

rivista italiana di

# pediatria

ospedaliera

Vol. 6 n. 1 maggio 2019

Magazine della SIPO · Società Italiana di Pediatria Ospedaliera



## SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

### ▣ **Presidente**

Alberto Chiara

### ▣ **Vice Presidente**

Roberto Antonucci

### ▣ **Tesoriere**

Domenico Perri

### ▣ **Consiglieri**

Dario Alario  
Massimo Barbagallo  
Loreto Bevilacqua  
Carlo Cioffi  
Anastasia Cirisano  
Raffaele Domenici  
Ahmad Kantar  
Luciana Parola

### ▣ **Revisori dei conti**

Goffredo Parisi

## RIVISTA ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

ORGANO UFFICIALE della SOCIETÀ ITALIANA di PEDIATRIA OSPEDALIERA

### ▣ **DIRETTORE SCIENTIFICO**

Roberto Antonucci

### ▣ **COMITATO SCIENTIFICO**

Rino Agostiniani, Dario Alario, Massimo Barbagallo,  
Luca Bernardo, Loreto Bevilacqua, Nicola Cassata,  
Alberto Chiara, Carlo Cioffi, Anastasia Cirisano,  
Maria Grazia Clemente, Giovanni Corsello,  
Antonio Del Vecchio, Raffaele Domenici,  
Raffaele Falsaperla, Vassilios Fanos, Ahmad Kantar,  
Gianluigi Marseglia, Piermichele Paolillo,  
Goffredo Parisi, Luciana Parola, Domenico Perri,  
Luca Antonio Ramenghi, Nicola Romeo, Mauro Stronati,  
Chryssoula Tziolla, Nadia Vacca, Maria Vendemmia,  
Salvatore Vendemmia, Alberto Villani

### ▣ **DIRETTORE RESPONSABILE**

Maria Laura Alberti

Periodico quadrimestale di informazione scientifica  
Luogo di pubblicazione: Cagliari  
Editore: Kassiopea Group s.r.l.  
via San Tommaso D'Aquino, 20 - 09134 Cagliari  
P.I. IT 02416170922

ISSN 2611-8769  
Registro stampa del Tribunale di Cagliari n. 8 del 17.09.2018  
Finito di Stampare nel mese di maggio del 2019

<b>Editoriale</b>	
<b>100 anni</b> dalla nascita del Prof. Giuseppe Roberto Burgio: un Maestro, un Caposcuola Alberto Chiara	4
<b>Nutrizione</b> del neonato pretermine: dalla dimissione al compimento del primo anno di vita nel bambino Raffaele Domenici, Angelina Vaccaro, Francesco Vierucci	9
<b>Emangiomi</b> infantili: progressi nella conoscenza e nella gestione clinica Stefania Mastromattei, Maria Grazia Pattumelli, Stefania Perla, Federica Sucato, Maria Antonia Montesu, Roberto Antonucci	19
<b>Cure</b> profilattiche al neonato sano e indicazioni alla dimissione Piermichele Paolillo, Simonetta Picone, Katia Bressan	35
<b>Ecografia</b> cerebrale nel neonato: come ottimizzare le prestazioni Alberto Chiara	45
<b>Gestione</b> dei neonati "late preterm": dalla sala parto alla dimissione Cecilia Angelini, Margherita Pozzi, Alberto Chiara	55

# Editoriale

## 100 anni dalla nascita del Prof. Giuseppe Roberto Burgio: un Maestro, un Caposcuola

Giuseppe Roberto Burgio (Palermo 30 aprile 1919 – Pavia 8 marzo 2014). Rievocare la figura del proprio Maestro può non essere compito da poco. Tanto più se questa figura, come quella del professor Giuseppe Roberto Burgio, si caratterizza per molti tratti di personalità, tutti straordinariamente incisivi, tali da rendere difficile riconoscere una prevalenza decisa di taluno (taluni) di essi sugli altri. La mente di chi, come me, gli è stato assiduamente vicino e ha coltivato con lui un rapporto di continua, amichevole solidarietà devota, avverte una certa difficoltà nell'iniziare a parlarne, sentendo l'obbligo di farlo imparzialmente.

Viveva la solidarietà sociale come un suo lavoro, non diverso da quello svolto, giorno dopo giorno in Ospedale. Nel lavoro non si transigeva. Ma anche fuori dal lavoro, del resto, il rapporto direttore-allievi era improntato da un rigore di fondo e una certa austerità. Mancare di rigore era per lui sinonimo

di dilettantismo, peccato che non avrebbe perdonato a nessuno. Tanto meno a se stesso. Esigeva moltissimo da se stesso e molto anche da chi lavorava accanto a lui.

Era consuetudine venir invitati in Clinica Pediatrica o a casa sua – sempre con garbo e cortesia – la domenica



Il Professor G. Roberto Burgio con Luigi D. Notarangelo (a sinistra) e Alberto Chiara

pomeriggio o la sera dopo cena per stendere insieme il testo di un lavoro scientifico oppure rileggere le bozze di un articolo.

Rigore, impegno, cultura, straordinaria intelligenza erano i tratti salienti della sua personalità. È doveroso ricordare la sua capacità di essere sempre “avanti”, con intuizioni straordinarie e straordinariamente moderne che, pur avendo come punto di riferimento iniziale la pediatria, si allargavano alla filosofia, all'etica, alla scienza della comunicazione.

Conosceva a fondo Dante e si compiaceva di recitarne alcuni passi.

“*Ad impossibilia nemo tenetur*” era solito dire di fronte all'impossibilità di realizzare un obiettivo, un proposito. “*Habeant sua fata*” proferiva (con malcelato senso di disistima) nei confronti delle persone che lo avevano deluso; che riteneva meritassero (come soleva commentare) un “abbandono al loro destino”, un allontanamento dalla sua frequentazione... dallo scenario del quotidiano; intollerante – per come era – ad ogni falsità o ipocrisia.

Anche tutto questo amo ricordare – del suo modo di vivere, di sentire e di giudicare i valori della vita – insieme con gli insegnamenti del suo Magistero che hanno formato generazioni di Pediatri.

Alberto Chiara



# Clenil 100 mcg

Tecnologia modulite®<sup>1</sup>

Indicato in tutte  
le fasce di età<sup>2</sup>



Con i farmaci in sospensione la quantità di farmaco erogata varia notevolmente in funzione del ritardo tra il momento in cui si agita la bomboletta e quello in cui si eroga il farmaco, a differenza di quel che accade con **Clenil 100**, che **essendo una soluzione eroga sempre la stessa quantità di principio attivo.**<sup>3</sup>

Classe A - Prezzo € 17,50

Prezzo comprensivo delle riduzioni di legge. Specialità medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

1. Capristo C, Rossi GA. Rec Progr Med 2017 (Suppl); 108: 1-11.

2. Clenil soluzione pressurizzata per inalazione. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

3. Ghezzi M. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2017; 2: 38-44.

\* La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della risposta. Dose massima giornaliera 400 microgrammi. Per i dettagli posologici e per qualsiasi ulteriore informazione d'uso, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Depositato presso AIFA in data 07/05/2019 - COD. 0500005491

 **Chiesi**  
People and ideas for innovation in healthcare

# Clenil 100 mcg

## soluzione pressurizzata per inalazione

### beclometasone dipropionato

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLENIL 50 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.  
CLENIL 100 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.  
CLENIL 250 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**CLENIL 50 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 10 mg (ogni erogazione contiene 50 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

**CLENIL 100 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 24 mg (ogni erogazione contiene 100 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

**CLENIL 250 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 50 mg (ogni erogazione contiene 250 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione (contiene come propellente HFA 134a – norflurano). Non contiene sostanze dannose per l'ozono stratosferico.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi. **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Posologia** La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È necessaria una attenta e regolare valutazione medica del quadro clinico, in modo che le dosi di CLENIL somministrate siano sempre ottimali. La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della difficoltà di controllare il quadro clinico. **Adulti e adolescenti (12-18 anni):** 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 4 volte al giorno, oppure 200 microgrammi (4 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 2 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno. Nei casi più gravi è possibile iniziare con: • 150 microgrammi (3 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi) per 4 volte al giorno; • 200 microgrammi (4 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 2 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 3 volte al giorno; • 300 microgrammi (6 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 3 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno; e aggiustare successivamente il dosaggio a seconda della risposta. Nei pazienti che non ottengono un soddisfacente controllo dei sintomi con le dosi di cui sopra è possibile somministrare 500 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 250 microgrammi) per 2 volte al giorno. Se ritenuto più opportuno, è possibile somministrare 250 microgrammi (1 inalazione di CLENIL 250 microgrammi) per 4 volte al giorno. In caso di necessità si può aumentare la dose fino a 500 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 250 microgrammi) per 3-4 volte al giorno. La dose massima giornaliera non deve superare 2 mg di beclometasone. **Popolazione pediatrica Bambini (6-11 anni)** 50 (1 inalazione di CLENIL 50 microgrammi) 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 2-4 volte al giorno, a seconda dell'età e della risposta. La dose massima giornaliera può superare 400 microgrammi di beclometasone solo dopo una attenta valutazione specialistica.

**Bambini di età inferiore a 5 anni** La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della risposta. 50 (1 inalazione di CLENIL 50 microgrammi) 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno. Per un miglior controllo della patologia è possibile somministrare dosi superiori a quelle sopra indicate, senza superare la dose massima giornaliera di 400 microgrammi. **Popolazioni speciali** Non sono richiesti aggiustamenti posologici nei pazienti anziani o con insufficienza epatica o renale.

**Modo di somministrazione** Uso inalatorio. Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore. Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore. Al fine di ottenere un completo successo terapeutico, è indispensabile che il paziente segua attentamente le istruzioni d'uso relative alla corretta modalità di inalazione del medicamento. Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione. **Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale.** Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare un'erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento. Nell'uso seguire attentamente le seguenti

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

istruzioni: 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice con il boccaglio dalla parte inferiore; 2) togliere la chiusura di protezione; 3) collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse ed effettuare una espirazione completa; 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta. Terminata l'inspirazione, trattenere il respiro il più a lungo possibile. Terminate le inalazioni richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al beclometasone dipropionato, ai cortisonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti di CLENIL elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** È importante che il paziente comprenda che CLENIL non è un aerosol broncodilatatore: esso deve essere usato regolarmente e non per ottenere una risoluzione rapida del broncospasmo. CLENIL non è efficace nelle crisi d'asma in atto; costituisce invece un trattamento di fondo della malattia asmatica per cui deve essere assunto regolarmente alle dosi prescritte e finché il medico lo ritenga opportuno, anche durante le fasi asintomatiche. Nelle crisi d'asma in atto è necessario utilizzare un broncodilatatore (somministrato per via inalatoria) ad azione rapida. I pazienti devono essere avvertiti di tenere a disposizione questo tipo di medicinale. Il trattamento dell'asma deve normalmente essere gestito con un approccio per gradi e la risposta del paziente deve essere monitorata clinicamente e tramite test di funzionalità polmonare. L'asma grave richiede regolari controlli medici, che includano tests di funzionalità polmonare, essendoci il rischio di attacchi gravi o anche mortali. Occorre istruire il paziente affinché si rivolga a un medico qualora il trattamento broncodilatatore ad azione rapida diventasse meno efficace (o se avesse bisogno di più inalazioni del solito), perché questo potrebbe essere indice di un peggioramento del controllo della malattia asmatica. In questa situazione, i pazienti devono essere rivalutati e occorre considerare la possibilità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (ad esempio aumentare la dose dei corticosteroidi inalatori o inserire un ciclo con corticosteroidi orali). Le gravi esacerbazioni dell'asma devono essere trattate in modo convenzionale, ad esempio aumentando la dose di beclometasone dipropionato inalato, somministrando uno steroide sistemico (se necessario) e/o un antibiotico appropriato in caso di infezione, in associazione a una terapia a base di  $\beta$ -agonisti. Non si deve interrompere bruscamente il trattamento con beclometasone dipropionato. Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). Una significativa soppressione della funzionalità surrenalica si verifica raramente fino a dosaggi di 1500 mcg/die di beclometasone dipropionato per via inalatoria. Alcuni pazienti trattati con 2000 mcg/die hanno presentato riduzioni dei livelli plasmatici di cortisolo. In tali pazienti, occorre valutare il rischio di sviluppare soppressione surrenale rispetto ai vantaggi terapeutici, e precauzioni dovrebbero essere adottate per fornire una copertura sistemica di steroidi in situazioni di stress prolungato (es. chirurgia elettiva). La soppressione prolungata dell'asse ipotalamico – pituitario – surrenale, può presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. I pazienti che ricevono dosi elevate devono essere strettamente valutati e la dose gradualmente ridotta. Il monitoraggio della riserva surrenalica può anche essere necessario. La condotta del trattamento nei pazienti già sotto corticoterapia sistemica necessita di precauzioni particolari e di una stretta sorveglianza medica, dato che la riattivazione della funzionalità surrenalica, soppressa dalla prolungata terapia corticosteroidica sistemica, è lenta. È in ogni caso necessario che la malattia sia relativamente "stabilizzata" con il trattamento sistemico. Inizialmente CLENIL va somministrato continuando il trattamento sistemico; approssimativamente dopo una settimana, questo va progressivamente ridotto controllando il paziente ad intervalli regolari (in particolare vanno effettuati periodici esami della funzionalità cortico-surrenalica) e modificando la posologia di CLENIL a seconda dei risultati ottenuti. Durante i periodi di stress o di grave attacco asmatico i pazienti, sottoposti a tale passaggio, dovranno avere un trattamento supplementare di steroidi sistemici. L'entità della riduzione deve corrispondere alla dose di mantenimento dello steroide sistemico. La riduzione della dose non deve essere superiore a 1 mg di



prednisolone (o equivalente) nei pazienti in trattamento con una dose di mantenimento di 10 mg al giorno, o meno. Riduzioni più consistenti possono essere appropriate con dosi di mantenimento più alte. Le riduzioni del dosaggio orale devono essere implementate a intervalli non inferiori a una settimana. Alcuni pazienti manifestano malessere durante la sospensione del trattamento con corticosteroidi sistemici, anche se la loro funzionalità respiratoria rimane immutata o addirittura migliora. Occorre incoraggiare questi pazienti a proseguire il trattamento con beclometasone dipropionato per via inalatoria e continuare la sospensione dello steroide sistemico, a meno che non sussistano segni clinici oggettivi di insufficienza surrenale. Queste precauzioni non vanno applicate a pazienti in terapia steroidea orale da meno di 2 settimane. In un paziente che presenti sintomi asmatici può rendersi necessario iniziare simultaneamente l'assunzione di uno steroide orale e CLENIL per inalazione. Una volta raggiunto un buon controllo dell'asma (mediante monitoraggio del flusso di picco espiratorio), lo steroide orale può essere sospeso bruscamente, sempre nel caso sia stato somministrato da meno di 2 settimane. Il trattamento con CLENIL per inalazione dovrebbe essere proseguito per mantenere il controllo della malattia asmatica. I pazienti che hanno smesso il trattamento con corticosteroidi orali e che presentano una disfunzione surrenalica possono avere necessità di un trattamento supplementare con steroidi sistemici in situazioni di crisi (ad esempio nel caso di un peggioramento dell'attacco d'asma, nel caso di infezioni del torace, patologie maggiori concomitanti, interventi chirurgici, traumi, ecc.). La sostituzione del trattamento a base di steroidi sistemici con la terapia inalatoria può talvolta rendere manifeste allergie quali rinite allergica o eczema, controllati in precedenza con la terapia sistemica. Queste allergie devono essere trattate con antistaminici e/o preparazioni locali, inclusi gli steroidi per uso locale. La riduzione o sospensione della terapia con corticosteroidi orali può, inoltre, rendere manifesti aspetti clinici della sindrome di Churg-Strauss e una condizione di ipereosinofilia. In tali casi è necessario un approfondimento diagnostico per valutare la presenza o meno di tali patologie così da poter attuare il corretto approccio terapeutico. Una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici va presa in considerazione se il paziente sta attraversando periodi di stress e in caso di chirurgia elettiva. Il trattamento con corticosteroidi può mascherare alcuni sintomi di tubercolosi polmonare e altre condizioni delle vie respiratorie di origine batteriche, così come infezioni delle vie respiratorie fungine e virali. La tubercolosi polmonare può anche essere riattivata a seguito della (re)introduzione dei corticosteroidi per via inalatoria. Occorre considerare questo rischio quando la malattia asmatica viene trattata in pazienti affetti da infezioni delle vie respiratorie, nei quali sia l'asma che l'infezione devono essere trattate in modo appropriato. Prestare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da anomalie polmonari quali bronchiectasie e pneumoconiosi, a causa della possibilità di infezioni micotiche. Si deve raccomandare ai pazienti di risciacquare accuratamente la bocca con acqua dopo l'uso in modo da ridurre la frequenza di infezioni da candida. Come per tutti i corticosteroidi inalatori, è necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni virali, batteriche e fungine della bocca e del tratto respiratorio. Come con altre terapie inalatorie, dopo somministrazione della dose si può verificare broncospasmo paradossale con aumento immediato del respiro ansimante. In questo caso, occorre somministrare immediatamente un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida, sospendere immediatamente il trattamento con beclometasone dipropionato, valutare il paziente e, se necessario, istituire una terapia alternativa. Vi sono state segnalazioni molto rare di incrementi dei livelli della glicemia con corticosteroidi inalanti. **Disturbi visivi** Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi siste-

mici e topici. **Popolazione pediatrica** Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza dei bambini trattati con corticosteroidi per via inalatoria. Nel caso di crescita rallentata, occorre rivedere la terapia al fine di ridurre, se possibile, la dose del corticosteroide inalatorio fino a raggiungere la minima dose efficace per mantenere il controllo dell'asma. Inoltre, si raccomanda di valutare se indirizzare il paziente ad un pediatra specialista in malattie respiratorie. Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (circa 1000 mcg/die) per periodi prolungati (diversi mesi o anni). I sintomi di insufficienza surrenalica inizialmente sono aspecifici ed includono anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito; sintomi specifici in caso di trattamento con corticosteroidi inalatori comprendono ipoglicemia con riduzione dello stato di coscienza e/o convulsioni. Situazioni che potrebbero potenzialmente determinare una crisi surrenalica sono: traumi, interventi chirurgici, infezioni e rapida riduzione del dosaggio. **Informazioni importanti su alcuni eccipienti** I pazienti devono essere informati che il prodotto contiene piccole quantità di etanolo (approssimativamente 8 mg per inalazione). Tale quantità è trascurabile e non costituisce un rischio per i pazienti, alle dosi terapeutiche normalmente utilizzate. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi d'interazione. L'uso concomitante con steroidi sistemici o intranasali porta ad un effetto additivo della soppressione della funzionalità surrenalica. CLENIL contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci. Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Fertilità** Studi sugli effetti del propellente HFA 134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embrionico-fetale negli animali non hanno evidenziato eventi avversi clinicamente rilevanti. È pertanto improbabile che si verifichino eventi avversi nell'uomo. **Gravidanza** Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Non vi sono dati sufficienti in merito alla sicurezza di impiego del beclometasone dipropionato o del propellente HFA 134a in gravidanza nella specie umana. Studi tossicologici sulla riproduzione negli animali hanno rivelato un aumento dell'incidenza di danno fetale, l'importanza della quale è considerata incerta nell'uomo. Studi condotti nell'animale indicano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di ritardo nell'accrescimento intrauterino. Dal momento che esiste la possibilità di soppressione della funzionalità corticosurrenale nei neonati dopo trattamento prolungato, il beneficio sulla madre deve essere attentamente valutato nei confronti del rischio per il feto. **Allattamento** È ragionevole ritenere che il principio attivo sia escreto nel latte materno, ma alle dosi inalatorie impiegate, non vi sono rilevanti livelli di beclometasone nel latte materno. La somministrazione del prodotto durante la gravidanza e l'allattamento dovrebbe essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera i rischi potenziali per il feto o il bambino. I bambini nati da madri che abbiano ricevuto sostanziali dosi di corticosteroidi per via inalatoria durante la gravidanza devono essere attentamente osservati per svelare un'eventuale insufficienza surrenalica. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** CLENIL non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $\leq 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Reazione Avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Candidiasi orale (bocca e gola)	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità con i seguenti sintomi: eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema	Non comune
	Edema oculare, della faccia, delle labbra e della gola	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale*	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
Patologie dell'occhio	Cataratta*, glaucoma*	Molto raro
	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raucedine, irritazione della gola	Comune
	Broncospasmo paradossale, sibilo, dispnea, tosse	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Molto raro
	Nausea	Non nota
Esami diagnostici	Densità ossea ridotta*	Molto raro
Disturbi psichiatrici (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")	Iperattività psicomotoria*, disturbi del sonno*, ansietà*, depressione*, aggressività*, disturbi di comportamento* (prevalentemente nei bambini)	Non nota

## Popolazione pediatrica

Classificazione per organi e sistemi	Reazione Avversa	Frequenza
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita* (in bambini ed adolescenti)	Molto raro

\* Le reazioni sistemiche rappresentano una possibile risposta ai corticosteroidi inalatori, in particolare quando viene prescritta una dose elevata per un periodo di tempo prolungato (sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Come con altre terapie inalatorie, dopo somministrazione della dose si può verificare broncospasmo paradossale con aumento immediato del respiro ansimante e affannoso e tosse. In questo caso, occorre trattare immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione immediata e sospendere immediatamente il trattamento con beclometasone dipropionato. L'incidenza di candidiasi della bocca e della gola aumenta con dosi superiori a 400 microgrammi di beclometasone dipropionato al giorno. È più probabile che questa complicazione si sviluppi in pazienti con alti livelli di *Candida precipitans* nel sangue, indice di una precedente infezione. I pazienti possono trarre beneficio risciacquando accuratamente la bocca con acqua dopo l'inalazione. La candidosi sintomatica può essere trattata con terapia antimicotica locale durante il trattamento con beclometasone dipropionato. La raucedine è reversibile e scompare dopo l'interruzione del trattamento e/o riposo della voce. Altri effetti collaterali sistemici sono oltremodo improbabili alle dosi consigliate; i pazienti vanno comunque tenuti sotto stretto controllo nel corso di trattamenti prolungati, al fine di accertare tempestivamente l'eventuale comparsa di manifestazioni sistemiche (osteoporosi, ulcera peptica, segni di insufficienza corticosurrenale secondaria, quali ipotensione e perdita di peso), al fine di evitare in quest'ultima evenienza gravissimi incidenti da iposurrenalismo acuto. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>".

**4.9 Sovradosaggio Acuto** Dosi elevate per un periodo di tempo molto breve possono provocare la soppressione della funzionalità surrenalica. Non sono necessari interventi d'urgenza. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si ristabilizza in 1-2 giorni. **Cronico** L'utilizzo di dosi eccessive di beclometasone dipropionato può causare effetti sistemici (come ipercorticismo e soppressione surrenalica). In questo caso può essere necessario il monitoraggio della funzionalità surrenalica. I pazienti trattati con dosi superiori a quelle approvate devono essere tenuti sotto stretta osservazione e la dose deve essere ridotta con gradualità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, glucocorticoidi; codice ATC: R03BA01. Il beclometasone-17,21-dipropionato (BDP), cortisonico dotato di spiccata attività antiinfiammatoria ed antiallergica topica sulla mucosa delle vie respiratorie. In particolare il beclometasone dipropionato esplica una marcata azione antireattiva a livello bronchiale, riducendo l'edema, l'ipersecrezione e inibendo l'insorgenza del broncospasmo, senza dar luogo a inibizione della funzionalità surrenalica. Il beclometasone dipropionato è un corticosteroide di sintesi, di uso esclusivamente locale, con potente attività antiinfiammatoria, ridotta attività mineralcorticoide ed assenza di effetti sistemici. Somministrato per via inalatoria, il beclometasone dipropionato agisce esclusivamente sulle strutture dell'albero respiratorio ed è quindi privo, ai dosaggi consigliati, di effetti sistemici e di azione inibente sulla funzionalità cortico-surrenale. Nel test di vasocostrizione cutanea secondo Mc Kenzie il BDP è 5000 volte più attivo dell'idrocortisone, 625 volte più attivo del betametasona alcool, 5 volte più attivo del fluocinolone acetone e 1,39 volte più attivo del betametasona valerato. Possiede intensa e prolungata attività antiinfiammatoria nei confronti dell'edema da olio di croton, da carragenina, da formalina, da bianco d'uovo e da destrano e della reazione granulomatosa da corpo estraneo, con efficacia superiore a quella di altri corticosteroidi. È privo di

attività timolitica, splenolitica, mineralcorticoide e non inibisce, alle dosi terapeutiche, l'asse ipofisi-surrene anche dopo ripetute somministrazioni. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Studi di cinetica con beclometasone dipropionato marcato hanno dimostrato che dopo inalazione di una dose elevata solo il 20-25% viene assorbito. Una parte della dose somministrata viene deglutita ed eliminata nelle feci. La frazione assorbita in circolo viene metabolizzata per via epatica a monopropionato e a beclometasone alcool e successivamente escreta in forma di metaboliti inattivi nella bile e nelle urine. **5.3 Dati preclinici di sicurezza Tossicità acuta** Per via orale, nel ratto e nel topo, i valori di DL<sub>50</sub> sono superiori a 3000 mg/Kg. Per nebulizzazione, nel ratto e nel topo, sono ben tollerate esposizioni a concentrazioni di 100 mcg/l per 30 minuti. **Tossicità cronica** La somministrazione per via inalatoria al cane, per 27 settimane, non provoca alterazioni, a dosaggi largamente superiori a quelli previsti in terapia. **Tossicità fetale** Da studi eseguiti nel ratto e nel coniglio non risultano effetti negativi sulla sfera riproduttiva. Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente per un periodo di due anni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** HFA 134a (norflurano), etanolo, glicerolo. **6.2 Incompatibilità** Non note. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare a temperatura non superiore a 30° C. Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta. **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per la somministrazione** Contenitore da 200 inalazioni sotto pressione in alluminio, valvola dosatrice, tasto erogatore e chiusura di protezione. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A - Parma

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLENIL 50 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103017  
CLENIL 100 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103171  
CLENIL 250 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103068

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

CLENIL 50 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data rinnovo: 16.04.2014  
CLENIL 100 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data della prima autorizzazione: 15.09.2015  
CLENIL 250 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data rinnovo: 16.04.2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2018

## REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Specialità medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

SSN: classe A; Prezzo al pubblico: € 17,50.  
Prezzo comprensivo delle riduzioni di legge

# Nutrizione del neonato pretermine: dalla dimissione al compimento del primo anno di vita

## Nutrition in preterm infant during the first year of life

Raffaele Domenici, Angelina Vaccaro, Francesco Vierucci

S.C. Pediatria, Ospedale San Luca di Lucca, Area Vasta Toscana Nord Ovest

Parole chiave: divezzamento, pretermine, piccolo per l'età gestazionale, restrizione di crescita, nutrizione

Key words: weaning, preterm, small for gestational age, growth restriction, nutrition

### Riassunto

La nutrizione di un nato pretermine dopo la dimissione dall'ospedale (in particolare se dopo un lungo periodo di degenza in terapia intensiva neonatale) rappresenta un argomento ancora dibattuto e poco standardizzato. Le principali fasi critiche che un nato pretermine deve affrontare durante il primo anno di vita riguardano l'allattamento e il divezzamento. Il follow-up della crescita post-natale di un nato pretermine è fondamentale per poter individualizzare o ottimizzare la nutrizione dopo la dimissione. Per quanto riguarda l'allattamento, in caso di disponibilità di latte materno e di normale accrescimento ponderale l'allattamento al seno dovrebbe rappresentare la prima scelta per i nati pretermine. In presenza di restrizione di crescita extrauterina, si dovrebbe valutare la fortificazione del latte materno o la somministrazione di formule arricchite *post-discharge*. Il passaggio da una formula arricchita a una formula standard dovrebbe essere proposto appena completato il *catch-up*, poiché non vi è evidenza di benefici nel proseguire con una formula arricchita dopo questo recupero. Allo stesso modo, anche l'inizio del divezzamento deve essere individualizzato e deciso dopo una valutazione congiunta dell'età del bambino (non divezzare prima dei 4 mesi di età corretta), del peso corporeo (attendere il raggiungimento di un peso di almeno 5 Kg) e dello sviluppo neuro comportamentale.

Poiché a oggi non sono disponibili linee guida e raccomandazioni univoche per la gestione della nutrizione del nato pretermine durante il primo anno di vita, sarebbe opportuno al momento della dimissione dall'ospedale condividere con la famiglia e con il pediatra di libera scelta un programma di nutrizione individualizzato.

### Abstract

The optimal nutrition of a preterm infant discharged from hospital (especially after a long period of hospitalization in neonatal intensive care unit) is still debated and not standardized. Breastfeeding and weaning represent the main critical steps that a preterm infant must face during the first year of life. The follow-up of post-natal growth of a preterm infant is essential to individualize and optimize nutrition after discharge. Breastfeeding should be the first choice for preterm infants in the case of available breast milk and normal weight gain. In presence of extrauterine growth restriction, the administration of fortified breast milk or post-discharge formulas should be evaluated. The transition from an enriched formula to a standard formula should be proposed as soon as the catch-up is completed, as there is no evidence of benefits in continuing with an enriched formula after this recovery. Likewise, the timing of weaning should be also individualized and decided after a global evaluation of the infant age (do not wean before 4 months of correct age), weight (wait for a weight of at least 5 kg), and neuro-behavioral development. At present, universal guidelines for the management of preterm nutrition during the first year of life are not available. Thus, it would be advisable, at the time of discharge from the hospital, to establish an individualized nutrition program with the family and the family pediatrician.

Autore corrispondente:

Raffaele Domenici

S.C. Pediatria, Ospedale San Luca di Lucca,

Area Vasta Toscana Nord Ovest

Via Guglielmo Lippi Francesconi 1, Lucca, 55100

Email: raf.domenici@gmail.com

### Introduzione

La nutrizione del nato pretermine, soprattutto se di alto grado, rappresenta un argomento di grande interesse ed estremamente attuale. Infatti, mentre negli ultimi anni significativi passi avanti sono stati fatti riguardo alla gestione della nutrizione dei prematuri durante la degenza ospedaliera (soprattutto in terapia intensiva neonatale, TIN), la gestione dell'alimentazione del pretermine dopo la dimissione rappresenta ancora un argomento dibattuto, con molte domande prive di una risposta chiara e univoca. Infatti, è estremamente difficile definire delle linee guida universali sull'alimentazione post-dimissione del nato pretermine proprio perché la crescita e lo stato nutrizionale dei prematuri sono variabili e dipendono da numerosi fattori (età gestazionale, peso alla nascita, decorso ospedaliero con eventuali complicanze, peso alla dimissione, sviluppo neurologico, etc.) [1].

### Quale pretermine viene dimesso?

Come accennato, quando un nato pretermine viene dimesso possiamo trovarci di fronte a un quadro clinico variabile, riassumibile come segue:

1. nato pretermine con peso alla nascita adeguato all'età gestazionale (*adequate for gestational age*, AGA) - dimesso con restrizione dell'accrescimento extrauterino (*extrauterine growth restriction*, EUGR);
2. nato pretermine con restrizione dell'accrescimento intrauterino (*intrauterine growth restriction*, IUGR) - dimesso con EUGR;
3. nato pretermine AGA - Dimesso AGA (crescita appropriata):



4. nato pretermine con IUGR - Dimesso AGA (recupero post-natale precoce). Appare evidente che nei primi due casi l'alimentazione a domicilio necessita di maggiore attenzione, sia per quanto riguarda l'allattamento che il divezzamento. Purtroppo, l'incidenza di IUGR risulta ancora significativamente elevata (10-30%) nei neonati di peso alla nascita inferiore a 1.500 g. Allo stesso modo, la EUGR interessa una quota considerevole di neonati, in particolare se degenti in TIN. Questi neonati, al momento del rientro a casa, presentano spesso diverse problematiche inclusi un deficit energetico importante, scarse riserve di nutrienti e una ridotta mineralizzazione ossea [2]. In questo contesto, la nutrizione durante il primo anno di vita si pone una serie di obiettivi importanti sia a breve che a lungo termine, come ad esempio recuperare la restrizione di crescita, garantire il migliore sviluppo somatico e cognitivo possibile, ridurre il rischio di sviluppare complicanze metaboliche e cardiovascolari in età adulta (ipercolesterolemia, obesità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete).

### L'allattamento dopo la dimissione

Durante il primo anno di vita il nato pretermine deve affrontare alcuni cambiamenti importanti, ancora poco standardizzati sia per timing che per modalità. Rientrano tra queste cosiddette fasi critiche la sospensione della fortificazione del latte materno (in caso di pretermine dimessi con latte materno fortificato), il cambio del tipo di latte (in caso di pretermine dimesso con formula) da latte per pretermine a formula di tipo 1 e poi di tipo 2, e infine il divezzamento.

Per quanto riguarda l'allattamento dopo la dimissione, un nato pretermine può essere alimentato con quattro possibilità:

1. latte materno/umano (67 Kcal e 1,0 g di proteine per 100 ml);
2. latte materno/umano fortificato;
3. formula per pretermine (81 Kcal e 2,0 g di proteine per 100 ml);
4. formula *post-discharge* (73 Kcal e 2,3 g di proteine per 100 ml).

In generale, non è consigliabile l'utilizzo di formula per neonati a termine in quanto non propriamente rispondente alle necessità e ai fabbisogni nutrizionali del prematuro. Ovviamente, la scelta del tipo di latte per un pretermine dipende sia dall'eventuale disponibilità di latte materno che dalle necessità e dal quadro clinico di ogni singolo neonato. Infatti, studi recenti hanno dimostrato che il latte materno può rappresentare l'alimentazione migliore anche per il nato pretermine (perché il latte della donna che partorisce precocemente si adatta naturalmente per fornire i nutrienti necessari al figlio nato prematuro). In caso di mancanza di latte materno, diversi autori consigliano che i pretermine dimessi con EUGR vengano alimentati con una formula *post-discharge*, ossia arricchita nel contenuto di proteine, vitamine e minerali rispetto alle formule di partenza tipo 1 [2-4].

Nel 2006, la commissione sulla nutrizione dell'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), per guidare l'allattamento del pretermine dopo la dimissione, ha identificato quattro scenari possibili, fornendo le seguenti indicazioni [5]:

1. nato AGA - dimesso AGA: latte materno;
2. nato piccolo per l'età gestazionale (*small for gestational age*, SGA) - dimesso AGA: formula per nati a termine arricchita con LC-PUFA;
3. nato AGA - dimesso SGA: latte materno fortificato;
4. nato SGA - dimesso SGA: formula arricchita *post-discharge*.

Queste modalità di alimentazione dovrebbero essere proseguite almeno fino alla 40° settimana di età corretta, e possibilmente mantenute fino alla 52° settimana. Le raccomandazioni dell'ESPGHAN possono apparire eccessivamente rigide e categoriche, in quanto l'individualizzazione dell'alimentazione a domicilio rappresenta un criterio fondamentale. In ogni modo, queste raccomandazioni sono interessanti perché pongono l'attenzione sia sull'età corretta del bambino che sull'adeguatezza (o meno) del peso alla dimissione. Per valutare la reale necessità di fortificare il latte materno nei nati pretermine, negli ultimi anni la *Cochrane* ha pubblicato tre revisioni sistematiche (2010, 2013 e 2016) includenti un crescente numero di studi. In particolare, la revisione del 2016 ha identificato 14 studi (per un totale di 1.071 bambini), sottolineando che la fortificazione del latte materno si associava esclusivamente a un maggior accrescimento durante la degenza ospedaliera, ma non offriva ulteriori vantaggi dopo la dimissione, né a breve né a lungo termine [6]. Secondo una recente revisione sull'alimentazione post-dimissione dei nati pretermine, il latte materno può essere considerato la prima scelta, purché ci si assicuri di soddisfare le necessità nutrizionali del prematuro ricorrendo, se necessario, alla fortificazione o all'integrazione con latte formulato [7]. A tale proposito, uno studio recente sottolinea come, nei nati pretermine dimessi con peso adeguato all'età gestazionale, non sia necessaria né la fortificazione del latte materno né la somministrazione di una formula arricchita. Al contrario, le madri di questi neonati dovrebbero essere incoraggiate a proseguire l'allattamento al seno il più a lungo possibile [8]. D'altra parte, considerando che la maggior parte dei fortificanti per il latte materno sono disponibili per uso intraospedaliero (quindi difficilmente reperibili sul territorio) e hanno un costo elevato, è possibile, in casi selezionati (ad esempio in caso di EUGR), proporre una combinazione tra latte materno e formula *post-discharge*. In tabella 1 sono riassunte le raccomandazioni dei presenti autori sull'allattamento dei nati pretermine dopo la dimissione dall'ospedale.

Nascita	Dimissione	Allattamento
AGA <sup>^</sup>	EUGR <sup>^^</sup>	Latte materno fortificato o Formula post-discharge <sup>*</sup>
IUGR/SGA <sup>^</sup>	EUGR <sup>^^</sup>	Latte materno fortificato o Formula post-discharge <sup>§</sup>
AGA <sup>^</sup>	AGA	Latte materno o Formula post-discharge <sup>°</sup>
IUGR/SGA <sup>^</sup>	AGA	Latte materno o Formula post-discharge

Tabella 1. Raccomandazioni dei presenti autori sull'allattamento dei nati pretermine dopo la dimissione dall'ospedale.

<sup>^</sup> Per la valutazione dell'adeguatezza del peso alla nascita (AGA/SGA) si consiglia di utilizzare le INES Charts (<http://www.inescharts.com>).

<sup>^^</sup> Per la definizione di EUGR si consiglia di utilizzare le curve del progetto INTERGROWTH-21<sup>st</sup> dedicate al monitoraggio della crescita post natale dei nati pretermine (<https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants>).

<sup>\*</sup> Proseguire la fortificazione o la formula post-discharge fino al completamento della crescita di recupero (stesso percentile del peso alla nascita).

<sup>§</sup> Proseguire la fortificazione o la formula post-discharge fino al completamento della crescita di recupero (peso > 10° percentile).

<sup>°</sup> In assenza di latte materno proseguire la formula *post-discharge* fino a un'età post-mestruale di almeno 40 settimane.

## Il monitoraggio dopo la dimissione

Durante le prime settimane dalla dimissione, il monitoraggio di alcuni parametri auxologici e biochimici è importante per valutare lo stato nutrizionale

di un nato pretermine (Tabella 2). Inoltre, dal 3° al 12° mese dalla dimissione, la crescita attesa dovrebbe essere di circa 10-15 g/die in peso e di 0,4-0,6 cm/settimana in lunghezza [9].

Tabella 2. Indicatori di crescita e dello stato nutrizionale del nato pretermine durante le prime 6 settimane dopo la dimissione (modificato da [9]).

Crescita	Segnali di maggior attenzione
Peso	< 25 g/die
Lunghezza	< 0,7-1 cm/settimana
Circonferenza cranica	< 0,5 cm/settimana
Indici biochimici	
Fosforemia	< 4,5 mg/dl
Fosfatasi alcalina	> 450 U/l
Urea	> 5 mg/dl

A tale proposito, una domanda fondamentale è “per quanto tempo è necessario somministrare a un nato pretermine una formula arricchita?”. Nel 2003, Fewtrell sottolineava che, non conoscendo il reale potenziale di crescita dei nati pretermine, potesse essere opportuno continuare con una formula *post-discharge* fino al recupero del deficit auxologico post-natale [3]. Più recentemente, è stato ribadito che il passaggio da una formula arricchita a una formula standard dovrebbe essere proposto non appena i nati pretermine hanno terminato il recupero auxologico (definito come il raggiungimento di un peso di percentile pari a quello del peso alla nascita) [10].

Il monitoraggio della crescita post natale di un nato pretermine rappresenta uno strumento importante per definire gli interventi nutrizionali più appropriati, pertanto è importante scegliere quali curve di crescita utilizzare. Anche questo argomento è piuttosto dibattuto (ed esula dall'obiettivo del presente articolo), ma l'approccio classicamente consigliato negli ultimi anni è stato quello di utilizzare:

- le curve di crescita di Fenton (pubblicate nel 2003 e revisionate nel 2013), fino a 50 settimane di età post-mestruale
- le curve di crescita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per il periodo dal termine di gestazione a 24 mesi di vita (secondo alcuni autori fino a 3 anni in caso di bambino con grave sottopeso)
- le curve di crescita di Tanner o di Cacciari, dai 24 mesi in poi.

È opportuno sottolineare però che nel 2015 sono state pubblicate delle curve di crescita internazionali (progetto INTERGROWTH-21<sup>st</sup>) dedicate al monitoraggio della crescita post natale dei nati pretermine. Tali curve sono applicabili ai nati di età gestazionale superiore alle 27 settimane e possono essere utilizzare fino a un'età post-mestruale di 64 settimane [11].

### La crescita di recupero: non troppo lenta né troppo veloce

Come abbiamo visto, frequentemente il nato pretermine presenta una restrizione di crescita intrauterina e/o extrauterina, che può determinare un basso peso e una vera e propria malnutrizione, non solo quantitativa ma anche qualitativa. In particolare, i nati pretermine possono presentare un'alterazione della composizione corporea, ossia un deficit sia di massa magra che di massa grassa rispetto ai nati a termine. Durante la degenza ospedaliera, questa alterazione della composizione corporea può ulteriormente peggiorare, esitando in un incremento percentuale e relativo dell'adiposità, che a sua volta può associarsi a elevata morbilità durante il primo anno di vita, riduzione delle dimensioni corporee, insulino-resistenza e sindrome metabo-

lica [12]. Nei neonati con EUGR, il recupero del peso (il cosiddetto *catch-up*) dopo la dimissione è un processo importante per la normalizzazione della composizione corporea. Pertanto, è fondamentale che tale recupero segua una tempistica adeguata così da non risultare troppo lento (con conseguente deficit di massa magra e malnutrizione) o troppo rapido (con aumento della massa grassa). Ovviamente i principali determinanti del *catch-up* sono lo stato nutrizionale del bambino e la presenza di eventuali patologie concomitanti [13]. A tale proposito, uno studio randomizzato controllato italiano ha dimostrato che il consumo di formula post-discharge dopo la dimissione dall'ospedale si associava a un miglior accrescimento sia della circonferenza cranica che della massa magra in nati pretermine AGA [14].

È opportuno ricordare che, oltre alla composizione corporea, anche lo sviluppo del sistema nervoso del nato pretermine è particolarmente sensibile agli insulti nutrizionali. Il periodo neonatale è, infatti, caratterizzato da rapide trasformazioni di processi neurologici (tra cui la formazione di sinapsi e la mielinizzazione a carico di regioni quali l'ippocampo, la corteccia visiva e uditiva) e da un rapido aumento delle cellule gliali. Studi su modelli animali hanno dimostrato che deficit proteico-energetici che si instaurano in questo periodo possono ridurre il contenuto neuronale di DNA e RNA. Pertanto, la malnutrizione in un pretermine può determinare la riduzione del numero delle cellule neuronali, una ridotta sintesi proteica, ipomielinizzazione e riduzione delle dimensioni cerebrali con conseguenti anomalie di sviluppo cognitivo/motorie (le attività verbali e visive appaiono essere a particolare rischio) [15].

Pertanto, è importante identificare precocemente i neonati con fattori di rischio per una crescita di recupero insufficiente, come ad esempio sesso maschile, presenza di complicanze mediche (malattia polmonare cronica, esiti di asfissia o di altre complicanze neurologiche), prematurità di alto grado, peso alla nascita molto basso, nascita SGA, etc. In presenza di scarso accrescimento, alcuni autori suggeriscono di [9]:

- in caso di allattamento materno, sostenere l'allattamento materno esclusivo durante il giorno e allattare con formula arricchita durante la notte;
- proseguire con tale regime fino alla normalizzazione degli indicatori alterati (la sostituzione di circa il 30% di latte materno con formula arricchita per circa 6 mesi dopo la dimissione dovrebbe essere sufficiente a colmare il gap nutrizionale);
- non utilizzare formule per neonati a termine perché non propriamente rispondenti ai fabbisogni nutrizionali del pretermine;
- valutare se anticipare il divezzamento.

Al contrario, in caso di velocità di accrescimento ponderale eccessiva, è opportuno valutare se il bambino riceve una fortificazione del latte materno e una supplementazione con formula arricchita non necessarie, se consuma quantità eccessive di latte o se assume altri alimenti oltre al latte (es. cereali, biscotti, bevande zuccherate tipo camomilla).

### **Divezzamento del lattante ex-pretermine**

Se è vero che pretermine si può nascere, sicuramente un bambino non può essere considerato prematuro per tutto il resto dell'infanzia. Il divezzamento rappresenta una tappa fondamentale della nutrizione durante il primo anno di vita. Nel nato pretermine, questo passaggio, ossia l'introduzione di cibi solidi, manca completamente di linee guida, in particolare non viene

generalmente fatta alcuna distinzione fra nati a termine e nati prematuri. Di fatto, ancora oggi molti pediatri si avvicinano alla questione basandosi essenzialmente su indicazioni generiche ed esperienze personali.

A oggi, un pediatra che si prepara a divezzare un ex-pretermine deve porsi due domande fondamentali: quando divezzare? come divezzare? La risposta a queste apparentemente semplici domande è in realtà complessa e difficoltosa, anche considerando la scarsità di dati disponibili al riguardo. Mancano, infatti, evidenze capaci di chiarire proprio i tempi e le modalità del divezzamento di un ex-pretermine, così come poco è noto riguardo alle possibili richieste aggiuntive (di energia, proteine, LC-PUFA, zinco, ferro, calcio, selenio, etc.) di questi bambini. Secondo una revisione della letteratura recente, è possibile concludere che l'atteggiamento raccomandato è quello di attendere possibilmente il quinto mese di età corretta. In particolare, la finestra raccomandata per il divezzamento di un ex-pretermine è compresa fra il quarto e l'ottavo mese di età corretta, da individualizzare in base allo sviluppo auxologico e neurologico del bambino. Come raccomandazione generale, si consiglia di attendere il raggiungimento di un peso di almeno 5 Kg associato a uno sviluppo psicomotorio adeguato a consentire l'assunzione di alimenti solidi (il bambino mantiene la testa eretta, la gira quando chiamato, si allunga verso un gioco, spinge le braccia) e a un interesse evidente per il cibo. Ovviamente, il divezzamento rappresenta un momento critico nello sviluppo di un ex-pretermine perché, se la qualità (e la quantità) dei cibi solidi assunti è povera, è possibile assistere a una compromissione dei processi di accrescimento.

Nel 2007, è stato pubblicato uno studio osservazionale italiano che ha valutato le caratteristiche dell'alimentazione complementare in 156 nati pretermine (età gestazionale  $24^{+0}$ - $36^{+5}$  settimane; peso alla nascita 595-4.060 g) [16]. Secondo questo studio, l'età media di introduzione di cibi solidi era di 22,2 settimane di età cronologica (pari a 15,1 settimane di età corretta), e addirittura, nel 60,9% dei pretermine il divezzamento è stato iniziato prima del quarto mese di età corretta. L'età del divezzamento non differiva nei due sessi, ma le femmine presentavano un peso inferiore rispetto ai maschi. In particolare, i nati pretermine con età gestazionale < 33 settimane venivano divezzati a un peso inferiore (5.553 gr vs. 6.482 gr), significativamente più tardi considerando l'età cronologica (24,1 vs. 21,2 settimane) ma significativamente prima rispetto all'età corretta (13,5 vs. 15,9 settimane) rispetto ai nati con età gestazionale  $\geq$  33 settimane. Lo studio ha mostrato anche che i bambini alimentati con formula venivano divezzati più precocemente (considerando l'età corretta) e pesavano meno rispetto a quelli alimentati con allattamento al seno o misto. Addirittura il 18,1% dei bambini veniva divezzato con un peso inferiore ai 5 Kg; il peso al momento del divezzamento era inversamente correlato all'età gestazionale e al peso alla nascita. Il primo cibo solido più frequentemente introdotto era rappresentato dalla frutta schiacciata (46,8%), seguita da riso in zuppe vegetali (29,1%) e dalla carne (9,5% come parte del primo pasto), quest'ultima introdotta dopo circa 5 settimane. Il glutine è stato introdotto mediamente dopo 7-8 settimane. Da questi risultati emerge che il primo pasto solido offerto alla maggior parte dei bambini ha una bassa densità energetica e un contenuto trascurabile di proteine, ferro e zinco. Tale dato è preoccupante perché l'introduzione di cibi solidi al tempo giusto e nella giusta modalità dovrebbe rappresentare un evento fondamentale per ottimizzare la crescita e il neurosviluppo dei bambini nati pretermine, soprattutto quelli che hanno una crescita ridotta, che hanno ac-



cumulato deficit nutrizionali gravi e che hanno elevate necessità energetiche. Un altro studio italiano recente ha valutato, tramite la somministrazione di un questionario, l'attitudine dei pediatri di libera scelta riguardo l'introduzione dell'alimentazione complementare nei nati pretermine [17]. Dall'analisi dei 347 questionari compilati, è emerso che l'età di inizio del divezzamento dipendeva nella maggior parte dei casi dalla sola età cronologica del bambino (44%), seguita dal solo sviluppo neuro-comportamentale (18%) e dal solo peso corporeo (4%). Solo il 34% dei pediatri basava (più correttamente) tale decisione su due o più delle categorie precedenti. Nel 58% dei casi, il divezzamento veniva iniziato a 5,5 mesi di età corretta, mentre gli alimenti più frequentemente proposti sono risultati: un pasto completo con cereali, carne frullata, vegetali e frutta (37%), solo frutta frullata (36%), solo cereali con verdure frullate (27%). Il 27% dei pediatri ha riferito di posticipare l'introduzione di cibi allergizzanti come pesce e uova. In sintesi, da questo studio emerge che in Italia è presente ancora grande eterogeneità relativamente sia alla tempistica che alla modalità di divezzamento di un nato pretermine. Un altro dato significativo che emerge dalla revisione della letteratura è rappresentato dal fatto che nei nati pretermine l'introduzione di alimenti complementari tende ad avvenire più precocemente rispetto ai nati a termine, ma poche ricerche hanno identificato quali bambini siano a maggior rischio. A tale proposito uno studio americano (7.650 bambini di cui 1.850 nati pretermine; circa 50% non allattati al seno) ha evidenziato che il 64,5% dei nati prematuri veniva divezzato prima dei 4 mesi di età corretta, rispetto al 23,8% dei nati a termine (età media di introduzione di cibi solidi: 13 vs. 17 settimane). Gli unici fattori che si associavano a un divezzamento precoce erano l'età materna < 30 anni e l'abitudine al fumo da parte della madre [18]. In ogni modo, anche uno studio recente ha confermato che divezzare precocemente i prematuri (4 mesi vs. 6 mesi) non determinava un accrescimento migliore. Allo stesso modo, non vi erano differenze a 12 mesi in termini di sviluppo neurocomportamentale, composizione corporea, mineralizzazione ossea e markers precoci per sindrome metabolica (resistenza insulinica, profilo metabolico, pressione arteriosa). Al contrario, i bambini divezzati precocemente presentavano una maggior frequenza di riammissioni ospedaliere, in particolare per diarrea e infezioni delle vie respiratorie inferiori [19].

Da tutti questi dati, emerge chiaramente la necessità di stilare linee guida sia per uniformare le metodiche di divezzamento dei nati pretermine, sia per consigliare e educare i genitori che possono non avere piena comprensione delle conseguenze di un'introduzione eccessivamente precoce di cibi solidi. D'altra parte, alcuni fattori fisiologici e di sviluppo possono condizionare l'introduzione di cibi solidi in base all'età gestazionale: ad esempio i prematuri presentano più frequentemente reflusso gastroesofageo con conseguente irritabilità e pianto prolungato (trattato spesso ispessendo il latte con cereali); i genitori talvolta ritengono il bambino costantemente affamato e, per favorire il riposo notturno, tendono ad alimentarlo precocemente; i genitori dei nati pretermine temono frequentemente che il loro bambino possa sviluppare carenze nutrizionali.

Riassumendo, proprio come abbiamo già discusso per l'allattamento, anche il divezzamento di un nato pretermine deve essere individualizzato, valutando sia l'età gestazionale (meglio l'età corretta) che la presenza di segnali di disponibilità (il bambino mostra di essere pronto a ricevere alimenti solidi) [7]. Il divezzamento non dovrebbe essere proposto prima dei 4-5

mesi di età corretta [10], e può essere posticipato fino a 7-8 mesi in caso di ritardo evolutivo (importante valutare lo sviluppo dei muscoli del collo e del tronco e l'abilità motoria orale). Ad esempio, i bambini possono sputare i primi cibi solidi se non hanno sviluppato le capacità motorie richieste per far progredire il bolo alimentare dalla parte anteriore a quella posteriore della lingua. Probabilmente, il divezzamento di un prematuro deve essere proposto all'interno di una finestra temporale piuttosto stretta ma fondamentale da identificare. Come dimostrato da una recente revisione sistematica, infatti, un divezzamento ritardato può comportare insufficienti apporti nutrizionali, mentre un'introduzione eccessivamente precoce di cibi solidi può associarsi a un aumento del rischio di obesità già durante l'età pediatrica [20].

Anche la scelta del "miglior" primo pasto solido è tuttora dibattuta: l'Accademia Americana di Pediatria ha raccomandato cereali fortificati con ferro o carne perché contengono nutrienti che possono mancare nel latte materno (proteine, ferro e zinco). Ovviamente, anche nei nati pretermine i singoli cibi dovrebbero essere introdotti singolarmente, a distanza di alcuni giorni uno dall'altro, per poter cogliere eventuali sintomi di intolleranza o allergia. In particolare, i cibi che più probabilmente causano reazioni allergiche (es. latticini, uova, soia, arachidi, noci, semi, grano, pesce, molluschi) non sono suggeriti come primo alimento.

## Conclusioni

Per garantire l'approccio migliore alla nutrizione di un nato pretermine durante il primo anno di vita è importante valutare attentamente sia l'anamnesi prenatale (presenza di IUGR) che il decorso durante la degenza post natale (presenza di EUGR e/o di comorbidità).

Al momento della dimissione dall'ospedale, sarebbe opportuno condividere con la famiglia e con il pediatra di libera scelta un programma di nutrizione individualizzato.

Per quanto riguarda l'allattamento dopo la dimissione, in caso di disponibilità di latte materno e di normale accrescimento ponderale, l'allattamento al seno dovrebbe rappresentare la prima scelta per i nati pretermine. In presenza di EUGR, si dovrebbe valutare la fortificazione del latte materno o la somministrazione di formule arricchite *post-discharge*.

Il passaggio da una formula arricchita a una formula standard dovrebbe essere proposto appena completato il *catch-up* (definito, per gli AGA, come il raggiungimento dello stesso percentile del peso alla nascita e, per gli SGA, di un peso > 10° percentile), poiché non vi è evidenza di benefici nel proseguire con una formula arricchita dopo questo recupero.

Per quanto riguarda il timing dei controlli, si raccomanda una prima visita con presa in carico da parte del pediatra di libera scelta entro 7 giorni dalla dimissione, con controlli successivi ogni 2-4 settimane.

Il momento di inizio del divezzamento dovrebbe essere deciso valutando contemporaneamente l'età (corretta) del bambino, lo sviluppo neuro-comportamentale e il peso corporeo (> 5 Kg).

Il divezzamento non dovrebbe essere proposto prima dei 4-5 mesi di età corretta, e può essere posticipato fino a 7-8 mesi in caso di ritardo evolutivo. Un divezzamento ritardato può comportare insufficienti apporti nutrizionali, mentre un'introduzione eccessivamente precoce di cibi solidi può associarsi a un aumento del rischio di obesità, già durante l'età pediatrica.

## Bibliografia

- 1 Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S90-100.
- 2 Griffin IJ, Cooke RJ. Nutrition of preterm infants after hospital discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45 Suppl 3:S195-203.
- 3 Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol*. 2003;8(2):169-76.
- 4 Carver JD. Nutrition for preterm infants after hospital discharge. *Adv Pediatr*. 2005;52:23-47.
- 5 ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):596-603.
- 6 Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5): CD000343.
- 7 Peters T, Pompeii-Wolfe C. Nutrition considerations after NICU discharge. *Pediatr Ann*. 2018;47(4):e154-e158.
- 8 Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Catch-up growth, rapid weight growth, and continuous growth from birth to 6 years of age in very-preterm-born children. *Neonatology*. 2018;114(4):285-293.
- 9 Schanler RJ. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):68-73.
- 10 Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, et al. Optimizing nutrition in preterm low birth weight infants-consensus summary. *Front Nutr*. 2017;4:20.
- 11 Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the preterm postnatal follow-up study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91.
- 12 Cooke R. Nutrition of preterm infants after discharge. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 1:32-6.
- 13 Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(1):30-4.
- 14 Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Growth and fat-free mass gain in preterm infants after discharge: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1215-21.
- 15 Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):614S-620S.
- 16 Fanaro S, Borsari G, Vigi V. Complementary feeding practices in preterm infants: an observational study in a cohort of Italian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45 Suppl 3:S210-4.
- 17 Baldassarre ME, Di Mauro A, Pedico A, et al. Weaning time in preterm infants: an audit of Italian primary care paediatricians. *Nutrients*. 2018;10(5). pii: E616.
- 18 Braid S, Harvey EM, Bernstein J, Matoba N. Early introduction of complementary foods in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):811-8.
- 19 Gupta S, Agarwal R, Aggarwal KC, et al. Complementary feeding at 4 versus 6 months of age for preterm infants born at less than 34 weeks of gestation: a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(5):e501-e511.
- 20 Vissers KM, Feskens EJM, van Goudoever JB, Janse AJ. The timing of initiating complementary feeding in preterm infants and its effect on overweight: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):307-315.



## LO SVILUPPO DEL **SISTEMA IMMUNITARIO** PASSA DALL'**INTESTINO**<sup>1-3</sup>



**Aptamil** presenta un'innovazione unica:  
la sua linea completa di **latte formulati**,  
con **prebiotici** e **postbiotici**.

**AVVISO IMPORTANTE:** il latte materno è l'alimento ideale per il lattante. È raccomandato come alimento esclusivo fino al sesto mese e come componente latteo di una dieta equilibrata durante lo svezzamento e anche dopo l'anno di vita. Quando manca o non è sufficiente per coprire i fabbisogni del lattante, risulta necessaria, su indicazione del Pediatra, l'introduzione di latte formulati. Nel caso un bambino venga alimentato con latte per l'infanzia è importante dare consigli sul suo utilizzo e richiamare l'attenzione delle mamme sul fatto che l'acqua non bollita, i poppatoi non sterilizzati e una ricostituzione errata possono fare ammalare il bambino.



**BIBLIOGRAFIA:** **1.** Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Am J Physiol, 1999;277(5Pt 1):G922-8. **2.** Martin R et al. Beneficial Microbes, 2010; 1: 367-82. **3.** Wopereis H et al. Pediatr Allergy Immunol, 2014;25:428-438.



# Emangiomi infantili: progressi nella conoscenza e nella gestione clinica

## Infantile hemangiomas: advances in knowledge and clinical management

Stefania Mastromattei<sup>1</sup>, Maria Grazia Pattumelli<sup>1</sup>, Stefania Perla<sup>2</sup>, Federica Sucato<sup>2</sup>, Maria Antonia Montesu<sup>2</sup> e Roberto Antonucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari

<sup>2</sup>Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari

**Parole chiave:** emangiomi infantili, sindrome PHACE, complicanze, terapia, propranololo

**Key words:** infantile hemangiomas, PHACE syndrome, complications, therapy, propranolol

### Riassunto

Gli emangiomi infantili (EI) rappresentano i più comuni tumori vascolari benigni dell'età pediatrica, con un'incidenza di circa il 4-5% nel primo anno di vita. Tra i principali fattori di rischio vi sono il sesso femminile, l'etnia caucasica, il basso peso alla nascita e la prematurità. Gli EI compaiono entro le prime 4 settimane di vita, e mostrano una tipica evoluzione, con rapida crescita nel primo anno di vita (fase proliferativa) e successiva, lenta regressione spontanea (fase involutiva). Vengono classificati in superficiali, profondi e misti sulla base della loro profondità, e in focali, segmentali, indeterminati e multifocali in base alla localizzazione anatomica. La diagnosi di EI si basa essenzialmente sulla storia e sull'aspetto clinico della lesione. Le tecniche di imaging sono necessarie occasionalmente, quando occorre stabilire l'estensione dell'EI, in caso di diagnosi incerta, o quando è necessario monitorare la risposta alla terapia.

L'approccio al trattamento degli emangiomi deve essere individualizzato e prevede essenzialmente l'osservazione attenta. Il trattamento farmacologico è solitamente richiesto per gli emangiomi complicati che possono interferire con una struttura o funzione vitale, e per le lesioni ad elevato rischio di ulcerazioni o cicatrici, con esiti deturpanti. La terapia di prima scelta è rappresentata dal propranololo per os, mentre i corticosteroidi sistemici, la vincristina e l'interferone-alfa sono considerati farmaci di seconda linea.

### Abstract

Infantile hemangiomas (IHs) are the most common benign vascular tumors in childhood, with an incidence of 4-5% in the first year of life. The major risk factors include female sex, caucasian ethnicity, low birth weight and prematurity. IHs appear during the first 4 weeks of life, and typically show a rapid growth in the first year of life (proliferative phase) and then a slow spontaneous regression (involution phase).

IHs are classified in superficial, deep and combined on the basis of their depth, and in focal, segmental, indeterminate, or multifocal on the basis of their anatomic configuration. The diagnosis is usually based on history and clinical appearance of the lesion. Imaging of IH may be required occasionally, when the extent of lesion needs to be evaluated, in case of uncertain diagnosis, or when response to treatment needs to be monitored.

The approach to treatment of hemangiomas should be individualized and mainly based on active nonintervention. Pharmacologic treatment is generally needed for complicated hemangiomas potentially threatening vital organs or functions. Oral propranolol is the first-line therapy, with systemic glucocorticoids, vincristine, and interferon alpha being alternative agents.

### Autore corrispondente:

**Prof. Roberto Antonucci**

Professore Associato di Pediatria

Clinica Pediatrica

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali

Università di Sassari - Sassari, Italia

Tel. +39 079 228239

e-mail: rantonucci@uniss.it

### Introduzione

Gli emangiomi infantili (EI) rappresentano i più comuni tumori vascolari benigni dell'età pediatrica [1], e sono caratterizzati dalla proliferazione anomala di cellule endoteliali associata ad un'architettura aberrante dei vasi sanguigni. Essi mostrano una tipica evoluzione caratterizzata da una rapida crescita iniziale, nel primo anno di vita, a cui fa seguito un periodo di stabilizzazione e poi una lenta regressione spontanea.

La Società Internazionale per lo Studio delle Anomalie Vascolari classifica le lesioni vascolari infantili in due grandi categorie: le malformazioni vascolari e i tumori vascolari (tabella 1) [2].

Le malformazioni vascolari sono anomalie strutturali dei vasi che non presentano una fase proliferativa, aumentano di volume proporzionalmente all'accrescimento corporeo e non regrediscono nel tempo.

Nell'ambito dei tumori vascolari benigni, gli EI devono essere distinti dagli emangiomi congeniti. Questi ultimi sono presenti già alla nascita, non mostrano la tipica rapida fase proliferativa, e vengono a loro volta classificati in emangiomi congeniti a rapida involuzione ed emangiomi congeniti non involutivi, le cui dimensioni rimangono stabili nel tempo.

### Epidemiologia

L'incidenza nei bambini di età inferiore ad un anno è di circa il 4-5% [3,4].

Fattori associati ad un aumentato rischio di sviluppare EI includono: sesso femminile, etnia caucasica, basso peso alla nascita, prematurità, primogenitura, età materna avanzata, gravidanza



gemellare, patologie placentari (pre-eclampsia), fecondazione assistita, villocentesi, amniocentesi, assunzione di progesterone ed alte concentrazioni di estrogeni, uso di eritropoietina, sanguinamenti vaginali materni nel primo trimestre, presentazione di vertice [5,6].

Tabella 1. Classificazione delle anomalie vascolari cutanee in età infantile secondo la Società Internazionale per lo Studio delle Anomalie Vascolari [2].

Malformazioni vascolari	Tumori vascolari		
	Benigni	Aggressivi localizzati	Maligni
Malformazioni venose	Emangiomi infantili	Sarcoma di Kaposi	Angiosarcoma
Malformazioni linfatiche	Emangiomi congeniti (a rapida involuzione; non involutivi)	Emangio-endotelioma Kaposiforme	Altri
Malformazioni capillari	Granuloma piogenico	Altri	
Malformazioni artero-venose e fistole	Emangioma a ciuffi		
Malformazioni miste	Altri		

## Patogenesi

La patogenesi degli EI non è stata ancora ben definita, ma si ipotizza che essi possano originare dalle cellule progenitrici endoteliali (EPC) [7]. In base a questa teoria, gli EI deriverebbero dall'espansione clonale delle EPC in circolo, secondaria a segnali anomali da parte di fattori tissutali o a mutazioni somatiche, con conseguente vasculogenesi e formazione de novo di vasi. Secondo la "teoria placentare", invece, gli EI originerebbero dall'embolizzazione nel circolo fetale degli angioblasti di origine placentare [8], con successiva colonizzazione cutanea. Questa ipotesi è supportata dall'espressione di marcatori tissutali simili, ad esempio GLUT1 [9], da parte sia delle cellule della placenta che degli EI. A supporto di questa teoria, sta l'aumentata incidenza di emangiomi in caso di villocentesi, placenta previa o pre-eclampsia [10]. Una teoria unificante propone che le EPC migrino in siti cutanei dove vi sono condizioni favorevoli per la crescita delle cellule placentari [11]. Alcuni studi hanno inoltre individuato un legame tra gli EI e alcune condizioni associate ad ipossia placentare (basso peso alla nascita, retinopatia del pretermine, anomalie placentari, gravidanza gemellare), la quale costituirebbe un trigger per l'attivazione di alcuni geni (HIF1, VEGF etc ) responsabili della crescita del tumore [12].

## Presentazione clinica

Gli EI mostrano un caratteristico ciclo vitale: compaiono entro le prime 4 settimane di vita e completano la maggior parte della loro crescita entro i 6 mesi; questa fase può estendersi fino a 8 mesi per gli EI superficiali e fino ai 12 mesi per quelli profondi [13]. La graduale e spontanea involuzione inizia a partire dall'anno di età e, in genere, si completa a 4 anni [5]. Tuttavia, questa "timeline" è altamente variabile e dipende dalle dimensioni, dalla morfologia e dalla posizione dell'emangioma: è completa nel 50% dei casi a 5 anni di età, nel 70% a 7 anni e nel 90% ai 9 anni.

Nella fase di involuzione, la maggior parte delle lesioni si appiattisce e si restringe dal centro verso la periferia, ma ciò non implica necessariamente la loro risoluzione completa. Infatti, in più della metà dei bambini con emangiomi non trattati, residuano alterazioni cutanee come cicatrici, atrofia, pelle ridondante, scolorimento e teleangectasie [14].

Gli EI vengono classificati in base alle caratteristiche cliniche [15] in:

- emangiomi superficiali (detti in precedenza “a fragola”), con superficie rossastra e minima componente sottocutanea;
- emangiomi profondi (detti in precedenza “cavernosi”) che appaiono bluastri e sono localizzati a livello sottocutaneo;
- emangiomi misti con una componente superficiale e una profonda.

Gli emangiomi superficiali si sviluppano e vanno incontro a una involuzione più rapida rispetto a quelli profondi, i quali richiedono quindi un periodo più lungo di follow-up [13].

In base alla localizzazione anatomica, gli EI vengono classificati in:

- focali (67.5%): derivano da un singolo punto focale;
- segmentali (13%): coinvolgono un’ampia regione anatomica con aspetto “a carta geografica”;
- indeterminati (16.5%) o multifocali (3.6%): localizzati in più di un sito anatomico.

Gli emangiomi infantili multifocali possono essere la spia di un coinvolgimento epatico [16], che può essere suggerito anche dalla presenza di epatomegalia ed insufficienza cardiaca.

## Complicanze

Nonostante la loro natura benigna e autolimitante, alcuni emangiomi possono causare complicanze che compromettono la funzionalità di organi vitali e mettono a rischio la vita del paziente, con necessità di un trattamento urgente. L’ulcerazione è la complicanza più frequente, soprattutto nei lattanti di età < 4 mesi, durante la fase proliferativa. Può determinare dolore, sanguinamento e infezione ed esitare in cicatrice, per cui si impone un trattamento tempestivo. Gli EI a maggior rischio sono quelli superficiali e segmentali, in particolare quelli localizzati a livello della testa, del collo, in regione periorale, perianale e perineale [17-19].

Il sanguinamento è raro e quasi esclusivamente associato ad ulcerazione; è spesso lieve e controllabile con una minima pressione [17,19].

Gli EI nasali, della columella, della punta del naso (“naso di Cyrano”) e del padiglione auricolare sono spesso associati ad erosioni permanenti delle strutture cartilaginee, con esiti deturpanti.

La localizzazione degli EI a livello periorale può associarsi a difficoltà nell’alimentazione, ulcerazione, sanguinamento, dolore, esiti cicatriziali e sovrainfezioni.

Gli EI localizzati a livello delle vie aeree possono non accompagnarsi a lesioni cutanee; se ostruttivi, sia sopra- che sotto-glottidei, possono causare un progressivo stridore inspiratorio ed espiratorio durante la fase proliferativa della lesione (6 -12 settimane di vita). È presente un coinvolgimento delle vie aeree anche nel caso degli EI con distribuzione “beard” (regione preauricolare - mandibolare - labbro inferiore - mento o regione anteriore del collo) [20].

In caso di coinvolgimento oculare e/o palpebrale, gli EI possono causare compromissione del visus, vizi di refrazione, proliferazione retrobulbare con proptosi e strabismo.

Nei rari casi di estesi emangiomi, si può presentare insufficienza cardiaca come conseguenza di uno shunt artero-venoso ad alta portata attraverso la lesione. È stato descritto infine un ipotiroidismo da consumo secondario a lesioni

diffuse a livello epatico, per effetto di un'eccessiva produzione dell'enzima iodotironina deiodinasi tipo 3.

### **Sindromi associate agli emangiomi infantili**

La più comune è la "PHACE syndrome" acronimo che sta ad indicare l'associazione tra malformazioni della fossa cranica posteriore (P), emangiomi facciali (H), anomalie cerebrovascolari (A), difetti cardiovascolari (C), e anomalie oculari (E) [21].

È considerata una sindrome neuro-vascolare congenita secondaria ad una anomalia della vasculogenesi, che originerebbe da un insulto occorso in un momento critico dell'embriogenesi, probabilmente entro le prime 3-12 settimane di gestazione [22]; è più comune nei neonati a termine, normopeso e di sesso femminile [23].

Il segno caratteristico della sindrome PHACE è un esteso emangioma segmentale, spesso superficiale, caratteristicamente localizzato a livello del viso, cuoio capelluto e/o collo. Gli EI segmentali interessano più frequentemente la regione fronto-temporale e mandibolare, con maggiore rischio di coinvolgimento del SNC [24].

Tra le manifestazioni extra-cutanee vi sono le anomalie cerebro-vascolari (90%) che possono causare sequele neurologiche come ritardo nello sviluppo psico-motorio, convulsioni, cefalea e raramente ictus ischemico [25]. Si osservano con minor frequenza le anomalie cardio-vascolari (67%), rappresentate principalmente dalla coartazione aortica, e anomalie strutturali cerebrali (52%). La sindrome LUMBAR può essere considerata una variante della sindrome PHACE e comprende emangiomi segmentali della parte inferiore del corpo, in genere lombo-sacrali o ano-genitali, anomalie uro-genitali, mielopatia, deformità scheletriche, malformazioni ano-rettali, anomalie arteriose e renali [26].

### **Diagnosi**

La diagnosi degli EI è essenzialmente basata sulla storia e sull'aspetto clinico della lesione. La valutazione da parte di uno specialista in dermatologia pediatrica è giustificata per i bambini con EI a rischio di complicanze, soprattutto se di tipo segmentale [13,27].

Gli esami strumentali, ed in particolare le tecniche di imaging, sono richiesti per valutare l'estensione della lesione, in caso di diagnosi incerta, nel sospetto di sindrome PHACE o di sindrome LUMBAR, o per monitorare la risposta alla terapia.

L'esame ecografico, in particolare l'eco-color doppler, è generalmente l'indagine di 1° livello per confermare la diagnosi o monitorare la risposta al trattamento [28]. La risonanza magnetica nucleare (RMN), con o senza mezzo di contrasto, invece, è più adatta a valutare l'estensione della lesione, il rapporto con le strutture adiacenti e le eventuali anomalie associate [29,30]. La tomografia computerizzata (TC) risulta sostanzialmente equivalente alla RMN nella definizione della lesione, ma ha lo svantaggio di esporre il bambino a radiazioni ionizzanti.

Al prelievo bioptico, effettuato raramente, si evidenziano caratteristiche istologiche della lesione che variano in base alla sua fase evolutiva [31]. La fase proliferativa mostra masse non capsulate di capillari rivestiti da cellule endoteliali, circondate da periciti, in assenza di cellule muscolari lisce [32]; nella fase di involuzione, gli EI appaiono come masse meno definite e di consistenza fibro-adiposa; in fase terminale, si osserva uno stroma fibroso con alcuni vasi "fantasma". Le arteriole e le vene non regrediscono completamente durante la fase involutiva. Questo fenomeno,

associato all'assenza di figure mitotiche endoteliali, può portare ad un'erronea diagnosi istologica di malformazione vascolare; ciò che identifica gli EI è l'espressione, da parte delle cellule endoteliali, di un marker immunostochimico specifico (GLUT1), presente in ogni stadio del loro sviluppo.

Per gli emangiomi localizzati in siti particolari è necessario un approccio multidisciplinare. I lattanti con stridore ed EI cutaneo con distribuzione "beard" devono essere sottoposti a visita otorinolaringoiatrica in quanto il coinvolgimento delle vie aeree può metterne a rischio la vita [33].

Per gli EI peri-orbitali ad alto rischio (diametro > 1 cm, localizzazione nasale, presenza di ptosi o cambiamenti del margine oculare, dislocamento del globo oculare), è necessaria una valutazione da parte di oftalmologi esperti [34].

Gli EI multifocali possono essere la spia di un coinvolgimento epatico [16]. Se viene rilevata la presenza di un numero superiore a cinque EI, all'esame obiettivo della cute, è necessario un approfondimento diagnostico che comprenda un'ecografia epatica.

I bambini con EI segmentali di diametro > 5 cm, soprattutto se localizzati a livello del volto, cuoio capelluto o collo, devono essere attentamente osservati per escludere la sindrome PHACE. Nel sospetto di tale sindrome, è indispensabile richiedere una valutazione specialistica dermatologica, oculistica, neurologica e cardiologica. L'esecuzione di un'ecocardiogramma è essenziale per evidenziare una eventuale coartazione aortica (localizzata generalmente in posizione più prossimale rispetto alla classica coartazione, con coinvolgimento delle arterie dirette agli arti superiori), la quale rappresenterebbe una controindicazione alla terapia con propranololo. Per gli EI a livello pre-auricolare è indispensabile effettuare una RMN encefalo associata a test audiometrici, in quanto essi potrebbero essere la spia di un EI intracranico ipsilaterale che coinvolge le vie uditive [35]. Inoltre, essendo possibile, in alcuni pazienti, la progressione della vasculopatia (con possibili eventi ischemici), è indicata l'esecuzione di un'angio-RMN della testa e del collo, anche in assenza di sintomatologia [36].

I bambini con emangiomi segmentali localizzati lungo la linea mediana a livello lombo-sacrale dovrebbero essere esaminati con una RMN del midollo spinale per un possibile disrafismo spinale.

## Management

L'approccio al trattamento degli emangiomi deve essere individualizzato, prendendo in considerazione diversi fattori tra cui le dimensioni, la morfologia e la sede della lesione, la presenza o il rischio di complicanze, la possibilità di esiti cicatriziali o deturpanti, ma anche l'età del paziente e il tasso di crescita o di involuzione al momento della valutazione [37,38]. Il trattamento è solitamente necessario per gli emangiomi complicati che possono interferire con una struttura o funzione vitale, e per le lesioni con un rischio aumentato di andare incontro ad ulcerazioni o a cicatrici, con possibili esiti deturpanti. La scelta della modalità di trattamento, ove indicato, dipende dalla disponibilità delle diverse opzioni terapeutiche e dall'esperienza del medico curante. Per tale motivo, è preferibile che gli EI complicati siano gestiti da un professionista o da un team con collaudata esperienza nel campo. Gli obiettivi del trattamento includono la prevenzione o il controllo delle complicanze, nonché l'attenuazione del disagio psicosociale per il paziente e la famiglia [37].

### **Emangiomi non complicati**

L'osservazione attenta è un approccio ragionevole per emangiomi localiz-

zati, non complicati, specialmente se situati in posizioni poco sensibili dal punto di vista psicosociale, in quanto tendono ad involversi spontaneamente dopo il primo anno di vita. La decisione di non intraprendere la terapia medica e chirurgica non è necessariamente un intervento passivo: può essere necessario infatti monitorare la crescita e l'involuzione dell'emangioma, anche a cadenza settimanale, con l'ausilio di fotografie seriate della lesione. Nella gestione degli emangiomi, ha particolare rilevanza fornire alla famiglia adeguate informazioni in merito al decorso naturale della lesione, alle sue potenziali complicanze e alle opzioni di trattamento disponibili. La terapia locale si avvale di  $\beta$ -bloccanti, corticosteroidi e immunomodulatori. I  $\beta$ -bloccanti topici, in alternativa alla semplice osservazione, sono indicati nel trattamento di EI piccoli o superficiali, in cui il rapporto rischio-beneficio non giustifichi la terapia sistemica, di piccoli emangiomi ulcerati e nella prevenzione delle recidive durante la graduale riduzione della terapia con propranololo per os [39,40]. Il più utilizzato è il timololo, inibitore non selettivo del recettore  $\beta$ -adrenergico, in forma di gel oftalmico allo 0,5% a rilascio prolungato. Il dosaggio consigliato è di una goccia per 2-3 volte al giorno, per una durata di 6-12 mesi, o fino al raggiungimento di un miglioramento stabile. Tale farmaco risulta generalmente ben tollerato, ma i dati sulla sua sicurezza sono limitati.

I corticosteroidi topici e intralesionali, usati raramente dopo l'introduzione del timololo topico, possono essere utili per il trattamento di ulcerazioni minori e ricorrenti di EI piccoli, ben localizzati. Il più utilizzato è il triamcinolone acetone, la cui dose singola non deve superare 3 mg/kg [41]. In genere, si osserva una risposta entro due settimane, ed essa perdura fino a 6-8 settimane [42]. Gli effetti avversi, spesso legati all'uso prolungato del farmaco, includono l'atrofia cutanea locale, da applicazione involontaria alla cute circostante normale, l'ipopigmentazione e l'ipertricosi; è possibile osservare anche una soppressione surrenalica da assorbimento a livello sistemico [43,44].

L'imiquimod è un modulatore topico della risposta immunitaria con proprietà antiangiogeniche e proapoptotiche [45]. Non ci sono studi randomizzati che ne abbiano valutato l'efficacia nel trattamento degli EI, e i risultati di studi osservazionali sono contrastanti [46,47].

### ***Emangiomi ad alto rischio e complicati***

Un emangioma infantile si considera ad alto rischio e necessita di trattamento precoce in caso di (a) possibilità di complicanze potenzialmente fatali (localizzazione nelle vie aeree, nel fegato o nel tratto gastrointestinale), (b) insufficienza funzionale o ulcerazione (sede perioculare), (c) anomalie strutturali associate (sindrome PHACE), e (d) rischio di deturpazione permanente (localizzazione facciale) [27].

Riguardo alla gestione clinica degli EI, secondo le linee guida dell'American Academy of Pediatrics, i bambini con emangiomi ad alto rischio dovrebbero iniziare il trattamento o essere indirizzati ad uno specialista in dermatologia pediatrica entro quattro settimane di vita, durante la fase iniziale di proliferazione [27]. Il rationale si basa sull'osservazione che la crescita più rapida degli emangiomi superficiali si verifica tipicamente tra 5,5 e 7,5 settimane di età [48]. La terapia di prima linea è rappresentata dal propranololo,  $\beta$ -bloccante non selettivo che inibisce la crescita degli EI e ne induce la regressione. Nel 2008, l'osservazione fortuita, da parte di Léauté-Labrèze et al. [49], che l'uso del propranololo per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in due pazienti pediatriche con emangiomi si accompagnava ad un cambiamento di colore, al rammollimento e alla riduzione delle dimensioni di questi ultimi, ha portato all'avvio di studi osservazionali più ampi e trials randomizzati che hanno dimostrato l'efficacia di tale terapia [50,51].



Nel marzo 2014, una formulazione orale di propranololo priva di zucchero, alcol e parabeni, sviluppata per l'uso pediatrico (Hemangeol, Pierre Fabre, Castres, Francia), è stata approvata dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento degli EI proliferanti che necessitano di terapia sistemica [52]. Il propranololo ha dimostrato di avere un eccellente profilo di sicurezza ed un'elevata tollerabilità (tabella 2).

<b>Meccanismo d'azione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotizzate: vasocostrizione, induzione dell'apoptosi, inibizione di vasculogenesi e angiogenesi tramite la soppressione di VEGF e FGF [53,54].</li> </ul>
<b>Valutazione pre-trattamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesi con riferimento a: anomalie cardiovascolari e respiratorie e familiarità per BAV o aritmie.</li> <li>Esame fisico con valutazione cardiaca, polmonare, misurazione di FC e PA.</li> <li>ECG se: FC inferiore alla norma per l'età; aritmia rilevata durante l'esame fisico o anamnesi positiva per aritmia; anamnesi familiare positiva per cardiopatia congenita.</li> <li>Ecocardiogramma o RMN cardiaca in caso di EI facciali estesi, a rischio di sindrome PHACE (escludere una coartazione aortica).</li> </ul>
<b>Dosaggio e monitoraggio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,5-1 mg/kg/die per os in 2 o 3 dosi, aumentando gradualmente (0,5 mg/kg/die) per 1-2 settimane fino alla dose target di 2-3 mg/kg/die.</li> <li>Monitoraggio di FC e PA 1-2 ore dopo la dose iniziale e dopo ogni aumento della dose [55].</li> <li>Valutazione cardiologica se FC e PA &lt; 2 DS dalla media.</li> </ul>
<b>Modalità di somministrazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrare durante le ore diurne, poco dopo il pasto, per ridurre il rischio di ipoglicemia.</li> <li>In caso di vomito, diarrea e/o scarsa alimentazione, sospendere temporaneamente e riprendere dall'ultima dose somministrata [55,56].</li> <li>In caso di sintomi respiratori gravi, sospendere temporaneamente e riprendere a una dose inferiore, raggiungendo gradualmente una dose target inferiore (&lt;2 mg/kg/die).</li> </ul>
<b>Effetti indesiderati</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comuni: sonno irrequieto, stitichezza o diarrea, estremità fredde o acrocianosi [57].</li> <li>Rari: ipotensione, bradicardia, iperkaliemia, broncospasmo e ipoglicemia [58].</li> </ul>
<b>Controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Shock cardiogeno; ipotensione significativa e cronica documentata; bradicardia sinusale significativa e cronica documentata; BAV superiore al I grado; insufficienza cardiaca.</li> <li>Iperreattività bronchiale.</li> <li>Neonati pretermine con età corretta &lt; 5 settimane.</li> <li>Ipersensibilità al farmaco.</li> </ul>
<b>Durata della terapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variabile.</li> <li>Una risposta significativa è ottenuta dopo 3-4 mesi di trattamento, ma esso viene prolungato fino a 6-12 mesi (inizio dell'involuzione spontanea).</li> </ul>

Tabella 2. Principali caratteristiche, modalità d'impiego, tollerabilità e controindicazioni del propranololo nel trattamento degli EI.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor;  
 FGF: Fibroblast Growth Factors;  
 FC: frequenza cardiaca;  
 PA: Pressione arteriosa;  
 BAV: Blocco atrioventricolare.

Il trattamento può essere iniziato in regime ambulatoriale da un medico con esperienza nella diagnosi e nella gestione degli EI. Tuttavia, il ricovero è indicato in alcune circostanze, ed in particolare nel caso di infanti di età corretta ≤ 8 settimane, di infanti con supporto sociale inadeguato, e di infanti con comorbidità che influenzano il sistema cardiovascolare o respiratorio, o il mantenimento della glicemia [55]. È indicato un attento follow-up, ad intervalli di 1-3 mesi, per valutare la risposta alla terapia e adeguare la dose del farmaco al peso corporeo del bambino.

Dopo l'interruzione della terapia, è stata osservata, nel 14-25% dei casi, una crescita di rebound della lesione, soprattutto in caso di EI segmentali o di EI profondi [59,60]; in tali casi, può rendersi necessario un secondo ciclo di propranololo. Ricadute di entità lieve-moderata possono beneficiare di una terapia topica con β-bloccanti, mentre le ricadute più lievi non richiedono, in genere, alcun trattamento.

Alcuni studi suggeriscono l'efficacia di altri  $\beta$ -bloccanti come il nadololo e l'atenololo, con una percentuale inferiore di effetti avversi come bronco-reattività e disturbi del sonno [61,62]. Tuttavia, questi risultati dovranno essere confermati da studi più ampi.

La terapia di seconda linea include corticosteroidi sistemici, vincristina e interferone- $\alpha$ .

Il trattamento con corticosteroidi sistemici, pur essendo stato ampiamente soppiantato dai  $\beta$ -bloccanti per il rischio di effetti avversi, rimane un'opzione terapeutica per i pazienti con EI complicati, per i quali il trattamento con  $\beta$ -bloccanti risulti controindicato. Di regola, la dose iniziale di prednisone è di 2-3 mg/kg/die, sebbene alcuni abbiano proposto l'utilizzo di dosi iniziali più elevate (5-6 mg/kg/die). Si preferisce utilizzare una singola dose mattutina per ridurre al minimo il rischio di soppressione surrenalica. Una risposta viene di solito osservata entro le prime settimane [63], ma il trattamento viene generalmente continuato per diversi mesi (da 4 a 12 settimane a dose piena, quindi riduzione graduale e completamento della terapia entro 9 - 12 mesi), a seconda della risposta, dell'età del bambino e della fase di crescita dell'emangioma [64]. Il trattamento deve essere interrotto lentamente in quanto una sospensione improvvisa, durante la fase di crescita attiva dell'emangioma, potrebbe determinarne la crescita di rebound [65].

Gli effetti avversi hanno maggiori probabilità di svilupparsi con cicli di durata superiore a sei mesi e si risolvono con la riduzione del farmaco. La complicanza più comune, che in genere compare entro i primi due mesi di terapia, è lo sviluppo di una facies cushingoide. I cambiamenti di personalità (es. umore depresso, agitazione, insonnia, irrequietezza) si sviluppano in circa un terzo dei bambini, di solito durante le prime due settimane di terapia. Le complicanze gravi, come la necrosi asettica della testa del femore, l'ipertensione, l'osteoporosi e la cataratta, sono estremamente rare nei bambini [66]. La vincristina, utilizzata nel trattamento del fenomeno di Kasabach-Merritt associato all'emangioendotelioma kaposiforme e all'angioma "tufted", può essere considerata come terapia alternativa per gli emangiomi potenzialmente letali o che mettono a rischio la vita, resistenti alla terapia con il propranololo o i corticosteroidi [67,68]. Viene generalmente somministrata settimanalmente attraverso un catetere venoso centrale, sotto la supervisione di un oncematologo pediatrico a causa del suo estremo potenziale vescicante e irritante. Gli effetti tossici del farmaco includono neuropatia periferica, stitichezza, dolore alla mandibola e, raramente, leucopenia e anemia.

L'interferone- $\alpha$ , potente inibitore dell'angiogenesi, è stato utilizzato in passato come terapia alternativa per gli emangiomi aggressivi non responsivi ai glucocorticoidi [38,69,70]. La dose iniziale è di 3 milioni di unità/m<sup>2</sup>/die [37]. L'intervallo tra somministrazione e risposta varia da poche settimane a diversi mesi [64]. Tra gli effetti avversi, quello più preoccupante è la grave neurotossicità, che può manifestarsi sotto forma di diplegia spastica [63].

Altre opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla terapia laser e dalla chirurgia. Per quanto riguarda la laser terapia, essa si avvale del laser a colorazione pulsata (Pulsed Dye Laser), in cui la luce presenta una lunghezza d'onda tale da essere assorbita preferenzialmente dall'emoglobina; viene usata più comunemente per il trattamento dell'ulcerazione, dell'eritema post-involuzione e/o delle teleangectasie [38]. Le complicanze più comuni sono la cicatrizzazione atrofica e l'ipopigmentazione, in particolare nei soggetti con cute più scura. Le indicazioni per la chirurgia escissionale durante l'infanzia sono limitate a: (a) fallimento della farmacoterapia o controindicazione alla medesima; (b) lesione focale in un'area anatomicamente favorevole alla resezione; (c) elevata probabilità di ricorso futuro alla resezione. In seconda istanza, la chirurgia può essere utilizzata come approccio sequenziale al trattamento farmacolo-

gico, per la correzione degli esiti (cicatrici residue o cute flaccida) di lesioni andate incontro ad involuzione. L'intervento chirurgico elettivo per gli EI è ragionevole dopo i 4 anni di età, momento in cui la lesione ha completato la maggior parte della sua involuzione. Nei casi senza complicazioni per i quali l'outcome sia incerto, i rischi e i benefici dell'intervento chirurgico devono essere attentamente considerati poiché, a volte, la cicatrice chirurgica può essere peggiore degli esiti dell'involuzione spontanea [71].

L'embolizzazione arteriosa è considerata l'ultima risorsa, dopo fallimento della terapia medica, per i grandi emangiomi viscerali (specialmente epatici); i risultati potrebbero essere solo temporanei.

### **Emangiomi con speciali localizzazioni anatomiche**

Gli emangiomi periorculari possono essere trattati con successo con  $\beta$ -bloccanti topici [72,73] o con escissione chirurgica se ben localizzati [74]; i casi più complicati sono generalmente trattati sistemicamente con propranololo o, meno comunemente, con corticosteroidi intra-lesionali [41,75-77].

Per quanto riguarda gli emangiomi ulcerati, le terapie comunemente usate includono antibiotici topici, creme barriera e medicazioni antiaderenti [78]. Quando clinicamente indicato, vengono utilizzati antibiotici orali ad ampio spettro. Il propranololo orale, in associazione ad una meticolosa cura delle ferite e ad un'appropriate analgesia, risulta utile per gli EI ulcerati che possono interferire con le attività della vita quotidiana o causare esiti deturpanti permanenti. Il dolore secondario all'ulcerazione, infatti, può essere grave, con frequente irritabilità e disturbi del sonno. In tali casi, l'uso di acetaminofene orale o di un agente anestetico topico (ad es. lidocaina cloridrato unguento dal 2 al 5%) può essere giustificato.

In caso di mancata risposta alla terapia medica e alla cura ottimale delle ferite, può essere utile la laser terapia [79].

Per gli emangiomi delle vie aeree, il propranololo sistemico è generalmente ritenuto la terapia di prima linea [50,80], mentre l'ablazione laser rappresenta una terapia di seconda linea [81]. In rari casi, può rendersi necessaria la tracheotomia. In caso di insufficienza cardiaca ad alta gittata, accanto al trattamento dello scompenso cardiaco, possono essere impiegati il propranololo per via sistemica e/o i glucocorticoidi. Nei casi non responsivi o potenzialmente letali, può essere d'aiuto la vincristina o l'interferone- $\alpha$ . L'embolizzazione arteriosa epatica è stata utilizzata in casi selezionati di EI localizzati nel fegato [82,83]. Nei pazienti con sindrome PHACE, la presenza di gravi anomalie arteriose può limitare l'uso del propranololo, in quanto l'ipotensione indotta dal farmaco, con conseguente riduzione della perfusione cerebrale, può aumentare il rischio di ictus [84]. Se i potenziali benefici del trattamento con propranololo superano i rischi, il farmaco deve essere somministrato alla dose più bassa possibile, con una titolazione lenta allo scopo di ridurre al minimo i bruschi cambiamenti nella pressione sistolica, noto fattore di rischio per ictus [55].

### **Casistica personale**

Nel biennio 2017-2018, sono stati studiati presso la Clinica Pediatrica e la Clinica Dermatologica dell'Università di Sassari, 27 soggetti in età pediatrica affetti da EI. Le principali caratteristiche demografiche e clinico-anamnestiche della suddetta casistica sono riassunte nella tabella 3 (dati non pubblicati). In particolare, è stata osservata una prevalenza nel sesso femminile (59%) e una localizzazione superficiale predominante (89% dei casi), con un interessamento di testa o collo nel 55% dei casi. Riguardo al trattamento, la terapia farmacologica, per via generale o locale, è stata impiegata solo nel 22% dei pazienti. Le figure 1, 2, 3 e 4 si riferiscono agli emangiomi osservati nei 4 pazienti che sono stati sottoposti al trattamento con propranololo per os.

Tabella 3. Principali caratteristiche demografiche e clinico-anamnestiche della casistica pediatrica (n=27) studiata presso la Clinica Pediatrica e la Clinica Dermatologica dell'Università di Sassari nel biennio 2017-2018 (dati non pubblicati).

SESSO	F	16 (59%)
	M	11 (41%)
ETNIA	caucasica	26 (96%)
	nord-africana	1 (4%)
AMNIOCENTESI	SI	4 (15%)
	NO	23 (85%)
GESTAZIONE	a termine	16 (59%)
	pre-termine	7 (26%)
	post-termine	4 (15%)
TIPO DI PARTO	parto vaginale	14 (52%)
	taglio cesareo	13 (48%)
PESO ALLA NASCITA	> 2500 g	22 (81%)
	1500-2500 g	2 (8%)
	<1500 g	3 (11%)
NUMERO EI	singolo	20 (74%)
	>1	7 (26%)
SEDE	testa-collo	15 (55%)
	tronco	5 (19%)
	arti	7 (26%)
LOCALIZZAZIONE	superficiale	24 (89%)
	profondo	1 (4%)
	misto	2 (7%)
TERAPIA	osservazione	21 (78%)
	propranololo os	4 (15%)
	timololo gel	2 (7%)

Figura 1. Emangioma superficiale localizzato a livello della palpebra inferiore destra.



Figura 1

Figura 2. Emangioma superficiale localizzato a livello retroauricolare destro.



Figura 2

Figura 3. Emangioma profondo localizzato a livello della palpebra superiore sinistra.



Figura 3

Figura 4. Emangioma misto localizzato a livello del labbro inferiore.



Figura 4

## Conclusioni

Gli EI sono i più comuni tumori vascolari benigni dell'età pediatrica, ed è importante che il pediatra ne conosca le principali caratteristiche cliniche e la tipica evoluzione, caratterizzata da una rapida crescita nel primo anno di vita e da una successiva, lenta regressione spontanea. Nella maggior parte dei casi, il pediatra può limitarsi ad un'attenta osservazione del paziente. Nel caso di bambini con EI a rischio di complicanze, tuttavia, può rendersi necessaria la consulenza da parte di uno specialista dermatologo ed un approfondimento diagnostico. Gli esami di imaging sono richiesti per valutare l'estensione della lesione, in caso di diagnosi incerta, nel sospetto di sindrome PHACE o di sindrome LUMBAR, o per monitorare la risposta alla terapia. Nonostante la loro natura benigna e autolimitante, alcuni EI possono causare complicanze che compromettono la funzionalità di organi vitali e mettono a rischio la vita del paziente, rendendo necessario un trattamento urgente. La terapia di prima scelta, basata sull'uso del propranololo, richiede una gestione oculata ed un attento follow-up per valutare la risposta al farmaco e prevenirne/minimizzarne i possibili effetti indesiderati.

## Bibliografia

- 1 Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
- 2 International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification of vascular anomalies. 2014.<http://issva.org/classification>, last access: September 2016.
- 3 Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012;161(2):240-245.
- 4 Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-173.
- 5 Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, Alió AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smith L, Friedlander M, Friedlander SF. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014;170(4): 907-913.
- 6 Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-294.
- 7 Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood*. 2004;103(4):1373-1375.
- 8 Barnés CM1, Huang S, Kaipainen A, Sanoudou D, Chen EJ, Eichler GS, Guo Y, Yu Y, Ingber DE, Mulliken JB, Beggs AH, Folkman J, Fishman SJ. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(52):19097-19102.
- 9 North PE1, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11-22.
- 10 Bauland CG1, Smit JM, Scheffers SM, Bartels RH, van den Berg P, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(2):371-375.
- 11 Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg*. 2014;1(38):38.
- 12 Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1295-1299.
- 13 Chang LC1, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360-367.
- 14 Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1643-1648.



- 15 Martinez-Perez D1, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol*. 1995 Mar;12(1):1-6.
- 16 Horii KA, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Metry DW, Morel KD, Newell BD, Nopper AJ, Garzon MC; Hemangioma Investigator Group. Risk of hepatic hemangiomas in infants with large hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):201-203.
- 17 Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):962-972.
- 18 Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1050-1052.
- 19 Chamlin SL1, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mancini AJ. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007;151(6):684-689.
- 20 Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr*. 1997;131(4): 643-646.
- 21 Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, Adams D, Siegel D, Hall K, Powell J, Frieden I, Drolet B; PHACE Syndrome Research Conference. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome *Pediatrics*. 2009;124(5):1447-1456.
- 22 Mitchell S, Siegel DH, Shieh JT, Stevenson DA, Grimmer JF, Lewis T, Metry D, Frieden I, Blei F, Kayserili H, Drolet BA, Bayrak-Toydemir P. Candidate locus analysis for PHACE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(6):1363-1367.
- 23 Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, Maguiness S, Mancini AJ, McCuaig C, Metry DW, Morel K, Powell J, Perkins SM, Siegel D, Drolet BA. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126(2): e418-426.
- 24 Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, Drolet BA, Siegel DH, Auguste KI, Gupta N, Haggstrom AN, Dowd CF, Frieden IJ, Barkovich AJ. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1980-1986.
- 25 Tangtiphaiboontana J1, Hess CP, Bayer M, Drolet BA, Nassif LM, Metry DW, Barkovich AJ, Frieden IJ, Fullerton HJ. Neurodevelopmental abnormalities in children with PHACE syndrome. *J Child Neurol*. 2013;28(5): 608-614.
- 26 Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, Kramer D, Paller AS, Silverman R, Wagner AM, Metry DW. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr*. 2010;157(5): 795-801.
- 27 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, Annam A, Baker CN, Frommelt PC, Hodak A, Pate BM, Pelletier JL, Sandrock D, Weinberg ST, Whelan MA; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e1-28.
- 28 Bingham MM, Saltzman B, Vo NJ, Perkins JA. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and *Surg*. 2012;147(2):338-344.
- 29 Kassanjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic emangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):785-795.
- 30 Frieden IJ1, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, Chamlin SL, Baselga E, Garzon MC, Nopper AJ, Siegel DH, Mathes EW, Goddard DS, Bischoff J, North PE, Esterly NB. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(5):383-406.
- 31 North PE, Mihm MC Jr. Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9(4):505-524.
- 32 North PE. Pediatric vascular tumors and malformations. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(3):455-494.
- 33 TM, Alexander RE, Lando T, Grant NN, Perkins JA, Blitzer A, Waner M. Segmental hemangiomas of the upper airway. *Laryngoscope*. 2009;119(11):2242-2247.
- 34 Jockin YM, Friedlander SF. Periocular infantile hemangioma. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(4):15-25.
- 35 Duffy KJ, Runge-Samuelson C, Bayer ML, Friedland D, Sulman C, Chun R, Kerschner JE, Metry D, Adams D, Drolet BA. Association of hearing loss with PHACE syndrome. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1391-1396.
- 36 Rao RP, Drolet BA, Holland KE, Frommelt PC. PHACES association: a vasculocutaneous syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(4):793-799.
- 37 Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *American Academy of Dermatology Guideli-*



- nes/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):631-637.
- 38 Frieden IJ. Which hemangiomas to treat—and how? *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1593-1595.
  - 39 Blatt J, Morrell DS, Buck S, Zdanski C, Gold S, Stavas J, Powell C, Burkhart CN.  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Aug;50(8):757-763.
  - 40 Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):567-570.
  - 41 Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg*. 2000 Mar;35(3):420-423.
  - 42 Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periorbital hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol*. 2004 Jan-Feb;21(1):1-9.
  - 43 Mills CM, Marks R. Side effects of topical glucocorticoids. *Curr Probl Dermatol*. 1993;21:122-131.
  - 44 Olsen EA, Cornell RC. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Aug;15(2 Pt 1):246-255.
  - 45 Schön M, Schön MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem*. 2007;14(6):681-687.
  - 46 McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger I. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2009 Mar-Apr;26(2):203-212.
  - 47 Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan; 56(1):63-68.
  - 48 Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e314-320.
  - 49 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2649-2651.
  - 50 Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e259-266.
  - 51 Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, Phillips RJ, Caceres H, Lopez Gutierrez JC, Ballona R, Friedlander SF, Powell J, Perek D, Metz B, Barbarot S, Maruani A, Szalai ZZ, Krol A, Boccardi O, Foelster-Holst R, Febrer Bosch MI, Su J, Buckova H, Torreló A, Cambazard F, Grantzow R, Wargon O, Wyrzykowski D, Roessler J, Bernabeu-Wittel J, Valencia AM, Przewratil P, Glick S, Pope E, Birchall N, Benjamin L, Mancini AJ, Vabres P, Souteyrand P, Frieden IJ, Berul CI, Mehta CR, Prey S, Boralevi F, Morgan CC, Heritier S, Delarue A, Voisard JJ. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):735-746.
  - 52 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205410s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205410s000lbl.pdf), last access: March 2016.
  - 53 Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int*. 2016 Nov;58(11):1130-1135.
  - 54 Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol*. 2015 Jan 26;6(1):e979699.
  - 55 Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):128-140.
  - 56 Martin K, Blei F, Chamlin SL, Chiu YE, Frieden IJ, Frommelt PC, Garzon MC, Kwon EK, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Seefeldt M, Sidbury R, Siegel DH, Drolet BA, Boucek RJ. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatr Dermatol*. 2013 Jan-Feb;30(1):155-159.
  - 57 De Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M4, Breugem CC5, Pasmans SGMA. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):320-327.
  - 58 Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009 Sep-Oct;26(5):610-614.
  - 59 Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, Garzon MC, Haggstrom AN, Adams D, Drolet BA, Newell BD, Powell J, García-Romero MT, Chute C, Roe E, Siegel DH, Grimes B, Frieden IJ. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*. 2016 Apr; 137(4). pii: e20151754.

- 60 Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, Colona V, Diallo A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1252-1256.
- 61 Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):222-224.
- 62 Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, Zhong L, Jiang X, Yang X. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3908.
- 63 Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatol Surg*. 2001 May;27(5):475-485.
- 64 Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341:173-181.
- 65 Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol*. 2000;136(7):905-914.
- 66 Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Nov;104(6):1616-1623.
- 67 Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine--an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol*. 2002;41(2):197-199.
- 68 Moore J, Lee M, Garzon M, Soffer S, Kim E, Saouaf R, del Toro G, Yamashiro D, Kandel J. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg*. 2001 Aug;36(8):1273-1276.
- 69 Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 1992 May 28;326(22):1456-1463.
- 70 Chao YH, Liang DC, Chen SH, Wang LY, Yeh TC, Liu HC. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int*. 2009 Aug;51(4):469-473.
- 71 McHeik JN, Renauld V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of haemangioma in infants. *Br J Plast Surg*. 2005;58:1067-1072.
- 72 Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol*. 2010 Feb;128(2):255-256.
- 73 Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Mar;129(3):377-379.
- 74 Slaughter K, Sullivan T, Boulton J, O'Reagan P, Gole G. Early surgical intervention as definitive treatment for ocular adnexal capillary haemangioma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Oct;31(5):418-423.
- 75 Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e423-431.
- 76 Taban M, Goldberg RA. Propranolol for orbital hemangioma. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):195-195.
- 77 Janmohamed SR, Maderen GC, Nieuwenhuis K, de Laat PC, Oranje AP. Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of peri-ocular haemangioma of infancy: still an alternative besides propranolol. *Pediatr Surg Int*. 2012 Apr;28(4):393-398.
- 78 Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(10):1104-1105.
- 79 Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ; SECTION ON DERMATOLOGY, SECTION ON OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, and SECTION ON PLASTIC SURGERY. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e1060-1104.
- 80 Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;75(4):455-460.
- 81 Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ, Healy GB. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004 Nov;114(11):1880-1891.
- 82 Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Jan;113(1):53-60.
- 83 Tal R, Dotan M, Lorber A. Approach to haemangiomatosis causing congestive heart failure. *Acta Paediatr*. 2016 Jun;105(6):600-604.
- 84 Metry DW, Garzon MC, Drolet BA, Frommelt P, Haggstrom A, Hall J, Hess CP, Heyer GL, Siegel D, Baselga E, Katowitz W, Levy ML, Mancini A, Maronn ML, Phung T, Pope E, Sun G, Frieden IJ. PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jul-Aug;26(4):381-398.



# CONGRESSO NAZIONALE DELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA ITALIANA

CONGIUNTO CON SIMEUP E SIN LIGURIA



---

**7-8-9 NOVEMBRE 2019 | GENOVA**  
HOTEL CONTINENTAL - SAVOIA

---

**PRESIDENTI:**  
ALBERTO CHIARA  
MASSIMO CHIOSSI

**PRESIDENTE  
ONORARIO:**  
PASQUALE DI PIETRO





Nestlé  
**NIDINA**<sup>®</sup>  
2-3-4

Nestlé<sup>®</sup> Nidina<sup>®</sup>, tutto il meglio per te.



**VITAMINE A<sup>1</sup>, C<sup>2</sup> e D<sup>3</sup>:**  
contribuiscono al normale  
funzionamento del  
sistema immunitario



**ZINCO<sup>4</sup>:**  
contribuisce  
alla normale  
crescita



**DHA<sup>5</sup>:**  
contribuisce al normale  
sviluppo cerebrale e  
delle capacità visive



**L.REUTERI DSM17938:**  
favorisce l'equilibrio  
della micro flora  
intestinale



### CON UN ADEGUATO APPORTO DI PROTEINE

La nostra storia è unica come la scoperta di Henri Nestlé che nel 1867 inventò per primo la farina latte. Grazie alla **Ricerca Nestlé<sup>®</sup>**, ispirata da più di 150 anni di studi sulla nutrizione infantile e dalle più recenti raccomandazioni, siamo oggi **l'azienda leader nella nutrizione infantile**. Siamo stati i primi e continuiamo ad investire nell'innovazione per migliorarci. **NESTLÉ<sup>®</sup> NIDINA<sup>®</sup> OPTIPRO<sup>®</sup> 2 HM-O<sup>®</sup>** aiuta a sostenere le **difese immunitarie** e la **crescita** del tuo bambino.

**AVVISO IMPORTANTE:** Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante ed è consigliabile proseguire l'allattamento anche durante lo svezzamento. In mancanza del latte materno, prima di scegliere un latte formulato è necessario interpellare il pediatra. NIDINA<sup>®</sup> 2 è un latte di proseguimento indicato per l'alimentazione del lattante da 6 mesi di età all'interno di una dieta diversificata e non deve essere utilizzato in sostituzione del latte materno nei primi 6 mesi di vita.

1: EFSA Journal 2013;11(7):3334; 2: EFSA Journal 2015;13(11):4298; 3: EFSA Journal 2015;13(7):4182 4: EFSA Journal 2014;12(11):3891; 5: EFSA Journal 2014;12(10):3840

Nestlé  
**Baby & me**



# Cure profilattiche al neonato sano e indicazioni alla dimissione

## Healthy newborn: prophylactic care and discharge requirements

Piermichele Paolillo, Simonetta Picone, Katia Bressan

Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico Casilino, Roma

**Parole chiave:** cordone ombelicale, vitamine, ferro, Q-T lungo, screening, neonato

**Key words:** umbilical cord, vitamins, iron, long interval Q-T, screening, newborn

### Riassunto

Durante la degenza in reparto ed al momento della dimissione del neonato, devono essere poste in essere alcune importanti procedure. Particolare importanza riveste il colloquio con i genitori a cui va spiegato il perché di determinate decisioni e prescrizioni mediche. La cura del cordone ombelicale, la profilassi con la vitamina D e con la vitamina K, la fluoro-profilassi, i probiotici, la profilassi dell'anemia del pretermine, l'utilità del DHA, gli screening per le malattie metaboliche, lo screening audiologico, lo screening per la sindrome del QT lungo e quello per la displasia delle anche rappresentano importanti misure di prevenzione sanitaria unitamente alle vaccinazioni.

### Abstract

Important procedures must be taken during hospital stay and at the discharge of healthy newborn. Very important is the dialogue with parents, in which there is the need to explain the reason for certain medical decisions and prescriptions. Umbilical cord care, vitamin D and vitamin K prophylaxis, fluoride-prophylaxis, probiotics, prophylaxis of anemia of prematurity, DHA usefulness, metabolic disease screening, audiological screening, long QT syndrome screening as well as hip dysplasia screening represent important prevention interventions together with vaccinations.

### Autore corrispondente:

**Prof: PierMichele Paolillo**

Policlinico Casilino

Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Tel. +39 06 23188261

e-mail: piermpa@tin.it

La dimissione rappresenta un momento importante della degenza ospedaliera del neonato e della mamma, momento in cui vanno date una serie di indicazioni su come affrontare i primi giorni dopo il ritorno a casa. Subito dopo la nascita vengono eseguite alcune procedure consolidate, tra le quali la pulizia e la disinfezione del cordone ombelicale, che va ripetuta a tutti i cambi del pannolino o in ogni caso quando il moncone risulti sporco o bagnato. Nel tempo sono state utilizzate a tale scopo varie sostanze (alcool, clorexidina, polveri cicatrizzanti, acqua ossigenata, mercurocromo, glicerina, centella asiatica, bisabololo, acido salicilico). Queste sostanze hanno proprietà disidratante, antisettica e antiinfiammatoria. La caduta del cordone ombelicale che avviene per mummificazione, pur essendo un processo fisiologico, può ritardare per fatti infettivi o infiammatori che possono insorgere dopo la nascita a causa della colonizzazione della cute del neonato (stafilococco in particolare). Il moncone ombelicale inoltre rappresenta una porta d'ingresso dei germi assolutamente pericolosa in un soggetto immunodepresso quale è il neonato. Una revisione di vari studi clinici indica tuttavia che, in ambienti puliti, dove la mamma è vicina al neonato e si occupa personalmente della sua igiene, il trattamento che permette al moncone di distaccarsi nel minor tempo e con minor incidenza di infezioni consiste semplicemente nel tenerlo asciutto, pulito e coperto da una garza, senza applicare alcun tipo di sostanza. Va garantita una buona circolazione d'aria tagliando o abbassando con un risvolto il pannolino sovrastante: la plastica tende infatti a creare un ambiente umido, caldo, povero di ossigeno, che non favorisce la mummificazione. Quindi, se la permanenza dei neonati al nido, accuditi dal susseguirsi di personale diverso, può giustificare l'utilizzo di prodotti disinfettanti, una volta tornati a casa sarà sufficiente lavarsi bene le mani con acqua e sapone prima di procedere alla cura del moncone. È importante però controllare che la cute si presenti morbida, rosea, non gonfia e non produca cattivo odore, segni questi di possibile infezione (onfalite) [1,2].

Subito dopo la nascita il neonato deve essere sottoposto a profilassi antiemorragica con vitamina K, alla dose consigliata di 0,5-1 mg per via intramuscolare, al fine di prevenire la malattia emorragica nelle sue forme precoce, classica e tardiva. Il neonato è a rischio di deficit di vit. K, essenziale per la coagulazione del sangue, in quanto il passaggio a livello placentare di tale vitamina è molto scarso; inoltre l'intestino del neonato

è privo di quei batteri che provvederanno solo nelle epoche successive alla sintesi endogena di questo cofattore; l'apporto attraverso il latte materno è tra l'altro insufficiente. Anche l'assunzione di alcuni farmaci (anticoagulanti, fenitoina, fenobarbitale) da parte della madre espone il nascituro ad un rischio maggiore di malattia. Si distinguono tre forme di malattia emorragica o meglio di malattia da deficit di vitamina K del neonato: la forma precoce (nelle prime 24 ore di vita), la forma classica (tra 2 e 7 giorni di vita), quella tardiva (tra la 2a e la 12a settimana di vita). Le sedi più colpite da una possibile emorragia sono quella intracranica, gastrointestinale e cutanea. In Italia non esiste un registro che riporti i casi di neonati con malattia da deficit di vit. K per cui non si conosce la reale incidenza di tale patologia nel nostro paese, motivo per cui c'è discussione sulla posologia e modalità di somministrazione, ed ogni punto nascita segue un proprio schema. Di seguito le raccomandazioni di alcune Società scientifiche (tabella 1).

Tabella 1. Dosi e modalità di somministrazione della vitamina K.

AAP guidelines 2012 [3]	0,5-1 mg	Via intramuscolare
NICE guidelines 2015 [4]	1 mg	Via intramuscolare

**AAP**, American Academy of Pediatrics.

**NICE**, National Institute for Health and Care Excellence.

L'American Academy of Pediatrics (AAP) ribadisce che la somministrazione di 1 mg di vitamina K (Konakion fl 10mg/ml) intramuscolare è in grado di prevenire la malattia da deficit di vitamina K sia nella forma precoce che soprattutto nella forma tardiva [3].

Su richiesta dei genitori è possibile la somministrazione per via orale con 2 mg alla nascita seguita da 150 µg/die fino a 14 settimane di vita [5,6,7].

La profilassi oculare, da eseguirsi sempre alla nascita mediante l'instillazione di un collirio antibiotico serve a prevenire la congiuntivite da gonococco e da chlamydia. Nel 1880 Credè, ostetrico e ginecologo tedesco, istituì la profilassi dell'oftalmia blenorragica del neonato (profilassi alla Credè). Tale profilassi consisteva nell'instillazione di una goccia di nitrato d'argento all'1% negli occhi del neonato. Sebbene ancora oggi la prevenzione della congiuntivite gonococcica preveda la profilassi alla Credè [8], la maggior parte dei centri nascita utilizza un collirio o una pomata oftalmica antibiotica, in grado di prevenire anche l'infezione congiuntivale da chlamydia. In considerazione della scarsità di evidenze sull'efficacia della procedura, la scelta dell'antibiotico e della sua formulazione è a discrezione del centro nascita.

A 48 ore di vita è previsto per legge lo screening metabolico neonatale [9]: una goccia di sangue da prelievo capillare del tallone viene intrisa in una speciale carta assorbente, fatta asciugare ed inviata al laboratorio del "centro screening neonatale". Questo screening permette di identificare non solo l'eventuale presenza di una delle tre malattie metaboliche più diffuse (ipotiroidismo, fibrosi cistica, fenilchetonuria), ma anche di quaranta malattie metaboliche su base genetica molto gravi, invalidanti e spesso mortali. Alcune di queste sono suscettibili di terapia farmacologica e/o dietetica se precocemente diagnosticate. In tabella 2, è riportato l'algoritmo dello screening metabolico allargato da eseguirsi in ambiente ospedaliero, utilizzato nella Regione Lazio [10,11].

Prima della dimissione va eseguito lo screening audiometrico per l'individuazione della sordità congenita; il test può risultare normale (*Pass*) mono o bilateralmente o anormale (*Refer*) ed in tal caso deve essere ripetuto entro 3 settimane dalla nascita. Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati, rispettivamente, i fattori di rischio per ipoacusia e l'algoritmo per lo screening audiometrico come da linee guida della Regione Lazio [12].

<b>Chi?</b>	<b>Quando?</b>
<b>NEONATO SANO</b>	<b>Tra 48/72 ore</b>
<b>NEONATO TRASFERITO/DIMESSO PRIMA delle 48 ore di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Prima</u> della dimissione/trasferimento</li> <li>• Ripetere entro <u>1 settimana*</u></li> </ul>
<b>NEONATO &lt; o = 1800g</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A <b>48/72 ore</b> di vita</li> <li>• Ripetere a <b>15 e 30 giorni di vita*</b></li> </ul>
<b>NEONATO da trasfondere con EMOCOMPONENTI o EMODERIVATI (plasma, Ig vena, sangue intero, emazie...) prima delle 48 ore di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Prima</u> della trasfusione <b>INDIPENDENTEMENTE</b> dalle ore di vita</li> <li>• A <b>48/72 ore</b></li> <li>• A <b>15 e 30 giorni di vita*</b> (si può anticipare o posticipare di 2 giorni se il neonato deve essere trasfuso nuovamente o in base alle condizioni cliniche)</li> </ul>
<b>NEONATO da sottoporre a NP prima delle 48 ore di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Prima</u> dell'inizio della NP</li> <li>• A <b>48/72 ore</b></li> <li>• A <b>15 e 30 giorni di vita*</b> (anche in corso di NP)</li> </ul> <p><b>NB</b> eseguire un prelievo a <u>24 ore dalla prima alimentazione</u></p>

Tabella 2. Algoritmo di esecuzione dello screening metabolico allargato in ospedale, utilizzato nella Regione Lazio.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preoccupazione dei familiari/educatori/curante §* circa l'udito e lo sviluppo del linguaggio, o più in generale circa lo sviluppo psicomotorio del bambino.</li> <li>2. Storia familiare positiva per ipoacusia infantile permanente #§*</li> <li>3. Storia familiare positiva per disordini neurodegenerativi #, quali la sindrome di Hunter, o neuropatie sensitive-motorie, come la atassia di Friedreich e la sindrome di Charcot-Marie-Tooth.</li> <li>4. Ricovero in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) per più di 5 giorni #§ oppure presenza di uno dei seguenti fattori indipendentemente dalla durata del ricovero in UTIN: <ul style="list-style-type: none"> <li>ECMO #§*</li> <li>necessità di ventilazione assistita #</li> <li>esposizione a farmaci ototossici (gentamicina e tobramicina) o diuretici dell'ansa (furosemide o altri) #</li> <li>iperbilirubinemia tale da richiedere un'emaferesi #</li> </ul> </li> <li>5. Infezione intrauterina da CMV § *</li> <li>6. Altre infezioni intrauterine §: herpes, rosolia, sifilide e toxoplasmosi§</li> <li>7. Infezioni post-natali (confermate da colture positive) associate a rischio di ipoacusia neurosensoriale, incluse le meningiti batteriche e virali §*</li> <li>8. Anomalie cranio-facciali, in particolare quelle che interessano il padiglione auricolare, il condotto uditivo esterno, l'orecchio medio e l'osso temporale§</li> <li>9. Segni obiettivi (es. piebaldismo), indicativi di sindromi nelle quali è presente ipoacusia neurosensoriale o trasmessa permanente §</li> <li>10. Sindromi associate ad ipoacusia neurosensoriale congenita o ad esordio tardivo§, quali la neurofibromatosi, l'osteopetrosi, la sindrome di Usher, la sindrome di Alport, la sindrome di Pendred, la sindrome di Jervell-Lange-Nielson, la sindrome di Down e la sindrome di Waardenburg.</li> <li>11. Patologie neurodegenerative §*, quali la sindrome di Hunter, l'atassia di Friedreich o la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth.</li> <li>12. Traumi cranici, specialmente quelli a carico della base cranica e che richiedono un ricovero§*</li> <li>13. Chemioterapia §*</li> </ol>
---

Tabella 3. Fattori di rischio per ipoacusia infantile permanente, congenita, ad esordio tardivo o progressiva. Fonte: AAP-JCIH 2007 [13].

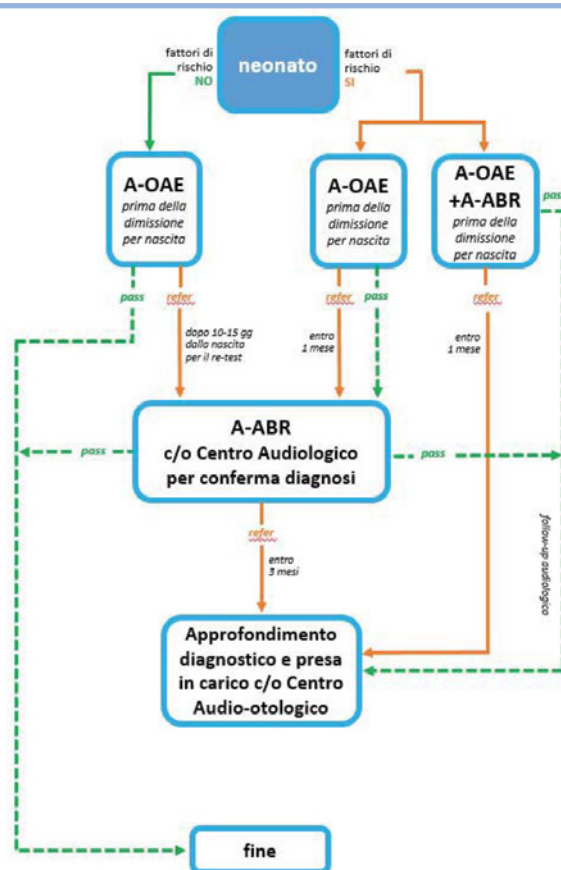
#### LEGENDA

§ Fattori di rischio altamente correlati con le ipoacusie ad esordio tardivo

# Fattori di rischio per neuropatia uditiva

\* Fattori di rischio che rendono necessari controlli tempestivi (prima dei 24 mesi) e frequenti

Tabella 4. Algoritmo per lo screening audiologico [12].



Dopo le prime 24 ore di vita e comunque prima della dimissione, ai fini dell'individuazione di possibili cardiopatie congenite, va eseguita la misurazione della saturazione di ossigeno pre- e post-duttale, rispettivamente all'arto superiore dx ed a uno dei due arti inferiori: una saturazione superiore al 95% con una differenza tra le due estremità inferiore o uguale al 3% è da considerarsi normale. Se invece la saturazione di ossigeno risulta intorno al 90%, dopo aver escluso altre cause che possono giustificare un valore inferiore alla norma, bisogna procedere assolutamente all'esecuzione di un ecocardiogramma [14,15].

Durante il ricovero e comunque prima della dimissione va eseguito il test del riflesso rosso. Questo screening serve al riconoscimento di patologie oculari quali la cataratta congenita, il glaucoma, il retinoblastoma. Il test utilizza la trasmissione della luce da un oftalmoscopio, attraverso tutte le parti trasparenti dell'occhio fino alla retina. In condizioni normali la luce viene riflessa generando un riflesso rosso (simile all'effetto "occhi rossi" che si ha quando si fa la foto con il flash). Viene considerato normale un riflesso presente e simmetrico nei due occhi. La presenza di macchie nere, un riflesso bianco, l'asimmetria del riflesso sono tutte indicazioni per l'invio del neonato ad uno specialista, come pure un'anamnesi familiare positiva per cataratta congenita, neuroblastoma o glaucoma. Bisogna tuttavia tener conto della variabilità che il riflesso rosso può presentare in base all'etnia del neonato [16].

Al momento della dimissione del neonato va prescritta la profilassi con vitamina D [17]: sia l'AAP che le Linee Guida Europee consigliano per la prevenzione del rachitismo la somministrazione di 400 UI/die, per tutto il primo anno di vita, nel bambino fisiologico, sia esso allattato al seno (il latte mater-



no contiene solo 25 U.I./l di vitamina D) che con formula. Per ottenere il giusto apporto di vitamina D, il bambino dovrebbe infatti assumere almeno un litro di latte formulato al giorno. Il dosaggio della vitamina D va aumentato nei bambini che presentano fattori di rischio (pelle scura, bassa esposizione alla luce solare, assunzione di glucocorticoidi e anticonvulsivanti, obesità). Nel 2015, un gruppo internazionale di esperti, basandosi sulle linee guida della European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) del 2010, ha redatto le indicazioni riportate in tabella 5.

Neonati e bambini senza fattori di rischio	
0-2 anni	400 UI/die
Pretermine	400-800 UI/die
SGA	Fino a 1000 UI/die nel 1° mese di vita
2-18 anni	600 UI/die
Neonati e bambini con fattori di rischio	
0-2 anni	400-1000 UI/die
2-18 anni	600-1000 UI/die

Tabella 5. Raccomandazioni sui dosaggi della vitamina D [18].

Negli ultimi anni numerosi studi hanno messo in relazione il deficit di vitamina D con la frequenza e la gravità dell'asma bronchiale, con le malattie allergiche e la dermatite atopica. Un documento inter-societario pubblicato nel 2014 ha evidenziato come la carenza di vitamina D fosse in stretta relazione con l'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale, indicando la vitamina D tra i fattori di prevenzione di tale patologia, unitamente ad altre misure profilattiche [19].

È necessario puntualizzare anche il ruolo degli acidi grassi poliinsaturi a lunga catena (LCPUFA) essenziali, in quanto non sintetizzabili dall'organismo *de novo*. Tra questi in particolare l'acido docosaesaenoico (DHA),  $\omega$ -3, e l'acido arachidonico (ARA),  $\omega$ -6. Essi devono essere introdotti con la dieta oppure prodotti dalla trasformazione, rispettivamente, di ALA (acido  $\alpha$ -linolenico) e LA (ac.linoleico). L'ALA tuttavia è contenuto solo in pochi alimenti e viene trasformato in DHA solo in piccole quantità. Il DHA ha una funzione strutturale essendo un costituente delle membrane cellulari ed ha diverse funzioni metaboliche: immunità, infiammazione, aggregazione piastrinica, pressione arteriosa, attività cardiaca, omeostasi lipidica. Interviene dunque nello sviluppo motorio e cognitivo del bambino e nella maturazione della retina. Esso si accumula nel feto prevalentemente nel terzo trimestre di gravidanza, periodo che è anche quello più critico per lo sviluppo cerebrale e retinico. La disponibilità di DHA per il feto dipende dalla dieta materna. Generalmente le donne occidentali assumono scarse quantità di DHA (che si trova soprattutto nel pesce e nell'olio di pesce); inoltre sono più a rischio le donne fumatrici (inibizione della sintesi) e le donne vegane (apporto dietetico assente). Nella donna in gravidanza e in allattamento è indicata l'assunzione giornaliera di 250-300 mg di DHA. I dati della letteratura dimostrano un effetto favorevole della supplementazione con DHA sullo sviluppo neurocognitivo e sulla funzione visiva nel neonato pretermine. Non è altrettanto dimostrato questo effetto nel neonato a termine. Negli integratori destinati all'infanzia il DHA viene spesso associato alla vitamina D [20].

Nei neonati prematuri Very Low Birth Weight (VLBW) e Late Preterm va considerata al momento della dimissione la *profilassi antianemica*. Questa prevede la somministrazione di ferro bivalente a partire dal 14°/30° giorno di vita. Di seguito, riportiamo le indicazioni secondo le principali Società Scientifiche Internazionali (tabella 6).

Tabella 6. Dosi e timing della somministrazione di Fe nel neonato.

	AAP [21]	ESPGHAN [22]	CPS [23,24]
A quali neonati	Tutti i pretermine	Tutti i pretermine o < 1880 g	Tutti i pretermine
Quando iniziare	dal 1° mese	2-6 settimane di vita 2-4 sett. negli ELBW	Al raggiungimento della full enteral feeding
Quale dosaggio	2-4 mg/kg/die	2-3 mg/kg/die	2-3 mg/kg/die Fino a 4-6 mg/kg/die nei neonati anemici
Per quanto tempo	12 mesi	6-12 mesi	12 mesi

AAP, American Academy of Pediatrics

ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition  
CPS, Canadian Paediatric Society

Alla terapia marziale va aggiunta la somministrazione di acido folico e vitamina B12.

Nei nati da taglio cesareo alcuni consigliano la profilassi con Probiotici. Il microbiota intestinale svolge un ruolo determinante nella maturazione immunitaria, ed una inadeguata colonizzazione intestinale post-natale, indotta da parto cesareo, prematurità e massiva antibioticoterapia in periodo perinatale, si traduce nell'alterato colloquio tra microbiota, enterociti e GALT (tessuto linfatico intestinale), interazione questa necessaria per ridurre l'incidenza di patologie allergiche. Il microbiota intestinale del nato da parto cesareo è caratterizzato da disbiosi (prevalenza di *Escherichia coli* e *Clostridium difficile* con riduzione di *Bacteroides*, *Bifidobatteri* e *Lattobacilli*). Tale alterazione nella composizione del microbiota si può riscontrare sino al secondo anno di vita. Numerosi studi hanno dimostrato che la disbiosi presente nei primi mesi di vita precede la comparsa di allergie e che i probiotici sono in grado di mimare l'attività immunomodulante dei commensali del microbiota [25,26,27].

Le proprietà immunomodulanti dei probiotici sono peculiari solo di specifici ceppi e non possono essere estrapolate per attribuirle ad altri ceppi. Tra i vari probiotici, il *Lactobacillus rhamnosus*, produttore di acido lattico solo in forma levogira con capacità di fermentare il ramnosio, è il batterio probiotico più studiato tra i lactobacilli.

Da considerare nelle prescrizioni pre-dimissione la luteina: questa è un pigmento liposolubile della xantofilla appartenente alla famiglia dei carotenoidi, sintetizzata esclusivamente da piante, alghe, batteri e da alcuni funghi. La luteina non può essere sintetizzata dall'organismo e può essere assunta soltanto con la dieta (verdure a foglia verde e fronzuta, frutti gialli, tuorlo d'uovo). Il latte materno di madri che assumono regolarmente carotenoidi contiene Luteina e Zeaxantina che potrebbero essere utili per la maturazione della fovea. In molti latti artificiali la luteina non viene aggiunta per cui i bambini allattati con latte di formula hanno in media livelli plasmatici di

luteina più bassi di quelli allattati al seno. La somministrazione di luteina ai neonati può aumentare i livelli di antiossidanti biologici e ridurre i livelli di radicali liberi, con prevenzione dello stress ossidativo perinatale. Le indicazioni all'utilizzo della luteina sono pertanto: il neonato allattato artificialmente e il neonato allattato al seno la cui madre segue una dieta povera di carotenoidi. Da considerarsi in modo più attento nel neonato prematuro come fattore antiossidante, per le numerose situazioni di stress ossidativo cui questa categoria di neonati è sottoposta. Le evidenze sulla prevenzione della retinopatia del pretermine non sono confermate [28,29].

La profilassi della carie dentale mediante il fluoro è discussa. Ma la prevenzione della carie attraverso l'utilizzo del fluoro è necessaria per tutti gli individui [30]. Il fluoro rinforza la struttura cristallina dello smalto e ne favorisce la mineralizzazione; possiede un effetto antimicrobico, specie sullo *Streptococcus Mutans*, diminuendone i tempi di moltiplicazione e la capacità di adesione ai tessuti orali. Il minerale in generale è indicato se la concentrazione di fluoro nell'acqua potabile è inferiore 0,6 ppm. In molti paesi il fluoro è regolarmente addizionato nell'acqua potabile in dosi di 0,7-1 ppm (1mg/L), oppure aggiunto al sale da cucina; la concentrazione massima di fluoro prevista nell'acqua potabile è 1,5 mg/L. In Italia le acque potabili non sono addizionate con fluoro e la sua quantità non è sufficiente ad esercitare un'azione cariostatica. Inoltre, la maggior parte delle acque oligominerali utilizzate nel lattante sono a bassa concentrazione di tale elemento.

Dai 6 mesi ai 6 anni di età la prevenzione della carie può essere fatta per via topica (dentifricio con almeno 1000 ppm di fluoro, 2 volte al giorno) oppure, in caso di difficoltà all'uso del dentifricio o nei soggetti ad alto rischio di carie, mediante somministrazione di 0,25 mg/die di fluoro (dai 6 mesi ai 3 anni) e di 0,50 mg/die (dai 3 ai 6 anni) [30]. Alcuni esperti tuttavia consigliano di iniziare la profilassi già dalla nascita con 0,25 mg/die di fluoro al neonato oppure con 1 mg alla donna che allatta, considerando che l'odontogenesi inizia fin dalla vita intrauterina e la profilassi topica tra i 6 mesi e l'anno di vita è spesso difficile da realizzare. Da considerare che è segnalata nei prematuri un'aumentata incidenza di difetti dello smalto.

Infine, è importante consigliare l'*esecuzione dell'ECG* tra la terza e la quarta settimana di vita per la diagnosi di QT lungo (LQT) e per la prevenzione della SIDS (circa il 10% delle SIDS sono dovute ad un intervallo QT lungo) [31,32]. Ogni anno si verificano circa 250 nuovi casi di SIDS e per tale motivo il Ministero della Salute ha stilato i seguenti consigli pratici per prevenirla [33]:

- Sono in posizione supina sin dai primi giorni di vita, preferibilmente nella stanza dei genitori
- Ambiente non eccessivamente caldo ed evitare vestiti e coperte eccessivamente pesanti: temperatura ambientale ideale attorno ai 20°C
- Il materasso deve essere della misura esatta della culla/lettino e non eccessivamente soffice
- Non mettere vicino al neonato oggetti soffici (giocattoli, peluche o paracolpi) per evitare il pericolo di ingestione di corpi estranei
- Il bambino deve essere sistemato con i piedi che toccano il fondo della culla o del lettino in modo che non possa scivolare sotto le coperte; va evitato l'uso del cuscino
- Evitare il "bed sharing"
- Ambiente libero da fumi
- L'uso del succhiotto durante il sonno può avere un effetto protettivo.

Tra gli screening non va dimenticata l'ecografia delle anche per la prevenzione della Displasia Congenita (DCA) e della possibile coxartrosi displasica dell'età adulta. Ancora oggi non c'è unanimità di vedute nel mondo pediatrico, per cui ogni punto nascita assume comportamenti differenti. Alcuni ritengono che il comportamento migliore da adottare sia lo screening clinico universale, cioè l'esame obiettivo completo che valuti l'asimmetria delle pli- che anteriori e posteriori, la ridotta abduzione e la manovra di Ortolani-Bar- low, riservando l'esecuzione dell'ecografia solo ai neonati che presentano un esame obiettivo positivo oppure con fattori di rischio (familiarità, sesso femminile, oligoamnios, macrosomia, piede torto, presentazione podalica). Altri consigliano lo screening ecografico universale da eseguirsi indicativa- mente entro 4-6 settimane di vita (non oltre il secondo mese di vita), ma il più precocemente possibile in caso di fattori di rischio o positività all'esame clinico. Bisogna considerare che i segni clinici non sono sufficienti per esclu- dere con certezza la DCA [34].

Non ultimo, al momento della dimissione del neonato dal nido il pediatra dovrebbe ricordare ai neogenitori l'importanza delle vaccinazioni, riportan- do il calendario vaccinale nel libretto di dimissione.

### Bibliografia

- 1 Stewart D, Benitz W. Committee on fetus and newborn. Umbilical Cord Care in the newborn infant. *Pediatrics*. 2016;138(3):2016-2149.
- 2 Gras-Le Guen C, Caille A, Launay E, Boscher C, Godon N, Savagner C, Descombes E, Gremmo- Feger G, Pladys P, Saillant D, Legrand A, Caillon J, Barbarot S, Roze JC, Giraudeau B. Dry care versus antiseptics for umbilical cord care: a cluster randomized trial. *Pediatrics*. 2017;139(1). pii: e20161857.
- 3 Riley LE, Stark AR, editors. AAP Committee on Fetus and Newborn & ACOG Com- mittee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care (AAP/ACOG) Seventh. American Academy of Pediatrics; 2012.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care [Internet]. Lon- don: The Institute; Feb, 2015. [cited 2015 May 1]. (NICE clinical guideline 37). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg37/resources/guidance-po- stnatal-care-pdf>. last access : April 2019.
- 5 Lama C, Pusceddu S, Gallo P, Marchetti F. Nuove evidenze sulla profilassi neona- tale con vitamina K. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2016; 19(8) [https:// www.medicoebambino.com/?id=AP1608\\_10.html](https://www.medicoebambino.com/?id=AP1608_10.html)
- 6 Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic re- view. *J Perinatol*. 2016;36 Suppl 1: S29-35.
- 7 Witt M, Kvist N, Jorgensen MH, Hulscher JB, Verkade HJ; also; Netherlands Study group of Biliary Atresia Registry (NeSBAR). Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. *Pediatrics*. 2016; 137(5). pii: e20154222.
- 8 DM 23 ottobre 1940, art 15, Gazzetta Ufficiale 23 ottobre 1940, n. 249 pag. 3924.
- 9 Articolo 6 della legge quadro 5 febbraio 1992, n. 104. DPCM 9 luglio 1999.
- 10 Legge 19 agosto 2016, n. 167, recante "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie me- taboliche ereditarie" DM 13/10/2016 (G.U. Serie Generale, n. 203 del 31 agosto 2016).
- 11 DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di as- sistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, GU 18 marzo 2017.
- 12 Articolo 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto". DCA n.U00104 del 09/04/2013. Approva- zione Documento tecnico "Linee Guida Screening Uditivo Neonatale Universale".
- 13 American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 position Statement: Principles and guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007; 120:898-921.



- 14 Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 1;3:CD011912.
- 15 Hu XJ, Ma XJ, Zhao QM, Yan WL, Ge XL, Jia B, Liu F, Wu L, Ye M, Liang XC, Zhang J, Gao Y, Zhai XW, Huang GY. Pulse oximetry and auscultation for congenital heart disease detection. *Pediatrics.* 2017;140(4). pii: e20171154.
- 16 Romagnoli C. Percorsi assistenziali neonatologici. Milan:BioMedia, 2013.
- 17 Chirico G, De Curtis M, Mosca F, Paolillo P. Dimissione del neonato: documento della Task Force della SIN. *SININFORMA.* 2017;48:16-18.
- 18 Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):565-76.
- 19 Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, Romagnoli C, Colonna P, Biondi A, Biban P, Chiamenti G, Bernardini R, Picca M, Cappa M, Magazzù G, Catassi C, Urbino AF, Memo L, Donzelli G, Minetti C, Paravati F, Di Mauro G, Festini F, Esposito S, Corsello G and on behalf of their respective Scientific Pediatric Societies. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014;40:65.
- 20 Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J Perinatol.* 2015;35(1):1-7.
- 21 Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-50.
- 22 Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jan;58(1):119-29.
- 23 Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ.* 1995;152(11):1765-1785.
- 24 Abdullah K, Zlotkin S, Parkin P, Grenier D. Iron-deficiency anemia in children. Canadian pediatric surveillance program, resource article. 2011. < [www.cpsp.cps.ca/publications/resource-articles](http://www.cpsp.cps.ca/publications/resource-articles)> (Accessed July 22, 2014).
- 25 Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, Leonardi S, La Rosa M, Marseglia GL. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013 Jul 29;39:47.
- 26 Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013; 21(4):167-73.
- 27 Moya-Perez A, Luczynski P, Renes IB, Wang S, Borre Y, Anthony Ryan C, Knol J, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr Rev.* 2017;75(4):225-240.
- 28 Manzoni P, Guardione R, Bonetti P, Priolo C, Maestri A, Mansoldo C, Mostert M, Anselmetti G, Sardei D, Bellettato M, Biban P, Farina D. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm very low-birth-weight neonates in neonatal intensive care units: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013 Jan;30(1):25-32.
- 29 Capobianco S, Papparella AM, Marsico G, Salvia G, Mazzarella G, Zappulli D, Giliberti P. Valutazione sullo sviluppo, funzionalità, e capacità visiva, nel neonato pretermine, con e senza supplementazione, alla dieta, di luteina. *Minerva Pediatrica.* 2010; 62 S1(3).
- 30 Ministero della Salute. Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva. Aggiornamento Nov 2013.
- 31 Agnetti A, Greco C, Tchana B. L'ECG in età pediatrica. Quaderni acp. 2016. [www.quaderniacp.it](http://www.quaderniacp.it)
- 32 Dossena C, Mastantuono E, Insolia R, Dagradi F, Petracci B, Rordorf R, Savastano S, Vicentini A, Crotti L, Schwartz PJ. Screening elettrocardiografico neonatale: una procedura salva vita ad un piccolo costo. *Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia.* 2012;125(4):739-743.
- 33 //www.epicentro.iss.it/sids, last access: Maggio 2019
- 34 Pavone V, Riccioli M, Borgo A. Update sulla diagnosi e trattamento precoce della displasia congenita dell'anca. *Prospettive in Pediatria.* 2017;47(185):34-41.



buOna

Circadiem

**MELATONINA in gocce**  
**per favorire l'addormentamento**

- Melatonina, **unico componente**
- **grado di purezza 99%**
- **formulazione fast,** rapida azione
- **in gocce,** compliance ottimale



**4 gocce (1 mg di melatonina)**  
**la sera prima di coricarsi**

# Ecografia cerebrale nel neonato: come ottimizzare le prestazioni

## Neonatal cranial ultrasound: how to optimize its performance

**Alberto Chiara**

*Pediatrics Department, ASST di Pavia, Italy*

All cases are unique  
And very similar to others

*T.S. Eliot  
The Cocktail party*

**Parole chiave:** fontanella anteriore, ultrasuoni, encefalo neonatale, calcificazioni, meningite batterica  
**Key words:** hip, anterior fontanelle, ultrasound, neonatal brain, calcifications, bacterial meningitis

**Autore corrispondente:**  
**dott. Alberto Chiara**

*Dipartimento Materno Infantile, ASST di Pavia  
Viale Repubblica 34, 27100 Pavia  
0383-695770  
e-mail: alberto\_chiara@asst-pavia.it*

### Riassunto

L'ecografia cerebrale è una metodica che consente lo studio dell'encefalo utilizzando la fontanella anteriore. L'utilizzo delle fontanelle mastoidee e posteriori, quanto possibile, permette uno studio più dettagliato delle strutture della fossa cranica posteriore.

La metodica ecografica, pur presentando dei limiti, rimane lo strumento più accessibile e relativamente semplice da utilizzare nella maggioranza dei punti nascita. Essenziale è un uso appropriato della metodica che coniughi l'esigenza di avere informazioni sia diagnostiche che prognostiche accurate, con quella di evitare esami ripetitivi, dall'esito ininfluenza sul successivo iter diagnostico e terapeutico

### Abstract

The cranial ultrasound is one of several techniques that capitalize on the bone-free anterior fontanelle to provide a window into the neonatal brain. Additionally, use of the posterior fontanelle and of the mastoid fontanelle has markedly improved the value of ultrasonography in the evaluation of posterior fossa structures. Ultrasound is an irreplaceable, but not exclusive diagnostic tool; it is relatively simple to use in the majority of maternity units.

However, an appropriate use of the technique is fundamental in order to combine the need for accurate diagnostic and prognostic data, and the need to avoid repetitive testing and negative influences on future diagnostic and therapeutic decisions.

### Introduzione

Tecniche di neuroimaging quali *ecografia cerebrale* (EC) e *risonanza magnetica* (RM) hanno contribuito a migliorare la conoscenza dei principali quadri neuropatologici sia nel neonato pretermine che a termine, giocando un ruolo fondamentale nella diagnosi del danno cerebrale.

L'EC, metodica ormai impiegata da oltre quattro decenni, riveste un ruolo importante nello studio morfologico dell'encefalo del neonato-lattante rappresentando per molte condizioni patologiche la tecnica di prima scelta, e per altre l'indispensabile primo approccio [1-3].

La metodica ecografica, pur presentando alcuni limiti, rimane una tecnica "affidabile": la pressoché totale mancanza di invasività nei confronti del paziente è un fattore importante in un'epoca della vita così delicata; i costi elevati in termini economici e i possibili effetti collaterali di altre tecniche di neuroimaging (TC) richiedono da parte del pediatra una approfondita valutazione del rapporto rischi/benefici.

L'EC rimane attualmente lo strumento più disponibile e relativamente semplice da utilizzare nella maggioranza dei punti nascita grazie alle caratteristiche di ripetibilità e dinamicità.

Oltre alla fontanella anteriore (FA) quale finestra acustica, attraverso la quale otteniamo scansioni coronali e sagittali, possiamo ricorrere alla fontanella posteriore (FP), che ci consente, mediante scansioni assiali, uno studio più dettagliato della fossa cranica posteriore e dei lobi occipitali; l'utilizzo delle fontanelle temporali e mastoidee,

quando possibile, permette una valutazione delle sezioni posteriori degli emisferi cerebrali e della fossa cranica posteriore [2-6].

Le principali indicazioni all'esecuzione dell'esame ecografico cerebrale sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1. Principali indicazioni all'esame ecografico transfontanellare.

#### INDICAZIONI ALL'ESAME ECOGRAFICO TRANSFONTANELLARE

- Neonato di età gestazionale <37 settimane (VLBW e late preterm)
- Sofferenza perinatale
- Nati da madre con infezione a trasmissione verticale
- Convulsioni
- Gemellarità monocoriale
- Trombosi e turbe della coagulazione
- Macro e microcefalie
- Dismorfismi
- Sepsi/ Meningite
- Polidramnios
- Neonati con anomalie all'esame ecografico prenatale
- Dilatazioni ventricolari e idrocefali derivati
- Neonati affetti da cardiopatie congenite
- Neonati affetti da ipotonia, malattie metaboliche e neuromuscolari, sindromi genetiche

### Appropriatezza dell'ecografia cerebrale

L'esecuzione e l'interpretazione dell'esame ecografico è fortemente condizionata dall'operatore e dall'apparecchiatura utilizzata. Colui che esegue l'esame ecografico e stila un referto, innanzitutto, deve ottimizzare le prestazioni ed evitare tutti i rischi connessi ad un utilizzo non critico della metodica. Importante è l'appropriatezza degli esami, evitando ecografie inutili o ripetitive, dall'esito ininfluenza sul successivo iter diagnostico/terapeutico. L'ecografia cerebrale non si improvvisa, si tratta di una metodica operatore-dipendente: la cultura, l'esperienza e le capacità dell'operatore fanno la differenza [1,4,5]. Oggi il mercato propone un'ampia scelta di ecografi, molto performanti, che consentono di ottenere ottime immagini con dovizie di particolari, con il rischio di vedere troppo!!

In commercio, vi sono ecografi con prezzo accessibile e buon potere diagnostico; certamente non sempre è possibile aver un top di gamma: importante è utilizzare una macchina adeguata, non obsoleta, con trasduttori idonei e soprattutto con un'ottima impostazione dei programmi. L'operatore deve conoscere bene l'apparecchiatura che utilizza e le sue potenzialità [1,4,6].

### Patologia cerebrale nel neonato pretermine

Per le caratteristiche anatomico-funzionali del suo sistema nervoso centrale, il neonato pretermine, in particolare di età gestazionale (EG) < 32 settimane e peso < 1500 g, può andare principalmente incontro a due tipi di patologia cerebrale: l'*emorragia intraventricolare da sanguinamento della matrice germinativa* (Germinal Matrix Hemorrhage/Intraventricular Hemorrhage, GMH-IVH) e le *anomalie della sostanza bianca*.

Nella diagnosi di GMH-IVH, l'EC rimane strumento di riferimento, sensibile e specifico, con potenzialità diagnostiche non inferiori alla RM [2,7,8].

In questa patologia tipica del pretermine e soprattutto del neonato di peso molto basso, inferiore a 1500 g (very low birth weight, VLBW), dove si ha



un'incidenza complessiva intorno al 10% (si tratta soprattutto di emorragie subependimali mentre sono rare le forme gravi), drasticamente ridotta rispetto ad alcuni anni orsono, ove arrivava anche al 50%, l'epoca di insorgenza è tipicamente postnatale, anche se sono stati descritti casi a comparsa prenatale. La lesione primaria è localizzata nelle zone germinative sub-ependimali, aree riccamente vascolarizzate, costituite nel feto, fino alla 26<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> settimana di gestazione, da cellule gliali, stroma particolarmente lasso e capillari, il cui endotelio è particolarmente sottile. Tali aree sono situate in posizione ventro-laterale rispetto ai ventricoli laterali e regrediscono rapidamente, fino a scomparire verso la 34<sup>a</sup>- 35<sup>a</sup> settimana di gestazione. La diagnosi ecografica di GMH-IVH è agevole e affidabile. Gli ultrasuoni (US) permettono di identificare precocemente la presenza di sangue nei ventricoli laterali e nel parenchima cerebrale circostante (figura 1), consentendo quindi un'accurata classificazione delle emorragie in 3 gradi di crescente gravità [1,6].

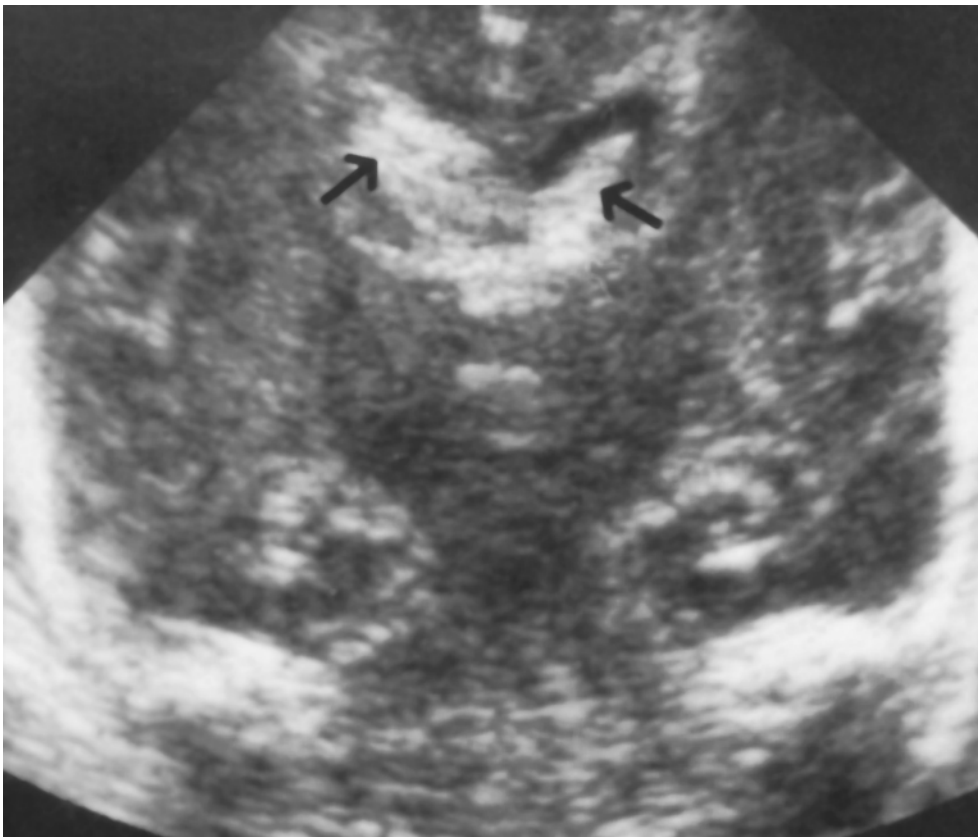


Figura 1. Ecografia cerebrale transfontanellare (scansione coronale passante per i trigoni e i corni occipitali) in nato a 30 settimane di gestazione. In terza giornata di vita si evidenzia emorragia intraventricolare bilaterale (3° grado a destra, 2° grado a sinistra).

Qualora, invece, venga diagnosticata una dilatazione ventricolare, gli US rivestono un ruolo decisivo per la diagnosi e la quantificazione delle dimensioni ventricolari dopo posizionamento di catetere di derivazione ventricolo-peritoneale o intervento di ventricolo-cisternostomia.

Altro importante capitolo della patologia cerebrale del pretermine è quello della *leucomalacia periventricolare* (patologia impropriamente denominata leucomalacia cistica -PVLC), facilmente diagnosticabile con l'EC, con visualizzazione di cavitazioni necrotiche della sostanza bianca, quando si effettuano esami seriati fino a 4-6 settimane dalla nascita nei neonati pretermine con iperecogenicità periventricolare [8,9]. L'esame ecografico consente una valutazione in 4 gradi di crescente gravità; 1° grado: iperecogenicità persistente oltre la prima settimana di vita; 2° grado: iperecogenicità persistente con evoluzione in piccole cavitazioni cistiche; 3° grado: cavitazioni

cistiche comunicanti tra di loro e con i ventricoli laterali; 4° grado: cavità cistiche sottocorticali associate a cavitazioni periventricolari [9]. Con il declino dell'incidenza della PVLC, non si è potuto tuttavia osservare un concomitante declino dell'incidenza di paralisi cerebrale e di deficit di sviluppo neurocognitivo [9,10]. Soprattutto per questa classe di bambini con deficit neurocomportamentali, ma senza lesioni ecograficamente evidenzia-bili, l'attenzione negli ultimi anni si è andata spostando verso altre forme di danno cerebrale. I meccanismi che portano alla comparsa della leucomalacia periventricolare, alcuni dei quali ancora oggetto di ricerca, sono complessi, e non così facilmente riconducibili a una generica ischemia delle aree interessate, un tempo ritenuta una spiegazione sufficiente.

Recenti studi basati su tecniche di imaging da RM cerebrale convenzionale e su nuove tecniche di RM funzionale (in particolare la Diffusion Tensor Imaging) hanno potuto evidenziare anomalie dell'intensità di segnale della sostanza bianca cerebrale.

Questa "leucoencefalopatia" cerebrale sarebbe l'espressione della morte cellulare dei progenitori tardivi degli oligodendrociti, i preoligodendrociti, e dunque della alterata mielinizzazione delle fibre nervose, con arresto maturativo del sistema nervoso centrale. Il danno diffuso della sostanza bianca sembrerebbe essere la lesione associata più frequentemente ai disturbi cognitivi e comportamentali tipici del bambino ex-prematuro [9-11]. Il concetto moderno di leucomalacia periventricolare deve quindi includere non soltanto la forma con necrosi macroscopica focale, attualmente in diminuzione (colpisce meno del 5% dei neonati con peso alla nascita < 1500 g), ma anche la forma non cistica, più diffusa (può essere presente in più del 10% dei neonati con peso alla nascita < 1500 g).

Queste recenti acquisizioni devono quindi indurre ad esprimerci sempre in termini molto prudenti in materia di prognosi quando si ha a disposizione il solo esame ecografico: già diversi anni fa si intuiva che le lesioni ecografiche di tipo cistico rappresentavano la "punta dell'iceberg", oggi se ne è avuta la più ampia conferma grazie all'avvento di queste nuove metodiche funzionali di neuro imaging [5,8,9].

### Neonati late preterm

Alcuni aspetti anatomici e probabilmente funzionali della maturazione dell'encefalo appaiono senza dubbio incompleti nel periodo gestazionale caratterizzante i late preterm (LP).

A venti settimane di gestazione, l'encefalo pesa solo il 10% di quello a termine, a 34 settimane il 65%; il volume corticale a 28 settimane è il 13% del volume a termine; quello dei LP non supera il 53%: nelle ultime sei settimane di gestazione prima del termine deve quindi costituirsi ancora circa metà del volume totale dell'encefalo. Inoltre, la sostanza bianca, poco rappresentata nel pretermine di alto grado, aumenta di ben cinque volte nel periodo compreso tra 34 e 40 settimane. Simultaneamente a questi fenomeni, si sviluppano la sinaptogenesi e l'arborizzazione dendritica, ma soprattutto le connessioni neuronali, così importanti e determinanti per la maturazione delle funzioni superiori [5,6].

È attuale oggetto di studio l'eventualità di sottoporre tutti i LP (i nati tra le 34<sup>+0</sup> e le 36<sup>+6</sup> settimane di gestazione) a screening ecografico poiché si è osservata, in questa fascia di EG, la presenza di patologie tipiche sia del pretermine che del nato a termine.

Infatti i LP possono presentare la leucomalacia periventricolare (PVL) e l'emorragia intraventricolare da sanguinamento della matrice germinativa (GMH-IVH), tipiche dei VLBW, ma anche lo "stroke" e le complesse e variegata lesioni da asfissia, o altre lesioni vascolari come quelle da trombosi venosa cerebrale, ovvero la patologia neurologica del nato a termine [6,11-14]. È facile intuire quanto accurata debba essere la ricerca di tali patologie, che però, a differenza del neonato a termine, non sempre si presentano con eclatanti sintomi clinici e pertanto sono di più difficile identificazione. Il problema della paucisintomaticità del neonato LP è particolarmente attuale per quelle forme di leucomalacia periventricolare che possono ancora colpire tali fasce gestazionali [5,9,14,15].

### Convulsioni del neonato e del lattante

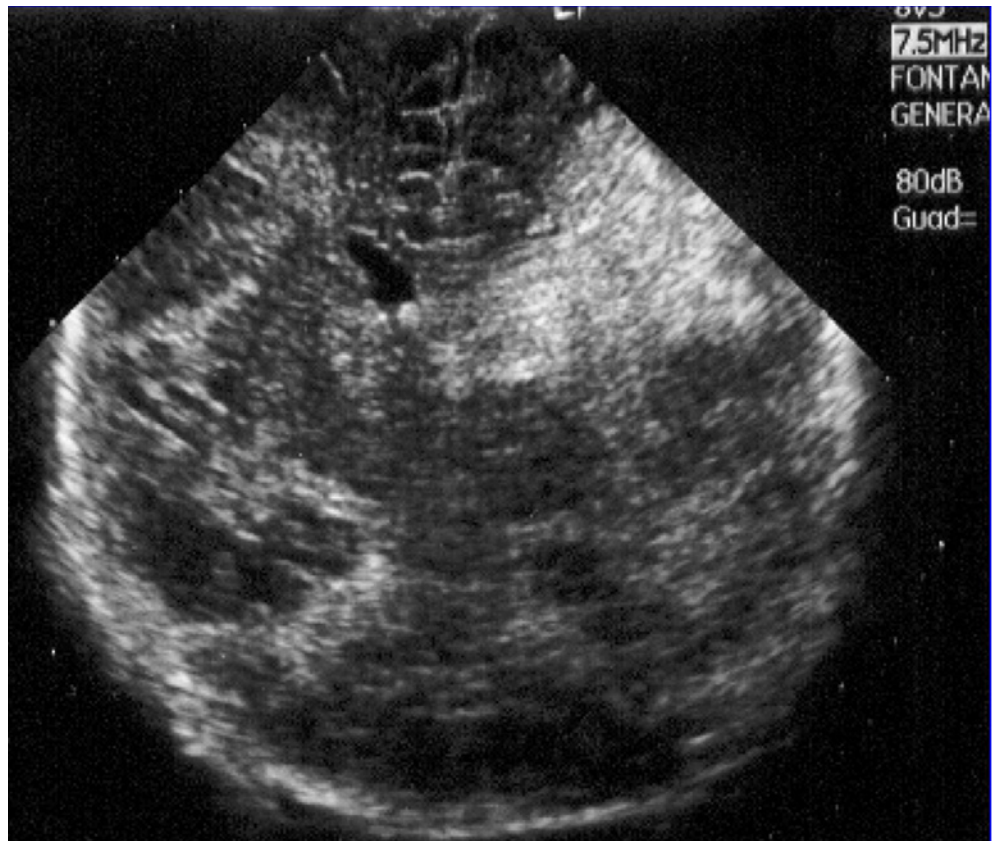
Nelle convulsioni primitive del neonato e del lattante, non sempre gli US sono in grado di rilevare la presenza di patologia; si impone, in questi casi, il ricorso alla RM: l'attività convulsiva in quest'epoca della vita ha un ruolo semeiotico importante, in quanto è considerata l'epifenomeno di una patologia cerebrale, piuttosto che l'esordio di una malattia epilettica. Il 50-70% delle convulsioni diagnosticate in terapia intensiva neonatale si presentano in corso di *encefalopatia ipossico-ischemica* (EII); circa il 10% è dovuto a lesioni focali ischemiche; un ulteriore 10% è correlato a processi infettivi intrauterini e/o neonatali; le rimanenti cause comprendono malformazioni cerebrali, patologie metaboliche e trombosi dei vasi venosi cerebrali [6,12-15].

Nel caso di *neonati asfittici*, l'EC è una tecnica poco sensibile nel determinare il tipo di lesioni; nelle fasi precoci, spesso risulta nella norma, o mostra quadri di iperecogenicità diffusa, comunque aspecifici, e solo successivamente vengono evidenziate le lesioni più gravi. La mancata visualizzazione dei ventricoli laterali, la scomparsa del disegno dei solchi e delle circonvoluzioni cerebrali possono essere ritenuti segni indiretti di edema diffuso che può tuttavia, essere sovra o sotto stimato [13-15]. Nelle EII di grado I e II (secondo la classificazione di Sarnat & Sarnat che permette la distinzione di tre diversi gradi dell'andamento clinico post-asfittico), l'esame ecografico spesso è poco significativo; importanti e talora inequivocabili sono invece le alterazioni riscontrabili in corso di EII di III grado, in questi casi sarà possibile assistere con l'EC, successivamente, all'evoluzione verso un quadro di tipo poroencefalico.

L'indagine ecografica, quindi, si mostra utile nello studio delle lesioni della sostanza bianca periventricolare, dei gangli della base e del talamo, delle lesioni ischemiche focali o multifocali e dell'encefalomalacia multicistica; è inefficace nella definizione del danno corticale selettivo, delle lesioni del tronco cerebrale e parasagittali in quanto rappresentano lesioni situate in territori non sempre accessibili agli ultrasuoni [1,2,15].

Nel neonato e nel lattante, la presenza di convulsioni è sempre motivo di grande allarme e sicuramente indicazione all'esecuzione di esame ecografico (figura 2). Le lesioni vascolari, quali lo "stroke" per esempio, sono causa di comizialità; si verificano prevalentemente a carico dell'arteria cerebrale media, soprattutto la sinistra, e possono presentarsi isolate o associate ad un quadro di encefalopatia ipossico-ischemica. Il contributo dell'EC in queste condizioni patologiche è modesto anche associando l'utilizzo della velocimetria Doppler e del color-Doppler; la RM rappresenta lo strumento più sensibile e più specifico per diagnosticare e determinare la gravità delle lesioni [12,13].

Figura 2. Ecografia cerebrale transfontanellare (scansione coronale posteriore passante per i trigoni) in neonato IUGR (Intra Uterine Growth Retardation) di età gestazionale pari a 38 settimane e peso alla nascita di 1.920 grammi con convulsioni a 6 ore di vita. Si evidenzia infarcimento emorragico di tipo venoso in sede intraventricolare e intraparenchimale sinistra.



### Patologia infettiva cerebrale

Le infezioni a carico dell'encefalo e delle membrane che lo avvolgono sono tra le patologie più gravi nel neonato, in quanto complicate spesso da importanti sequele. I vari processi infettivi possono colpire il feto in diversi momenti della vita intrauterina (infezioni congenite), oppure il neonato al momento del parto o in epoca post-natale. Tali infezioni, compromettendo il normale sviluppo dei tessuti cerebrali del neonato, producono effetti teratogeni tanto più devastanti quanto più precocemente l'infezione viene acquisita in gravidanza. Gli agenti causali possono essere virus quali il rubeolico, il Citomegalovirus (CMV), l'Herpes simplex (HSV) di tipo 2, l'HIV, protozoi (*Toxoplasma Gondii*), spirochete (*Treponema pallidum*), batteri e funghi [2,3]. CMV, *Toxoplasma*, rubeola, HSV di tipo 2 (complesso TORCH) sono ritenuti responsabili delle forme più frequenti di meningoencefaliti nel feto. Infezioni precoci (< 24 settimane) comportano malformazioni cerebrali ed aberrante migrazione neuronale. Contagi tardivi determinano calcificazioni parenchimali e corticali, con distruzione della sostanza bianca. L'esame ecografico neonatale, di per sé non dirimente ai fini della distinzione tra gli agenti eziologici su citati, va sempre integrato con i dati anamnestici e di laboratorio; tipici reperti sono rappresentati da calcificazioni rilevabili agli angoli esterni dei ventricoli laterali, nelle regioni sottocorticali e corticali (figura 3), nonché a livello dei talami con tipico aspetto a "candelabro", corrispondente a deposizione di sali di calcio nelle pareti dei vasi talamo-striatali. Inoltre, è possibile riscontrare ventricolomegalia di vario grado, frequentemente associata ad ampliamento degli spazi subaracnoidei (segno di atrofia cerebrale), aree cistiche periventricolari; eccezionalmente è possibile intuire anomalie della migrazione neuronale [1,2,6,12,15,17].

Le infezioni postnatali sono, invece, più frequentemente provocate da agen-





Figura 3. Ecografia cerebrale transfontanellare (scansione sagittale paramediana sinistra) in neonato con infezione congenita da toxoplasmosi. Si evidenziano calcificazioni parenchimali.

ti batterici quali *Escherichia coli*, *Streptococco B*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Listeria monocytogenes*, *Stafilococco aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Ecograficamente, l'infezione batterica acuta si caratterizza per il riscontro di: iperecogenicità dei solchi corticali dovuta ad accumulo di essudato infiammatorio nei vasi piali e subaracnoidei; iperecogenicità parenchimale focale o diffusa, unilaterale o bilaterale; ascessi cerebrali che appaiono come aree ipocogene ben delimitate da un alone iperecogeno; ventricolite, conseguente alla diffusione ematogena dell'infezione ai plessi corioidei; dilatazione ventricolare dovuta all'ostruzione dei forami di Monro, dell'acquedotto del Silvio, o dei forami del quarto ventricolo da parte di essudato purulento; formazione di sepimenti intraventricolari, conseguenti alla proliferazione reattiva gliale [2,6,12].

La diagnosi ecografica di meningoencefalite o di ventricolite non è precoce rispetto alla comparsa di sintomatologia clinica e, soprattutto, di modificazioni del liquor; infatti i segni ecografici compaiono 48-72 ore dall'inizio del processo infettivo [11,12,18].

Negli ultimi anni i notevoli progressi diagnostici-terapeutici in medicina neonatale hanno portato ad un'aumentata sopravvivenza dei neonati di peso molto basso (< 1500g, Very Low Birth Weight, VLBW) e, di conseguenza, ad un incremento delle infezioni di origine nosocomiale. Tra gli agenti responsabili di queste infezioni, i funghi attualmente rivestono un ruolo di primaria importanza. La *Candida albicans* è, di per sé, causa dell'80% delle infezioni fungine umane ed è implicata nel 75% delle micosi neonatali. Altri funghi che possono dare origine ad infezioni neonatali sono: *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida glabrata*. Il sistema nervoso centrale è uno dei principali organi bersaglio della candidosi sistemica neonatale [6]. Il 44% dei soggetti, con esame colturale positivo per candidosi,

presenta meningite e in questi casi l'ecografia può evidenziare ependimite, emorragie, ascessi, o microascessi diffusi nel parenchima cerebrale e cerebellare [2,4,6].

### Patologia malformativa cerebrale

Nel sospetto di *malformazione cerebrale* (macro/microcefalia, fontanella tesa, ritardo psicomotorio, convulsioni, o in seguito a diagnosi prenatale), gli ultrasuoni consentono un primo approccio diagnostico, integrandosi, solo successivamente, con tecniche per immagine computerizzate, quali TC e soprattutto RM [6,16].

### Plagiocefalia posizionale

La plagiocefalia posizionale (PP) rappresenta una condizione clinica molto frequente nei primi mesi di vita, a cui viene spesso data poca importanza durante i controlli medici. A partire dal 1992, con la diffusione della raccomandazione di porre neonati e lattanti a dormire in posizione supina per prevenire i casi di morte improvvisa, si è constatato un progressivo incremento della PP.

Con gli anni a venire si è assistito all'utilizzo di svariate metodiche per la quantificazione di tale problema (misurazioni antropometriche, radiografia del cranio, TC); a tutt'oggi, tuttavia, l'osservazione clinica costituisce la metodica più efficiente, semplice e affidabile per una corretta valutazione [6,15,17]. Le indagini strumentali utilizzate in passato per la diagnosi di PP (radiografia del cranio e TC), volte soprattutto a differenziare tale condizione clinica dalla craniostenosi, risultano a tutt'oggi obsolete e di scarsa utilità. L'unica valutazione strumentale potenzialmente utile e priva di rischi per il neonato potrebbe essere una EC per valutare, con accuratezza, l'asimmetria delle strutture craniche, dovute alla deformità della calotta cranica, in assenza di alterazioni morfo-strutturali del parenchima cerebrale [6].

### Conclusioni

L'EC riveste un ruolo rilevante nello studio dell'encefalo del neonato e del lattante rappresentando, pertanto, la tecnica di prima istanza per l'approccio a numerose patologie (emorragie intra-periventricolari, encefalopatie ipossico-ischemiche, malformazioni, infezioni). Gli ultrasuoni, rappresentano un insostituibile, ma non esclusivo, strumento diagnostico, relativamente semplice da utilizzare nella maggioranza dei punti nascita [1,3,5,6].

La metodica ecografica ha un'alta valenza diagnostica nella valutazione delle lesioni emorragiche (GMH-IVH), nelle ventricolomegalie e nella PVL cistica. Molti sono, invece, i rischi di falsi positivi per la PVL non cistica, legati all'esperienza dell'operatore e alla risoluzione delle apparecchiature; per la diagnosi delle anomalie della sostanza bianca è, quindi, necessario ricorrere alla RM cerebrale e, in particolare, alle nuove tecniche di RM funzionale [7,9,10]. Nell'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale, l'EC, soprattutto in fasi precoci, risulta nella norma, o evidenzia soltanto un quadro di ipercogenicità diffusa; le lesioni più gravi si apprezzano solo tardivamente [2,15].

Nelle infezioni congenite, con l'EC possono essere facilmente individuate alcune lesioni cerebrali quali: calcificazioni, cisti germinolitiche, ventricolomegalia; quasi mai si possono diagnosticare adeguatamente i disturbi della migrazione neuronale; per le alterazioni della fossa endocranica posteriore, è dimostrata una sottostima ma comunque una possibilità diagnostica [2].

Nel caso di meningite del neonato-lattante, gli ultrasuoni consentono di vi-

sualizzare le complicanze quali ventricolite, idrocefalo, ascessi intraparenchimali, diagnosi che modificano sostanzialmente la terapia.

Il principale limite dell'EC è rappresentato dall'età, per l'inevitabile progressiva fibrosi della fontanella anteriore, che ostacola il passaggio del fascio di ultrasuoni rendendo difficoltosa la valutazione del parenchima cerebrale. È comunque fondamentale un uso appropriato della metodica, che coniughi l'esigenza di avere informazioni sia diagnostiche che prognostiche accurate, con quella di evitare esami inutili e ripetitivi, dall'esito ininfluenza sul successivo iter diagnostico e terapeutico [1,17,18].

Molti dei limiti attribuiti all'ecografia sono, in realtà, limiti propri di chi esegue l'indagine senza idonea preparazione.

## Bibliografia

- 1 Chiara A. Neonatal cranial ultrasound: how to optimize its performance. *JPNIM*. 2018;7:27-8.
- 2 Vaucher YE, Pretorius DH Brain Imaging in neonatal clinical trials: in search of a gold standard. *J Pediatr*. 2007;150(6):575-7.
- 3 Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2008.
- 4 Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev*. 2006;82(1):827-35.
- 5 Lalzad A, Wong F, Schneider M. Neonatal cranial ultrasound: are current safety Guidelines appropriate? *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(3):553-60.
- 6 Chiara A, Saronni A. Ecografia cerebrale: potenzialità diagnostiche. *Area Pediatrica*. 2010;11:3-8.
- 7 Tortora D, Martinetti C, Severini M, Uccella S, Malova M, Parodi A, Brera F, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: DTI study. *Eur Radiol*. 2018;28(3):1157-66.
- 8 Skiold B, Hallberg B, Vollmer B, Adén U, Blennow M, Horsch S. A novel scoring system for term-equivalent-age cranial ultrasound in extremely preterm infants. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(3):786-94.
- 9 De Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992;49:1-6.
- 10 Barria RM, Flandez JA. Leukomalacia and periventricular echogenicity in very low birth weight premature infants. *Rev Neurol*. 2008;47(1):18-20.
- 11 Angtuaco TL. Navigating the neonatal brain through the base of the skull. An effective sonographic teaching tool. *Ultrasound Quarterly*. 2004;20:38-44.
- 12 Donoghue V. Neonatal brain imaging. *Pediatr Radiol*. 2006;36(7):581-84.
- 13 Olivé G, Agut T, Echeverria-Palacio CM, Arca G, Garcia-Alix A. Usefulness of cranial ultrasound for detecting neonatal middle cerebral artery stroke. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(3):885-90.
- 14 Fumagalli M, Bassi L, Ometto A, Groppo M, De Carli A, Dessimone F, Farè P, Pisoni S, Ramenghi LA, Mosca F. Neuroimaging nei neonati a rischio di danno neurologico. *Area Pediatrica*. 2009;9:32-7.
- 15 Ramenghi LA, Evrard P, Mercuri E, eds. *Perinatal Brain Damage: from Pathogenesis to Neuroprotection*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2008.
- 16 Savasta S, Chiapedi S, Perrini S, Tognato E, Corsano L, Chiara A. Pai syndrome: a further report of a case with bifid nose, lipoma, and agenesis of the corpus callosum. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:773-6.
- 17 Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimise its performance. *Early Hum Dev* 2009;85:93-9.
- 18 Chiara A, Perrini S. Cranial ultrasound: and the risk of tunnel vision? *Ital J Pediatr*. 2015;41(Suppl 2):A15.



# MISSIONE CRESCITA

$\sqrt{9 \text{ EPA} : 3 \text{ DHA} : 1 \text{ GLA}}$



## Equazen®

Integratore alimentare a base di EPA, DHA e GLA

**EQUAZEN®** è un integratore alimentare a base di **EPA, DHA** e **GLA**, in rapporto **9:3:1**. Il DHA risulta utile per il mantenimento delle normali funzioni cerebrali\*.

**9:3:1** Ratio 9:3:1



Prodotto **ben tollerato**, in capsule, capsule masticabili e liquido.

**Sostenuto da KOL** internazionali



**Scientificamente testato**

Risultati clinici in **continuo aggiornamento**



Formulazione dal sapore gradevole, **adatta anche per bambini a partire dai 3 anni**

Formulazione a base di:  
**olio di pesce**  
**olio di enotera**



Privo di **aromi artificiali, glutine, saccarina, aspartame**

\*L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA.

Un sano stile di vita e una dieta variata ed equilibrata sono importanti. Avvertenze e consigli d'uso sono riportati sulla confezione.

named.it  
equazen.it



Per maggiori informazioni

Numero Verde  
**800-203678**

da Lunedì a Venerdì  
ore 14.00 - 17.00  
info@named.it

IN FARMACIA E  
PARAFARMACIA



**3+**  
anni

**EQUAZEN®**  
Capsule Masticabili  
Gusto fragola

**5+**  
anni

**EQUAZEN®**  
Forte

**3+**  
anni

**EQUAZEN®**  
Liquido  
Gusto vaniglia

www.ampadv.it

**NAMED®**  
NATURAL MEDICINE



# Gestione dei neonati “late preterm”: dalla sala parto alla dimissione

## Management of late preterm infants from the delivery room to discharge

Cecilia Angelini, Margherita Pozzi, Alberto Chiara

UOC di Pediatria e Neonatologia, ASST Pavia

Parole chiave: neonato, late preterm, età gestazionale, sala parto, dimissione

Key words: newborn, late preterm, gestational age, delivery room, discharge

Autore corrispondente:

Dott.ssa Cecilia Angelini

Pediatrics Department, ASST di Pavia, Italy

Viale Repubblica 34, 27100 Pavia

Tel. +39 0383 695771

e-mail: cecilia\_angelini@asst-pavia.it

### Riassunto

I neonati late preterm (LP) rappresentano una categoria di neonati in costante aumento in tutti i gruppi etnici ed in tutto il mondo. Pur essendo spesso percepiti come neonati a basso rischio, essi presentano in realtà peculiari caratteristiche e possibili problematiche a breve e a lungo termine. Infatti i LP hanno un aumentato rischio di sviluppare una patologia respiratoria acuta, infezioni precoci e tardive, problemi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ittero, ipotermia), e lesioni cerebrali evidenziabili con l'ecografia transfontanellare. Inoltre, poiché i neonati LP hanno un'aumentata morbilità nel primo mese di vita, una maggior frequenza di riospedalizzazione per ittero, difficoltà di alimentazione con scarso accrescimento e disidratazione, e problemi infettivologici, è importante che il timing per la dimissione sia individualizzato e basato sul raggiungimento di una sufficiente competenza nutrizionale e di un'adeguata termoregolazione, sull'assenza di patologia e sulla presenza di caregivers adeguatamente formati all'assistenza di un neonato prematuro.

### Abstract

Late preterm (LP) infants represent a category of newborns in steady increase in all ethnic groups worldwide. Although often perceived as low-risk infants, they actually have peculiar characteristics and possible short- and long-term problems. In fact, LP are at greater risk of developing acute respiratory pathology, both early and late infections, metabolic problems (hypoglycemia, hypocalcemia, jaundice, hypothermia) and brain lesions evident on transfontanellar ultrasound. Furthermore, since newborns have an increased morbidity in the first month of life, and a greater frequency of rehospitalization for jaundice, feeding difficulties with little growth and dehydration, and infectious problems, it is important that the timing for discharge is individualized and based on the achievement of sufficient nutritional competence and adequate thermoregulation, the absence of pathology and the presence of caregivers adequately trained in the care of a premature infant.

### Definizione ed epidemiologia

Si definiscono *late preterm* (LP) i neonati nati tra 34 settimane e 36 settimane + 6 giorni di età gestazionale. Questi bimbi, nati poco prima del termine della gravidanza, sono accomunati da una serie di problematiche in grado di influenzarne l'outcome a breve e lungo termine [1,2]. Negli ultimi anni vi è stato un diffuso e globale aumento dei nati pretermine in tutti i gruppi etnici ed in tutti i paesi del mondo. Attualmente si calcola che le nascite premature siano circa il 12,5% di tutte le nascite e che il 72% di queste sia rappresentato dai neonati LP, che spesso sono erroneamente percepiti dal personale sanitario e dai genitori stessi come neonati a termine, mentre presentano in realtà una morbilità, durante il periodo di ospedalizzazione, 3,5 volte maggiore di quella dei nati a termine ed un rischio di mortalità precoce (nei primi 6 giorni di vita) 6 volte maggiore rispetto a quella dei nati dopo la 37ma settimana [3,4].

### Rianimazione in sala parto

Le più recenti linee guida sulla Rianimazione cardio-polmonare neonatale, pubblicate nel 2015 dalla *American Heart Association*, stabiliscono le procedure raccomandate per la rianimazione del neonato in sala parto, le quali sono applicabili anche ai neonati LP [5].

Quando vi sia l'indicazione ad eseguire la ventilazione a pressione positiva intermittente, viene raccomandato di iniziarla, nei neonati di età gestazionale <35 settimane, con una FiO<sub>2</sub> tra 0,21 e 0,30, applicando contestualmente un saturimetro alla mano-polso destro. Successivamente, quando la lettura della SpO<sub>2</sub> è diventata attendibile, la

FiO<sub>2</sub> deve essere regolata per ottenere valori di SpO<sub>2</sub> in linea con quelli riportati sulla tabella di riferimento allegata alle suddette linee guida [5].

### Patologia respiratoria

I neonati LP presentano un rischio di sviluppare una patologia respiratoria acuta alla nascita (sindrome da distress respiratorio, tachipnea transitoria del neonato, polmonite, ipertensione polmonare persistente, pneumotorace) in media 9 volte maggiore rispetto ai neonati a termine e tale rischio aumenta con il diminuire dell'età gestazionale. Questo dato sottolinea come ogni settimana di gestazione intrauterina guadagnata significhi ridurre il rischio di patologia respiratoria e migliorare la prognosi del neonato [3,6,7]. Lavori diversi forniscono dati epidemiologici un poco differenti, ma sicuramente la problematica respiratoria è la più frequente ed è la maggiore causa di trasferimento in TIN.

Circa il 23-30% dei neonati LP necessita alla nascita di un qualche supporto respiratorio ed il 4% circa richiede un supporto più prolungato mediante ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) [1]. Clinicamente la patologia respiratoria acuta si manifesta entro 1-2 ore di vita con un quadro di distress respiratorio di grado variabile. La profilassi materna con steroidi, nelle donne a rischio di parto pretermine imminente ad età gestazionali comprese tra 34 e 36 settimane+6 giorni, è ancora discussa, soprattutto in relazione alla mancanza di studi a lungo termine circa i possibili effetti sul metabolismo fetale e sullo sviluppo neurologico [8].

### Patologia infettiva

I neonati LP hanno un rischio almeno doppio di sviluppare una patologia infettiva in epoca neonatale (sepsi, meningite, polmonite) rispetto ad un nato a termine. È stata descritta un'aumentata incidenza sia delle infezioni *early* che di quelle *late*. La nascita pretermine, infatti, interrompe bruscamente il passaggio transplacentare di anticorpi dalla madre al feto determinando un'immaturità del sistema immunitario in questi neonati [9].

Qualsiasi travaglio di parto iniziato spontaneamente prima del termine o una rottura spontanea prematura delle membrane amniotiche possono essere inoltre la conseguenza di una corioamnionite, e dunque è sempre fondamentale mantenere alto il sospetto di una potenziale infezione in un neonato prematuro, soprattutto se la rottura delle membrane amniotiche è prolungata (convenzionalmente di durata superiore a 18 ore), la mamma ha febbre intra-partum, o il tampone vagino-rettale materno (se eseguito) è positivo per Streptococco beta-emolitico di gruppo B (GBS). Le linee guida proposte dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da GBS considerano la nascita pretermine (a qualunque età gestazionale) un fattore di rischio importante che guida e influenza fortemente il processo diagnostico-terapeutico [10,11].

### Patologia neurologica

La vulnerabilità cerebrale dei neonati LP può essere attribuita a fattori estrinseci (legati al decorso perinatale) e intrinseci (immaturità strutturale e molecolare delle strutture cerebrali al momento della nascita) [12].

Infatti tra le 34 e le 37 settimane di età gestazionale sono molti i processi maturativi ancora in atto: mielinizzazione, sviluppo delle circonvoluzioni

corticali, progressiva involuzione della matrice germinativa, sviluppo della funzione visiva [1,13].

Alterazioni del flusso sanguigno e dell'ossigenazione cerebrale in questa fase di così intensa attività di crescita possono determinare importanti conseguenze. L'età gestazionale e la presenza di comorbidità alla nascita (in particolare distress respiratorio che necessita di supporto respiratorio) sono i due fattori che correlano maggiormente con la probabilità di evidenziare una lesione all'ecografia transfontanellare.

I neonati LP possono presentare un ampio spettro di lesioni cerebrali: quelle più comuni ai neonati maggiormente prematuri (emorragie della matrice germinativa, leucomalacia cistica periventricolare) e quelle più comuni ai neonati a termine (infarto cerebrale, encefalopatia ipossico-ischemica), oltre ai possibili danni conseguenti all'eventuale ipoglicemia [12,13].

La maggior parte di queste lesioni sono silenti nel periodo neonatale ma possono determinare importanti conseguenze a livello neuro-comportamentale nelle età successive. Sono stati pertanto implementati, negli ultimi anni, protocolli ecografici tesi a evidenziare eventuali anomalie e a selezionare i neonati da sottoporre a successivi approfondimenti diagnostici.

Uno studio recente suggerisce che la tempistica più utile per l'esecuzione dell'ecografia cerebrale (cioè in grado di evidenziare il maggior numero di eventuali lesioni) sia a 5 settimane di vita extrauterina (che corrisponde mediamente, per un neonato LP, a un'età gestazionale di 39-41 settimane) [12]. Studi longitudinali volti a studiare le conseguenze a lungo termine della nascita LP suggeriscono, seppure senza dare un giudizio definitivo sull'argomento, che i neonati LP mostrerebbero un maggior rischio di sviluppare problemi di apprendimento in epoca prescolare e scolare rispetto ai coetanei nati a termine [14].

## Problemi metabolici

- *L'ipoglicemia*, dovuta alle scarse scorte di glicogeno e ad immaturità dei sistemi deputati alla glicogenolisi, lipolisi e gluconeogenesi epatica, ha un'incidenza tre volte maggiore di quella osservata nei nati a termine, indipendentemente dai fattori di rischio materni (diabete gestazionale, ecc.), ed in particolare è maggiore il rischio di ipoglicemia precoce, nelle prime 24 ore di vita. I neonati più a rischio sono quelli che, oltre alla nascita prematura, presentano anche un peso inferiore al decimo percentile per l'età gestazionale (neonati SGA).
- I livelli di glucosio ematico devono essere misurati ad un'ora dalla nascita e successivamente ogni 4 ore, ovvero prima di ogni pasto, fino ad avere almeno 2 valori consecutivi superiori a 50 mg/dl. Nei neonati LP con più fattori di rischio (peso inferiore a 2500 g, madre con diabete gestazionale, problemi respiratori, problemi infettivi, difficoltà di alimentazione, ecc.) il profilo glicemico deve essere eseguito per 24 ore. In caso di valori al di sotto dei 50 mg/dl, va seguito uno specifico protocollo per il trattamento dell'ipoglicemia neonatale [15].
- *L'ipocalcemia*, che si definisce come livello di calcio plasmatico inferiore a 8 mg/dl, si presenta più frequentemente in questo gruppo di neonati, ed è principalmente legata all'immaturità del sistema di regolazione del metabolismo calcio-fosforo. I livelli plasmatici di calcio vanno quindi determinati a 48-72 ore di vita [15].
- *L'ittero a bilirubinemia indiretta*, dovuto alla riduzione dell'uptake e del-

la coniugazione della bilirubina negli epatociti, causata da immaturità funzionale e ridotta concentrazione di glucuronil-transferasi epatocitaria, nei neonati *late preterm* è due volte più frequente e più prolungato, nonché legato ad un maggior rischio di sviluppare danno cerebrale da Kernittero. Il rischio maggiore di iperbilirubinemia indiretta si ha tra la quinta e la settima giornata di vita, quando generalmente questi neonati sono già stati dimessi.

- Durante la degenza al nido, i livelli di bilirubinemia transcutanea vanno misurati e documentati giornalmente, e confrontati con le curve dei livelli di rischio per valutare la necessità di eseguire la determinazione della bilirubina sierica, a sua volta indicatore dell'opportunità di eseguire fototerapia [15].
- L'*instabilità dei processi di termoregolazione*, dovuta a ridotta quantità di tessuto adiposo bianco e bruno e ad incompleta maturazione dell'ipotalamo e del sistema ormonale, espone il neonato LP ad un maggior rischio di *ipotermia*, rispetto ai nati a termine. Con ipotermia si intende una temperatura corporea inferiore a 36,5°C; in quanto viene considerata ottimale una temperatura cutanea tra i 36,5°C e i 37,5°C.
- La perdita di calore inizia generalmente in sala parto, dove alcuni accorgimenti sono necessari per limitare tale fenomeno: posizionare il neonato skin to skin con la madre se le condizioni cliniche lo permettono, oppure sotto un infant warmer sull'isola neonatale, avendo cura di asciugarlo rapidamente e rimuovere i panni bagnati. Successivamente la perdita di calore può essere evitata con abbigliamento adeguato, uso del cappellino, wrapping in apposite copertine di lana, lettini riscaldati. Se la temperatura scende sotto i 36,0°C il neonato va posto in termoculla fino al raggiungimento della temperatura ideale [3].
- Infine i LP, soprattutto se SGA, sono a rischio di sviluppare *patologie metaboliche* in età successive (sindrome metabolica: ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità) [15].

## Nutrizione

I neonati LP, in quanto nati prima del termine, presentano immaturità dell'apparato gastrointestinale, suzione meno valida e difficoltà di coordinazione tra suzione, deglutizione e respiro. Di conseguenza hanno un rischio elevato di andare incontro a difficoltà di alimentazione, con disidratazione ed iperbilirubinemia, nei primi giorni dopo la nascita [16]. Particolarmente a rischio sono i neonati con peso alla nascita inferiore a 2500 gr (SGA), o che presentano patologie concomitanti (respiratorie, infettive).

Nonostante questo, l'allattamento al seno è sostenuto e raccomandato dalle linee guida dell' *Academy of breastfeeding*, secondo le quali il latte materno costituisce l'alimento ideale anche per il nato prematuro e, solo in sua assenza, si può ricorrere al latte umano di banca o al latte formulato adattato (formula per prematuri).

L'avvio dell'alimentazione deve avvenire quanto più precocemente possibile: se le condizioni lo permettono, il piccolo dovrebbe potersi attaccare al seno già in sala parto o comunque entro la prima ora dalla nascita. La frequenza delle poppate è superiore rispetto a quella dei nati a termine, ed è di circa 10-12 al giorno: il *rooming-in* diventa pertanto importante per consentire



alla madre di nutrire frequentemente il suo bambino e stabilire quel contatto che consolida il legame madre-figlio [16].

Questi neonati richiedono tuttavia una attenta osservazione da parte del personale, che deve documentare giornalmente l'adeguatezza della suzione, della deglutizione, il tipo di alimentazione e l'eventuale necessità di integrazioni.

La madre va inoltre accuratamente informata circa la tecnica di allattamento, le posizioni più comode per entrambi, l'utilità di estrarre dal seno il latte con il tiralatte ogni 3-4 ore, per stimolare e mantenere la produzione di latte se il piccolo non è ancora in grado di succhiare completamente dal seno (*full oral feeding*) [17,18].

Il peso corporeo del piccolo, durante la degenza al nido, deve essere rilevato ogni giorno. Il calo giornaliero non deve superare il 3% del peso e, in totale, il 7% del peso alla nascita. La doppia pesata non è raccomandata di routine ma, effettuata una-due volte al giorno nei primi giorni, può essere utile a monitorare l'andamento della lattazione. Istruzioni precise ed un dettagliato "programma alimentare" vanno condivisi con i genitori e consegnati al momento della dimissione, alla quale farà seguito l'inserimento in un follow-up finalizzato a verificare l'accrescimento del piccolo ma anche a supportare i genitori nelle eventuali difficoltà riscontrate (tabella 1).

Obiettivo	Azione
Mantenere una temperatura corporea adeguata	Misurare la T.C. ogni ora per le prime 6 ore, quindi ogni 8 ore fino alla dimissione. Se T.C. < 36°C avvolgere il piccolo con coperte e coprire la testa con un cappellino. Se persistenza di T.C. < 36°C dopo 30 minuti, porre il piccolo in culla termica per il riscaldamento
Monitorare l'adattamento cardio-respiratorio	Monitorare i parametri vitali almeno 4 volte nelle prime 24 ore di vita.
Supportare l'alimentazione	Rilevare il peso corporeo quotidianamente, monitorare il bilancio idrico. Aumentare il grado di vigilanza se si registra un calo ponderale complessivo >7% o giornaliero > 3%. Osservare almeno un pasto del piccolo ogni 12 ore, attuando, ove necessario, misure di supporto all'allattamento al seno o al biberon.
Monitorare la glicemia ed il quadro metabolico	Iniziare profilo glicemico un'ora dopo la nascita e quindi ogni 4 ore. In caso di ipoglicemia, seguire protocollo specifico. Dosare calcemia e magnesemia.
Monitorare la comparsa di ittero	Monitorare l'andamento della bilirubinemia misurando quotidianamente la bilirubina transcutanea. Per la valutazione, seguire protocollo specifico.

Tabella 1. Indicazioni per la gestione del neonato late preterm durante la degenza.

## La dimissione del neonato LP

I neonati LP hanno un rischio aumentato di morbidità nel primo mese, una maggior frequenza di riospedalizzazione nella prima settimana di vita per ittero, difficoltà di alimentazione con scarso accrescimento e disidratazione, e problemi infettivologici. Pertanto, è importante che il *timing* per la dimissione del neonato LP sia individualizzato e basato sul raggiungimento di una sufficiente competenza nutrizionale e di un'adeguata termoregolazione, sull'assenza di patologia e sulla presenza di caregivers adeguatamente formati all'assistenza di un neonato prematuro, e comunque la dimissione non deve avvenire prima delle 48 ore di vita [19,20]. Criteri standardizzati di dimissione sono finalizzati a valutare la competenza nutrizionale raggiunta, la termoregolazione, la capacità dei genitori di prendersi cura del piccolo (tabella 2):

Tabella 2. Criteri di dimissione per i neonati late preterm.

1. Alimentazione sufficiente al seno o al biberon, presenza di un piano nutrizionale scritto
2. Calo di peso inferiore al 7% del peso alla nascita
3. Assenza di patologie (distress respiratorio, ittero, ipoglicemia etc)
4. Assenza di fattori di rischio ambientali (depressione materna, violenza, solitudine, povertà)
5. Inserimento in un adeguato programma di follow-up

- I segni vitali devono essere stati stabili nelle 12 ore precedenti la dimissione, ovvero: frequenza respiratoria < 60 atti/min, frequenza cardiaca compresa tra 100 e 160 bpm, temperatura ascellare compresa tra 36,5°C e 37,5°C.
- Devono essere trascorse almeno 24 ore di nutrizione adeguata, sia al seno che al biberon, e deve essere documentata da un operatore la raggiunta abilità del neonato di coordinare suzione e deglutizione.
- Il calo di peso non deve superare il 3% giornaliero e, in totale, il 7% del peso alla nascita.
- Un accurato piano nutrizionale deve essere scritto e condiviso con i genitori del piccolo.
- L'esame obiettivo non deve aver rilevato condizioni che richiedano un prolungamento dell'ospedalizzazione (esempio: ittero, segni di sepsi).
- I risultati degli esami ematici di madre e neonato devono essere presenti in cartella, in particolare HBsAg, sifilide, HIV, HCV materni, tamponi vagino-rettale per GBS, test di Coombs diretto.
- Gli screening metabolici previsti per legge devono essere stati eseguiti, così come la determinazione della saturazione d'ossigeno pre- e post-duttale come screening delle cardiopatie congenite severe.
- Le otoemissioni acustiche e la determinazione del riflesso rosso devono essere eseguite ed i risultati comunicati ai genitori e riportati in cartella. Se necessario, deve essere programmato un ulteriore controllo.
- Fattori di rischio familiari o ambientali devono essere considerati e, se identificati, la dimissione deve essere rimandata fino a che si è trovata una soluzione a salvaguardia del benessere del neonato. Principali fattori di rischio:
  - utilizzo di sostanze d'abuso nella madre
  - storia di abuso su altri figli o condotta parentale negligente

- malattia mentale in uno dei genitori
- depressione post-partum
- mancanza di aiuto/supporto, soprattutto se madri molto giovani, single, primipare
- storia di violenza domestica sulla madre
- stato di povertà estrema
- La madre o il caregiver deve dimostrare di aver acquisito competenze nella gestione del neonato in tutti i suoi aspetti: nutrizione, igiene, trattamento del cordone ombelicale e pianto.

### Follow-up del neonato LP

Dopo la dimissione, il neonato LP deve essere inserito in un programma di follow-up mirato a valutarne nel tempo l'accrescimento, l'alimentazione e lo sviluppo neuropsicomotorio, a prevenire o identificare precocemente le complicanze, nonché ad accompagnare e supportare i genitori nel primo anno di vita del loro bambino (tabella 3).

48-72 ore dopo la dimissione: controllo peso e verifica allattamento  
15 giorni di vita: visita pediatrica completa

1 mese di vita: visita pediatrica, ECG per screening QT lungo, prelievo di sangue per screening anemia sideropenica, ecografia cerebrale, prima visita neuropsichiatrica infantile.

3-6-9-12 mesi di vita: visita pediatrica per controlli auxologici e tappe di sviluppo psicomotorio.

Tabella 3. Follow up del neonato late preterm.

Il programma prevede:

- la rilevazione del peso corporeo e della bilirubina transcutanea 48-72 ore dopo la dimissione, con eventuali controlli successivi in caso di accrescimento insufficiente e/o difficoltà di alimentazione.
- Una visita pediatrica completa a 15 giorni di vita, a 1 mese e successivamente ogni 3 mesi fino ai 12 mesi compiuti, a meno dell'insorgenza di problematiche che richiedano visite più frequenti.
- Lo screening della sindrome del QT lungo, valutato con un elettrocardiogramma eseguito tra i 20 e i 40 giorni di vita.
- Una ecografia cerebrale eseguita a 1 mese di vita: i neonati LP hanno un rischio di sviluppare lesioni cerebrali che è minore di quello dei neonati più prematuri, ma maggiore di quello dei nati a termine, e possono presentare lesioni cerebrali comuni ad entrambi. Considerando che la maggior parte delle lesioni cerebrali sono clinicamente silenti nel periodo neonatale, una ecografia cerebrale può avere un ruolo importante per identificare i bambini a rischio di uno sviluppo neurologico alterato nelle età successive, e che quindi possono beneficiare di programmi di intervento precoce [21-23].
- Una visita neurologica eseguita a 1 mese di vita, con eventuale controllo a 3 mesi.
- Ad un mese di vita, un prelievo per la determinazione dell'emocromo, la conta dei reticolociti e lo stato del ferro, come screening dell'anemia sideropenica del pretermine. I prematuri, infatti, hanno un rischio maggiore di deficit di ferro in quanto l'80% della riserva di ferro presente alla nascita è accumulato durante il terzo trimestre di gravidanza. Inoltre il rapido accrescimento del bambino associato all'elevato turn over

dei globuli rossi nel periodo neonatale può esaurire la riserva di ferro già dopo due mesi di vita [22,23].

- L'ecografia delle anche entro i due mesi di vita, per lo screening della displasia congenita dell'anca.

### **Conclusioni**

Il neonato LP, pur essendo simile per peso e caratteristiche morfologiche al nato a termine, merita un'attenzione particolare sia durante la degenza al nido sia dopo la dimissione, in quanto maggiormente a rischio di sviluppare complicanze conseguenti alla sua immaturità. Non per questo, tuttavia, questi neonati devono essere eccessivamente "medicalizzati" quando non è necessario: una stretta sorveglianza, garantita dall'osservanza di criteri standardizzati e messa in atto da personale adeguatamente formato, farà in modo di prevenire il più possibile o identificare precocemente le complicanze, senza sottoporre a stress eccessivo la diade madre-bambino, costituendo così il miglior approccio a questi piccoli pazienti.



## Bibliografia

- 1 Horgan MJ. Management of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:439-51.
- 2 Verklan MT. So, he's a little premature... What's the big deal? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009;2:149-61.
- 3 Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:146-52.
- 4 Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:77-81.
- 5 Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: neonatal resuscitation 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(suppl 2):S543-60.
- 6 Mercadante D, Colnaghi M, Polimeni V, Ghezzi E, Fumagalli M, Consonni D, Mosca F. Sustained lung inflation in late preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2016;36 (6):443-7.
- 7 Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, Kominiarek MA, Reddy U, Bailit J, Branch DW, Burkman R, Gonzalez Quintero VH, Hatjis CG, Landy H, Ramirez M, VanVeldhuisen P, Troendle J, Zhang J. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):419-25.
- 8 Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):423-30.
- 9 Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev.* 2011 Mar;87 Suppl 1:S47-9.
- 10 Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, Manzoni P, Boldrini A, Paolillo P, Di Fabio S, Orfeo L, Stronati M, Romagnoli C. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Milan: Biomedica srl;2015.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
- 12 Fumagalli M, Ramenghi LA, De Carli A, Bassi L, Farè P, Dessimone F, Pisoni S, Sirgiovanni I, Groppo M, Ometto A, Consonni D, Triulzi F, Mosca F. Cranial ultrasound findings in late preterm infants correlation with perinatal risk factors. *Ital J Pediatr.* 2015;41:65.
- 13 Chiara A, Corsano L. Il neonato late preterm. *Il Pediatra.* 2012;2:42-7.
- 14 Shah P, Kaciroti N, Richards B, Wonjung O, Lumeng J. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten. *Pediatrics* 2016;138/2/e20153496.
- 15 Cipolla D, Ferrara D, Giuffrè M, Puccio G, Moceri G, Corsello G. Il late preterm: un neonato pretermine attempato. *Medico e Bambino* 2013;32:369-71.
- 16 Civardi E, Garofoli F, Pozzi M, Stronati M. Management of breastfeeding for late preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2014; 40(suppl 2):A36.
- 17 Jackson B., Kelly BN, McCann CM, Purdy SC. Predictors of the time to attain full oral feeding in late preterm infants. *Acta Paediatr.* 2016;105:e1-e6.
- 18 Bennett CF, Galloway C, Grassley JS. Education for WIC Peer Counselors About Breastfeeding the Late Preterm Infant. *J Nutr Educ Behav.* 2018 Feb;50(2):198-202.e1.
- 19 Quinn JM, Sparks M, Gephart S. Discharge Criteria for the Late Preterm Infant. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(5):362-71.
- 20 Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1390-401.
- 21 Fumagalli M, Ramenghi LA, DeCarli A, Bassi L, Dessimone F, Pisoni S, Groppo M, Ometto A, Sirgiovanni I, Mosca F. Cranial ultrasound screening in late preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2014;40 (suppl 2): A20.
- 22 Luciano R. Iron and late preterm. *Ital J Pediatr.* 2014;40(suppl):A39.
- 23 Huff K, Rose R, Engle W. Late preterm infants: morbidities, mortality, and management recommendations. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):387-402.

## Norme editoriali

**Gli articoli devono essere originali**, ossia non precedentemente pubblicati in tutto o in parte.

### Testo dell'articolo

Il testo deve essere sottomesso alla Rivista sotto forma di file di **Word**.

Utilizzare il carattere **Times New Roman, 11 pt** (non usare caratteri in grassetto o sottolineati)

Utilizzare i caratteri in **corsivo** (italics) solo per i termini tecnici o le parole in lingua straniera.

Utilizzare le virgolette solo in caso di citazioni.

Tutti gli acronimi riportati nel testo devono essere citati per esteso alla loro prima menzione, facendo seguire l'abbreviazione tra parentesi.

Utilizzare la seguente formattazione dei paragrafi: **giustificato**.

Dividere il testo in paragrafi, assegnando a ciascuno un titolo.

La lunghezza dell'articolo non dovrà superare di norma i **25.000 caratteri, spazi inclusi**, comprendendo nel conteggio le voci bibliografiche.

### Pagina del titolo

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una prima pagina** (pagina del titolo), nella quale andrà riportato, come indicato nel fac-simile allegato, quanto segue: (a) titolo dell'articolo in lingua Italiana; (b) titolo dell'articolo in lingua inglese; (c) nome e cognome di tutti gli autori, indicando l'affiliazione di ciascuno di essi; (d) nome e cognome, affiliazione e contatti dell'autore corrispondente; (e) titolo breve dell'articolo di lunghezza non superiore ai 50 caratteri, spazi inclusi; (f) 5 parole chiave in lingua Italiana; (g) 5 parole chiave in lingua inglese.

### Abstract e parole chiave

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una seconda pagina**, nella quale andrà riportato:

- **abstract** in lingua italiana di non oltre **250 parole**
- **abstract** in lingua Inglese di non oltre **250 parole**

La correttezza formale del testo in lingua inglese dovrà essere verificata da una figura con comprovate competenze linguistiche in tale lingua.

### Figure e tabelle

Figure (flow-chart, grafici, illustrazioni e fotografie) e tabelle devono essere sottomesse separatamente dal file di testo dell'articolo:

- **Grafici**: usare files di Excel;
- **Flow-chart**: usare files di Excel o PowerPoint;
- **Fotografie e illustrazioni**: usare files JPEG, TIFF, PNG o PowerPoint;
- **Tabelle**: usare files di Excel o Word.

Nelle figure usare solo il carattere **Arial**.

Gli autori devono menzionare tabelle e figure nel testo e numerarle in ordine di comparsa nel testo. Ciascuna tabella e figura deve essere accompagnata da una breve didascalia. Tabelle e Figure devono essere **originali**. È ammesso per la pubblicazione un numero massimo di **3 figure** e di **3 tabelle**.

## Voci bibliografiche (references)

### 1. Voci bibliografiche all'interno del testo

All'interno del testo dell'articolo, le voci bibliografiche devono essere espresse come **numeri tra parentesi quadre**, i quali devono essere abbinati ai rispettivi articoli riportati in ordine di citazione nell'elenco delle voci bibliografiche.

*Esempi.*

Gli studi di Smith [14] e di Windus [15] hanno documentato che ...

Come segnalato da diversi Autori [16,17], ...

### 2. Elenco delle voci bibliografiche

Le voci bibliografiche devono essere elencate in ordine di citazione nel testo e numerate di conseguenza. Per ciascuna voce bibliografica, indicare con precisione i seguenti dati: nomi di tutti gli autori, titolo dell'articolo (o del libro) e anno di pubblicazione. Inoltre:

- Per gli articoli pubblicati su rivista: indicare titolo della rivista, volume, fascicolo, prima ed ultima pagina dell'articolo;
- Per i siti web: indicare la data dell'ultimo accesso;
- Per i libri: indicare la casa editrice del libro e la città in cui ha sede. Se si intende citare un capitolo all'interno di un libro, andranno aggiunte le informazioni relative al capitolo (titolo ed autori).

*Esempi:*

- **articolo (vedi Pub Med):** Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. Arch Intern Med. 2012;172(14):1057-69.
- **libro:** Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **capitolo di un libro:** Rezvani I. Metabolic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **Sito web:** <http://guidance.nice.org.uk/CG54>, last access: April 2015.

## Checklist per la sottomissione dell'articolo

Si richiede agli autori di verificare che la sottomissione dell'articolo alla rivista sia conforme a tutti i punti di seguito riportati:

1. L'articolo sottomesso non è stato precedentemente pubblicato, nè si trova attualmente in fase di sottomissione presso altre riviste.
2. Tutti coloro che vengono citati come autori devono soddisfare i seguenti criteri: a) aver dato un sostanziale contributo al concepimento e alla progettazione del lavoro, all'acquisizione dei dati, o all'analisi e all'interpretazione degli stessi; b) aver contribuito alla stesura dell'articolo o alla sua revisione critica; c) aver dato la propria approvazione finale alla versione dell'articolo da pubblicare.
3. Tutti coloro che, pur avendo contribuito alla realizzazione dell'articolo non soddisfano i criteri richiesti per poter essere considerati autori, devono essere elencati nella sezione Ringraziamenti, situata al termine dell'articolo. Nella medesima sezione dovranno essere dichiarati anche eventuali supporti materiali e finanziari.
4. Non esiste alcun conflitto di interesse o esso viene esplicitamente indicato al termine dell'articolo.

5. Il testo dell'articolo è conforme ai requisiti stilistici e bibliografici previsti nelle Istruzioni per gli Autori.
6. Il trattamento dei propri dati personali deve essere autorizzato secondo quanto previsto dal Decreto Legislativo n° 196/2003.

#### **ALLEGATO**

#### **FAC-SIMILE DELLA 1a PAGINA (Title Page)**

#### **Terapia materna con fenitoina ed effetti avversi in un infante allattato al seno**

#### **Maternal phenytoin therapy and adverse effects in a breastfed infant**

*Mario Rossi<sup>1</sup>, Giovanni Moretti<sup>2</sup>, Anna Maria Verdi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale, Università di Milano*

*<sup>2</sup> Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Firenze*

Autore corrispondente:

Prof. Mario Rossi

Clinica Pediatrica

Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale

Università di Milano

Tel. +39 02 22883

e-mail: mario\_rossi@gmail.com

**Titolo breve** (non oltre 50 caratteri, spazi inclusi): Terapia materna con fenitoina e allattamento

**Parole chiave:** fenitoina, allattamento al seno, effetti avversi, infante

**Key words:** phenytoin, breastfeeding, adverse effects, infant





# Prima, la nutrizione

*Nel trattamento dei problemi digestivi nei neonati, è importante evitare l'uso di farmaci e procedure invasive, ove possibile. I trattamenti nutrizionali sono generalmente l'opzione preferita.<sup>1</sup>*



Alimento dietetico  
destinato ai fini medici speciali  
Formula unica da 0 a 12 mesi



**EXTRA CARE**

# PantolAC

## in caso di coliche e stipsi

- ✓ Aiuta a ridurre gli episodi di coliche e stipsi<sup>2,3</sup>
- ✓ Con studi clinici a supporto della efficacia anche in caso di stipsi<sup>2,4</sup>

**100%**  
sieroproteine  
parzialmente  
idrolizzate

Miscela di  
oligosaccaridi  
prebiotici  
**GOS/FOS**  
9:1

**41%**  
di palmitato  
in posizione  $\beta$

Miscela di  
amidi  
**di mais  
e patata**

Ridotto  
tenore di  
**lattosio**  
rispetto  
alle formule  
standard

Efficace in  
**7 giorni**<sup>2,3</sup>

### Importante

Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante e dovrebbe essere favorito e utilizzato fino a quando possibile.

Da oggi Mellin PantolAC è un alimento dietetico destinato ai fini medici speciali.

Il prodotto deve essere utilizzato sotto controllo del **Pediatra**. Il prodotto può essere utilizzato come unica fonte di nutrimento per i lattanti sino al 6° mese compiuto. Il prodotto non deve essere utilizzato per via parenterale.

### Bibliografia

1. Vandeplass Y et al. Wiley Publishing, 2015. 2. Savino F et al. Acta Paediatr Suppl 2003; 91 (441): 86-90. 3. Savino F et al. Eur J Clin Nutr 2006; 60 (11): 1304-1310. 4. Schmelzle H et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36 (3): 343-351.

