

Das Bronze-Baby Syndrom

Von

V. F. LUKÁCS, Márta BALÁZS, Zsuzsa MÁRK und Eszter BIRÓ

Apáthy Krankenhaus und János Krankenhaus, Budapest

Eingegangen am 10. Mai 1980

Im Zusammenhang mit einem Fall von Bronze-Baby Syndrom werden die klinischen Beziehungen des Krankheitsbildes und die morphologischen Leberveränderungen erläutert. Anschließend finden die sich auf die Ätiologie der Krankheit beziehenden Hypothesen eine Besprechung.

Die Phototherapie wird bei der Behandlung der im Neugeborenenalter auftretenden Hyperbilirubinämien und auch bei Krankheitsbildern, denen ein Enzymdefekt der Leber zugrunde liegt, seit mehr als ein Jahrzehnt erfolgreich angewendet. Es wurde nachgewiesen [22, 23, 24] daß sich unter Wirkung der Phototherapie der Bilirubinstoffwechsel etwa auf das Doppelte erhöht; durch die der Phototherapie ausgesetzten Gunn-Ratten wird dasselbe Pigment wie durch die unbehandelten Tiere ausgeschieden, nur in größeren Mengen. Mit der Phototherapie kann die Zahl der Austauschtransfusionen wesentlich herabgesetzt werden. Wir ergänzen die Therapie regelmäßig mit einige Tage hindurch i.v. verabreichter 5%-iger Plasmaprotein (Albumin)-Lösung.

Unter den Nebenwirkungen der Phototherapie [10, 11, 12, 17] wollen wir folgende erwähnen: Exantheme, Hauttemperatur-Änderungen, Dehydratation, Retinaverletzung, Photosensibilität. Von besonderem Interesse ist die indirekte, Laktose-lähmende

Wirkung, die durch eine Vermehrung des nicht Konjugierten Bilirubins zur Geltung kommt [23, 24] und die laktasefreie Diät sofort behoben werden kann, worauf auch die Normalisierung des dünnflüssigen Stuhles hinweist [1].

Eine bis dahin unbekannte Nebenwirkung der Phototherapie, das Bronze-Baby Syndrom, wurde 1972 beschrieben [16]. Den Beobachtungen lag ein Neugeborenes zugrunde, bei dem sich Haut, Harn und Serum bronzebraun verfärbten und die Laboruntersuchungen auf eine bedeutende Menge direkt reagierendes Bilirubin sowie auf hämolytische Anämie hinwiesen. Seitdem erschienen mehrere Mitteilungen über ähnliche Fälle [26, 30, 32].

Berk und Mitarb. [4] fanden z.B. bei Dubin—Johnsonschem Syndrom eine konstante Vermehrung des I. Isomers des Koproporphyrins. Andere Autoren [33] beobachteten im Harn und in der Amnionflüssigkeit unreifer Neugeborenen die provisorische Vermehrung des I. Isomers, welche

Erscheinung wahrscheinlich mit der Insuffizienz der Uroporphyrinogen III — Kosynthetase zu erklären ist.

Blaschke und Mitarb. [6] berichteten über einen 18jährigen Patienten mit Crigler—Najjarschem Syndrom, bei dem sich der angewandten Phototherapie zufolge die Haut bronzefarben verfärbt hat. Durch die Phototherapie wurde somit die dem Bronze-Baby Syndrom entsprechende Veränderung wegen der ursprünglich kranken Leber ausgelöst.

Da unseres Wissens in ähnlichen Fällen keine elektronenmikroskopische Untersuchungen stattfanden, hielten wir die ausführlichere Erläuterung unseres Falles für lohnhaft.

FALLDARSTELLUNG

K. H. der neugeborene Knabe, kam in der 36. Gestationswoche, mit 3 000 g Gewicht nach Bracht-Extraktion zur Welt; Apgarwert: 7. Es war die 2. Geburt aus der 5. Schwangerschaft der 27jährigen Mutter. Es waren weder Rh-, noch Hauptgruppen-, noch Untergruppendifferenz nachzuweisen. Am 2. Lebenstag trat eine rasch progredierende Gelbsucht auf; Serumbilirubin: 18,3 mg/dl, indirekt, SGOT: 32 E; SGPT: 12 E, alkalische Phosphatase: 83 KAE, Hämatokrit: 56%, Hgb: 18,5 g/dl, Leukozytenzahl: 6800, Segment: 48%, Lymphozyten: 39%, Monozyten: 10%, Eusino phil: 3%, Erythroblastenzahl: 10/100, Coombs: negativ. An diesem zweiten Lebenstag wurde mit Albumin bereichertem Blut eine Austauschtransfusion vorgenommen (300 ml/kg Körpergewicht) und die Phototherapie eingeleitet. Laborbefunde am nächsten Tag: Serumbilirubin: 8,2 mg/dl, indirekt, SGOT: 12 E, SGPT: 3 E, LDH: 153 E, alkalische Phosphatase: 3 KAE.

Am 8. Lebenstag verfärbte sich die Haut bronzefarben, der Stuhl wurde acholisch, wobei die Gelbsucht augensichtlich nachließ; das Kind befand sich in gutem Allgemeinzustand, es trank seine Milchportionen regelmäßig. Koproporphyrin-Konzentration im Harn: 66 $\mu\text{g}/1/24$ St. (Normalwert: 24,6% \pm 5,6% des totalen Koproporphyrins bei Erwachsenen [33]). Der Uroporphyrinspiegel ist normal, im Harn kann Bilirubin nachgewiesen werden. Serumbilirubin: 11,9 (direkt 4,4) mg/dl. Die Phototherapie wurde sofort eingestellt. Wegen stufenweiser Anämisierung wurden 6mal Transfusionen (je 30—40 ml) verabreicht. Da sich stufenweise eine Hepatomegalie entwickelte, wurde am 35. Lebenstag eine Leberbiopsie unternommen.

Lichtmikroskopischer Befund: lobuläres Lebergewebe, erhaltene trabekuläre Struktur. Das breiter gewordene portale Bindegewebe enthält proliferierende Gallenwege und Inflammationszellen (Abb. 1). Im Zytoplasma der Leberzellen sind Bilirubinschollen, in den erweiterten Gallenkanalikuli Bilirubinzyylinder ersichtlich, und in den Sinusoidwänden extramedulläre Blutbildungsherde (Abb. 2).

Elektronenmikroskopischer Befund: Kerne und Nukleoli der Leberzellen sind intakt. Die zytoplasmatischen Organellen lassen sich deutlich erkennen. Der Glykogengehalt der Leberzellen ist unterschiedlich. Intakte Mitochondrien. Verringerung der Menge des endoplasmatischen Retikulums mit grober Oberfläche, wesentliche Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums mit glatter Oberfläche. Die auffallendste Veränderung ist die Entwicklung von ausgebreiteten Pigmentdepositen im Zytoplasma der Leberzellen. Die Depositen bestehen teils aus granulärer, teils aus lamellöser Substanz, die meiste von ihnen sind stark elektrodens und mit einer Membran umhüllt (Abb. 3). Pigmente kommen überall im Zytoplasma der Leberzellen vor, d.h. sowohl in der Nähe des Zellkerns bzw. der Zellmembran als auch in der peribiliären Zone.

Stark erweiterte Gallenkanalikula, schwer destruierte, stellenweise zerstörte Mikro-

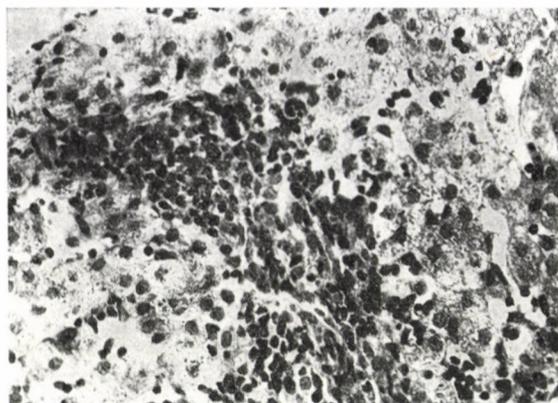


ABB. 1. Lebergewebe: schwere portale Entzündung.
H + E, Vergr.: $\times 120$

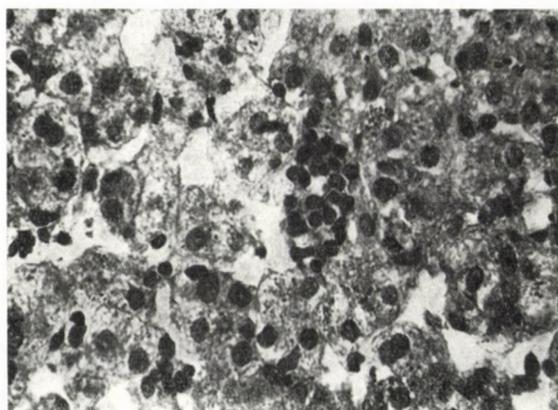


ABB. 2. Leberzelldegeneration, Gallenstauung und extramedullärer blutbildender Herd.
H + E, Vergr.: $\times 160$

villi (Abb. 4). Im Lumen der Gallenkanälchen treten vielerorts eine elektrodense lamellöse Substanz oder granuläre Pigmentzylinder in Erscheinung.

Im Zytoplasma der vergrößerten Kupferzellen sind den oben beschriebenen in jeder Hinsicht ähnliche, mit einer einschichtigen Membran umhüllte Pigmentschollen ersichtlich.

Nach Einstellung der Phototherapie haben sich die klinischen Symptome und Laboratoriumsbefunde stufenweise normalisiert, der Allgemeinzustand war indessen

während des ganzen Krankheitsverlaufes einwandfrei, das Neugeborene hatte guten Appetit, es nahm an Körpergewicht zu; im 40tägigen Alter hörte die Gelbsucht auf, die Serum-Bilirubinkonzentration betrug 5,7 mg/dl (direkt: 3,8 mg/dl), der Harn enthielt bereits kein Bilirubin, der Stuhl war normal gefärbt und der Harn-Koproporphyrin-Spiegel betrug 48 mg/l. Im Alter von anderthalb Monaten wurde der Säugling mit negativen Laborbefunden und ansteigender Gewichtskurve entlassen. Die im Alter von 6 Monaten und 2 Jahren

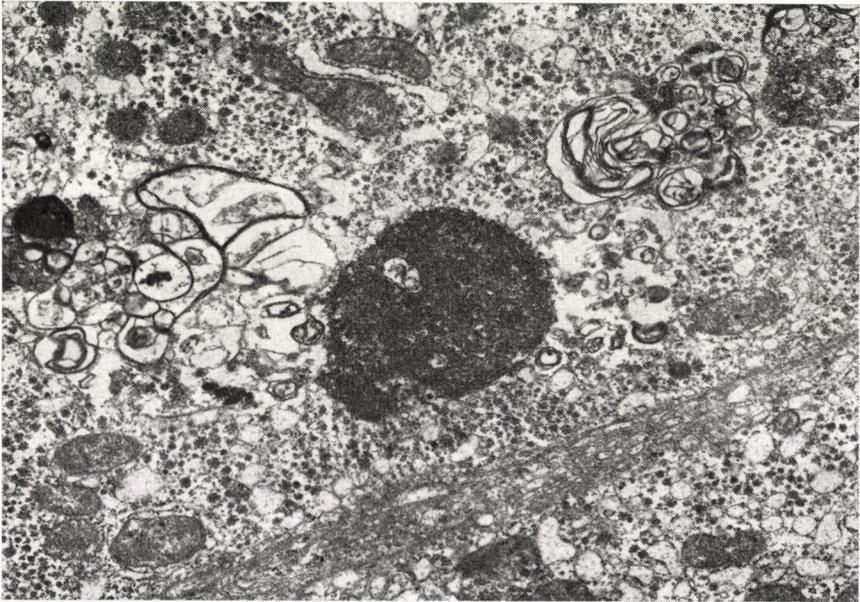


ABB. 3. Densé Depositen im Zytoplasma der Leberzelle, gesteigerter Glykogengehalt. Vergr.: $\times 16\,500$

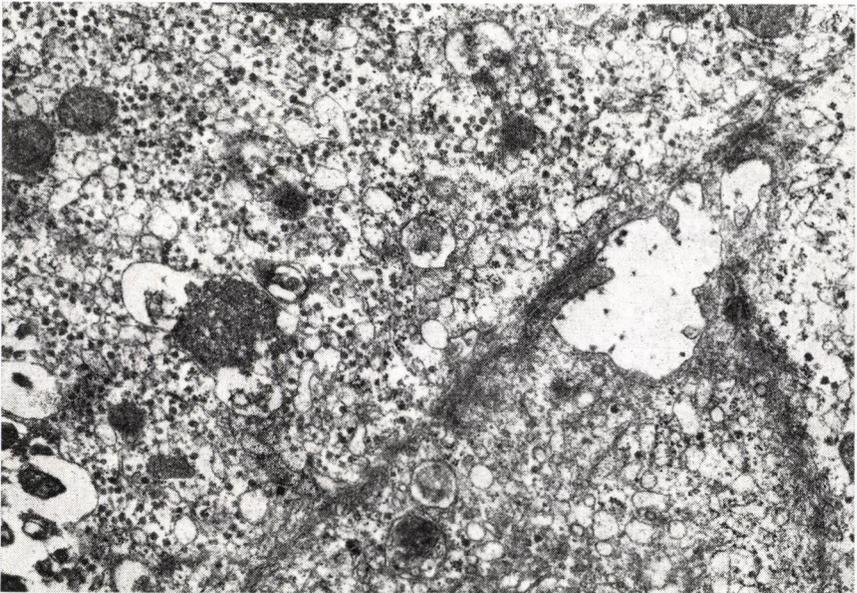


ABB. 4. Mit 3 Leberzellen umgrenztes Gallenkanälchen, glatte kanalikuläre Membran, keine Mikrovilli. Im Zytoplasma der Leberzellen Vermehrung der Vesikula des endoplasmatischen Retikulums mit glatter Oberfläche. Vergr.: $\times 25\,000$

durchgeführten Kontrolluntersuchungen zeigten, daß das Kind vollkommen gesund ist und sich seinem Alter entsprechend entwickelt hat.

BESPRECHUNG

Betreffs der Pathogenese des Bronze-Baby Syndroms sind mehrere Hypothesen bekannt. Einige schrieben die charakteristische Hautfarbe einem Photodegradationspigment zu, für dessen Vermehrung eine bereits früher bestehende Leberläsion verantwortlich sein könnte [9, 16]. Nach Weitz [32] weist das im Harn angehäufte und auch im Blut nachweisbare Koproporphyrin auf eine Störung der Häm synthese; seiner Ansicht nach umwandelt sich das Koproporphyrin wegen der gestörten Leberfunktion zu Protoporphyrin, welches sich dann im Serum und im Harn anhäuft. Möglicherweise wird durch diese bekanntlich photoaktive Substanz die Stimulation der Melanophoren herbeigeführt, welcher Prozeß die bronzene Verfärbung der Haut zur Folge hat.

Nach der Austauschtransfusion entwickelt sich bekanntlich bei 25% der Neugeborenen eine Anämie [20]. Wie darauf Kopelman [16] und auch andere Autoren hingewiesen haben, ist die hämolytische Anämie eine Begleiterscheinung des Bronze-Baby Syndroms. Auch das ist bekannt, daß die Lebensdauer der Erythrozyten des Konservblutes, mit dem die Austauschtransfusion durchgeführt wird, wesentlich kürzer als die der Erythro-

zyten des nativen Blutes ist. Obendrein muß man auch mit der langsamen Reifung des Enzymaktivitäten rechnen. Aus alledem folgt eindeutig, daß das Bronze-Baby Syndrom eine multifaktoriale Krankheit ist, die Frage aber, welcher Faktor in der Pathogenese die entscheidende Rolle spielt, kann gegenwärtig nicht beantwortet werden.

Im Laufe der lichtmikroskopischen Untersuchung des leberbiopsischen Materials haben wir außer den auf Cholestase weisenden Zeichen auch Pericholangitis gefunden, eine Erscheinung über die kein Autor schrieb; über klein- und mitteltropfige Verfettung, die wir nicht vorfanden, wurde hingegen berichtet [32]. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung waren schwere Destruktion der Membran der Gallenkanälchen und Anhäufung der Gallendepositen in den Leberzellen zu registrieren. Die angeführten Veränderungen der Gallenkanälchen sind ständige Charakteristika der verschiedenen Formen der intrahepatischen Cholestase [5, 21, 34]. Die in den Leberzellen beobachteten Pigmentdepositen waren nicht nur peribiliar sondern überall im Zytoplasma zu beobachten, annehmbar blieben sie an der Stelle der Konjugation zurück, ähnlich wie bei den durch Enzymdefekte bedingten essentiellen Hyperbilirubinämien. Diese Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Untersuchungen stimmten mit den in der Leber von photobehandelten Versuchstieren gefundenen Veränderungen in jeder Hinsicht überein [12].

Die Symptomatologie des Bronze-Baby Syndroms läßt sich in folgendem zusammenfassen: Einige Tage nach der Einführung der Phototherapie beginnt eine gräulich-braune-bronze Hautverfärbung. Im dunkel-farbigem Harn und Serum ist die Koproporphyrinkonzentration erhöht, im Harn kann Bilirubin nachgewiesen werden. Der Stuhl ist hypo- oder acholisch. Die Leberfunktionsproben fallen positive aus: erhöhter Serum-Gesamtbilirubinspiegel, innerhalb dessen eine bedeutende Menge direkt reagierendes Bilirubin; SGOT-, SGPT-, LDH-, Gamma-GT- und alkalische Phosphatasewerte sind erhöht. Anämie, und in der Leber Pigmentablagerung und Cholestase.

Ohne auf die differentialdiagnostischen Details eingehen zu wollen, sei betont, daß das Krankheitsbild besonders morphologisch dem Syndrom der einkonzentrierten Galle äußerst ähnlich ist, während aber der letzterwähnte Prozeß mit einem viel schwereren Allgemeinzustand einhergeht und seine Therapie praktisch auch heute noch ungelöst ist, gesellt sich zum Bronze-Baby Syndrom während des ganzen Krankheitsverlaufes ein guter Allgemeinzustand. Die Heilung kann durch Einstellung der Phototherapie in einigen Wochen erzielt werden, vorausgesetzt, daß die stets bestehende Anämie regelmäßig mit Transfusionen behandelt wird.

Laut der Ergebnisse unserer sich in Gang befindlichen Untersuchungen ist der Koproporphyrinspiegel im Harn bei hyperbilirubinämischen Neugeborenen manchmal erhöht.

Die Prognose der Krankheit ist gut, wir halten aber die regelmäßige Kontrolle des Kindes als nötig, da es vorkommen kann, daß durch eine größere Belastung der Leber (Narkose, Medikamente, Virusinfektionen) ein Rezidiv der Krankheit ausgelöst wird.

* * *

Der Dipl. Chemikerin Maria Breckner, die im Zentrallaboratorium des Krankenhauses der Ungarischen Staatsbahn die Harn-Koproporphyrin-Bestimmungen durchführte, wollen wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen.

LITERATUR

1. BAKKEN, A. F.: Intestinal lactase deficiency as a factor in the diarrhea of light treated jaundiced infants. *New Engl. J. Med.* **294**, 615 (1975).
2. BALÁZS, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Leber bei experimenteller Cholestase. *Exp. Path.* **5**, 275 (1971).
3. BALÁZS, M., LUKÁCS, V. F., DÉNES, J.: Morfologische und klinische Angaben zur kongenitalen Gallenwegatresie bei Neugeborenen. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **11**, 339 (1970).
- 3a. BALÁZS, M., LUKÁCS, V. F., DÉNES, J.: Morphological characteristics of neonatal obstructive jaundice. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **16**, 127 (1975).
4. BERK, D. P., WOLKOFF, A. W., BERLIN, N. I.: Inborn errors of bilirubin metabolism. *Med. Clin. N. Amer.* **59**, 803 (1975).
5. BLAVA, C.: Studies on cholestasis. The fine structure and morphogenesis of hepatocellular and canalicular bile pigment. *Lab. Invest.* **13**, 1099 (1964).
6. BLASCHKE, T. F., BERK, P. D., SCHARSCHMIDT, B. F., GUYTHER, J. R., VERGALLA, J. M., WAGGONER, J. G.: Crigler-Najjar-Syndrome: An unusual course with development of neurologic damage at age eighteen. *Pediat. Res.* **8**, 573 (1974).

7. BOLCK, F., MACHNIK, G.: Leber und Gallenwege. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1978, p. 177.
8. BRUGUERA, M., ESQUERDA, J. E., MASCARO, J. M., PINOL, J.: Erythropoietic protoporphyria. Arch. Path. **100**, 587 (1976).
9. CLARK, C. F., TORIS, S., HAMAMOTO, Y., HAILO, H.: The Bronze baby syndrome: Protoporphyria. J. Pediat. **88**, 496 (1976).
10. ENTE, G., POCHDLY, C.: Light on light. Clin. Pediat. **8**, 499 (1969).
11. ENTE, G., KLEIN, S. W.: Hazards of phototherapy. New. Engl. J. Med. **283**, 544 (1970).
12. DOODMAN, J. R., THALER, M. M.: Changes in liver during phototherapy. Clin. Res. **21**, 319 (1973).
13. HAAS, L.: Intrahepatic cholestasis in newborn. Arch. Dis. Childh. **43**, 438 (1968).
14. KISSANE, J. M., SMITH, M. G.: Pathology of Infancy and Childhood. Mosby Co., St. Louis, 1967, p. 254.
15. KLINGE, O., BANNASCH, P.: The increase of smooth endoplasmatic reticulum in hepatocytes of human liver punctates. Nerh. dtsh. Ges. Path. **52**, 568 (1968).
16. KOPELMAN, A. E., BROWN, R. S., ODELL, G. B.: The "Bronze baby" syndrome: a complication of phototherapy. J. Pediat. **81**, 466 (1972).
17. LUCEY, J. F.: Another view of phototherapy. J. Pediat. **84**, 145 (1974).
18. LUCEY, J. F., FERREIRO, M., HERVILT, J.: Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics. **41**, 1047 (1968).
19. LUKÁCS, V. F., BALÁZS, M., DÉNES, J.: Angaben zum Krankheitsbild des »eingedickten Gallen-Syndroms«. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **13**, 139 (1972).
20. LUKÁCS, V. F., ROMHÁNYI, J.: Esperienze sul trattamento della malattia emolitica neonatale. Minerva pediat. **13**, 123 (1961).
21. ORLADI, F.: Electronmicroscopic observations on human liver during cholestasis. Acta hepato-splenol. (Stuttg.) **9**, 155 (1962).
22. OSTROW, J. D.: Photocatabolism of labeled bilirubin in the congenitally jaundiced Gunn rat. J. clin. Invest. **50**, 707 (1971).
23. OSTROW, J. D.: Mechanism of bilirubin photodegradation. Semin. Haemat. **9**, 113 (1972).
24. OSTROW, J. D.: Mechanism of phototherapy of jaundice. Pediat. Res. **3**, 352 (1969).
25. POPPER, H., SCHAFFNER, F.: Pathophysiology of cholestasis. Hum. Path. **1**, 1 (1970).
26. RADERMACHER, E. H., NOILFALISE, A., HÖRCHEN, H., MAIER, R. D., BIGALKE, K. H.: Das Bronze-Baby-Syndrom, eine Komplikation der Phototherapie. Klin. Pädiat. **189**, 373 (1979).
27. REMMER, H., MERKER, H.: Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug metabolizing enzymes. Ann. N. Y. Acad. Sci. **123**, 79 (1965).
28. SCHAFFNER, F.: Morphologic studies on bile secretion. Amer. J. digest. Dis. **10**, 99 (1965).
29. SCHAFFNER, F., POPPER, H.: Cholestasis as the result of hypoactive hypertrophic smooth endoplasmic reticulum in the hepatocyte. Lancet. **2**, 355 (1969).
30. SHARMA, R. K., ECTE, G., COLLIP, P. J., MADDALIAH, V. T., REZVANI, I.: A complication of phototherapy in the newborn: the Bronze Baby. Clin. Pediat. **12**, 231 (1973).
31. SHERLOCK, S.: Diseases of the Liver and Biliary System. Blackwell, Oxford 1968.
32. WEITZ, R.: Das »Bronze-Baby«, eine Komplikation der Phototherapie. Pädiat. Prax. **16**, 173 (1975).
33. WOLKOFF, A. W., ARIAS, I. M.: Coproporphyrin excretion in amniotic fluid and urine from premature infants: a possible maturation defect. Pediat. Res. **8**, 591 (1974).
34. ZAKI, F.: Ultrastructure of hepatic cholestasis. Medicine **45**, 537 (1966).

Chefarzt Dr. F. V. LUKÁCS
Bethesda u. 3.
H-1146 Budapest, Ungarn