

Über die Pathogenese des Bronze-Baby-Syndroms: Koproporphyrinentleerung hyperbilirubinämischer Neugeborenen

F. V. LUKÁCS, Mária BRECKNER, E. LÁZÁR, Katalin SZIRÁKI,
Charlotte SULYOK

Apáthy Kinderkrankenhaus und Zentrallaboratorium des Krankenhauses der Ungarischen
Staatsbahnen, Budapest

Der normale Koproporphyrinwert liegt im Harn der Neugeborenen wesentlich niedriger als bei Erwachsenen. Es wurde nachgewiesen, daß die Hyperbilirubinämie (mit oder ohne Phototherapie) mit keiner Koproporphyrinerhöhung im Harn verbunden ist. Im Zusammenhang mit einer Leberschädigung tritt auch im Neugeborenenalter eine kleingradige, sekundäre Erhöhung des Harn-Koproporphyringehalts auf.

Die Ergebnisse liefern einen Beweis für die Hypothese, laut der beim "Bronze Baby-Syndrom" die Leberläsion eine primäre Veränderung ist.

Anhand von Literaturdaten und mehrjährigen Erfahrungen können wir feststellen, daß sich die Phototherapie bei der Behandlung der neonatalen Hyperbilirubinämie bewährt hat und eine bedeutende Verringerung der Zahl der Austauschtransfusionen mit sich brachte. Die Phototherapie ist im allgemeinen eine komplikationsfreie Methode, mitunter können sich aber auch Nebenwirkungen wie das Bronze-Baby-Syndrom melden.

Dieses Krankheitsbild ist dadurch charakterisiert, daß sich innerhalb von 24–72 Stunden nach dem Beginn der Phototherapie Haut, Harn und Serum gräulich-braun verfärben, der Koproporphyrinspiegel im Harn und Blut ansteigt, sich das normale Melanin in den oberen Hautschichten vermehrt, sich die Konzentration des

eine direkte Reaktion ergebenden Bilirubins im Serum bedeutend erhöht und gleichzeitig Anämie auftritt. In unserem Fall (11) fanden wir nebst den pathologischen Leberfunktionsproben sowohl lichtmikroskopisch (Cholestase, Pericholangitis) als auch elektronenmikroskopisch (Destruktion der Membran der Gallenkanälchen, Anhäufung von Gallendeposita in den Leberzellen) schwere morphologische Veränderungen, die sich aber für reversibel erwiesen haben.

Das Koproporphyrin ist kein Photodegradationsprodukt, wie das einige Autoren früher angenommen haben (4, 9), sondern, laut Weitz (16) eine Zwischenstation der Häm-Synthese (es befindet sich also auf der analogen Seite): Glycin + Sukzinyl-CoA, Delta-Aminolevulinsäure,

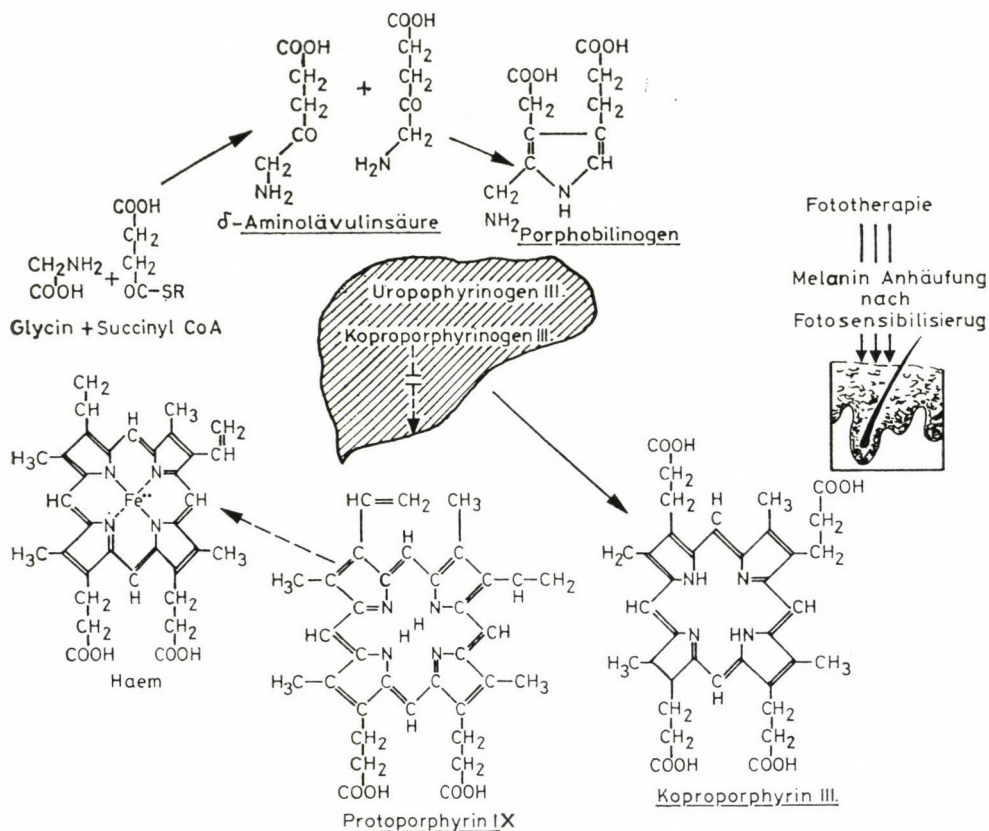


Abb. 1

Porphobilinogen \rightarrow Uroporphyrinogen III \rightarrow Koproporphyrinogen III \rightarrow Protoporphyrin IX \rightarrow Häm
 \searrow Koproporphyrin III (s. Abb. 1).

Die Verfärbung der Haut steht mit dem Protoporphyrin im Zusammenhang (16). Durch die Vermehrung dieser bekanntlich photoaktiven Substanz werden die Melanophoren stimuliert, und die dadurch gesteigerte Melaninproduktion führt zur Verfärbung der Haut.

Es muß mit Nachdruck betont werden, daß noch nicht alle Stufen der geschilderten Mechanismen geklärt sind, die Annahme jedoch, daß auch

die Leberfunktion in Mitleidenschaft gezogen ist, dürfte als unbedingt betrachtet werden. Die mit den Leberschädigungen verbundenen Koproporphyrinurien gehören in die Gruppe der sekundären, sich zu der Grundkrankheit gesellenden Koproporphyrinurien (5, 10).

Da die Vermehrung von Koproporphyrin in der Amnionflüssigkeit, im Harn und Blut sowohl bei unreifen Neugeborenen als auch in sonstigen Krankheitsbildern sogar ohne Phototherapie zu beobachten war, hielten wir die Untersuchung der Harn-Koproporphyrinentleerung von hy-

perbilirubinämischen Neugeborenen für lohnhaft, um auf diese Weise zur Klärung des Pathomechanismus des Bronze-Baby-Syndroms weitere Anhaltspunkte zu erhalten. Betreffs der normalen Koproporphyrin-Harnwerte der Neugeborenen fanden wir keine Literaturdaten, einige Autoren haben indessen darauf hingewiesen, daß die Normalentleerung im Kleinkindesalter wesentlich niedriger als bei Erwachsenen ist (1, 13, 17).

MATERIAL UND METHODIK

Die Harn-Koproporphyrinkonzentration wurde bei 22 hyperbilirubinämischen Neugeborenen (unter denen 15 eine Phototherapie erhielten) sowie in je einem Fall mit intrahepatischer Gallenwegsatriesie, hämolytischer Anämie, Bronze-Baby-Syndrom, bei einem septischen Neugeborenen und bei 5 gesunden, nicht ikterischen Neugeborenen mit der quantitativen Extraktionsmethode untersucht. Die Bestimmung der Erythrozyten-Koproporphyrinwerte erfolgte bei 12 hyperbilirubinämischen Neugeborenen mit dem qualitativen Test. Sämtliche erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I dargestellt.

ERGEBNISSE

Wegen der wohlbekannten praktischen Schwierigkeiten des Harnsammelns bei Neugeborenen wurde die Untersuchung in 10 hyperbilirubinämischen Fällen aus Harnproben, in allen übrigen Fällen jedoch aus 24-Stunden Harn vorgenommen.

Der Normalwert der Harn-Koproporphyrinentleerung lag bei Neugebo-

renen unter $10 \mu\text{mol}/24 \text{ St}$ und damit wesentlich unter dem, $153 \mu\text{mol}/24 \text{ St}$ ausmachenden Wert der Erwachsenen. Etwas höhere Werte waren bei unseren Patienten mit Gallenwegsatriesie, hämolytischem Ikterus und bei Bronze-Baby-Syndrom vorzufinden; in allen drei Fällen waren soz. alle Symptome der Leberläsion zu beobachten (Fälle Nr. 26, 27 und 28).

Die Erythrozyten-Koproporphyrinwerte zeigten bei hyperbilirubinämischen Neugeborenen keine pathologischen Abweichungen.

BESPRECHUNG

Angesichts der niedrigen Zahl unserer Fälle und der Heterogenität des Materials, wäre es unberechtigt, weitgehende Folgerungen zu ziehen. Folgendes kann aber mit Sicherheit festgestellt werden:

1. Im Neugeborenenalter ist der Koproporphyrin-Gehalt des Harns wesentlich niedriger, als bei Erwachsenen;

2. wie dafür auch die Literaturdaten zeugen, werden durch die Hyperbilirubinämie weder mit noch ohne Phototherapie keine gesteigerte Koproporphyrinentleerung und durch die Phototherapie keine Leberschädigung verursacht (7, 15);

3. bei Erwachsenen ermittelte Beobachtungen führten zur Feststellung, daß sich die Untersuchung der Harn-Koproporphyrinentleerung zur Registrierung der Aktivität der Leberläsion (z.B. bei Zirrhose) eignet, weil gesteigerte Werte mit der Schwere

TABELLE I

Nr.	Gestations- Alter, Woche	Geburts- gewicht g	Serum-Bilirubin		Hb $\mu\text{mol/l}$	Ht	Blutgruppe	
			Direkt	Indirekt $\mu\text{mol/l}$			Mutter	Neugebor.
1	31	4000	—	290.7	10.5	0.52	B pos.	B pos.
2	38	3250	—	256.5	10.1	0.42	O pos.	O pos.
3	40	3800	—	265.9	10.3	0.56	O pos.	O neg.
4	40	3900	—	200.0	10.3	0.60	AB pos.	A neg.
5	36	2600	—	259.9	11.9	0.60	A pos.	A pos.
6	40	3100	—	249.9	8.4	0.62	A pos.	B pos.
7	35	2500	—	480.6	10.1	0.50	A pos.	A pos.
8	40	4250	—	359.0	13.6	0.56	B pos.	O pos.
9	40	3200	—	179.5	11.4	0.54	O pos.	O pos.
10	40	3000	—	237.6	10.5	0.52	B pos.	O pos.
11	36	3000	—	369.0	10.2	0.58	A neg.	AB pos.
12	38	2400	—	379.0	11.6	0.58	AB neg.	A pos.
13	40	3150	—	217.0	7.44	0.32	A pos.	B pos.
14	38	2700	—	292.0	10.4	0.51	A pos.	A pos.
15	37	3350	—	406.1	10.5	0.28	B pos.	B pos.
16	36	2800	—	307.0	12.1	0.54	O pos.	O pos.
17	39	2500	—	384.7	13.3	0.60	A pos.	AB pos.
18	41	2800	—	324.0	12.4	0.62	A pos.	A pos.
19	42	2950	—	319.0	11.9	0.60	O pos.	O pos.
20	40	2750	—	236.0	12.5	0.68	O pos.	A pos.
21	41	2300	—	323.0	8.7	0.50	B pos.	
22	37	2850	—	327.0	12.1	0.60	O neg.	O pos.

Gesamt- eiweiß g/l	Koproporphyrin		Therapie			Aus- tausch- trans- fusion	Diagnose	GT
	Urin	Blut	Licht	Albumin	Trans- fusion			
66	19 nmol/l	—	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	22 IE
55	113 nmol/l	—	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	20 IE
—	14 nmol/l	—	—	+	—	—	Hyperbilirubinämie	16 IE
77	21 nmol/l	—	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	20 IE
47	35	—	—	+	—	—	Hyperbilirubinämie	22 IE
50	41 nmol/l	—	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	20 IE
53	14 nmol/l	—	+	+	+	+	Hyperbilirubinämie	16 IE
70	113 nmol/l	—	+	+	+	—	Hyperbilirubinämie	10 IE
—	12 nmol/l	—	—	—	—	—	Hyperbilirubinämie	12 IE
—	35 nmol/l	—	—	—	—	—	Hyperbilirubinämie	12 IE
56	9.8 nmol/24 St.	norm.	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	10 IE
55	1.53 nmol/24 St.	norm.	+	+	+	—	Hyperbilirubinämie	15 IE
45	7.8 nmol/24 St.	norm.	—	—	+	—	Hyperbilirubinämie	20 IE
43	2.3 nmol/24 St.	norm.	—	+	+	—	Hyperbilirubinämie	12 IE
55	—	—	+	+	+	+	Hyperbilirubinämie	18 IE
50	9.8 nmol/24 St.	norm.	+	+	+	—	Hyperbilirubinämie	18 IE
60	3.1 nmol/24 St.	norm.	—	+	—	—	Hyperbilirubinämie	12 IE
53	0.8 nmol/24 St.	—	—	+	—	—	Hyperbilirubinämie	20 IE
67	7.0 nmol/24 St.	norm.	—	+	—	—	Hyperbilirubinämie	22 IE
67	2.0 nmol/24 St.	norm.	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	10 IE
50	1.4 nmol/24 St.	norm.	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	16 IE
—	6.4 nmol/24 St.	norm.	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	26 IE

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Nr.	Gestations- Alter, Woche	Geburts- gewicht g	Serum-Bilirubin		Hb $\mu\text{mol/l}$	Ht	Blutgruppe	
			Direkt	Indirekt $\mu\text{mol/l}$			Mutter	Neugebor.
23	35	2350	—	279.0	10.2	0.50	A pos.	
24	34	2000	—	333.0	11.1	0.58	O pos.	B pos.
25	40	3100	162.0	179.5	11.4	0.52	O pos.	A neg.
26	32	2150	114.5	124.0	6.8	0.30	A pos.	A pos.
27	36	3200	172.7	—	9.4	0.50		B pos.
28	38	3000	66.6	412.1	7.7	0.30	O neg.	O neg.
29	36	1100	—	—	12.4	0.67	O pos.	A pos.
30	36	1850	—	—	10.3	0.57	O pos.	A pos.
31	35	1900	—	—	11.9	0.57	B pos.	
32	35	1950	—	—	10.4	0.52	B pos.	
33	40	3450	—	—	12.7	0.59	AB pos.	

der Krankheit korrelieren und auch eine prognostische Bedeutung haben (3). Dies scheint auch unsere Beobachtung zu unterstützen, laut der in 3 unserer Fälle mit erhöhtem Harn-Koproporphyringehalt auch die klinischen und morphologischen Symptome der Leberläsion vorhanden waren. Dementsprechend dürfte dieser Untersuchung im Neugeborenenalter bei der Beurteilung der Leberläsion eine wichtige Rolle beigemessen werden.

Wenn bei neonataler Hyperbilirubinämie mit angestiegenen Werten des eine direkte Reaktion ergebenden Serumbilirubins, Phototherapie zur Anwendung kommt, muß unseres

Erachtens mit der Entwicklung eines Bronze-Baby-Syndroms gerechnet werden. Es scheint, daß die Leberläsion eine primäre Veränderung ist — d.h., daß sie sich nicht der Therapie zufolge entwickelt — und sich das Syndrom unter Wirkung der Phototherapie manifestiert. Unserer Anschauung nach sollte somit die Phototherapie in solchen Fällen vermieden werden.

Vorliegende Untersuchungen besitzen nur einen Orientierungscharakter, wir betrachten sie jedoch außerdem auch für richtungsweisend, die uns dazu veranlassen die diesbezüglichen Forschungen in der Zukunft auf

Gesamt-eiweiß g/l	Koproporphyrin		Therapie			Aus-tausch trans-fusion	Diagnose	GT
	Urin	Blut	Licht	Albumin	Trans-fusion			
—	2.0 nmol/24 St.	norm.	+	—	—	—	Hyperbilirubinämie	22 IE
—	2.9 nmol/24 St.	norm.	+	+	—	—	Hyperbilirubinämie	16 IE
71	12.7 nmol/24 St.	—	—	+	+	+	Sepsis	85 IE/1
56	75.0 nmol/24 St.	—	—	+	+	—	Hämolytische Anämie	110 IE/1
53	21.0 nmol/24 St.	—	—	—	—	—	Gallenwegsstenose	250 IE/1
46	101.0 nmol/24 St.	—	+	+	+	+	Bronze-Baby	220 IE/1
48	4.7	—	—	—	—	—	Kontrolle	24 IE
50	4.8	—	—	—	—	—	Kontrolle	20 IE
—	2.6	—	—	—	—	—	Kontrolle	10 IE
—	3.4	—	—	—	—	—	Kontrolle	18 IE
—	4.1	—	—	—	—	—	Kontrolle	14 IE

verschiedene im Neugeborenenalter vorkommende Leberläsionen auszuweiten.

LITERATUR

1. Azis, M, Schwartz, S, Watson, C: Studies on coproporphyrin. *J Lab Clin Med* 63:585, 1964
2. Berk, DF, Wolkoff, AW, Berlin, NI: Inborn errors of bilirubin metabolism. *Med Clin North Am* 59:803, 1975
3. Blaschke, TF, Berk, PD, Scharschmidt, BF, Guytner, JT, Vergalla, JM, Waggoner, JG: Crigler-Najjar syndrome: An unusual course with development of neurologic damage at age eighteen. *Pediatr Res* 8:575, 1974
4. Clark, CF, Toris, S, Hamamoto, Y, Hailo, H: The bronze-baby-syndrome: protoporphyrin. *J Pediatr* 88:496, 1976
5. Dolphin, D: *The Porphyrins*. Academic Press, New York 1979, p. 710
6. Fernandez, AA, Jakobs, SL: *Standard Methods of Clinical Chemistry*. Academic Press, New York 1970
7. Goodman, JR, Thaler, MM: Changes in liver during phototherapy. *Clin Res* 21:319, 1973
8. Kempe, CH, Silver, HK, O'Brien, D: *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. Lange, Los Altos 1974
9. Kopelman, AE, Brown, BS, Odell, GB: The "bronze baby" syndrome: a complication of phototherapy. *J Pediatr* 81:466, 1972
10. Lamon, JM: Clinical aspects of porphyrin measurement, other than lead poisoning. *Clin Chem* 23:260, 1977
11. Lukács, VF, Balázs, M, Márk, Z, Bíró, E: Das Bronze-Baby Syndrom. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 21:195, 1980
12. Makarevich, YaA, Shporona, AP: Diagnostic value of the analysis of porphyrins in liver diseases. *Ter Arkh* 48:61, 1976
13. Neve, R, Aldrich, R: Porphyrin metabolism. III. Urinary and erythrocyte

- porphyrin in children with acute rheumatic fever. *Pediatrics* 15:553, 1955
14. Rimington, C, Cripps, DJ: Biochemical and fluorescence-microscopy screening test for erythropoietic protoporphyria. *Lancet* 1:624, 1965
15. Tan, KH, Jacob, E, Chua, KS, Woon, KY: Phototherapy and neonatal liver function. *Biol Neonate* 36:128, 1979
16. Weitz, R: Das "Bronze-Baby", eine Komplikation der Phototherapie. *Pädiatr Prax* 16:173, 1975
17. Wolkoff, AW, Arias, IM: Coproporphyrin excretion in amniotic fluid and urine from premature infants. *Pediatr Res* 8:591, 1974

Eingegangen am 10. Juli 1981

V. F. LUKÁCS

Bethesda u. 3

H-1146 Budapest, Hungary