

Il neonato con ittero: cosa controllare per dimetterlo in sicurezza?

The jaundiced newborn: which early monitoring for a safe discharge?

S. Pratesi,¹ C. Dani²

Key words: hyperbilirubinemia, newborn, kernicterus, bilirubin

Abstract

Neonatal jaundice is one of the most common causes of prolonged hospital stay or readmission of a near-term or term baby. Reason of concern at early discharge of a jaundiced newborn is that of bilirubin neurotoxicity, even if a serum bilirubin concentration surely toxic for the brain is still unknown. Kernicterus and severe neonatal hyperbilirubinemia are still problems in the third millennium and the American Academy of Pediatrics claimed the pediatric community to increase vigilance in order to reduce the occurrence of these dramatic events. The only existing kernicterus registry is the pilot USA kernicterus registry whose data on 125 kernicteric term and near term babies from 1992 to 2004 have been recently published. Nobody of the kernicteric babies into the USA register had a serum bilirubin levels below 20 mg/dL. All the babies who suffered from kernicteric sequelae were discharged as healthy from hospital and then, 86% of them, readmitted in the first ten days of life. In the majority of babies (69%) a cause of the severe hyperbilirubinemia was not found. Current knowledge on mechanism of neurological damage induced by bilirubin, unfortunately, does not allow to have a universal evidenced based guideline on how to manage neonatal jaundice. Thus, the existing national guidelines contain inevitable differences in the recommended procedure. Waiting for the future Italian guidelines the paper illustrates a proposal of management of neonatal jaundice in term or near term newborns based on available scientific evidence and national guidelines published in English language.

Riassunto

L'ittero neonatale è una delle cause più frequenti di degenza prolungata o di riammissione in ospedale del neonato a termine o vicino al termine. Motivo di preoccupazione principale di fronte ad un neonato itterico è quello della possibile neurotossicità della bilirubina oltre una determinata concentrazione sierica, peraltro non nota. L'apparente aumento di casi di kernicterus a partire dalla fine degli anni '90, evidenziato dai nuovi eventi inseriti nel registro americano, ha determinato una necessaria revisione da parte della comunità scientifica pediatrica delle procedure di gestione del neonato con ittero. L'analisi dei 125 casi di kernicterus inseriti nel registro americano ha evidenziato che un valore di bilirubina sierica superiore a 20mg/dL è potenzialmente neurotossico, che un neonato a termine può essere dimesso sano dall'ospedale e rientrarvi dopo pochi giorni (86% dei casi nei primi 10 giorni di vita) con valori molto alti di bilirubinemia, e che nel 69% dei casi la causa dell'iperbilirubinemia grave non viene identificata. Le conoscenze attuali sulla fisiopatologia dell'ittero e soprattutto sul danno neurologico da bilirubina purtroppo non permettono la costruzione di linee guida universali basate esclusivamente su evidenze scientifiche, determinando quindi delle inevitabili differenze in punti importanti della procedura raccomandata nelle linee guida dei diversi paesi. Abbiamo pertanto presentato nell'articolo una procedura di gestione dell'ittero neonatale alla dimissione di un neonato a termine, in particolare su cosa e quando eseguire determinati controlli per ridurre il rischio di eventi di iperbilirubinemia grave.



¹ SOD Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

² SOD Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università di Firenze

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Simone Pratesi, MD, PhD

SOD Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale,

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Largo Brambilla 3, 50134 Firenze

simone.pratesi@unifi.it

L'ittero neonatale è la causa principale di riammissione in ospedale del neonato dimesso precocemente dopo la nascita.¹

La preoccupazione principale del pediatra ospedaliero di fronte ad un neonato a termine o vicino al termine in dimissione è infatti riuscire ad identificare i neonati che raggiungeranno nei primi giorni di vita un livello di iperbilirubinemia potenzialmente neurotossico. Tale compito risulta difficilmente attuabile soprattutto per due

motivi: 1) dimissione precoce del neonato, prima del raggiungimento del fisiologico picco massimo della bilirubina sierica, e 2) livello di bilirubina sierica sicuramente neurotossico non noto. L'analisi dettagliata dei casi inseriti nel registro americano del kernicterus indicano che un livello di bilirubina sierica maggiore di 20 mg/dL è in grado di determinare un danno neurologico cronico.² Altri fattori concomitanti al livello massimo di bilirubina sierica raggiunto, come per esempio la durata in cui tale livello viene mantenuto, contribuiscono però al verificarsi del danno neuronale. Laddove esistono delle linee guida nazionali sulla gestione dell'iperbilirubinemia pubblicate in lingua inglese (Stati Uniti, Inghilterra, Canada, Norvegia, Israele, Australia, Nuova Zelanda, Svizzera) il livello di bilirubina sierica massimo oltre il quale non andare, quindi da trattare, in un neonato a termine dopo 72-96 ore di vita, varia dai 19 mg/dL degli israeliani ai 21 mg/dL degli americani, canadesi, australiani e neozelandesi.³⁻¹⁰ La task force per l'iperbilirubinemia neonatale della Società italiana di neonatologia sta lavorando alla stesura delle linee guida italiane ma contemporaneamente anche alla creazione di un Registro Italiano del Kernicterus e dell'Iperbilirubinemia grave (RIKI), per poter valutare la reale incidenza di tali eventi in Italia e monitorarne l'andamento nel tempo verificando così l'efficacia della procedura di sicurezza raccomandata nelle linee guida.¹¹

Il pediatra ospedaliero nelle prime 48-72 ore di vita del neonato valuta l'eventuale comparsa di ittero, inizia tempestivamente il trattamento fototerapico se indicato, e dimette il neonato itterico o non con un controllo a distanza più o meno ravvicinato in base alla previsione di quale sarà l'andamento temporale dell'ittero nei giorni successivi alla dimissione. La dimissione ideale sarebbe quella di un neonato con peso corporeo già in aumento ed ittero in calo, in cui probabilmente non avremmo bisogno di programmare alcun follow up a distanza. Purtroppo però tale situazione non è fisiologicamente possibile in un neonato dimesso a 48 ore di vita: nella quasi totalità dei casi il peso sarà infatti ancora in calo o avrà appena raggiunto il nadir ed il livello di bilirubina sierica sarà in aumento. Se un neonato presenta un ittero precoce, cioè evidente clinicamente nelle prime 24 ore di vita, per definizione siamo di fronte ad un itte-

ro patologico, probabilmente da trattare con fototerapia nei primi giorni di vita: in questo caso il problema principale sarà accorgersi tempestivamente in ospedale della comparsa dell'ittero, in modo da eseguire il trattamento necessario oltre ad indagare l'origine dell'ittero. Ogni neonato deve essere valutato per la comparsa di ittero visivo fin dalle prime ore di vita, ogni 6-8 ore nelle prime 24 ore. La maggior parte dei neonati però nelle prime 48 ore di vita, e quindi anche al momento della dimissione, non sono visivamente itterici o dimostrano un ittero lieve. Dall'analisi dei casi di kernicterus inseriti nel registro americano vengono identificati vari punti deboli del sistema sanitario sulla gestione dell'ittero neonatale, come per esempio basarsi sulla sola valutazione visiva per giudicare l'entità dell'ittero e programmarne o meno un follow up. Il neonato visivamente itterico necessita di una valutazione più oggettiva dell'ittero, mediante la misurazione della bilirubina transcutanea o sierica. Pertanto tutti i neonati visivamente itterici alla dimissione devono ricevere una misurazione della bilirubina transcutanea o sierica. La maggior parte delle linee guida nazionali lasciano la scelta tra le due metodiche o indicano di eseguire prima la valutazione transcutanea seguita eventualmente da quella sierica, e solo i neozelandesi scelgono esclusivamente la misura sierica.

Quali strumenti ha a disposizione il pediatra/neonatalogo ospedaliero per poter valutare la comparsa e l'andamento dell'ittero in un neonato e programmare eventuali controlli pre- e post-dimissione? Laddove viene eseguito di routine alla nascita un esame ematico su sangue funicolare per la valutazione dell'emogasanalisi può essere utile considerare a rischio di successiva iperbilirubinemia un neonato che abbia un valore di bilirubina sierica su funicolo >2,6 mg/dL, anche se il valore predittivo di tale metodica è discusso.¹² Strumenti riconosciuti come efficaci nella valutazione dell'ittero sono l'utilizzo di un nomogramma orario della bilirubina e la presenza di fattori di rischio per la comparsa di iperbilirubinemia. L'uso del nomogramma permette di giudicare il grado di rischio di un certo valore di bilirubina in base all'ora di vita del neonato: un neonato a termine con 7 mg/dL di bilirubina sierica a 24 ore è a rischio di diventare iperbilirubinemico in breve tempo mentre lo stesso valore a 48 ore di vita indica un neonato a basso rischio di iperbilirubinemia suc-

Tabella 1

ESAMI DIAGNOSTICI DA ESEGUIRE IN CASO DI ITTERO SECONDO LE PRINCIPALI LINEE GUIDA NAZIONALI.

	Ittero precoce (<24h)	Ittero da fototerapia/ significativo	Ittero prolungato (>14gg n. a term., >21gg n. preterm.)
Stati Uniti	TcB o TSB	Gruppo e TDC Emocromo, striscio periferico, BR diretta (reticolociti, G6PD)	BR diretta, screening metabolici
Regno Unito		Gruppo, TDC, emocromo, striscio, G6PD (se etnia), colture	BR diretta, screening metabolici, urinocoltura,
Canada		TDC, emocromo, striscio, G6PD (se etnia), colture, BR diretta	
Australia	Gruppo, TDC, emocromo (striscio, G6PD, colture)	Gruppo, TDC, emocromo (striscio, G6PD, Gilbert, colture)	BR diretta, screening metabolici, urinocoltura, screening sepsi, striscio, reticolociti
Israele		Gruppo, TDC, Emocromo, striscio, G6PD, reticolociti	BR diretta (se ittero >10gg)
Svizzera	Gruppo, TDC, Ht e Hb	Gruppo, TDC, Ht e Hb	BR diretta
Norvegia			G6PD, striscio, TSH e T4, Gilbert
Nuova Zelanda	TDC	TDC, Emocromo, reticolociti, es.urine e urinocoltura, galattosemia	BR diretta, screening metabolici, striscio, G6PD

(TDC: test di coombs diretto)

cessiva. Il primo nomogramma orario è stato quello pubblicato da Buthani e coll. per la bilirubina sierica in neonati a termine, presente nelle linee guida dell'Accademia americana di pediatria e diffusamente utilizzato.¹³ Successivamente sono stati costruiti nomogrammi orari anche per neonati con meno di 37 settimane di età gestazionale, per la bilirubina transcutanea,¹⁴ ed in popolazioni di neonati di diversi paesi tra cui anche l'Italia.^{15,16} I valori di bilirubina sierica o transcutanea dovrebbero quindi essere inseriti nel nomogramma corretto (cioè per bilirubina sierica o transcutanea), anche per quanto riguarda l'età gestazionale del neonato (nomogramma per EG < o > di 37 settimane). L'andamento della bilirubinemia nei primi giorni di vita è infatti diverso nel neonato pretermine rispetto al nato a termine, essendo fisiologicamente la bilirubinemia massima più tardiva e più elevata nel nato pretermine. Se ogni neonato avesse una scheda di valutazione dell'ittero tipo quella in figura 1 (in cui è stato simulato l'esempio precedente), in cui venissero riportate una o più misurazioni della bilirubina sul nomogramma orario ed indicata la presenza di eventuali fattori di rischio per ittero, al momento della dimissione potremmo stimare il grado di rischio per successiva iperbilirubinemia sulla base: 1) del percentile di rischio della bilirubinemia a quell'ora di vita, 2) della presenza di uno o più fattori di rischio, 3) del verificarsi del cosiddetto "attraversamento del percentile" e, 4) della velocità di crescita oraria della bilirubina (se disponibili almeno 2 misurazioni della bilirubina a distanza di 12-24 ore). Se utilizziamo un nomogramma orario costruito su una popolazione che più si avvicina come caratteristiche a quella del proprio centro (quindi in Italia il nomogramma laziale sia per la bilirubina sierica che transcutanea, 15-16) e se la misurazione della bilirubina la eseguiamo ad un'età postnatale vicina alla dimissione migliore sarà la capacità predittiva di tale strumento per successiva iperbilirubinemia.¹⁷ Se poi a ciascun fattore di rischio per iperbilirubinemia diamo un punteggio (anche negativo se considerato "protettivo") ed utilizziamo il punteggio totale ottenuto associato al percentile sul nomogramma il valore predittivo migliora ulteriormente rispetto all'uso del solo nomogramma.¹⁸ Avere inoltre 2 misurazioni della bilirubina a distanza di 24 ore (per esempio a 24 e 48h di vita) permette di valutare la velocità di crescita oraria della bilirubina: un valore superiore a 0,2mg/dL/h tra 24 e 48h indica una rapida crescita della bilirubina in grado di determinare graficamente sul nomogramma l'attraversamento del percentile.¹⁹ Pertanto, idealmente, alla dimissione di un neonato per esempio di 37 settimane di età gestazionale potremmo avere sulla sua scheda ittero le seguenti informazioni: bilirubina transcutanea a 48h pari a 10 mg/dL (superiore al 75° percentile del nomogramma orario per la bilirubina transcutanea per età gestazionale 35-37 settimane), allattamento esclusivo al seno, cefaloematoma ed età gestazionale di 37 settimane (quindi 3 fattori di rischio per iperbilirubinemia con punteggio complessivo di 6+3+6=15 secondo Newmann e coll¹⁸), e valore di bilirubina transcutanea a 24h di vita pari a 4 mg/dL (quindi velocità di crescita oraria della bilirubina tra 24 e 48h pari a 0,25mg/dL/h). Sulla base di tali informazioni potrebbe essere individuato il comportamento più idoneo per quel neonato: valutazione della bilirubina sierica, inizio della terapia, dimissione

con controllo più o meno precoce, oppure ritardare la dimissione. La maggior parte dei neonati con kernicterus inseriti nel registro americano sono neonati allattati esclusivamente al seno che tornano in ospedale nei primi 7-10 giorni di vita con valori di bilirubina sierica tra 20 e 52 mg/dL, e nel 70% dei casi non viene evidenziata la causa dell'iperbilirubinemia. Molti di questi neonati non avevano ricevuto una misurazione della bilirubina pre-dimissione, neanche se visivamente itterici, o non era stato programmato un idoneo follow up basato sul valore riscontrato.

Le linee guida americane, canadesi e norvegesi raccomandano lo screening universale cioè di eseguire una misura pre-dimissione della bilirubina transcutanea o sierica a tutti i neonati, itterici e non. Le altre linee guida nazionali raccomandano invece di eseguire la misura della bilirubina transcutanea ai soli neonati visivamente itterici, seguita eventualmente dalla misura della bilirubina sierica.

Tutte le linee guida nazionali raccomandano di verificare la presenza di fattori di rischio (anche se questi differiscono da un paese all'altro) e di utilizzare il valore di bilirubina associato ad un nomogramma orario.

Indicazioni importanti, anche se non presenti in tutte le linee guida, sono di eseguire una valutazione visiva del neonato ogni 8-12 h durante la degenza in ospedale, e nel caso di comparsa precoce dell'ittero (< 24 ore di vita) di misurare la bilirubina sierica e non quella transcutanea, di non utilizzare la misurazione della bilirubina transcutanea durante e dopo la fototerapia e dopo l'exanguinotra-

Nome: xy
 Data di nascita: 8/4/13 Ora di nascita: 10
 Età gestazionale: 37 settimane
 Gruppo sanguigno madre: 0 positivo Gruppo sanguigno neonato: A positivo
 Test di Coombs diretto: negativo
 Bilirubina sierica su funicolo (mg/dL): 1.6

Misurazioni bilirubina da riportare sul nomogramma orario

Data	Ora	Età postnatale in ore	Valore di BR (mg/dL):	BR _{TC} o BR _S	Percentile BR su nomogramma
9/4/13	10	24	4	BR _{TC}	<50°
10/4/13	10	48	10	BR _{TC}	75°-95°

Velocità di crescita oraria della bilirubina: 0.25 mg/dL/h (24-48h)

Fattori di rischio:	Punteggio
<input type="checkbox"/> Ittero evidente nelle prime 24 ore di vita:	6
<input type="checkbox"/> Età gestazionale: X	2 x (40-EG)
<input type="checkbox"/> Allattamento al seno esclusivo: X	6
<input type="checkbox"/> Calo ponderale > 10% o del 5%/die:	6
<input type="checkbox"/> Fratelli con ittero grave:	4
<input type="checkbox"/> Cefaloematoma: X	3
<input type="checkbox"/> Ecchimosi:	4
<input type="checkbox"/> Etmia aslatica o Ispanica:	4
<input type="checkbox"/> Presupposti di ittero emolitico (TDC+, vel. crescita BR >0.2):	6
Punteggio totale FR:	15

Follow up programmato alla dimissione:

Figura 1.

Esempio di scheda di valutazione dell'ittero neonatale prima della dimissione dall'ospedale (con simulazione dell'esempio riportato nel testo)

sfusione, di eseguire sempre la misura della bilirubina sierica se il valore di bilirubina transcutanea è superiore ad un determinato cut-off (variabile nelle diverse linee guida, > 14,5 mg/dL, >40° percentile, o > cut-off del proprio centro), di iniziare un eventuale trattamento terapeutico solo se indicato dal valore di bilirubina sierica per l'ora di vita del neonato, e di valutare la velocità di crescita oraria della bilirubina.

La maggior parte delle linee guida raccomandano di eseguire un follow up universale, cioè rivalutare tutti i neonati dopo la dimissione, basando il timing sull'età alla dimissione (più precocemente viene dimesso il neonato prima deve essere controllato), sulla presenza di fattori di rischio e sul valore di bilirubina pre-dimissione (l'intervallo di tempo per il follow up varia da 6, nei neonati considerati più a rischio, a massimo 72 ore dalla dimissione). Non è però specificato dove e da chi il neonato debba essere rivalutato, ad eccezione di Norvegia e Svizzera che indicano in ospedale e a casa rispettivamente, in occasione dell'esecuzione degli screening neonatali.

Solo le linee guida australiane e americane indicano che è prudente non dimettere il neonato fino a 72-96 ore di vita se il follow up non è assicurato. Gli inglesi indicano un generico follow up entro 72h dalla dimissione, basato solo sulla presenza dei fattori di rischio, mentre i neozelandesi non danno indicazioni sui criteri del follow up.

Se un neonato è stato sottoposto a fototerapia deve essere sempre controllato l'eventuale "rebound" della bilirubinemia mediante la misura della bilirubina sierica, dopo un intervallo di tempo che varia da 6 a 24 ore (basato per alcuni sull'età postnatale al momento della sospensione della fototerapia), sospendendo il follow up dopo uno o due valori consecutivi di bilirubina sierica in calo spontaneo. Gli israeliani specificano che la valutazione del "rebound" post-fototerapia può essere fatta anche dopo la dimissione.

Tutti sottolineano l'importanza di fornire alla dimissione informazioni scritte e orali riguardanti l'ittero neonatale ai genitori.

Solo le linee guida australiane specificano cosa valutare durante la visita di follow up post-dimissione: se ittero visivo misura della bilirubina transcutanea e/o sierica, misura del peso e del calo ponderale, adeguatezza dell'allattamento, colore di feci e urine, in caso di emolisi follow up per 4-6 settimane con emocromo a 2-4 settimane

di vita, ed in caso di segni clinici di encefalopatia acuta da bilirubina follow up a lungo termine.

Un neonato itterico nei primi giorni di vita presenta nella maggior parte dei casi un'iperbilirubinemia fisiologica esagerata, determinata soprattutto da un aumento del circolo entero-epatico della bilirubina associato ad un allattamento al seno non ancora sufficiente. Pertanto la maggior parte dei neonati non necessita ulteriori approfondimenti diagnostici per valutare l'origine dell'ittero bensì buone pratiche ospedaliere per il sostegno dell'allattamento al seno e controllo del calo ponderale. In caso però di iperbilirubinemia da trattare con fototerapia tutte le linee guida (vedi tabella 1) indicano di eseguire la valutazione del gruppo sanguigno materno e del neonato, il test di coombs diretto, l'emoglobina e l'ematocrito, e la maggior parte anche lo striscio di sangue periferico ed il dosaggio del glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Il dosaggio della bilirubinemia diretta è invece consigliato dalla maggioranza solo in caso di ittero prolungato (cioè > 14 giorni nel neonato a termine e > 21 giorni nel pretermine): solo gli americani la raccomandano in caso di ittero da trattare con fototerapia, per il rischio della "bronze baby syndrome".

In caso di ittero precoce, per definizione patologico, solo gli australiani specificano di eseguire un dettagliato approfondimento diagnostico, che prevede di escludere dapprima un'incompatibilità di gruppo sanguigno madre-neonato. Tra le cause genetiche di ittero viene indicata in primis la ricerca della sindrome di Gilbert, soprattutto nel caso di ittero prolungato.

Abbiamo riassunto in tabella 2 un'indicazione di gestione dell'ittero neonatale alla dimissione basata sulle principali linee guida nazionali e gli studi scientifici sopramenzionati. In particolare è consigliato a) eseguire lo screening pre-dimissione universale (cioè la misura della bilirubina a tutti i neonati, in modo da avere un valore di bilirubina transcutanea confrontabile poi con quello all'eventuale follow up) o almeno selettivo (cioè solo ai neonati visivamente itterici), b) misurare la bilirubina transcutanea, seguita dalla valutazione su siero se il valore supera il 75° percentile per l'ora di vita del neonato, c) utilizzare il nomogramma laziale anziché quello di Buthani o altri perchè costruito su una popolazione più simile a

Tabella 2

NEONATO ITTERICO ALLA DIMISSIONE: COSA E QUANDO CONTROLLARE.

BR massima da trattare (dopo 96 ore di vita)	Misura BR pre-dimissione a tutti	Metodo di misura BR	Fattori rischio (FR)	Nomogramma
20 mg/dL	SI/NO (solo itterici)	TcB poi TSB	SI	SI (laziale per TcB e TSB)
FU universale post-dimissione	Timing del follow up basato su	Timing del Follow-up in base al percentile su nomogramma (laziale)		
NO (solo neonati considerati a rischio)	BR predimissione, FR, Età alla dimissione (velocità crescita BR)	TcB<50°: entro 72-96h TcB 50-75°: entro 48-72h TcB>75°: misura TSB TSB<50° (<48h) o <75°(>48h): entro 72h TSB >50° (<48h) o >75°: entro 24-48h		
Ittero precoce (<24h)	Ittero da fototerapia o TSB >75°	Ittero grave o non risposta a FT	Ittero prolungato (>14gg n. a term., >21gg n. preterm.)	
TSB, gruppo e TDC, Hb, Ht (G6PD se etnia), TORCH, sepsi	Come Precedente striscio, G6PD	Prec. + emocromo, reticolociti, Crigglar Najjar, BR diretta (se >10gg)	Prec. + screening metabolici, colture, test per Gilbert e	

quella delle neonatologie italiane, d) valutare la bilirubina diretta se l'ittero dura più di 10 giorni (come in Israele) o necessita di fototerapia prolungata, in modo da diagnosticare precocemente un ittero colestatico da atresia delle vie biliari ed eseguire l'intervento di Kasai entro i 45-60 giorni di vita come raccomandato,²⁰ e) programmare un follow up post-dimissione basandosi sulla valutazione complessiva del rischio di successiva iperbilirubinemia. Neonati che presentano una bilirubinemia sierica superiore a 20mg/dL dovrebbero ricevere una valutazione dell'udito mediante ABR automatici o potenziali evocati uditivi del tronco encefalico dopo la terapia. Inoltre, in base al valore massimo di bilirubinemia raggiunto, alla durata dell'iperbilirubinemia grave ed alla concomitanza di altri fattori clinici predisponenti al danno neurologico da bilirubina (come sintomi di encefalopatia acuta), potrebbe essere indicato eseguire un follow up a lungo termine sia audiologico (per il rischio di neuropatia uditiva tardiva) che neuroevolutivo (fino a 6 anni di età) e la risonanza magnetica per la ricerca di lesioni a livello dei nuclei della base (globus pallidum).

Bibliografia

- 1 Burgos AE, Schmitt SK, Stevenson DK, et al. Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. *Pediatrics* 2008; 121(4):e864-9
- 2 Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the Pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009;29: S25-S45
- 3 Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-397
- 4 Neonatal jaundice. NICE clinical guideline 98. National Institute for health and clinical excellence. May 2010
- 5 Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). *Paediatr Child Health* 2007;12(5):401-407
- 6 Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 499-505
- 7 Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Neonatal Jaundice. November 2012
- 8 Recommendations of Swiss Society of Neonatology. Assessment and treatment of jaundiced newborn infants 35-7 or more weeks of gestation. July 2007
- 9 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
- 10 New Zealand Ministry of Health, Auckland District Health Board. Management of neonatal jaundice. August 2012, <http://www.adhb.govt.nz/newborn/guidelines/GI/Jaundice.htm>
- 11 Pratesi S, Dani C, Raimondi F, Romagnoli C. The Italian Registry of kernicterus and hyperbilirubinaemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 4:118-20
- 12 Ipek IO, Bozaykut A, Çağrı SC, Sezer RG. Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ;25(8):1375-8
- 13 Buthani 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
- 14 Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous Bilirubin Levels in the First 96 Hours in a Normal Newborn Population of >35 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 2006;117 (4):1169-73
- 15 Romagnoli C, Tiberi E, Barone G et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: A prospective, observational, multicenter study. *Early Human Development* 2012;88: 51-55
- 16 Romagnoli C, Tiberi E, Barone G et al. Development and validation of serum bilirubin nomogram to predict the absence of risk for severe hyperbilirubinaemia before discharge: a prospective, multicenter study. *Ital J Pediatr.* 2012 Feb 1;38:6.
- 17 Varvarigou A, Fouzas S, Skylogianni E, et al. Transcutaneous Bilirubin Nomogram for Prediction of Significant Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2009;124;1052-1059
- 18 Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining Clinical Risk Factors with Serum Bilirubin Levels to Predict Hyperbilirubinemia in Newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 113-119
- 19 De Luca D, Jackson GL, Tridente A, et al. Transcutaneous bilirubin nomograms. A Systematic Review of Population Differences and Analysis of Bilirubin Kinetics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(11): 1054-59
- 20 Moreira RK, Cabral R, Cowles RA et al. Biliary Atresia. A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:746-760