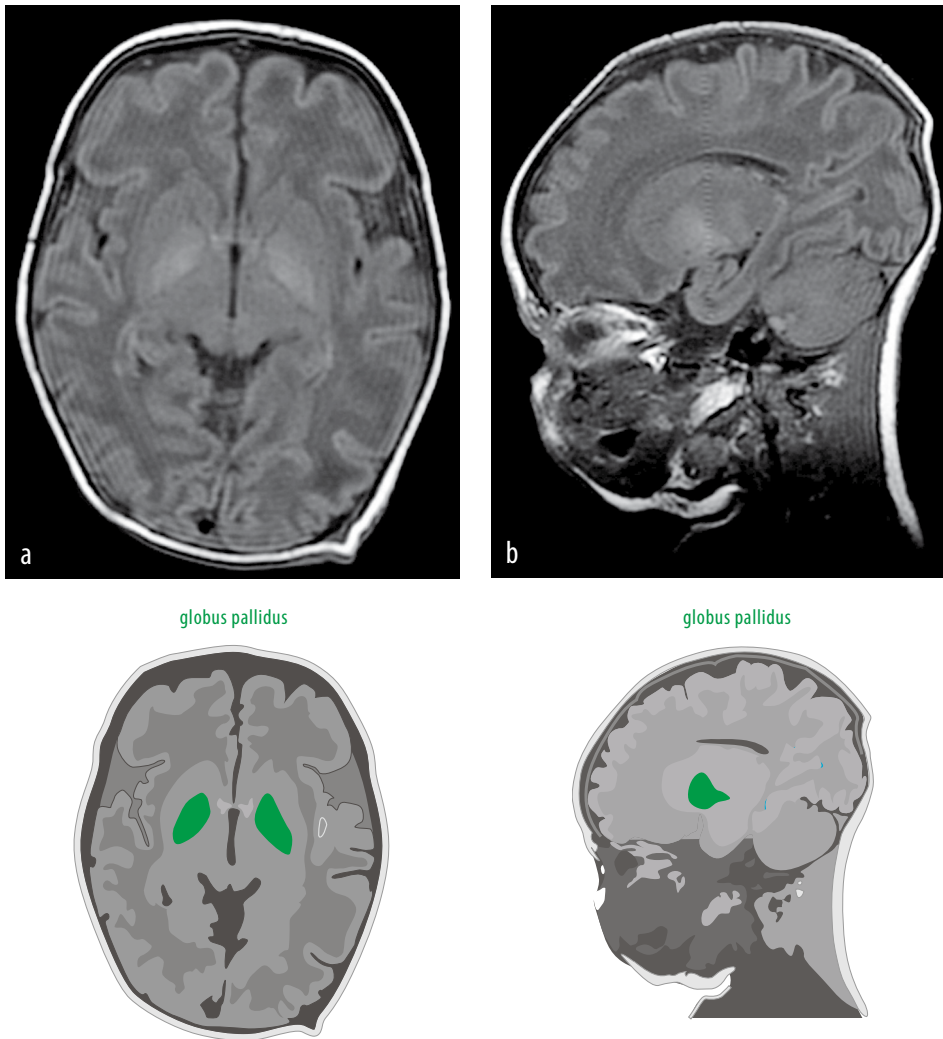
dr. R.C.J. de Jonge, kinderartsen-neonatologen;

dr. J. Dudink, kinderarts-neonatoloog (tevens afd. Neuroradiologie).

Afd. Verloskunde en Gynaecologie: prof.dr. E.A.P. Steegers,

gynaecoloog.

Contactpersoon: dr. R.C.J. de Jonge (r.c.j.dejonge@erasmusmc.nl).



FIGUUR T₁-gewogen MRI-opname van de hersenen van patiënt B (a: transversale coupe; b: sagittale coupe), gemaakt in de eerste week na opname. Beide scans tonen een symmetrisch homogeen hyperintens signaal van de globus pallidus. Dit beeld past bij kernicterus. In de loop van enkele weken treedt meestal een verschuiving op van het hyperintense signaal op de T₁-gewogen opname in de acute fase naar een blijvend hyperintens signaal op de T₂-gewogen opname.

het gemiddelde voor deze amenorroeduur). Op dag 3 werd hij met hyperbilirubinemie opgenomen op de kinderafdeling van een algemeen ziekenhuis, nadat de ouders meerdere keren op de verloskundeafdeling hadden aangegeven dat zij zorgen hadden over de geelzucht bij hun zoon.

De familieanamnese vermeldde dat het eerste kind van deze ouders fotherapiebehandeling had gekregen vanwege een hyperbilirubinemie op basis van Bo-antagonisme. Bij aanvullend onderzoek bleek daar ook bij patiënt B sprake van te zijn. De TSB was 560 $\mu\text{mol/l}$, waarop een wisseltransfusie werd verricht. Hierbij traden convulsies op met apneus, waarop de jongen werd geïntu-

beerd, behandeld met fenobarbital en overgeplaatst naar een neonatale intensivereafdeling.

Bij het lichamelijk onderzoek bij overplaatsing was de jongen roze-geel van kleur en weinig reactief. De bilirubinewaarde was gedaald naar 258 $\mu\text{mol/l}$ en de fotherapie werd 2 dagen gecontinueerd. Zowel klinisch als op het eeg werden geen epileptische insulten meer gezien. Op de T₁-gewogen MRI-opname van het brein werd een verhoogd signaal in de globus pallidus gezien, passend bij kernicterus (figuur). Bij 'brainstem evoked response'-audiometrie (BERA) waren geen pieken waarneembaar. De prognose voor deze patiënt was somber. Op basis van de afwijkingen bij klinisch onderzoek en op de MRI-scan

is te verwachten dat hij op latere leeftijd dyskinesie, motorische handicaps, gehoorverlies en een verticale blikparese zal hebben.

BESCHOUWING

HERKENNEN VAN DE NEONATEN 'AT RISK'

Wanneer hyperbilirubinemie niet tijdig wordt onderkend, kan acute bilirubine-encefalopathie optreden ten gevolge van verhoogde ongeconjugeerde bilirubineconcentraties in het brein. Van dit ziektebeeld worden 3 fasen beschreven.^{1-3,7} In het begin kan een neonat – soms subtiele – symptomen van lethargie vertonen, hypotoon zijn en slecht drinken.^{1,3} Bij tijdige behandeling zijn deze symptomen meestal reversibel.³ In de tweede fase kunnen sufheid, prikkelbaarheid, sunsetfenomeen en hypertonie ontstaan, soms gepaard gaand met koorts en hoog huilen.^{1,3,5} De hypertonie kan leiden tot een retrocollis of opisthotonos.

In het laatste stadium zijn de symptomen meer uitgesproken en kunnen insulden en coma voorkomen. In deze fase is het brein – ondanks therapie – in de meeste gevallen irreversibel beschadigd.³ Een kind kan overlijden door respiratoire insufficiëntie, coma of aanhoudende insulden. 'Kernicterus' is een term die gebruikt wordt voor het beeld van chronische bilirubine-encefalopathie.^{1-3,5} De symptomen zijn ernstig invaliderend en omvatten onder andere dyskinesie, doofheid, visuele handicaps en mentale retardatie.^{1-3,5} Om de ernst en progressie van de encefalopathie te objectiveren kan een scoringssysteem gebruikt worden.⁵

Er zijn situaties die aanleiding geven tot een verhoogd

risico op ernstige hyperbilirubinemie; deze zijn weergegeven in tabel 1.¹ Borstvoeding is alleen een risicofactor voor hyperbilirubinemie bij een verminderde inname en excessief gewichtsverlies. Wanneer men streeft naar minder gewichtsverlies door minimaal 8 keer per dag aan te leggen en laagdrempelig bij te voeden met afgekolde moedermelk, leidt dit tot een lagere TSB.^{1,8} Hyperbilirubinemie in de eerste 24 h is altijd een reden voor nader onderzoek door een kinderarts.¹

PREVENTIE

In het prenatale screeningsprogramma van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) wordt geadviseerd bij alle zwangere vrouwen een bepaling te doen van de bloedgroep, resusfactor en irregulaire erytrocytenantistoffen. Tevens wordt in week 27 van de zwangerschap een foetale resus D-typing verricht. RhD-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind of bij wie de resusstatus van de foetus onbekend is, krijgen in week 30 en binnen 48 h postpartum anti-RhD-Ig toegediend om de kans op hemolytische ziekte van de neonat te verkleinen.⁹

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar het effect van neonatale screening op G-6-PD-deficiëntie op de incidentie van kernicterus.⁶ Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of het in Nederland kosteneffectief zou zijn dit ziektebeeld op te nemen in de hielprikscreening. De American Academy of Pediatrics (AAP) heeft aanbevelingen gedaan voor screeningsinstrumenten om het risico op een hyperbilirubinemie in te schatten vóór ontslag van de pasgeborene uit het ziekenhuis. De TSB voor ontslag op dag 1-3 post partum bleek een goede

TABEL 1 Risicofactoren voor het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie bij neonaten¹

hoge voorafkans	matig verhoogde voorafkans	verlaagde voorafkans
icterus binnen 24 uur na geboorte	icterus 24-48 uur na geboorte	geen icterus 72 uur na geboorte
bloedgroepincompatibiliteit, andere antagonismen of andere hemolytische aandoeningen (onder andere G-6-PD-deficiëntie, sferocytose)	broer of zus heeft icterus of fototherapie gehad	amenorroeduur > 41 weken
randprematuiritieit (amenorroeduur 35-36 6/7 weken)	amenorroeduur 37-38 weken	uitsluitend flesvoeding
cefalee hematoom of blauwe plekken	macrosomie bij maternale diabetes	TSB > 100 µmol/l onder fototherapiegrens
verminderde inname van borstvoeding en excessief gewichtsverlies	mannelijk geslacht	
Oost-Aziatische afkomst en niet-Westerse allochtone afkomst*	maternale leeftijd > 25 jaar	
TSB < 50 µmol/l onder fototherapiegrens	TSB 50-100 µmol/l onder fototherapiegrens	

TSB = serumconcentratie van totaal bilirubine.

* Negroïde kinderen hebben een verlaagde voorafkans, maar vanwege de donkere huidskleur zijn zij moeilijker te identificeren en is de incidentie van ernstige hyperbilirubinemie in deze groep hoog.

TABEL 2 Aanbevelingen om ernstige hyperbilirubinemie en kernicterus te voorkomen⁸**aanbeveling**

- 1 bevorderen en stimuleren van borstvoeding
- 2 opstellen van verpleegkundige protocollen voor de identificatie en evaluatie van hyperbilirubinemie
- 3 standaard meten van de serumconcentratie van totaal bilirubine of transcutane meting van bilirubine bij kinderen met geelzucht binnen 24 uur post partum
- 4 bewustwording dat visuele interpretatie van de mate van icterus kan leiden tot fouten, met name bij niet-blanke kinderen
- 5 bij de interpretatie van de bilirubine waarde moet rekening gehouden worden met het aantal uren post partum waarop het bloed werd afgenomen
- 6 bewustwording dat alle kinderen die na een amenorroedeer < 38 weken zijn geboren – met name kinderen die borstvoeding krijgen – een toegenomen risico op hyperbilirubinemie hebben en nauwlettend in de gaten moeten worden gehouden
- 7 systematisch lichamelijk onderzoek vóór ontslag om het risico op ernstige hyperbilirubinemie te kunnen inschatten
- 8 verschaffen van mondelinge en schriftelijke informatie over geelzucht bij de pasgeborene
- 9 passend schema voor de follow-up van pasgeborenen, gebaseerd op het tijdstip van ontslag en de risico-inventarisatie
- 10 behandeling van pasgeborenen met fototherapie en wisseltransfusie op indicatie

indicator voor het risico op een significante hyperbilirubinemie en werd al in 1999 benoemd als een veilige en kosteneffectieve methode.⁴

De bevinding dat kernicterus nog steeds voorkomt, was voor de AAP in 2004 aanleiding tot herziening van de richtlijnen. In dat rapport werden 10 aanbevelingen gedaan om het ontstaan van kernicterus te voorkomen, met educatie en adequate follow-up als speerpunten.^{1,3} Deze aanbevelingen staan weergegeven in tabel 2.³

De Nederlandse richtlijn die in 2009 verscheen, is gebaseerd op de aanbevelingen die in tabel 2 staan.¹ Een aantal van deze aanbevelingen zijn in ons land inmiddels geïmplementeerd in de praktijk. Alle pasgeborenen hebben in de eerste levensdagen recht op een bezoek door een arts of verloskundige die de effectiviteit van voedselinname, gewichtsverlies, diurese en defecatie evalueert. De neonat dient op dat moment lichamelijk te worden onderzocht op tekenen van acute bilirubine-encefalopathie. Tevens moet aandacht worden besteed aan voedingsadviezen – vooral als het kind borstvoeding krijgt – en uitleg aan de ouders of verzorgers over symptomen van acute bilirubine-encefalopathie.

TOENEMENDE INCIDENTIE

Exacte cijfers over de incidentie van kernicterus in Nederland ontbreken omdat het ziektebeeld pas sinds kort landelijk wordt geregistreerd.¹ Sinds de eerste beschrijving van het ziektebeeld, meer dan 100 jaar geleden, nam de incidentie van kernicterus aanvankelijk af door introductie van anti-D-immunisatie, fototherapie en wisseltransfusie.^{2,9} Hoewel er in Nederland geen gegevens beschikbaar zijn, lijkt er internationaal een toename te zijn van het aantal in de literatuur gemelde gevallen van kernicterus.^{2,4,5,7} Bij een zoekactie naar casuïstische mededelingen in het afgelopen decennium vonden wij diverse publicaties. In een database van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis werden in de periode 2007-2014 alleen al 5 patiënten geregistreerd. Een artikel dat in 2002 in het *NTvG* verscheen, waarschuwde al voor een verminderde aandacht voor de symptomen van kernicterus.⁷ Nu, 13 jaar later, blijkt dat dit vermijdbare ziektebeeld nog altijd niet geëlimineerd is.^{2,3,5} De oorzaken hiervan zijn mogelijk discontinuïteit van zorg, inadequate follow-up en een afname van waakzaamheid en kennis over de symptomen.^{2,5,7}

NOODZAKELIJKE VERANDERINGEN

Op dit moment zijn er nog te veel zwakke schakels in de intra- en extramurale zorg bij het volgen van pasgeborenen met een risico op ernstige hyperbilirubinemie en kernicterus. Naar aanleiding van het voorgaande bevelen wij aan de omvang van het probleem beter in kaart te brengen met behulp van informatie uit de Perinatale Registratie Nederland – Landelijke Neonatologie Registratie (PRN-LNR) of het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK). Er moet worden geïnvesteerd in educatie van zorgverleners en ouders. Bovendien zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen of het routinematig bepalen van de bilirubineconcentratie – in serum of transcutaan – of neonatale screening op G-6-PD-deficiëntie de incidentie van kernicterus in Nederland kunnen verlagen.

WAT HAD ER ANDERS GEKUND?

Bij onze beide patiënten zijn er verbeterpunten in de keten van zorg aan te wijzen, die mogelijk vertraging van diagnostiek en behandeling hadden kunnen voorkómen. Wij analyseren deze verbeterpunten één voor één.

VERWIJS OP TIJD

Toen de ouders van patiënt A hun zorgen hadden geuit bij de kraamhulp op dag 6 ontstond vertraging; de kraamhulp trachtte ouders gerust te stellen en schakelde de verloskundige niet in. Ook de verloskundige besloot niet door te verwijzen, waardoor tijdige behandeling niet

meer mogelijk was. Bij symptomen zoals van patiënt A is verwijzing naar een kinderarts geïndiceerd; de ouders gingen uiteindelijk op eigen initiatief naar de Spoedeisende Hulp.

EDUCATIE VAN ZORGVERLENERS

De betrokken zorgverleners die de pasgeborenen beoordeelden, waren onvoldoende in staat de symptomen – slecht drinken, icterus, opisthotonus, kreunen – te herkennen als passend bij een acute bilirubine-encefalopathie. Bij beide kinderen was men onvoldoende op de hoogte van de risicofactoren die de voorafkans op ernstige hyperbilirubinemie verhogen: patiënt A was afkomstig uit een gebied waar G-6-PD-deficiëntie endemisch is,⁶ en bij patiënt B was sprake van bloedgroepantagonisme in de voorgeschiedenis van de moeder.

Kreunen bij een neonat kan passen bij sepsis. Dit is een situatie waarin de bloed-hersenbarrière verhoogd permeabel is voor het vrij diffundeerbare, ongeconjugeerde bilirubine. Bovendien is het vermogen om bilirubine aan albumine te binden verlaagd, waardoor de kans op depositie van ongeconjugeerd bilirubine in de basale kernen toe neemt.¹⁻³

Kortom, alle zorgverleners die betrokken zijn bij neonatale zorg, zowel intra- als extramuraal, moeten beter worden geschoold over de risicofactoren, symptomen en mogelijke complicaties van hyperbilirubinemie.

DOCUMENTEER EN BESPREEK MATERNALE VOORGESCHIEDENIS ZORGVULDIG

Bij patiënt B was het risico op hyperbilirubinemie verhoogd, omdat zijn moeder eerder al een kind had gekregen dat behandeld was met fotherapie wegens hyperbilirubinemie op basis van bloedgroepantagonisme. Dit was geen aanleiding geweest voor het tijdig verrichten van aanvullend onderzoek bij het tweede kind. Gegevens over complicaties bij eerdere zwangerschappen moeten zorgvuldig gedocumenteerd en overgedragen worden. Ook is het essentieel dat de zorgverlener zelf een adequate anamnese afneemt, inclusief obstetrische voorgeschiedenis.

NEEM ZORGEN VAN OUDERS SERIEUS

Zowel de ouders van patiënt A als van patiënt B gaven aan dat zij zich zorgen maakten over de icterus van hun kind. Een ‘niet-pluisgevoel’ bij ouders geldt als een alarmsymptoom en verdient ten alle tijden aandacht en begrip.

METEN IS WETEN

De klinische inschatting van de mate van icterus is moeilijk en is bovendien slecht gecorreleerd met de TSB.^{1,3-5,10} De donkere huidskleur van patiënt A maakte het nog lastiger de icterus te herkennen. Desalniettemin waren

- Bij twijfel over hyperbilirubinemie bij een pasgeborene dient de serumconcentratie van totaal bilirubine te worden bepaald, omdat op het oog het schatten van de mate van icterus lastig en onbetrouwbaar is.
- Wanneer hyperbilirubinemie niet tijdig wordt onderkend, kan acute bilirubine-encefalopathie optreden ten gevolge van verhoogde ongeconjugeerde bilirubineconcentraties in het brein; bij tijdige behandeling zijn de symptomen meestal reversibel.
- Als complicatie van ernstige hyperbilirubinemie kan kernicterus optreden, een ernstig invaliderend chronisch neurologisch ziektebeeld.
- Tijdige verwijzing van pasgeborenen voor diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie is belangrijk om irreversibele schade te voorkomen.
- Zorgverleners in de eerste en tweede lijn moeten betere educatie krijgen over de risicofactoren, symptomen en mogelijke complicaties van hyperbilirubinemie.
- Neem bij zwangere moeders een zorgvuldige anamnese af over de obstetrische voorgeschiedenis, om essentiële informatie te vergaren over het risico op ernstige hyperbilirubinemie bij volgende kinderen in het gezin.

de gele sclerae de ouders al wel opgevallen. Bij twijfel blijft het advies om de TSB te bepalen.

Dames en Heren, hyperbilirubinemie is een veelvoorkomend, meestal fysiologisch verschijnsel bij pasgeborenen. Een niet onderkende ernstige hyperbilirubinemie kan echter desastreuze gevolgen hebben. Momenteel zijn er nog te veel kinderen bij wie dit ziektebeeld nog niet tijdig herkend wordt, waardoor een interventie pas plaatsvindt bij een hoge serumconcentratie van het totale bilirubine, zodat het beeld van acute bilirubine-encefalopathie en zelfs kernicterus optreedt. Bij een vermoeden op hyperbilirubinemie is het laagdrempelig inzetten van diagnostiek en opname – of het uitstellen van ontslag – geïndiceerd; het niet herkennen van dreigende kernicterus heeft immers verstrekkende gevolgen. Structurele toename in bewustwording, educatie, adequate follow-up en zorgvuldige overdracht bij ontslag zijn essentieel om dit ernstige ziektebeeld uit te bannen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 april 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8518

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8518**

LITERATUUR

- 1 Dijk P, de Vries T, de Beer H. Richtlijn 'Preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken'. Ned Tijdschr voor Geneeskund. 2009;153:A93.
- 2 Hansen TW. Kernicterus: an international perspective. Semin Neonatol. 2002;7:103-9.
- 3 Hansen TW. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. Dev Med Child Neurol. 2011;53(Suppl 4):24-8.
- 4 Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103:6-14.
- 5 Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). J Perinatol. 2009;29(Suppl 1):S25-45.
- 6 Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? J Perinatol. 2013;33:499-504.
- 7 Straver B, Hassing MB, van der Knaap MS, Gemke RJ. Kernicterus bij een aterm geboren jongen van enkele dagen oud. Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146:909-13.
- 8 Semmekrot BA, de Vries MC, Gerrits GP, van Wieringen PM. Optimale borstvoeding ter preventie van hyperbilirubinemie bij gezonde, voldragen pasgeborenen. Ned Tijdschr Geneesk. 2004;148:2016-9.
- 9 Okwundu C, Afolabi B. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD007885.
- 10 Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? J Pediatr. 2008;152:782-7.