

PACCHETTO DI AUTOAPPRENDIMENTO

“Fabbisogni assistenziali e nutrizionali del prematuro e del neonato a rischio”.

1. Gestione domiciliare del nato prematuro

2. Alimentazione del pretermine e risvolti metabolici

3. Follow up neurologico nel prematuro a rischio

1. GESTIONE DOMICILIARE DEL NATO PREMATURO

Tiziana Di Giampietro

Dal Convegno di Neonatologia “Il Neonato Prematuro tra ospedale e territorio”-

I progressi dell'assistenza pre e perinatale hanno condotto ad una maggiore sopravvivenza dei nati

pretermine, anche di quelli con i più gravi decorsi in Terapia Intensiva Neonatale (TIN).

Sopravvivenza = 90% dei neonati con peso alla nascita > 1.500 g
40% dei neonati con peso alla nascita > 750 g

Problemi di sviluppo = moderati nel 10 – 25% dei sopravvissuti
gravi nel 5 – 10% dei sopravvissuti

*I più piccoli alla nascita sono esposti a maggior rischio

Sequela a lungo termine = ROP con cecità, perdita dell'udito, idrocefalo, microcefalia, ritardo mentale, paralisi cerebrale * (diplegia spastica), insuff. polmonare cronica (BPD), sindr. dell'intestino corto (post-NEC), insufficienza di crescita.....

*Il PB deve seguire con attenzione i neonati con ipotonia al fine di diagnosticare tempestivamente la paralisi cerebrale.

Alla dimissione si avvia il problema del loro follow up che comporta non poche difficoltà per la

famiglia e per il Pediatra di Base (PB).

Quali possono essere i problemi di più frequente approccio nella gestione corrente di questa assistenza domiciliare?

Penso che il PB possa più prospettare quesiti o momenti di riflessione su taluni aspetti..... quelli più generali del nostro controllo post-dimissione, che non configurare protocolli per la nostra operatività.

E' evidente che ogni intervento dovrà essere individualizzato, in buona misura collegialmente programmato, anche in riferimento all'iter morboso che quel bambino ha sofferto fino dalla nascita, al fine di superare gli inevitabili motivi di perplessità che via via potranno presentarsi nel divenire assistenziale.

Una delle più frequenti richieste rivolte al PB riguarda la temperatura più idonea al nuovo nato. Il neonato è particolarmente vulnerabile allo stress da freddo per le condizioni elencate nella diapositiva.

IPOTERMIA ?

ALLA NASCITA VIENE A MANCARE IL FLUSSO EMATICO PLACENTARE E L'ESPOSIZIONE DELLA CUTE ALL'ARIA PROVOCA L'ABBASSAMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA CHE SCENDE AD UNA VELOCITA' DI 0.2 - 1.0 ° C/MIN.

IL NATO PREMATURO E' PARTICOLARMENTE VULNERABILE ALLO STRESS DA FREDDO POICHE' E' SPROVVISTO :

- DI ISOLAMENTO SOTTOCUTANEO (*fenomeno dei brividi*)
- DI SUBSTRATI METABOLICI (*glicogeno e grasso bruno*)
- DI RISPOSTA INTEGRATA DEL RIFLESSO AUTONOMICO (*secrezione di Norepinefrina che induce vasocostrizione periferica e polmonare con caduta dell'ossigenazione e del circolo*)

QUANDO LO STRESS DA FREDDO E' INTENSO SI HA RAFFREDDAMENTO DEL CORPO E DECESSO PER IPOSSIA TESSUTALE E ACIDOSI LATTICA

Ma l'ipotermia è ancora un problema quando il bimbo giunge a casa?

Alla dimissione la condizione di termoneutralità è stata sicuramente stabilizzata.

Accade, però, che nella pratica domiciliare i genitori del pretermine vivano con ansia il problema di un possibile raffreddamento, comunque di un precario riscaldamento del bambino o dell'ambiente.

E' forse importante, soprattutto, raccomandare di evitare eccessi nell'abbigliamento e nel riscaldamento: in fondo, nella camera di soggiorno sono sufficienti, nella stagione invernale, i 24° C più o meno che, di fatto, corrispondono alla condizione termica dell'ambiente ospedaliero di pre-dimissione.

Il problema della nutrizione è certamente molto complesso.

L'allattamento materno, che potrebbe da solo essere sufficiente nel prematuro di peso superiore a 2000 g, va ovviamente incoraggiato, anche dopo la dimissione, per la presenza di fattori di crescita, di fattori antinfettivi, per l'adeguata composizione che previene gli effetti indesiderati delle inappropriate concentrazioni di alcuni nutrienti nelle formule adattate (l'iperproteinemia con acidosi metabolica tardiva del prematuro, gli effetti della carenza di acidi grassi essenziali....).

PRINCIPI DI NUTRIZIONE
NEL 1° ANNO DI VITA DEL PREMATURO

Prematuro di peso > 2000 g = latte materno

Prematuro di peso < 2000 g = latte materno + integratori

Agalattia materna = formule post-dimissione a più alto contenuto di proteine, minerali e vitamine.

Può restare la difficoltà domiciliare di somministrare gli integratori del latte materno, assolutamente consigliati, nei nati di peso inferiore a 2000 g.

Una riflessione particolare merita l'epoca corretta del divezzamento che è argomento di attualità in specie per la scelta del momento più idoneo per il suo avvio.

Nel passaggio ad un'alimentazione semisolida e poi solida bisogna tener conto, infatti, della maturità funzionale dell'apparato gastroenterico dell'ex prematuro, dell'incombente rischio di sensibilizzazioni e intolleranze, oltre che del grado di sviluppo somatico e neurologico del bambino.

Per cui ogni decisione è sicuramente da valutare caso per caso, più in rapporto alla condizione dell'accrescimento corporeo che non alla età cronologica.

Che il problema sia tuttora di attualità si evince anche dal fatto che il "Divezzamento del prematuro" sarà uno dei temi di relazione del Convegno Nazionale di Pediatria di fine settembre.

Diventa per me molto semplice, visti i tempi limitati, approfittare a rinviare a questa imminente occasione la necessità di un più qualificato aggiornamento, affidato all'esperienza del prof. Vigi di Ferrara.

Ferro nel pretermine: 80% emoglobinico - **10% di deposito**

Ferro nell'adulto : 65% emoglobinico - **25% di deposito**

- PRIMI 2 MESI DI VITA = *Diminuisce l'Eritropoiesi e l'Hb passa da 20 g/100 ml a 10 - 11 g/100 ml*
- TRA IL 2° - 4° MESE = *Ripresa dell'Eritropoiesi ad opera del Ferro emoglobinico*
- AL 5° MESE = *Si ha l'esaurimento del Ferro emoglobinico proprio quando ne aumenta la richiesta da parte della massa sanguigna raddoppiata.*

IMPORTANTE INTRODURRE FERRO NELLA DIETA
DOPO IL 2° MESE

Quale preparato?

Altrettanta attenzione merita, sempre, il problema dell'anemia del pretermine.

Alla dimissione il nato prematuro presenta una condizione anemica che consegue alla perdita ematica, alla ridotta emivita del GR, alla sua precaria capacità di sintesi della Hb.

Al bisogno gli sono state praticate emotrasfusioni e cicli di eritropoietina. A questo proposito mi sembra interessante riferire l'esperienza dei Neonatologi dell'Università Cattolica per i quali una più precoce somministrazione di Eritropoietina potrebbe ridurre le necessità trasfusionali nel neonato di peso molto basso (Zuppa e coll. RIP 2000).

Non è mai troppo, per noi rimemorizzare certe tappe evidenziate nella diapositiva: bassa concentrazione nei depositi, anemizzazione al 2° mese, incremento del Fe Hb dal 3° al 4° mese e diminuzione al 5°, proprio quando aumentano le richieste perché raddoppia la massa eritrocitaria....

E' opportuno integrare il ferro già al 2° mese nel prematuro. Ma quale preparato? : Forse il solfato ferroso è preferibile anche a questa età per un suo migliore assorbimento.

Con quale periodicità controllare, dopo la dimissione, i parametri emometrici?

Sembra logico che la si concordi, almeno inizialmente, con la struttura di ricovero in ordine, anche, a quello che è stato l'iter clinico, certamente diverso da un caso all'altro.

Va considerato, che anche il secondo semestre di vita è ad elevato rischio di depauperamento marziale, la qual cosa si iscrive nell'apporto alimentare di ferro con il divezzamento, ma è particolarmente importante se pensiamo che questa età coincide con la fase dei processi maturativi cerebrali più incisivi.....mi riferisco al così detto terzo stadio dello sviluppo cerebrale (finestra di vulnerabilità) e, ricordiamo, che una carenza di ferro comporta, come è ben noto, conseguenze sulla performance cognitiva.

Altrettanto importante è il fatto che il ferro viene considerato, a pieno titolo, "un immunonutriente in grado di intervenire sullo sviluppo e sulla ottimizzazione del sistema

immunitario” notoriamente labile nel nato prematuro (Armenio e coll. Bambino e nutrizione – marzo 2003).

CRESCITA PONDERALE DEL NATO PRETERMINE

- 20 g/die dalla nascita a 3 mesi
- 15 g/die da 3 a 6 mesi
- 10 g/die da 6 a 9 mesi
- 6 g/die da 9 a 12 mesi

Fra i nostri compiti ha rilevanza certamente importante il controllo auxologico ed il monitoraggio dei relativi parametri.

Per la crescita staturale dobbiamo ricordare che i nati con peso molto basso e con ritardo di crescita intrauterina vanno incontro al rischio di un ipoevolutismo somatico.

Fino a quando seguire le curve di crescita dell'età corretta

- PESO fino a 24 mesi
- ALTEZZA fino a 3 anni
- CIRC. CRANICA fino a 18 mesi

La crescita staturale raggiunge il livello normale fra 36 e 44 settimane dopo la nascita

Anche il pretermine con peso appropriato, qualora non raggiunga il terzo percentile

di lunghezza all'età di tre anni, è a rischio di un deficit staturale successivo.

Va da sé che allorquando si dovesse rilevare una tale condizione di allerta dovremmo avvalerci di più competenti approcci endocrinologici.

E' noto che vengono discussi interventi terapeutici con GH i cui risultati, peraltro, sembrerebbero positivi per il conseguimento di percentili di altezza quasi corrispondenti a quelli naturali, perlomeno nei primi due anni di terapia.

Un'altra richiesta che ci viene frequentemente posta riguarda, maggiormente per il nato pretermine, se sia necessaria la supplementazione di liquidi al di là dell'apporto latteo, che è di per sé teoricamente sufficiente all'equilibrio idrico se l'accrescimento ponderale procede regolarmente.

APPORTO DI LIQUIDI

- APPORTO CORRETTO = 100 – 140 ml/Kg/24 ore

IL BILANCIO DEI LIQUIDI NEI PREMATURI E' DELICATO

PERCHE' CI SONO ELEVATI LIVELLI DI PERDITE

IMPERCETTIBILI DI ACQUA (traspirazione, urine, feci) E LA

FUNZIONALITA' RENALE E' ANCORA IMMATURA

(filtrazione glomerulare ridotta soprattutto prima della 34° sett.

di EG, diminuita capacità di concentrare l'urina, ridotto

riassorbimento di Sodio)

Il problema pratico è reale..... quello potenziale è sicuramente maggiore se dovesse verificarsi un'estate torrida...

La risposta non è scientifica, è quella di una perdonabile empiricità.....: offrire in maniera non insistita un quid liquido, anche in condizioni di apparente, buona idratazione tissutale, perché la disidratazione potrebbe anche essere mascherata e, per evitare eccessi, anch'essi pericolosi, controllare il n° dei pannolini bagnati: 4 - 5 /die sembrano correlabili con un buon equilibrio idrico.

APPORTO DI LIQUIDI

INSUFFICIENTE predispone a :
disidratazione, iperazotemia, iperbilirubinemia e
ipernatremia.

ECCESSIVO predispone a :
pervietà del Dotto Arterioso, insufficienza cardiaca
congestizia, displasia broncopolmonare, NEC,
edema, iponatremia.

Non pochi problemi suscitano le malattie infettive e le vaccinazioni preventive.

I nati pretermine e in particolare quelli affetti da patologia polmonare cronica, costituiscono una popolazione a rischio elevato per la malattia da VRS: 20% per i neonati pretermine contro il 6-7% per la popolazione generale.

L'anticorpo monoclonale specifico (*Polivizumab*) ampiamente sperimentato in USA e in Europa, ha mostrato efficacia preventiva, una miglior tolleranza e somministrazione rispetto alle immunoglobuline iperimmuni.

Il prof. Macagno terrà una relazione al prossimo Congresso Nazionale SIP a Roma sulla esperienza italiana nella profilassi del VRS e lo studio multicentrico, ancora in essere, indagherà ulteriormente tale problema.

Noi Pediatri di Famiglia dobbiamo ricordare, nel controllo dei primi anni di vita del nato

pretermine, che la maggioranza dei bambini che hanno sofferto di Broncodisplasia e che comunque versano in una condizione di CLD (cronic lung disease,) può presentare un grado variabile di ostruzione delle vie aeree al di là dei miglioramenti sostanziali che mediamente questi bambini guadagnano verso il 2° anno.

Sono infatti frequenti sintomi respiratori ricorrenti, con evidenza di ostruzione delle piccole vie aeree a configurazione di quadri clinici a tipo di iperreattività bronchiale.

Anche dopo l'età di 4 anni sono frequenti episodi di weezing innescati, il più spesso, da flogosi delle alte vie respiratorie.

Va segnalato, peraltro, che recenti pubblicazioni della letteratura Nord Americana dal '98 al 2001 (Jobe e Bancalari. Am Jour. Resp. Critical care Med , 2001 , Palta e coll. Jour. Ped. 1998, Doyle e coll. Arch Dis. Child. 2001) prospettano una correlazione tra il distress respiratorio del pretermine, anche senza sequela broncodisplasica, e l'insorgenza di asma in età prescolare, con maggiore incidenza nei soggetti in cui il terreno costituzionale predisponga geneticamente ad una reattività allergica.

Maggiore impatto pratico riveste la temporalità della pratica vaccinale.

L'inizio non va differito ad età maggiori (5° - 6° mese) ed il suggerimento è quello di effettuarle nell'ambito di quanto programmato dai calendari dell'OMS, dell'American Accademy of Pediatrics e Nazionali.

Il tema della maturazione del sistema immunitario del Pretermine, naturalmente coinvolto nella risposta anticorpale agli antigeni vaccinali, verrà approfondito in una relazione successiva.

Il rischio di una distrofia ossea incombe sul prematuro nutrito con latte materno o con formule alimentari standard, tanto più quanto più esso è di basso peso (< 1000 g), o presenti malattie croniche come la BPD o sia stato esposto a farmaci nocivi per la mineralizzazione ossea (oltre agli steroidi, la furosemide, la caffeina, l'aminofillina).

OSTEOPENIA

- **MANIFESTAZIONI CLINICHE :**
 - Ipomineralizzazione dell'osso
 - Rachitismo conclamato
 - Fratture patologiche
 - Alterazioni della crescita
 - Insufficienza respiratoria
- **CAUSE :**
 - Carenza di Calcio, Fosfato, Rame, vit. D.
 - Tossicità dell'Alluminio,
 - Ipercalciuria indotta da diuretici, steroidi, caffeina, aminofillina
 - Ittero colestatico (induce malassorbimento di calcio e alterazioni del metabolismo della vit. D)
- **PREVENZIONE :**
 - Formule supplementate di Calcio, Fosfato e vit.D
- **TRATTAMENTO :**
 - Integrazione dietetica con Calcio, Fosfato e vit.D

La prevenzione va attuata nei neonati che assumono latte materno o formule standard con latti che contengano maggiori concentrazioni di Calcio, Fosfato e di vit D.

Il trattamento consiste nella loro integrazione dietetica.

DIFFERENTE COMPOSIZIONE DEI LATTI					
	Latte materno	Formula standard	Formula per prematuri	Latte di soja	Idrolisati
Kcal	67-72	67	81	67	67
Prot.	1,2	1,5	2,0 – 2,4	2,0	2,2
Grassi	4,5	3,6	4,4	3,6	2,6
Carb.	6,8	6,9 - 7,2	8,5 – 8,9	6,8	8,8
<i>Minerali (per litro) :</i>					
Calcio	340 mg	510 – 530	750 – 1440	700	635
Fosforo	140 mg	330 - 445	400 – 720	500	475
Sodio	7,0 mEq	6,5 - 12	12 – 16	13	14
Vit. D	Variabile	400 IU	510 – 1200	400	400

Elenco dei contenuti nelle formule in commercio

La durata della terapia è di solito di due – tre mesi e può, quindi, coinvolgerci nel relativo controllo nutrizionale e vitaminico.

La prognosi dei neonati con osteopenia è buona entro il 6° - 9° mese di vita, anche se non

possono escludersi problemi a lungo termine quali l'ipoplasia e la ipomineralizzazione dei denti decidui.

Riguardo al nato prematuro e la Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) un pediatra di Piacenza in una lettera al Direttore si chiedeva: si fa abbastanza?

Incidenza di SIDS nei gruppi a rischio aumentato per SIDS		
GRUPPI A RISCHIO	INCIDENZA DI SIDS	
ALTE* idiopatica	rischio aumentato 3 – 5 volte	
Fratelli	rischio aumentato 4 – 5 volte	
Prematuri :		
peso alla nascita	1500 – 2499	rischio relativo (RR) 2,6 – 4 **
	1000 – 1499	RR 3,68
Esposizione intrauterina a droghe	rischio aumentato 3 – 5 volte	
* ALTE da Apparent Life Threatening Event : bimbi con apnea dell'infanzia		
** Incidenza di SIDS negli USA nel 1996 è stata 0,74/1000 nati vivi		
RR = 1,0 per i nati a termine		
(Nelson 2002)		

Mi domando, e con me i miei colleghi (PB), quanto rischia per questo evento il neonato pretermine in generale e, ancor più quello che abbia avuto crisi di apnea e bradicardia.

Su questo tema, che è oggetto di grande interesse e di studio è opportuno riportare recenti dati statistici:

“Se è vero che la SIDS rappresenta la prima causa di morte post-neonatale (35-55% delle morti nell'età compresa tra un mese e un anno di vita) ancor più vero che il 20% di tutte le morti dei lattanti dimessi dalle TIN si configura come evento SIDS” (L. Nespoli – It. J. Ped. 2001).

Stante questa rilevanza è bene riconsiderare insieme i fattori di rischio di SIDS con alcune diapositive che appariranno in successione:

Fattori di rischio biologico associati alla SIDS

- Anamnesi positiva per SIDS
- Prematurità
- Insufficiente controllo del tronco cerebrale
 - attivazione neurovegetativa /annaspamento
 - non risposta ventilatoria
 - pattern respiratorio
 - controllo cardiaco
 - regolazione della temperatura
 - altri deficit autonomici (es: tono vagale, press. ematica)
- Ipotetica
 - metabolica
 - infettiva
 - immune

(Nelson 2002)

In questo ambito si inseriscono gli ipotizzabili momenti di prevenzione.

Le sofferenze cerebrali, gli intercorrenti eventi di aritmia, le difficoltà respiratorie, sono spesso alla base dell'evento nel nato pretermine .

Importanza viene infatti data alla precessione del disturbo ipossico, quale meccanismo fisiopatologico.

Fattori di rischio epidemiologici associati a SIDS

- Fattori di rischio materni e prenatali
 - ipossia intrauterina
 - ritardo della crescita fetale
 - infezione delle vie urinarie
 - fumo
 - anemia
 - esposizione a droghe (es. cocaina, eroina)
 - deficit nutrizionale
 - scarsa cura prenatale
 - basso status socioeconomico
 - ridotta età, educazione
 - aumentato peso placentare
 - aumentata parità
 - intervallo breve tra le gestazioni

(Nelson 2002)

Sono suggestive, per tale nesso causale, le osservazioni pubblicate di recente su Pediatrics dello scorso febbraio che, attraverso il dosaggio dei livelli del Vascular Endothelial Growth Factor, sensibilmente correlato alle variazioni della tensione parziale di O₂,

dimostrerebbero tale causalità (Kimberly, Krous, Gozal et al.).

Fattori di rischio epidemiologici associati a SIDS

- Fattori di rischio neonatali

- crescita insufficiente
- asfissia
- prematurità

(Nelson 2002)

Sarebbe auspicabile, anche nella nostra realtà sanitaria, poter disporre di potenzialità diagnostiche in grado di configurare un indice clinico precoce di ipossia.....

Resta per noi (PB) la necessità di fornire i consigli possibili sulla prevenzione SIDS: quali?

L'elenco dei fattori epidemiologici ed ambientali (vedi tabelle) di rischio SIDS deve indurci ad una indagine anamnestica, anche ripetuta, ed alla sorveglianza delle relative situazioni.

Fattori di rischio epidemiologici associati a SIDS

- Fattori di rischio postnatali

- maschio
- età (picco 2 - 4 mesi)
- alimentazione al biberon
- stress termico
- riscaldamento non centralizzato
- condivisione del letto
- malattia recente (febrile)
- esposizione al fumo
- superficie del cuscino soffice
- fasciatura
- non ciuccio
- posizione prona nel sonno

(Nelson 2002)

Da un punto di vista, più correntemente pratico, dobbiamo limitarci a considerare il

problema della postura nel sonno, che esclude attualmente la posizione prona e anche il decubito laterale e raccomanda la posizione supina ritenuta, sulla base di studi epidemiologici, priva di controindicazioni, in particolare nei nati pretermine.

Dal 1997 il decubito supino viene, infatti, consigliato a tutti i bambini prematuri con sua adozione già nella degenza ospedaliera (Nelson).

Altri consigli ricalcheranno, sottolineandoli, quelli dati alla dimissione dal reparto Neonatale.

Questa carrellata, di necessità frammentaria, può consentire soltanto l'espressione di una speranza: quella cioè che si concretizzi sempre meglio l'integrazione fra la medicina ospedaliera e quella del territorio anche, e con particolare ragione, per concordare i più adeguati controlli nella crescita del bambino nato prematuro.

Un'idea della complessità organizzativa appare nel seguente programma di assistenza:

----- CONTROLLI NEL PREMATURO NEL 1° ANNO <u>Ogni tre mesi</u> • Valutazione dei parametri di crescita • Indicazioni nutrizionali • Valutazione neurofunzionale e comportamentale • Indicazioni abilitative • Ascolto dei genitori <u>Entro l'anno</u> • <i>Fundus oculi</i> entro il mese • <i>Visus</i> e motricità oculare all'anno • Se ROP monitoraggio specialistico • Esame audiometrico: - alla nascita: otoemissioni, BAER - a 6 mesi: esame comportamentale • Esame psicometrico all'anno • Nel sospetto di anomalia dello sviluppo invio allo specialista per diagnosi e intervento riabilitativo (Marini e coll.)
--

Questa è la sfida che deve collaborativamente impegnare Neonatolgi, Pediatri Ospedalieri

e Pediatri di Famiglia.

Come affermano le ripetute investiture di “ registi dei processi di salute” (così venivamo definiti su un articolo della rivista “Il medico ospedaliero “ del 2001), i Pediatri di Base non possono restare isolati.

L’inevitabile decentramento dei servizi li porterà, probabilmente, ad essere anche elementi di integrazione tra il sanitario e il sociale in una prospettiva assistenziale che si protragga, per quel che riguarda l’assistenza al prematuro, almeno fino alla scolarità, e al bambino in generale, fino all’adolescenza.

I progressi di oggi sono già incoraggianti nonostante la prematurità esponga ancora a molti inconvenienti.

Se è vero che ci sono molti inconvenienti è anche vero, come riporta Minkowsky nel suo libro “Per un neonato senza rischio”, che ci sono stati tanti prematuri celebri anche in tempi lontani.... fra gli altri Galileo, Churchill e De Gaulle, piccoli solo alla nascita.

~::~~::~~::.

2. ALIMENTAZIONE DEL PREMATURO E RISVOLTI METABOLICI

Dott. Ssa Fusilli Paola

Prima di entrare nel merito della alimentazione e dei problemi metabolici del prematuro è necessario premettere la classificazione della prematurità, alquanto eterogenea ed in continua evoluzione in base.

I criteri in base ai quali vengono classificati i prematuri sono diversi:

In base all’età gestazionale:

Prematurità lieve	“near term” nato tra 34-36 settimane
Prematurità d’alto grado	< 32 settimane
Prematurità estrema	<25 settimane

In base al peso alla nascita:

Low birthweight	(LBW)	<2500 g
Very low birthweight	(VLBW)	<1500 g
Extremely low birthweight	(ELBW)	<1000 g

In base al peso in rapporto all'età gestazionale:

adeguato all'età gestazionale (AGA)

piccolo per l'età gestazionale (SGA)

grande per l'età gestazionale (LGA)

Piccolo per l'età gestazionale (SGA):

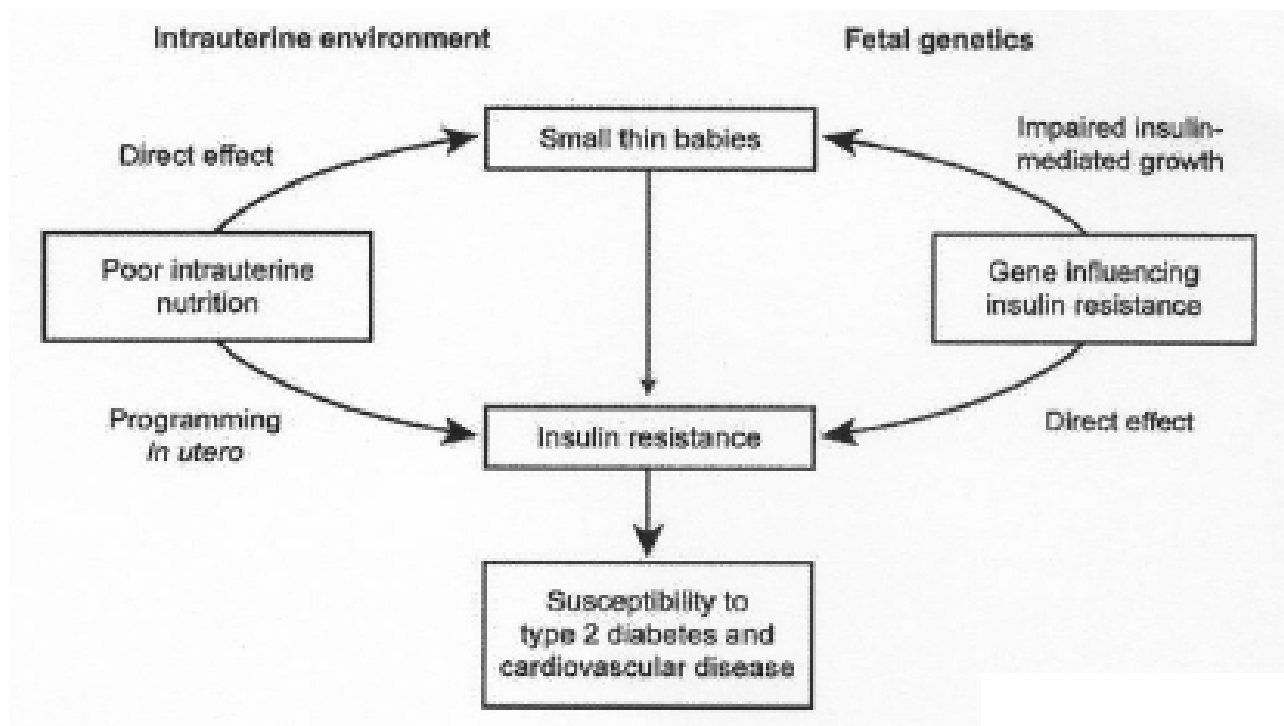
In epoca prenatale il prolungato deficit nutritivo può portare allo sviluppo di resistenza a vari fattori di crescita (quali IGF-1 e insulina) per assicurare una sopravvivenza intrauterina e post-natale a breve termine.

(*"thrifty phenotype"* = risparmio di energie)

La riprogrammazione metabolica intrauterina conduce nel feto a modifiche genetiche trasmissibili:

- polimorfismi dei geni associati ad obesità e diabete mellito tipo 2
- minisatellite DNA (VNTR) a monte del promotore del gene dell'insulina che influenza la trascrizione di insulina e di IGF2.

In epoca postnatale, per la presenza di abbondante apporto nutritivo, la resistenza insulinica predispone allo sviluppo di obesità con successivo più alto rischio di complicanze quali sindrome metabolica, diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari.



Ritardo di crescita intrauterino: cause

Materne:

malnutrizione
fumo
alcool
farmaci
stupefacenti
obesità pregravidica
malattie cardio-circolatorie
insufficienza respiratoria
ipertensione
anemia
diabete mellito
sindromi immunologiche
celiachia

Fetali:

malattie geniche
alterazioni cromosomiche
anomalie congenite fetali e del cordone
infezioni virali, batteriche e protozoarie
gravidanza multipla

Utero-placentari:

malformazioni uterine

insufficienza placentare vascolare o infettiva
 corioangioma placentare
 abruptio placentae
 placenta previa
 placenta circumvallata
 Inserzione marginata del cordone

SGA: rischio endocrino-metabolico		
<i>Neonatale</i>	<i>Adolescenziale</i>	<i>Adulto</i>
ipoglicemia iperinsulinismo criptorchidismo ed ipospadia	Iperinsulinismo obesità – adiposità addominale ipercolesterolemia ipertensione adrenarca prematuro menarca anticipato iperandrogenismo ovarico ipotiroidismo bassa statura	obesità – adiposità addominale sindrome metabolica malattie cardiovascolari iperandrogenismo ovarico ipotiroidismo policistosi ovarica e subfertilità osteoporosi bassa statura

Ritardo di crescita extrauterino

Si raccomanda che il neonato pretermine riceva nutrienti adeguati tali da garantire una curva di crescita pari a quella dell'accrescimento fetale senza sovraccaricare funzioni metaboliche ed escretive non ancora completamente mature

Circa l'85-90% dei bambini nati SGA raggiunge il recupero entro i due anni di età.
 L'80% recuperano entro i 6 mesi di vita.

Circa il 10-15% dei bambini nati SGA non raggiunge il recupero e dopo i 3 anni di vita presenta ancora un'altezza < 2 SD.

QUESTIONI

QUESTIONI ASPETTI FISIologici E METABOLICI
 CHE OSTACOLANO L'ALIMENTAZIONE DI QUESTI NEONATI

- Basse riserve energetiche
- Elevata attività metaboliche
- Maggior turn-over proteico

- Maggior fabbisogno glucidico e lipidico
- Inadeguatezza dei riflessi di suzione e di deglutizione
- Ridotta capacità gastrica
- Limitata produzione di enzimi digestivi e di fattori di crescita • Ridotta attività peristaltica intestinale
- Alta incidenza di condizioni stressanti (ipossiemia, sepsi, ecc)

Quale è l'apporto ottimale di nutrienti per i prematuri?

Risulta estremamente urgente ed attuale la necessità di individuare l'approccio nutrizionale più adeguato per lo SGA, mirato a favorire una velocità di incremento ponderale accelerata, ma non eccessiva, al fine di recuperare il più rapidamente possibile il debito accrescitivo.

APPORTO CALORICO (120/130 kcal/kg/die)

FABBISOGNO IDRICO (180 ml/kg/die)

PROTEINE (3,5-4,5 g/kg/die)

LIPIDI (4,4-6 g/100Kcal)

Rappresentano la principale fonte di energia ed espletano una importante funzione strutturale e metabolica.

LC – PUFA (il pretermine ha carenza di enzimi preposti alla sintesi di LC-PUFA , ne risulta livelli più bassi di LC-PUFA)

GLUCIDI (7-14 g/100Kcal)

FERRO(Dall'8va settimana di vita il fabbisogno sarà di circa 1.5-2 mg/100kcal)

Il neonato pretermine presenta generalmente depositi di ferro più scarsi rispetto ad un neonato a termine, per il fatto che questo si accumula tra la 24a e la 36a settimana di gestazione.

Intorno al secondo mese di vita, per l'alto tasso di crescita di questo periodo, i depositi si esauriscono, con la diminuzione del tasso di Hb, e vanno quindi iniziate le somministrazioni esogene.

ACIDO FOLICO (fabbisogno giornaliero di oltre 60 mg/100 kcal)

I livelli sierici ed eritrocitari diminuiscono nei neonati pretermine e di basso peso

FABBISOGNO VITAMINICO

- vitamina D: 800-1600 UI/100kcal (fabbisogno elevato vista anche l'immatunità di alcuni sistemi enzimatici, la supplementazione è utile per la prevenzione del rachidismo e dell'osteopenia)

- vitamina E: 0,6-10 UI/ 100 kcal (azione antiossidante, somministrata durante la degenza a dosi farmacologiche per la prevenzione della ROP edella BDP)
- vitamina K: 4-15 UI/ 100 kcal (indispensabile per la sintesi dei fattori k dipendenti)
- vitamina A: 4-15 UI/ 100 kcal • vitamina C: 50 mg/ die

Benefici effetti nutrizionali del latte materno nei neonati pretermine

- Migliore assorbimento di grassi, di ferro e di calcio
- Presenza di acido linoleico, linolenico e di acidi grassi a lunga catena
- Proteine del siero di alta qualità
- Poche intolleranze metaboliche
- Presenza di fattori trofici utili per lo sviluppo dell'intestino e la crescita (epidermal growth factor, gastrina, prostaglandine, ormoni,...)
- Basso carico renale di soluti
- Il latte di madri di nati pretermine ha nelle prime settimane, un più elevato contenuto di proteine, minerali ed elettroliti

Quale latte alla dimissione del pretermine/SGA?

- latte materno?
- latte materno fortificato?
- formula per pretermine?
- formula post-discharge?

Latte materno?

migliore assorbimento di grassi, ferro e calcio

presenza di:

acido linoleico, linolenico e di acidi grassi a lunga catena

proteine del siero ad alta qualità

immunoprotettivo ed immunomodulante

poche intolleranze metaboliche

fattori trofici utili allo sviluppo intestinale e alla crescita (epidermal growth factor, gastrina, prostaglandine, ormoni,...)

basso carico renale di soluti

banca del latte: il latte di madri pretermine nelle prime settimane è più ricco in proteine, grassi, minerali ed elettroliti.

Problemi relativi alla assunzione di latte materno nel prematuro:

Il target minimo di crescita (22 g/kg/die) non può essere raggiunto con l'assunzione di latte materno non fortificato, se non con elevati volumi (>200ml/kg/die).

Insufficiente il contenuto di proteine, calcio, fosforo, magnesio, sodio, zinco, vitamina B12, B6, D, E, K e acido folico.

bilancio azotato negativo...

osteopenia...

iponatremia...

L'incompleto svuotamento del seno non assicura un contenuto di grassi adeguato, impoverendo l'apporto energetico.

La porzione lipidica tende a separarsi ed a aderire alle pareti del contenitore: agitare il latte refrigerato prima del riscaldamento e cambiare posizione alla siringa durante l'alimentazione continua.

il riscaldamento tende a disattivare amilasi e lipasi.

Latte materno fortificato?

Nutrients per 100g	Gallia Peptides (Gallia)	Eoprotin (Milupa)	FM-85 (Nestlé)	Enfamil (Mead Johnson)	Neonatal BMF (Nutricia)
Protein (g)	82.5	20.1	18.5	18.3	23.8
Fat (g)	1.4	0.6	0.5	1.5	0
Carbohydrate (g)	0.2	70	70	71	65.3
Lactose (g)	0	0	0	17.2	0
Dextrine (g)	0	70	69	40	65.3
Na (mg)	8	67	540	181	203
K (mg)	10	80	230	400	133
Ca (mg)	2460	1250	1020	2300	2035
Mg (mg)	37	70	40	26	200
P (mg)	1080	850	680	1170	1360
Cl (mg)	21	500	375	460	235

Fortificazione standard

aggiunge empiricamente concentrazioni fisse di fortificante al latte materno

facile, ma non soddisfacente ai fini nutrizionali dello SGA, soprattutto per lo scarso apporto proteico

rispetto al latte materno non fortificato:

- migliora la crescita a breve termine, ma non quella a lungo termine
- non ottiene vantaggi nello sviluppo neuro-intellettuale.

Fortificazione individualizzata

La soluzione migliore alla carenza nutrizionale proteica dello SGA

a. "mirata"

-basata sull'analisi settimanale del latte (10 ml in spettroscopia)

b. "modificabile"

-basata sulla risposta metabolica del bambino (BUN)

Post discharge formula: (PDF)

che cosa sono e perchè?

Formule speciali per neonati pretermine dopo la dimissione che si stanno diffondendo sempre più, in considerazione di dimissioni sempre più precoci e con un peso anche <2000g. Presentano caratteristiche intermedie tra i latti per pretermine e le formule per neonati a termine.

Hanno un livello proteico lievemente superiore alle formule di partenza, hanno più calcio e fosforo (rapporto ottimale 2/1), e più vitamine.

Studi randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo di PDF determina una crescita migliore in peso e lunghezza con risultati che persistono anche dopo la sospensione dell'intervento.

Fino a quando?

- fino al raggiungimento del terzo mese di età corretta o
 - fino al raggiungimento del 50° percentile di peso o
 - fino all'inizio del divezzamento
 - fino al 9° mese di età corretta
- se peso alla nascita < 1000 g

**Composizione dei latti usati per i prematuri dopo la dimissione
(per 100 ml)**

Latte materno	matturo	Formule per prematuro	Formule a termine	Formule post- discharge
Energia (kcal)	70	80	67	72-75
KJ	293	336	281	301-310
Proteine (gr)	1.3	2.4	1.4	1.85-2
Carboidrati (gr)	7	7.9	7.5	7.24-7.4
Calcio (mg)	35	108	53	70-94
Fosforo (mg)	15	50	27	35-50
Sodio (mg)	15	41	19	22-26
Zinco (mg)	0.3	0.7	0.5	0.6-0.7
Ferro (mg)	0.076	0.9	0.51	0.65-1.2
Rame (mcg)	39	80	41	57-60
Vitamina D (mcg)	0.01	5.0	1.4	1.3-1.6
LCPUFA	+	+	-	-

LA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE NEL NEONATO PRETERMINE

- valutare l'adeguatezza dell'apporto fornito
(per identificare quelle carenze che possono essere tempestivamente corrette da un adeguato intervento)
- valutazione della crescita
- esame clinico
- monitoraggio biochimico

(eventualmente)

Emoglobina, Ematocrito, Conta reticulociti Elettroliti sierici, Calcio, Fosforo, Fosfatasi alcalina
Albumina, Urea

Da tenere sempre a mente:

I soggetti VLBW, e soprattutto gli ELBW, hanno fabbisogni nutrizionali peculiari, molto diversi dagli altri soggetti prematuri

4 g di proteine / kg / die con un rapporto Proteine / Energia non inferiore a 3g/100 Kcal costituiscono una nutrizione ADEGUATA, non aggressiva

Quando vi è necessità di una crescita di recupero (catch-up growth) questi intake possono diventare insufficienti

Vi è l'esigenza di nuove, specifiche formule per prematuri, oltre che di idonei fortificatori del latte umano

Sono necessari ulteriori studi, randomizzati, su larga scala, per valutare gli effetti a breve, medio, e lungo termine di un'alimentazione con formule arricchite in proteine ed energia dopo la dimissione

A proposito del divezzamento, va chiaramente determinato un programma nutrizionale differenziato a seconda del tipo di latte assunto, della classe di rischio (AGA,SGA,IUGR) con o senza patologie correlate

3. FOLLOW-UP NEUROLOGICO DEL NEONATO A RISCHIO DI ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

Dott. Di Valerio Susanna

ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

Introduzione:

Il termine ipossia (anossia) denota una parziale (o totale) carenza di ossigeno in uno o più tessuti del corpo incluso il sangue (ipossiemia, anossiemia). Il termine asfissia indica la condizione in cui gli scambi gassosi polmonari o placentari sono alterati conducendo progressivamente a ipossiemia e ipercapnia e successivamente bradicardia e ipotensione (asfissia: letteralmente mancanza di polso, di pressione sanguigna). L'ipossia moderata-severa è seguita da acidosi metabolica per accumulo di acido lattico derivante dal metabolismo anaerobio, mentre l'asfissia è generalmente associata con acidosi sia metabolica che respiratoria. L'ischemia è la riduzione o l'interruzione del flusso ematico conseguente a ipotensione o occlusione vasale. Nel feto o nel neonato l'ischemia è determinata o da precedenti ipossia-acidosi con effetto deprimente sul sistema cardiovascolare o da occlusione vascolare. Pertanto, nel neonato asfittico, l'ipossia e l'ischemia cerebrale vanno di pari passo e si parla in genere di danno ipossico-ischemico.

L'encefalopatia ipossico-ischemica è un'importante causa di danno permanente ai tessuti del SNC che può portare a morte neonatale o manifestarsi successivamente sotto forma di paralisi cerebrale o ritardo evolutivo.

L'incidenza è stimata intorno a 1-2/1000 nati a termine e fino al 60% dei neonati pretermine con Peso alla Nascita (PAN) < 1500 gr.

Il 15-20% dei soggetti con encefalopatia ipossico-ischemica muore nel periodo neonatale e il 25-30% di quelli che sopravvivono presenta anomalie neuro evolutive permanenti (paralisi cerebrale, ritardo mentale).

In danno ipossico-ischemico nel neonato si localizza in sedi differenti a seconda che si tratti di un neonato a termine o pretermine.

Nel primo infatti, prevale l'interessamento della sostanza grigia cerebrale (corteccia, ippocampo, gangli della base, emisferi cerebrali), mentre nel secondo risulta essere più colpita la sostanza bianca, ed in particolare, la sostanza bianca periventricolare.

Il motivo di tale differenza è da ricercare nella diversa vulnerabilità di alcune cellule o regioni, in rapporto a fattori di natura vascolare, alla natura e durata dell'insulto, a fattori metabolici quali l'ipoglicemia o l'ipocalcemia e poi, chiaramente, all'età gestazionale (EG). Inoltre, studi recentemente condotti sui neonati pretermine, che avevano raggiunto il termine (40 settimane) o comunque età più avanzate, suggeriscono che spesso anche le strutture neuronali sono alterate. Queste osservazioni, risultano essere molto importanti, data l'elevata incidenza (50% circa) di neonati sopravvissuti, che sviluppano deficit cognitivo-comportamentali pur non presentando deficit motori evidenti.

Cause prenatali:

- Inadeguata ossigenazione del sangue materno secondaria a ipoventilazione durante l'anestesia, in caso di cardiopatia cianogena, insufficienza respiratoria
- Riduzione della pressione sanguigna materna per emorragia acuta, anestesia spinale, compressione della vena cava o dell'aorta da parte dell'utero gravido
- Inadeguato rilassamento dell'utero con ostacolo al riempimento della placenta in seguito a tetania uterina causata dalla somministrazione di una eccessiva quantità di ossitocina
- Prematuro distacco di placenta
- Impedimento alla circolazione di sangue attraverso il cordone ombelicale per compressione o annodamento del cordone stesso
- Insufficienza placentare

Cause postnatali:

- Insufficiente ossigenazione, imputabile a gravi forme di cardiopatia congenita cianogena o gravi patologie polmonari
- Anemia tanto severa da comportare una riduzione del contenuto di ossigeno nel sangue (emorragia massiva, malattia emolitica)
- Shock tanto severo da interferire con il trasporto di ossigeno agli organi vitali per la sovrapposizione di sepsi, emorragia massiva ed emorragia intracranica

Patogenesi:

La condizione clinica in cui si verifica l'encefalopatia ipossico-ischemica è l'ischemia che in genere, ma non necessariamente è preceduta o accompagnata da ipossiemia. L'ipossiemia danneggia il sistema nervoso centrale principalmente causando disfunzione miocardica e perdita di autoregolazione del flusso ematico cerebrale, con conseguente ischemia. Il *timing* e la gravità dell'ipossia e dell'ischemia, nonché l'età gestazionale del neonato sono i principali determinanti della neuropatologia della lesione.

Per quanto riguarda le diverse suscettibilità regionali è possibile che siano legate a differenze metaboliche: capacità di glicolisi anaerobia, richieste energetiche, accumulo di lattato, funzione mitocondriale, flusso di calcio, sintesi di ossido nitrico, formazione di radicali liberi e capacità di neutralizzare gli stessi. Ad esempio le alte richieste energetiche della

sostanza grigia profonda possono rendere ragione del perché queste zone siano particolarmente a rischio in caso di insulto ischemico improvviso e grave.

Esempi tipici di fattori vascolari come determinanti la topografia del danno sono offerti dalla leucomalacia periventricolare e dal danno cerebrale in sede parasagittale che rappresenta la zona di confine tra i territori di irrorazione delle arterie cerebrali maggiori, e quindi la più suscettibile ai cali di flusso cerebrale, specialmente in sede posteriore.

L'occlusione vascolare e necrosi a valle è il meccanismo patogenetico principale nella necrosi ischemica focale e multifocale.

Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato a termine

Le principali lesioni anatomo-patologiche sono:

- 1) necrosi neuronale selettiva
- 2) danno cerebrale parasagittale
- 3) necrosi cerebrale ischemica focale e multifocale
- 4) leucomalacia periventricolare.

Necrosi neuronale selettiva

La necrosi neuronale selettiva è la lesione più comunemente osservata nell'encefalopatia ipossico-ischemica del neonato, anche quando non rappresenta la lesione preponderante nel quadro anatomo-patologico. Come espresso dal termine stesso, è il neurone la sede principale del danno. I primi cambiamenti sono delle vacuolazioni determinate dal rigonfiamento dei mitocondri che si notano tra i 5 e i 30 minuti dall'inizio dell'ipossia [4]. Nelle successive 24-48 ore subentrano alterazioni del reticolo endoplasmatico e del nucleo con picnosi o carioressi [5]. Nei 3-5 giorni seguenti si assiste al presentarsi di chiari segni di necrosi e si instaura una astrocitosi. Nelle settimane successive i macrofagi spugnosi eliminano i detriti necrotici e si forma una matrice gliale. Lesioni molto gravi possono esitare in cavitazioni, specie nella corteccia cerebrale.

Danno cerebrale parasagittale

E' una lesione tipica del neonato a termine caratterizzata da necrosi della corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottocorticale immediatamente adiacente, con una caratteristica distribuzione "parasagittale", per lo più bilaterale e spesso simmetrica. A volte la necrosi può essere emorragica e nei casi più gravi estendersi nella corteccia cerebrale parieto-occipitale, esitando in atrofia.

Necrosi focale e multifocale. - Si tratta di una o multiple aree di necrosi localizzate nel territorio di distribuzione di una o più arterie cerebrali maggiori. Non sempre è facile distinguerle da lesioni determinate da una generale diminuzione del flusso ematico cerebrale (necrosi parasagittale, leucomalacia periventricolare) e spesso sembrano coesistere. Da studi anatomo-patologici è emerso che l'incidenza è del 5% tra le 28-32 settimane di età

gestazionale, 10% tra le 32-37 settimane, 15% tra le 37 e le 40 settimane. In circa il 50% dei casi è coinvolta l'arteria cerebrale media, nei restanti casi sono interessati multipli piccoli vasi. Negli studi *in vivo* questa lesione si riscontra nel 20% dei neonati asfittici. In circa il 90% dei casi la lesione è unilaterale e tra le lesioni unilaterali pressoché tutte riguardano l'arteria cerebrale media. Di tutti i casi che coinvolgono l'arteria cerebrale media unilaterale il 75% riguarda la sinistra [10, 11].

Frequente è l'esito in cavità cistiche.

Leucomalacia periventricolare

Essendo una lesione più frequente nel neonato pretermine sarà trattata estesamente in seguito (vedi oltre).

Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato pretermine

Il danno cerebrale ipossico-ischemico nel pretermine differisce da quello del neonato a termine da un punto di vista neuropatologico e fisiopatologico in relazione al differente grado di maturazione sia del tessuto cerebrale che del letto vascolare.

Nei neonati prematuri una zona di confine tra letti vascolari è localizzata nella sostanza bianca periventricolare adiacente ai margini esterni dei ventricoli laterali. Queste zone sono situate tra 3 e 10 mm dalla parete del ventricolo laterale tra i rami terminali delle arterie "centrifughe" che partono dal plesso corioideo e le arterie "centripete" che originano sulla superficie dell'encefalo. Il numero dei vasi centrifughi cresce con l'età gestazionale, la loro relativa esiguità nel neonato pretermine rende ragione della vulnerabilità di questa zona al danno ischemico. La relativa salvaguardia della corteccia cerebrale nel prematuro potrebbe essere dovuta alla presenza di una ricca rete di anastomosi tra le arterie meninge e le cerebrali anteriore, media e posteriore. Queste anastomosi, particolarmente prominenti nel pretermine, tendono a diminuire con l'età gestazionale fino a una pressoché completa scomparsa a termine di gravidanza.

L'identificazione clinica del neonato prematuro asfittico è più difficile rispetto al neonato a termine a causa dell'immaturità funzionale del sistema nervoso centrale, tanto che segni clinici che indicano depressione del sistema nervoso centrale del neonato a termine possono rappresentare il fisiologico livello di maturazione di un pretermine. In particolare tanto più un neonato è prematuro, tanto più sarà ipototonico, meno vigile e meno saranno sviluppati i riflessi arcaici. Sulla base di scale di valutazione neurologica dei neonati prematuri il clinico può stabilire se il tono muscolare attivo e passivo, gli stati comportamentali, e i riflessi siano o meno adeguati all'età gestazionale, identificando così anche nel pretermine i segni precoci di una encefalopatia ipossico-ischemica.

Nel pretermine le lesioni cerebrali predominanti sono:

- 1) l'emorragia della matrice germinativa
- 2) l'emorragia intraventricolare
- 3) l'emorragia parenchimale
- 4) la leucomalacia periventricolare.

Emorragia della matrice germinativa

La matrice germinativa è un'area gelatinosa localizzata nella zona periventricolare tra il nucleo caudato e il talamo a livello del forame di Monro o appena posteriormente a questo. E' formata da una ricca rete di vasi le cui pareti sono composte da un singolo strato endoteliale, senza cellule muscolari lisce, elastina o collagene. Queste cellule endoteliali contengono un gran numero di mitocondri e hanno un metabolismo ossidativo particolarmente attivo. All'interno della matrice sono contenute cellule precursori dei neuroni e della glia. Benché i neuroni siano già migrati prima della ventiseiesima settimana, la matrice germinativa continua ad essere una struttura prominente fino alla trentaquattresima settimana di gestazione e cellule gliali primitive possono essere riscontrate nella matrice fino quasi a termine. La sua irrorazione arteriosa è garantita dalla arteria di Heubner (ramo della cerebrale anteriore), dalle arterie striate laterali (rami della cerebrale media) e dall'arteria corioidea anteriore (ramo della carotide interna). Il sangue venoso viene drenato nella vena di Galeno.

Il sito dell'emorragia nella matrice germinativa tende a variare con l'età gestazionale. In neonati con età gestazionale inferiore alle 28 settimane il sanguinamento avviene nella zona sopra il corpo del nucleo caudato, in neonati più maturi il sito principale è a livello della testa del nucleo caudato, vicino al forame di Monro. Studi su animali hanno dimostrato un parallelo andamento caudo-craniale della quantità di flusso ematico, delle richieste metaboliche e dell'involutione della matrice germinativa che possono giustificare la diversa topografia delle lesioni alle varie età gestazionali.

L'esito neuropatologico di una emorragia isolata della matrice germinativa è una lesione cistica. Benché sia lecito supporre che la distruzione delle cellule gliali prima della loro migrazione possa alterare la normale citoarchitettura cerebrale, ad oggi non è possibile attribuire sequele cliniche a lungo termine a questo tipo di lesione.

Emorragia intraventricolare

L'emorragia intraventricolare si verifica quando il sangue accumulatosi nell'emorragia della matrice germinativa irrompe nel ventricolo laterale attraverso l'ependima. Il sangue stravasato si spande nel sistema ventricolare, innesca una aracnoidite e se l'emorragia è massiva può formare grossi coaguli all'interno dei ventricoli.

La dilatazione acuta del sistema ventricolare è una complicazione relativamente frequente (circa il 50% dei neonati che sopravvivono), ma la nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente o rimane stabile. La causa di questa dilatazione è da ricercare nella compromissione del riassorbimento del liquor secondario ad un "intasamento" dei villi aracnoidei da parte di materiale corpuscolato del sangue o da veri e propri coaguli.

La conseguenza più importante dell'emorragia intraventricolare è l'idrocefalo post-emorragico che si verifica in circa il 25% dei casi. L'idrocefalo può essere comunicante o non comunicante. Nel secondo tipo l'ostruzione dell'acquedotto di Silvio, del forame di Monro o dei forami di Luschka e Magendie da parte di coaguli impedisce la circolazione del liquor. In questi casi la dilatazione ventricolare è generalmente rapida e l'idrocefalo è clinicamente evidente in circa 2 settimane dall'emorragia. L'idrocefalo comunicante può essere secondario ad una aracnoidite obliterativa nella fossa cranica posteriore, o ad un impedimento al riassorbimento del liquor ovunque nel sistema liquorale ad opera di coaguli o materiale corpuscolato derivato dal sanguinamento. Il decorso clinico è per lo più lento e un vero e proprio idrocefalo può non rendersi clinicamente evidente fino a diverse settimane dopo l'emorragia.

La prematurità è condizione essenziale perché si abbia la presenza di una matrice germinativa metabolicamente attiva e riccamente vascolarizzata, ed inoltre è noto che circa il 12% dei VLBW sani presentano emorragie della matrice germinativa. Il ruolo dell'insufficienza respiratoria è probabilmente legato alle alterazioni del flusso ematico cerebrale secondarie all'ipossia, all'ipercapnia e al danno ipossico-ischemico dell'endotelio della matrice germinativa.

Altri eventi neonatali quali il pneumotorace, l'ipotensione, l'acidosi, i disturbi della coagulazione, l'espansione della volemia, l'infusione di bicarbonato, il trasporto, sono stati correlati con un rischio aumentato di emorragia, ma queste condizioni forse riflettono più la gravità del neonato e la necessità di trattamenti aggressivi piuttosto che un rapporto di causa-effetto con l'emorragia.

L'ipotesi prevalente basata sugli studi neuroanatomici di Hambleton e Wigglesworth è che alterazioni della pressione arteriosa e del flusso ematico nel letto vascolare immaturo della matrice germinativa possano iniziare il sanguinamento. Due meccanismi sono stati proposti. Il primo prevede che la vasodilatazione cerebrale secondaria all'ipossia e alla ipercapnia porti ad un iperafflusso nel letto capillare della matrice germinativa con incremento della pressione e conseguente rottura dei capillari. Il secondo presuppone che sia l'ipotensione ad alterare l'integrità vascolare, tanto che un successivo incremento della pressione arteriosa possa comportare un versamento dai capillari già lesionati. Entrambi questi meccanismi presuppongono uno scarso controllo dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale che è noto avvenire per un intervallo ristretto di variazioni di pressione nel neonato prematuro. L'ossigeno e l'anidride carbonica sono potenti regolatori del flusso ematico cerebrale. In particolare l'ipossia e l'ipercapnia causano un marcato incremento del flusso cerebrale mentre l'iperossia e l'ipocapnia hanno un effetto opposto anche se meno drammatico. Il flusso ematico cerebrale risponde all'ipossia quando la pressione parziale di ossigeno scende a valori estremamente bassi (12-15 mm Hg), mentre la regolazione con la Pa CO₂ avviene per valori fisiologici. L'ipossia e l'ipercapnia possono reversibilmente sovrapporre i meccanismi di regolazione del flusso ematico cerebrale legati alla pressione e in queste circostanze il flusso cerebrale diventa "passivo" alle fluttuazioni di pressione, pertanto piccole variazioni della pressione arteriosa possono scatenare l'emorragia.

Emorragia parenchimale

E' un sanguinamento che coinvolge anche la sostanza bianca periventricolare e che esita in cisti poroencefalica. Benché si verifichi solo nel 10-15% dei neonati con emorragia è una causa importante di sequele a lungo termine.

L'esatta natura dell'emorragia parenchimale non è nota tuttavia sono ipotizzabili almeno due meccanismi. Molti studi di anatomia patologica hanno dimostrato che la causa più comune è un infarcimento emorragico probabilmente determinato dall'aumento della pressione venosa nella sostanza bianca periventricolare, secondario all'ostruzione al deflusso venoso nelle vene che attraversano la matrice germinativa derivante dall'ematoma subependimale. Anche l'emorragia intraventricolare può avere un ruolo sia ostacolando l'afflusso di sangue alla sostanza bianca periventricolare, rendendola così più vulnerabile, sia mediante il rilascio di mediatori vasoattivi.

Qualunque sia la patogenesi, è oramai noto che l'emorragia parenchimale periventricolare non è una semplice estensione dell'emorragia subependimale o intraventricolare quanto piuttosto una diretta conseguenza.

Leucomalacia periventricolare

La leucomalacia periventricolare è una lesione ischemica che porta alla formazione di aree di necrosi nella sostanza bianca periventricolare. Si può presentare in forma focale o diffusa. Nel primo caso sono coinvolte prevalentemente le regioni adiacenti agli angoli esterni dei ventricoli laterali e la lesione inizia come aree focali di necrosi coagulativa seguite da proliferazione di astrociti e macrofagi e formazione di aree gliotiche o cistiche. Nei casi più gravi le aree cistiche diventano particolarmente evidenti. Nel secondo caso la sostanza bianca è diffusamente ma meno gravemente danneggiata, e tende ad assottigliarsi con secondario ampliamento dei ventricoli laterali, senza esitare in cisti. Poiché l'area coinvolta comprende la sostanza bianca attraverso cui passano le vie discendenti dalla corteccia motoria, ed essendo le vie motorie per gli arti inferiori le più vicine ai ventricoli laterali, ne consegue che l'esito neuromotorio più frequente è la diplegia spastica. Tanto più la lesione è estesa in senso laterale, tanto più sarà frequente il coinvolgimento anche degli arti superiori, configurando il quadro della quadriplegia spastica. Un'altra possibile conseguenza sono i deficit visivi per interessamento delle radiazioni ottiche.

L'incidenza della leucomalacia periventricolare non è nota. Anche se una percentuale variabile tra il 25 e il 75% dei neonati con peso molto basso alla nascita (VLBW) che muoiono hanno lesioni leucomalaciche riscontrate al tavolo autoptico, l'incidenza tra i sopravvissuti, stimata tra il 5 e 10%, non è certa. Infatti studi comparativi tra ecografie cerebrali transfontanellari e autopsie hanno dimostrato che solo il 30-40% delle lesioni leucomalaciche sono diagnosticate prima del decesso. Le tecniche ultrasonografiche attuali pertanto non sono sufficientemente sensibili per identificare tutti i bambini con leucomalacia periventricolare ed in effetti sono in grado di rilevare solo le lesioni più gravi. Pur tuttavia è chiaro che la lesione si riscontra prevalentemente nei neonati: 1) prematuri; 2) sopravvissuti più di qualche giorno; 3) con emorragia intraventricolare; 4) affetti da distress respiratorio; 5) con anamnesi ostetrica positiva per infezioni materne-placentari-fetali. Il caratteristico reperto ultrasonografico è rappresentato da ecodensità lineari adiacenti agli angoli esterni dei ventricoli laterali che dopo diverse settimane evolvono in areole cistiche che possono poi scomparire e lasciare il posto alla dilatazione ventricolare.

Diversamente dall'emorragia peri-intraventricolare la leucomalacia periventricolare spesso si manifesta dopo la prima settimana di vita. Poiché non esiste un *timing* ottimale per poterla rilevare è comunque raccomandato che neonati VLBW eseguano un'ecografia cerebrale in prossimità della dimissione e se presentano lesioni cistiche o aumento di volume dei ventricoli cerebrali devono essere sottoposti ad attento follow up neurocomportamentale per paralisi spastica, deficit visivi e ritardo mentale.

Per quanto riguarda la leucomalacia periventricolare, oltre a ricordare l'intrinseca vulnerabilità della sostanza bianca periventricolare, in particolare dei giovani e non ancora completamente differenziati oligodendrociti del prematuro, bisogna tenere presente che le zone che più risentono delle fluttuazioni dell'irrorazione cerebrale sono le cosiddette zone di confine. La vascolarizzazione dell'encefalo del prematuro è assicurata dai rami penetranti lunghi e corti che dalla superficie della pia madre arrivano rispettivamente nella sostanza bianca della zona profonda periventricolare e nella porzione più sottocorticale. Si tratta di rami terminali che derivano prevalentemente dalla arteria cerebrale media e in minore misura dalle cerebrali anteriore e posteriore e che si sviluppano nell'ultimo trimestre di gravidanza. La capacità di resistere all'insulto dipende essenzialmente dallo stato di sviluppo di questa vascolarizzazione ed è proporzionale perciò all'età gestazionale.

Esami strumentali

EEG:

l'elettroencefalogramma dovrebbe essere eseguito in ogni neonato con sospetto di encefalopatia ipossico-ischemica. In particolare è utile per confermare o escludere la presenza di crisi convulsive e attraverso lo studio dell'attività di fondo di stabilire la prognosi a distanza. In assenza di crisi elettriche o cliniche infatti un tracciato tipo *burst-suppression* o di basso voltaggio è foriero di un *outcome* neurologico sfavorevole; alterazioni meno importanti dell'attività di fondo che persistono meno di una settimana sono invece associate ad una prognosi più benigna.

Per quanto riguarda la leucomalacia periventricolare ricordiamo che è possibile individuare quelle ecodensità periventricolari che esisteranno in lesioni cistiche sulla base del reperto caratteristico di punte rolandiche positive.

Neuroimmagini:

Nel neonato pretermine l'ecografia cerebrale transfontanellare offre l' incommensurabile vantaggio di poter essere eseguita agevolmente al letto del paziente, di essere in grado di studiare adeguatamente proprio quelle zone ove per ragioni anatomiche si manifesta maggiormente il danno ipossico-ischemico e di usare gli ultrasuoni e non le radiazioni ionizzanti. Alcune limitazioni sono date dalla difficoltà di distinguere piccole emorragie subependimali da emorragie della matrice germinativa, di diagnosticare piccole quantità di sangue nei ventricoli laterali, soprattutto se si mantengono di dimensioni normali e dalla qualità dell'immagine ottenibile. La TC può essere utile per distinguere la natura emorragica o ischemica delle lesioni ipercogene adiacenti ai ventricoli laterali ed al terzo ventricolo anche se il tempo di comparsa, soprattutto nel neonato pretermine, ci può essere di aiuto, essendo probabilmente emorragica una lesione che compare nei primi due giorni di vita ed ischemica quella che compare da giorni fino a settimane dopo la nascita.

Prognosi

L'outcome di neonati con grave sofferenza perinatale è tuttora uno dei più difficili interrogativi con cui si confronta il neonatologo; sono stati studiati pertanto sia singolarmente che associati il valore prognostico di: indice di Apgar, emogasanalisi entro le prime 2 ore di vita, decorso clinico, esame neurologico, elettroencefalogramma, potenziali evocati, neuroimmagini, determinazione del flusso ematico cerebrale, monitoraggio della pressione intracranica. In questa sede ci occuperemo essenzialmente dell'andamento clinico e delle principali indagini strumentali.

Alcuni aspetti della sindrome neurologica neonatale sono particolarmente utili per formulare una prognosi: la gravità della sintomatologia, la presenza e il tempo di insorgenza delle convulsioni, la durata delle anomalie neurologiche.

Neonati con sindrome neurologica lieve hanno in genere un recupero completo, quelli con la forma grave o muoiono (80%) o presentano deficit (20%). Pur non essendo chiaro se le convulsioni di per sé aggravino il danno cerebrale o siano l'espressione di una maggiore compromissione, quando si verificano il rischio di sequele aumenta di 2-5 volte, tanto più quanto più precoce è l'insorgenza. Per quanto concerne la durata dei sintomi è esperienza

comune che il neonato che presenta una sindrome neurologica che dura meno di 1- 2 settimane ha ottime probabilità di avere uno sviluppo normale nei primi anni di vita, anche se poco è noto riguardo alla performance in età scolare.

Oltre al quadro clinico molte informazioni utili per formulare la prognosi possono essere date dalle indagini strumentali: il tipo di tracciato elettroencefalografico e le sue modifiche nel corso dei giorni, come già citato sopra, sono uno strumento di grande valore considerato anche la facilità di esecuzione al letto del paziente. Per quanto riguarda le neuroimmagini sicuramente l'ecografia cerebrale è la tecnica più utilizzata soprattutto per la possibilità di esecuzione al letto del paziente, rapidità, basso costo e innocuità, anche se non è sicuramente la tecnica appropriata per lo studio di quelle zone che frequentemente sono danneggiate nel neonato a termine quali la corteccia cerebrale o il tronco encefalo. Sicuramente più precise sono la TC e la RMN, in particolare quest'ultima, anche se richiede tempi più lunghi di esecuzione, offre senz'altro le neuroimmagini più affidabili e con le nuove applicazioni in spettroscopia e in diffusione mostra sin dalle prime ore di vita un quadro fedele di quello che è il danno e aiuta nel formulare la prognosi a distanza.

Emorragia piccola (gradi 1 e 2 secondo Papile).

Il sanguinamento è solo a carico della matrice germinativa o irrompe anche nei ventricoli occupandone non più del 10% del volume (grado 1) o fino al 50%, senza distenderli. L'outcome neurocomportamentale di questi bambini è simile ai pretermine di pari età gestazionale senza emorragia: circa il 10% ha deficit maggiori, prevalentemente una diplegia spastica. In età prescolare presentano però una minore coordinazione visuo-motoria, pertanto sono più a rischio per disturbi dell'apprendimento in età scolare.

Emorragia moderata (grado 3 secondo Papile).

L'emorragia interessa estesamente i ventricoli (più del 50% del volume) causandone la dilatazione. Circa il 40% presenta deficit neurologici maggiori sia motori (diplegia e quadriplegia) che cognitivi. Nelle prime classi elementari circa il 50% ha bisogno di un insegnante di sostegno, e la percentuale sale nelle età successive.

Emorragia severa (grado 4 secondo Papile).

L' emorragia interessa il parenchima cerebrale. Circa l'80% manifesta deficit neurologici maggiori. Tra i disturbi motori l' emiparesi controlaterale al lato dell'emorragia è il più frequente.

Idrocefalo post-emorragico.

L'outcome dei bambini con idrocefalo comunicante che rispondono al trattamento con punture lombari seriate è lo stesso dei bambini con pari grado di emorragia senza dilatazione ventricolare. Quelli con idrocefalo ostruttivo che richiede intervento chirurgico hanno una prognosi meno favorevole, con un rischio circa doppio di deficit maggiori. L'intervento stesso di derivazione ventricolo- peritoneale è gravato da una discreta mortalità (5-10%) nel post-

operatorio, e tra i sopravvissuti il 70% andrà in contro ad infezioni della valvola o malfunzionamenti. Al momento attuale sembra che le emorragie peri- intraventricolari di grado moderato-grave siano predittive di *outcome* sfavorevole. Molto probabilmente non è l'emorragia di per sé a causare i danni quanto piuttosto le lesioni macroscopiche (leucomalacia) o microscopiche e funzionali (attualmente non diagnosti- cabili con la moderne tecniche di neuroimmagini) ad essa associate.

FOLLOW-UP NEUROLOGICO DEL NEONATO A RISCHIO

Quindi, risulta di fondamentale importanza sottoporre tutti i neonati a rischio ad un attento follow-up neurologico che preveda controlli seriatati a cadenze precise, al fine di eseguire, per quanto possibile, una diagnosi precoce di quelli che sono i deficit neuromotori maggiori e minori e delle eventuali problematiche riguardanti la sfera dello sviluppo cognitivo (ritardo del linguaggio, deficit di attenzione ed iperattività), per poter attivare un precoce intervento riabilitativo, effettuato presso le strutture territoriali di competenza.

La finalità del follow up neurologico e psicomotorio è di eseguire, per quanto possibile, una diagnosi precoce di quelli che sono i deficit neuromotori maggiori e minori e delle eventuali problematiche riguardanti la sfera dello sviluppo cognitivo (ritardo del linguaggio, deficit di attenzione ed iperattività), al fine di attivare un precoce intervento riabilitativo, effettuato presso le strutture territoriali di competenza.

Attualmente, vengono seguiti nei primi due anni di vita, tutti i neonati ricoverati presso l'Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale di Pescara che presentino le seguenti caratteristiche:

- Neonati pretermine con Età Gestazionale < 32 settimane e/o peso alla nascita < 1500 gr (circa 70 neonati/aa)
- Neonati a termine con quadro di Encefalopatia Ipossico Ischemica (circa 10 neonati/aa)
- Neonati a termine con asfissia alla nascita e necessità di trattamento ipotermico
- Neonati che abbiano presentato nel corso della degenza convulsioni neonatali
- Neonati con ittero severo (necessità di exanguinotrasfusione 1-2 neonati/aa)
- Neonati con ipotonia persistente
- Neonati con grave ritardo di crescita intrauterino (peso alla nascita < 5° percentile)

Il programma di follow-up prevede la valutazione del neonato/bambino durante specifiche tappe dello sviluppo neuropsicomotorio:

40 settimane di età gestazionale nel neonato pretermine – valutazione neurologica tramite esame neurologico neonatale

1 mese di età corretta/cronologica (a seconda che si tratti di un neonato a pretermine o a termine) – valutazione neurologica mediante esame neurologico neonatale

3 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, esame neurologico

6 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, valutazione della postura e della motilità libera, esame neurologico

9 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, valutazione della postura e della motilità libera, esame neurologico

12 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, valutazione della postura e della motilità libera, esame neurologico

15-18 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, valutazione della postura e della motilità libera, esame neurologico

24 mesi di età corretta/cronologica – valutazione mediante test di Brunette-Lezine o mediante test di Griffiths, valutazione della postura e della motilità libera, esame neurologico

Nella valutazione del rischio di danno neuroevolutivo vengono eseguiti inoltre:

- Esame ecografico cerebrale fino al compimento della 40 settimane di età gestazionale nel neonato pretermine < 34 settimane ed eventualmente successivamente sulla base della storia clinica del neonato
- RMN Encefalo per tutti i neonati a termine con Encefalopatia Ipossico Ischemica o comunque con storia di asfissia alla nascita e necessità di trattamento ipotermico; nei neonati pretermine con EG < 32 settimane, al compimento della 40° settimana di EG, se la storia clinica e i reperti obiettivi lo indicano.
- Controlli oftalmologici (FOU fino alla 40° settimana di età gestazionale) nei neonati pretermine < 32 settimane. PEV entro il 3°-4° mese di vita
- Screening dei deficit uditivi attraverso l'esecuzione di OEA e PEA entro il 3°-4° mese di vita