

Volume 37, N. 1  
Gennaio-Marzo 2015

ISSN 0391-5387

# *La* Pediatria

## Medica e Chirurgica

*Medical and Surgical Pediatrics*

*Editors in Chief:*

Luciano Musi, Alessandro Frigiola,  
Marcello Giovannini, Luca Rosti

**28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia  
Sezione Lombardia**

*Bergamo, 30-31 gennaio 2015*

Presidente: *Fabio Mosca*

*Abstract book*

# La Pediatria Medica e Chirurgica

## *Medical and Surgical Pediatrics*

ISSN 0391-5387

### **Editors**

Luciano Musi (Vicenza)  
Alessandro Frigiola (Milano)  
Marcello Giovannini (Milano)  
Luca Rosti (Milano)

### **Associate Editors**

Agosti M. (Varese)  
Carminati M. (Milano)  
Chiumello G. (Milano)  
Cirri S. (Milano)  
Mosca F. (Milano)  
Pelissero G. (Pavia)  
Youssef T. (Damasco/Milano)

### **Editorial Board**

Abella R. (Barcellona)	Giannì L. (Milano)
Agnetti A. (Parma)	Leva E. (Milano)
Agostoni C. (Milano)	Lima M. (Bologna)
Banfi G. (Milano)	Lista G. (Milano)
Barbarini M. (Como)	Magalon G. (Marsiglia)
Barera G. (Milano)	Mangili G. (Bergamo)
Bellù R. (Lecco)	Manzoni G.A. (Milano)
Bernasconi S. (Parma)	Marasini M. (Genova)
Bertino E. (Torino)	Mazza C. (Verona)
Butera G.F. (Milano)	Merlini E. (Torino)
Calabrò R. (Napoli)	Mirabile L. (Firenze)
Calisti A. (Roma)	Nuri H. (Erbil)
Cavallo L. (Bari)	Orfeo L. (Benevento)
Cerini E. (Mantova)	Padovani E.M. (Verona)
Chessa M. (Milano)	Pomè G. (Milano)
Chiarenza S.F. (Vicenza)	Picchio F. (Bologna)
Colnaghi M.R. (Milano)	Pugni L. (Milano)
Corsello G. (Palermo)	Ramenghi L. (Genova)
Dani C. (Firenze)	Ricciarditi G. (Milano)
De Bernardi B. (Genova)	Riva E. (Milano)
De Leval M. (Londra)	Roggero P. (Milano)
De Luca F. (Messina)	Rondini G. (Pavia)
Esposito C. (Napoli)	Stronati M. (Pavia)
Fanos V. (Cagliari)	Ugazio A.G. (Roma)
Ferrara P. (Roma)	Vaienti L. (Milano)
Fesslova V. (Milano)	Ventura A. (Trieste)
Fumagalli M. (Milano)	Zannini L. (Genova)
Giamberti A. (Milano)	Zanon G.F. (Padova)
	Zuccotti G.V. (Milano)

### **Editorial Staff**

Lucia Zoppi, Managing Editor  
Claudia Castellano, Production Editor  
Tiziano Taccini, Technical Support

**La Pediatria Medica e Chirurgica**  
*Medical and Surgical Pediatrics*

Iscrizione al Tribunale di Vicenza  
n. 378 del 05/03/79

Periodicità trimestrale

**Direttori responsabili**

Luciano Musi, Alessandro Frigiola,  
Marcello Giovannini, Luca Rosti  
e-mail: l.rosti@grupposandonato.it

**Amministrazione**

Riccardo Manca

**Redazione, progetto grafico e impaginazione**

PAGEPress srl  
Via Giuseppe Belli 7  
27100 Pavia, Italy  
www.pagepress.org

**Stampa**

Press Up srl  
Via La Spezia 118/C  
00055 Ladispoli (RM), Italy

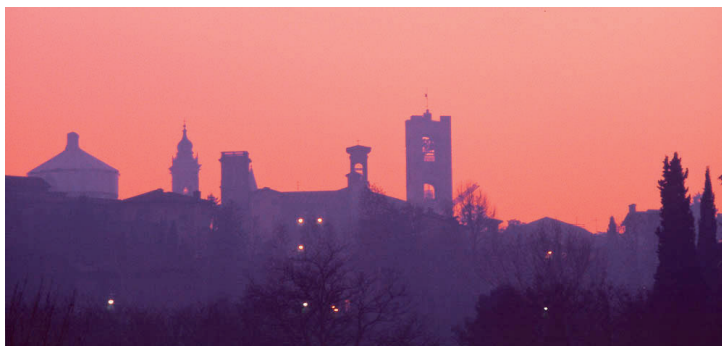


**SIN**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
NEONATOLOGIA

Società Italiana di Neonatologia - Sezione Lombardia

**28° Congresso  
della Società Italiana di Neonatologia  
Sezione Lombardia**

**Bergamo, 30-31 gennaio 2015  
Centro Congressi Hotel Excelsior San Marco**





## Editoriale

Care Colleghe e Colleghi,

il 28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia-Sezione Lombardia anche quest'anno, per dare peso e voce a tutti gli importanti argomenti inseriti nel programma scientifico, mantiene il *format* inaugurato nella scorsa edizione del Congresso, anticipandone l'inizio alla mattina di venerdì. Il maggior tempo che abbiamo avuto a disposizione nella scorsa edizione ha consentito ai 161 medici e 134 infermieri partecipanti un costruttivo confronto, che certamente non mancherà nemmeno quest'anno, sia sugli aspetti organizzativi del nostro lavoro che su rilevanti temi scientifici.

Insieme con le quattro infermiere che partecipano al Direttivo lombardo, ed in modo coordinato con la referente infermieristica nazionale della SIN, abbiamo preparato un programma integrato, in cui ogni sessione affronta argomenti di interesse comune. Anche per poter meglio sottolineare i diversi aspetti durante la discussione, ogni sessione si avvale della moderazione di un medico e di una infermiera. Il maggior coinvolgimento del personale infermieristico in questo Congresso deriva dalla convinzione che, per ben operare, la nostra rete assistenziale ha assoluto bisogno dell'operoso e intelligente contributo di tutto il personale infermieristico, il cui ruolo è diventato sempre più rilevante e qualificato e intimamente intrecciato con quello del medico, e che ogni momento formativo e di aggiornamento deve vedere fianco a fianco infermiere e medico, proprio come avviene al *letto* del neonato.

La parte iniziale è volta a presentare a tutti i soci gli obiettivi che il Comitato di Coordinamento si è posto in questi anni e lo stato del loro avanzamento, mostrandovi in particolare il lavoro del *Gruppo Percorso Nascita* in ambito regionale, lo stato di avanzamento del progetto regionale sullo *screening* audiologico e i risultati preliminari di alcuni progetti medici e infermieristici che hanno visto la partecipazione di numerosi punti nascita lombardi.

Il programma di quest'anno affronta il tema delle criticità nutrizionali del neonato pretermine e degli effetti sullo sviluppo di patologie in età adulta, essendo ben consapevoli che la prematurità interferisce con la traiettoria di salute dei nostri neonati anche ben oltre il periodo neonatale. Nella sezione iniziale viene anche affrontato l'importante problema della gestione degli eventi epidemici in terapia intensiva neonatale (TIN), sia dal punto di vista medico che infermieristico. Abbiamo voluto coinvolgere anche i ginecologi in una sezione perinatologica che riserva ampio spazio alle tematiche che interessano la vita fetale, partendo dal ruolo importantissimo della placenta per poi analizzare le due principali patologie fetali della gravidanza, il ritardo di crescita intrauterino e la corioamniosite, sia dal punto di vista del ginecologo che del neonatologo.

Anche quest'anno viene riservato un adeguato spazio alla presentazione dei casi clinici, che sono stati scelti da una commissione identificata dal Comitato di Coordinamento. Abbiamo infine inserito, nella mattina di sabato, una lettura magistrale di un collega a me particolarmente caro, il Dr. Paolo Bianchi, che ci presenterà con maestria e simpatia l'importanza dell'iconografia in neonatologia.

L'ultima sessione del Convegno quest'anno è dedicata al tema della comunicazione in TIN, un aspetto rilevante e delicato, in cui una professionista molto apprezzata ci insegnerà *cosa dire, come dirlo*, anche in questo caso con l'importante contributo infermieristico. Anche quest'anno, quindi, il Convegno prosegue il cammino, intrapreso nelle precedenti edizioni, di dare spazio e visibilità a tutti gli aspetti della Neonatologia, indipendentemente dal *livello* di cure erogato, coinvolgendo medici e infermieri, per affrontare in *rete*, uniti e coesi, le sfide che ci aspettano nei prossimi anni.

Vi ringrazio per l'apporto che ognuno di voi saprà dare al successo di questo Congresso, auspicando una partecipazione ampia e attiva.

Fabio Mosca  
con il Direttivo della SIN Lombardia



## **28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia**

### **Sezione Lombardia**

**Bergamo, 30-31 gennaio 2015**  
**Centro Congressi Hotel Excelsior San Marco**

#### **Presidente**

Fabio Mosca (Milano)

#### **Comitato di coordinamento**

Massimo Agosti (Varese)  
Antonietta Auriemma (Seriata-BG)  
Giuseppe Banderali (Milano)  
Mario Barbarini (Como)  
Roberto Bellù (Lecco)  
Gaetano Chirico (Brescia)  
Tiziana Fedeli (Monza)  
Giovanna Mangili (Bergamo)  
Stefano Martinelli (Milano)  
Carlo Poggiani (Cremona)  
Mauro Stronati (Pavia)  
Paolo Villani (Mantova)

#### **Segretario**

Filippo Porcelli (Gallarate-VA)

#### **Redazione Atti**

Luca Rosti

La Pediatria Medica e Chirurgica - *Medical and Surgical Pediatrics*  
e-mail: l.rosti@grupposandonato.it

# La Pediatria Medica e Chirurgica

## *Medical and Surgical Pediatrics*

Volume 37, Numero 1, Gennaio-Marzo 2015

### Indice

#### RELAZIONI

<b>Criticità nutrizionali del neonato pretermine: effetti immediati e nella vita adulta</b> .....	1
<i>F. Mosca, M.L. Gianni</i>	
<b>La tubercolosi neonatale</b> .....	3
<i>A. Di Comite, S. Esposito, A. Villani, M. Stronati</i>	
<b>Gestione dell'evento epidemico nelle unità di terapia intensiva neonatale: il ruolo del neonatologo e dell'infermiere</b> .....	4
<i>R. Memoli, R. Marzollo, F. Barbieri, R. Previdera, R. Franceschini, E. Dioni, G. Chirico</i>	
<b>Il ritardo di crescita intrauterino: il punto di vista del neonatologo</b> .....	11
<i>R. Bellù, M. Condò, C. Maccioni, L. Rossi</i>	
<b>La corionamniosite e l'outcome neonatale: il punto di vista del ginecologo</b> .....	12
<i>C. Cassani, A. Spinillo</i>	
<b>La corioamnionite e l'outcome neonatale</b> .....	15
<i>L. Pugni, C. Pietrasanta, A. Ronchi, B. Acaia, M.W. Ossola, D. Merlo, S. Bosari, F. Mosca</i>	
<b>Terapia antidepressiva materna: ha effetti sul neonato?</b> .....	17
<i>P. Bini, A. Castiglione, B. Barbarini, E. Villa, M. Barbarini</i>	
<b>Il questionario S.O.L.E: un nuovo strumento per la valutazione della qualità della vita del bambino pretermine in età scolare</b> .....	18
<i>S. Orcesi, I. Olivieri, S. Bova, E. Fazzi, D. Ricci, F. Tinelli, C. Montomoli, C. Rezzani, U. Balottin, Gruppo di studio del questionario S.O.L.E. VLBWI</i>	
<b>La comunicazione nell'unità di terapia intensiva neonatale: cosa dire, come dirlo. Il ruolo dell'infermiere</b> .....	21
<i>P. Coscia</i>	

#### CASI CLINICI

<b>È possibile ridurre le complicanze respiratorie del taglio cesareo?</b> .....	23
<i>L. Rosti, E.F. Orena, A.E. Semprini</i>	
<b>Late preterm e infezioni fungine nell'unità di terapia intensiva neonatale: un caso da segnalare</b> .....	23
<i>M. Maino, Y. Sadou, L. Cattaneo, M. Giozani, G. Mangili</i>	
<b>Sepsi late onset o infezione disseminata da herpes simplex virus?</b> .....	24
<i>A. Mele, S. Lozupone, S. Di Chio, F. Scimone, V. Fasolato, L. Bernardo</i>	

<b>La morte endouterina di un gemello: <i>outcomes</i> nel sopravvissuto</b> .....	24
<i>A. Proto, A. Cirillo, P. Faldini, M. Fossati, L. Ilardi, R. Masotina, S. Martinelli</i>	
<b>Deiscenza di ferita addominale in neonati prematuri: efficacia della <i>vacuum assisted closure therapy</i> in due casi</b> .....	25
<i>A. La Verde, F. Castoldi, E. Lupo, P. Fontana, S. Rossi, G. Di Iorio, G. Ricciettoni, G. Lista</i>	
<b>Occlusione endotracheale fetale nel trattamento delle ernie diaframmatiche congenite: la prima esperienza italiana</b> .....	25
<i>F. Ciralli, N. Persico, V. Condò, I. Fabietti, D. Mercadante, G. Bischetti, E. Leva, M. Colnaghi, F. Mosca</i>	
<b>Sindrome da aspirazione massiva di meconio... e che cosa altro?</b> .....	26
<i>C. Bellan, C. Serlenga, F.F. Varsalone, M. Felice, G. Bulfamante, A. Auriemma</i>	
<b>Rotavirus in neonatologia e terapia intensiva neonatale: strategie assistenziali</b> .....	26
<i>D. Caroli</i>	

## COMUNICAZIONI

<b>La refertazione in ecografia neonatale.</b> .....	27
<i>M.L. Magnani, N. Zavras, M.C. Faroci, A. Chiara</i>	
<b>Plagiocefalia posizionale: valutazione clinica e indagini diagnostiche</b> .....	27
<i>A. Porta, M.L. Magnani, L. Parola, A. Chiara</i>	
<b>Sepsi precoce da <i>Escherichia coli</i> in neonato a termine: descrizione di un caso clinico</b> .....	28
<i>A. Porta, A. Avanzini, M. Bellini, R.M. Crossignani, F. Bareggi, L. Parola</i>	
<b>Massa cervicale gigante: <i>counseling, ex-utero-intrapartum treatment</i>, strategia chirurgica</b> .....	28
<i>A. Morandi, G. Farris, F. Ciralli, M.R. Colnaghi, A.M. Fagnani, P. Matassa, L. Napolitano, R. Fogliani, L. Pignataro, F. Mosca, E. Leva</i>	
<b><i>Skin to skin</i>. Piccoli scalatori e piccoli sedentari</b> .....	29
<i>L. Moiraghi, M. Braga, L. Luppichini, M. Liotta, G. Tamburini, S. Arena</i>	
<b>Presentazione atipica di un'ernia diaframmatica</b> .....	29
<i>L. Moiraghi, M. Braga, G. Brugnoli, M. Liotta, L. Luppichini, G. Tamburini, M. Tchipeva, S.M. Arena</i>	
<b>Ruolo dell'<i>imaging</i> nel <i>management</i> dell'osteomielite neonatale in pre-termine: caso clinico</b> .....	30
<i>S. Pesenti, C. Villa, M. Maino, C. Valentino, S. Sironi, G. Mangili, C. Poggiani</i>	
<b>Paralisi isolata del facciale a riscontro neonatale: descrizione di un caso clinico</b> .....	30
<i>F. Ferrante, S. Argirò, M. Bray, E. Dusi, C. Marazzini, A. Prudenziati, P. Marangione</i>	
<b>Osteomielite della scapola</b> .....	31
<i>R. Pignataro, G. Leone, G. Carrera</i>	
<b>Utilità dell'ecografia polmonare in un caso di versamento pleurico</b> .....	31
<i>C. Testolin, S. Depoli, A. Mele, F. Scimone, V. Fasolato, L. Bernardo</i>	
<b>Un caso di ittero protratto a bilirubina indiretta ad eziologia multipla</b> .....	32
<i>S. De Poli, S. Di Chio, S. Lozupone, C. Testolin, V. Fasolato, L. Bernardo</i>	
<b>Paralisi bilaterale delle corde vocali: il ruolo dell'attesa</b> .....	32
<i>A. Proto, A. Brunelli, G. Chiesa, S. Fiocchi, I. Gatelli, R. Restelli, S. Martinelli</i>	



<b>Terapia con milrinone in neonato estremamente pretermine con ipertensione polmonare alla nascita</b> . . . . .	33
<i>B. Caruselli, G. Ciraci, A. Lo Presti, C. Malorgio, M. Rana, R. Romoli, D. Merazzi</i>	
<b>Bradicardia in neonati a termine: fare o non fare? la nostra esperienza</b> . . . . .	33
<i>M.C. Villa, D. Messina, M. Nuara, M. Bonini, A. Kantar, C. Lovati</i>	
<b>Implementazione della scala EDIN in una unità di terapia intensiva neonatale: studio prospettico di coorte</b> . . . . .	34
<i>G. Raffaeli, B. Befani, G. Cristofori, M.T. Russo, I. Amodeo, A. Griggio, S. Gulden, F. Mosca</i>	
<b>Problemi relativi alla nutrizione del neonato <i>late preterm</i> durante la degenza</b> . . . . .	34
<i>N. Liotto, P. Roggero, M.L. Gianni, P. Piemontese, F. Taroni, L. Morlacchi, O. Amato, F. Mosca</i>	
<b>Outcome neonatale precoce dei neonati esposti a chemioterapia in utero per patologia tumorale materna</b> . . . . .	35
<i>S. Passera, S. Pisoni, G. Scarfone, F. Peccatori, S. Noli, A. De Carli, I. Sirgiovanni, L. Bassi, F. Dessimone, M. Fumagalli, F. Mosca</i>	
<b>Severe bleedings in newborn: a Factor VII deficiency. Case report</b> . . . . .	35
<i>K. Cattivelli, C. Distefano, L. Bonetti, S. Testa, A. Laiolo, A. Plebani, C. Poggiani</i>	
<b>Crouzon syndrome: a case report</b> . . . . .	36
<i>C. Distefano, K. Cattivelli, F. Comes, P. Cavalli, R. Delmiglio, A. Plebani, C. Poggiani</i>	
<b>Sito fragile 22q16: una possibile associazione con reflusso gastro-esofageo</b> . . . . .	36
<i>E. Palumbo, C. Novarini, N. Lopez, C. Biondi, D. Guseinova, S. Khachaturian, G. Pellegrini</i>	
<b>La sindrome di Marcus Gunn: descrizione di un caso clinico</b> . . . . .	36
<i>E. Palumbo, C. Biondi, C. Novarini, N. Lopez, D. Guseinova, S. Khachaturian, G. Pellegrini</i>	
<b>Meningoencefalite neonatale: e se fosse un virus?</b> . . . . .	37
<i>A. Poloniato, G. Garbetta, R. Rovelli, M. Bove, V.B. Biffi, P. Corsin, M.P. Ferrarello, G.M. Tronconi, M. Fomasi, M. Di Frenna, C.M. Damia, G. Barera</i>	
<b>Una frattura da non sottovalutare</b> . . . . .	37
<i>M. Bove, E. Grechi, A. Poloniato, R. Rovelli, G. Garbetta, V.B. Biffi, P. Corsin, S. Rabbiosi, M.P. Ferrarello, G.M. Tronconi, M. Fomasi, C.M. Damia, M. Di Frenna, C. Baldoli, S.M.G. Natali, G. Barera</i>	
<b>Tumore cardiaco neonatale: il buon esito di un approccio conservativo</b> . . . . .	38
<i>I. Picciolli, A. Mayer, A.M. Colli, F. Schena, G. Francescato, F. Mosca</i>	
<b>Il massaggio neonatale come strumento di salute e benessere per neonato e genitori</b> . . . . .	38
<i>F. Filighera, C. Angelini, M. Scarabelli, A. Chiara</i>	
<b>Panipopituitarismo congenito e segno neuroradiologico del <i>dente molare</i>: coincidenza o possibile associazione?</b> . . . . .	38
<i>G. Garbetta, A. Poloniato, R. Rovelli, M. Bove, V.B. Biffi, P. Corsin, M.P. Ferrarello, G.M. Tronconi, M. Fomasi, C. Baldoli, S.M.G. Natali, S. Martinelli, G. Barera</i>	
<b>Un caso particolare di dermatite a esordio neonatale</b> . . . . .	39
<i>M. Pozzi, A. Borghesi, L. Decembrino, L. Bollani, M. Stronati</i>	
<b>Screening audiologico in neonati affetti da labioschisi, palatoschisi e labiopalatoschisi</b> . . . . .	39
<i>S. El Oksha, C. Frattini, C. Gualdi, A. Lops, E. Stefanoni, G. Banderali</i>	
<b>Neonato con parotite acuta suppurativa: un <i>case report</i></b> . . . . .	40
<i>V. Scelsa, C. Pederiva, G. Banderali, E. Riva</i>	
<b>Buon uso della proteina C reattiva in neonatologia</b> . . . . .	40
<i>D. Merazzi, P. Brunati, B. Caruselli, G. Ciraci, A. Lo Presti, C. Malorgio, M. Rana, R. Romoli, D. Lietti</i>	



<b>Sindrome di Pallister-Killian in neonato di origine africana</b> .....	41
<i>E. Sala, D. Martinelli, A. Cereda, C. Poggiani, G. Mangili</i>	
<b>Un caso complicato di figlio di madre diabetica</b> .....	41
<i>G. Natalè, G. Rulfi, E. Villa, B. Barbarini, R. Barachetti, I. Mauro, M. Barbarini</i>	
<b>Un caso di floppy infant</b> .....	42
<i>I. Mauro, P. Bini, C. Pagliotta, G. Rulfi, B. Barbarini, A. Pagliaro, M. Barbarini</i>	
<b>Un caso di malattia metabolica a rapida evoluzione</b> .....	42
<i>G. Rulfi, E. Villa, A. Castiglione, B. Barbarini, R. Barachetti, G. Natalè, M. Barbarini</i>	
<b>Il neonato piccolo per l'età gestazionale: è veramente utile lo screening ecografico?</b> .....	42
<i>M.G. Nedbal, V. Manfredini, S. Guffanti, D. Di Fluri, M. Micanti, R.M. Rezzonico</i>	
<b>Un caso da sbrigliare</b> .....	43
<i>E. Brazzoduro, V. Manfredini, C. Giovanettoni, M. Micanti, D. Di Fluri, M. Nedbal, S. Guffanti, M.E. Borsani, B. Bescapè, R.M. Rezzonico</i>	
<b>Osteopenia del pretermine: riflessioni da un caso</b> .....	44
<i>V. Manfredini, C. Giovanettoni, M. Micanti, D. Di Fluri, E. Brazzoduro, M. Nedbal, S. Guffanti, P. Bini, R.M. Rezzonico</i>	
<b>Un nuovo caso di traslocazione cromosomica</b> .....	44
<i>FF Varsalone, R. Maffioli, C. Murachelli, F. Nociforo, A. Selicorni, A. Auriemma</i>	
<b>Delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 13: caso clinico</b> .....	45
<i>R. Maffioli, FF Varsalone, C. Serlenga, F. Nociforo, C. Bellan, A. Auriemma</i>	
<b>Gestione con outcome favorevole di un caso di teratoma sacrococcigeo gigante in un neonato pretermine</b> .....	46
<i>S. Aversa, C. Zambelloni, V. Spinoni, E. Pezzotti, R. Borrelli, G. Boroni, D. Alberti, G. Chirico</i>	
<b>Effetti dell'esposizione in utero agli antidepressivi e antipsicotici.</b>	
<b>La nostra esperienza clinica in due neonati</b> .....	46
<i>F. Nociforo, C. Murachelli, C. Bellan, M. Felice, R. Maffioli, A. Auriemma</i>	
<b>Un caso di urosepsi di difficile gestione in un neonato prematuro con uropatia malformativa</b> .....	46
<i>L. Pugni, G. Araimo, S. Vallasciani, S. Testa, S. Perniciaro, M. Casartelli, E. Leva, G. Ardissino, G. Manzoni, F. Mosca</i>	
<b>Cateterismo vescicale neonatale transuretrale nel maschio: troppo corto, troppo lungo?</b> .....	47
<i>S. Vallasciani, G. Cristofori, A. Berrettini, D.G. Minoli, M. Colnaghi, L. Pugni, F. Mosca, G. Manzoni</i>	
<b>Heart rate characteristics index score: è utile nel predire la sepsi neonatale?</b> .....	47
<i>L. Pugni, A. Ronchi, B. Bizzarri, C. Pietrasanta, G. Araimo, B. Ghirardi, M.C. Casciati, S. Perniciaro, M. Casartelli, F. Mosca</i>	
<b>Reazione leucemoide neonatale: possibile espressione di grave infiammazione intrauterina</b> .....	48
<i>L. Pugni, C. Pietrasanta, L. Maffei, A. Ronchi, D. Merlo, V. Primache, S. Binda, L. Alberti, F. Mosca</i>	
<b>Anomalie transitorie della mielopoiesi nella Sindrome di Down: analisi di due casi clinici</b> .....	48
<i>F.P. Pellegrini, A. Bossi, P. Wagner, I. D'Amico, S. Scarlino, G. Bianchi, M. Marinoni, L. Nespoli, M. Agosti</i>	
<b>Evoluzione e percorso diagnostico di un caso di scroto accessorio associato a neoformazione perineale</b> .....	49
<i>F. Tandoi, S. Ramirez, V. Carito, A. Pozzi, L. Reali, M. Agosti</i>	

# 28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia

## Sezione Lombardia

30-31 gennaio 2015

Bergamo

### RELAZIONI

#### MODERANO E DISCUOTONO:

Massimo Agosti (*Varese*), Giuseppe Banderali (*Milano*),  
Annamaria Battan (*Monza*)

#### CRITICITÀ NUTRIZIONALI DEL NEONATO PRETERMINE: EFFETTI IMMEDIATI E NELLA VITA ADULTA

F. Mosca, M.L. Gianni

Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,  
Milano, Università di Milano

La sopravvivenza dei neonati gravemente pretermine (<32 settimane di età gestazionale) e/o di peso molto basso (<1500 grammi) nelle ultime decadi è notevolmente migliorata, raggiungendo valori superiori al 90%, grazie agli importanti progressi raggiunti nell'assistenza prenatale, perinatale e neonatale. L'Accademia Americana di Pediatria raccomanda di assicurare una quota di nutrienti tali da permettere una crescita, sia in termini di peso (15-20 g/kg/die) sia di composizione corporea, analoga a quella di un feto di pari età gestazionale.<sup>1</sup> Un supporto nutrizionale adeguato, in termini sia quantitativi sia qualitativi, contribuisce inoltre in maniera significativa all'ottimizzazione dello sviluppo neuroevolutivo. Ehrenkranz e colleghi<sup>2</sup> hanno infatti dimostrato come l'incidenza di paralisi cerebrale e ritardo mentale a 18 mesi di età corretta diminuisce significativamente con l'aumentare della velocità di crescita ponderale durante la degenza. L'associazione riportata tra miglioramento della crescita postnatale e outcome cognitivo sembra inoltre persistere fino all'età adulta, come riportato da Sammaltahti e colleghi.<sup>3</sup> Gli autori hanno infatti dimostrato una associazione tra incremento della crescita, dalla nascita al presunto termine, e migliorate abilità cognitive in 103 giovani adulti, nati estremamente pretermine. Nella pratica clinica, tuttavia, la definizione ed il raggiungimento di apporti nutrizionali ottimali rappresenta ancora oggi una sfida per il neonatologo, come testimoniato dall'elevata incidenza di ritardo di crescita postnatale. In accordo, infatti, ai dati riportati dal *Vermont Oxford Neonatal Network*, che raccoglie i dati provenienti da quasi 1000 Terapie Intensive di tutto il mondo, la percentuale di nati pretermine, con peso alla nascita <1500 g, dimessi con peso e circonferenza cranica inferiori al decimo percentile è, rispettivamente, pari al 52% e al 31%. Va ricordato che la crescita è la risultante dell'equilibrio derivante non solo dagli apporti nutrizionali, in termini di energia, proteine e micronutrienti, ma anche dal metabolismo energetico, effetto di differenti condizioni ambientali e di malattie concomitanti. Per quanto riguarda il nato pretermine va quindi tenuto presente che egli completa il suo sviluppo in un ambiente estremamente differente da quello intrauterino, dovendo provvedere in maniera autonoma a molteplici funzioni fisiologiche quali, ad esempio, il mantenimento di una adeguata termoregolazione e l'attività respiratoria. Bauer e colleghi<sup>4</sup> hanno studiato le variazioni del metabolismo basale durante le prime 5 settimane di vita in una coorte di 183 nati estremamente pretermine, non affetti da alcuna comorbidità. Gli autori hanno riportato un aumento del metabolismo basale in questi lattanti pari al 140%, a fronte dell'incremento del 47% registrato in un gruppo di 14 nati a termine. Lo sviluppo di comorbidità, quali ad esempio la sepsi o la broncodisplasia determina, a sua volta, un ulteriore incremento del dispendio energetico.<sup>5,6</sup> La

malnutrizione che si instaura durante la degenza determina non solo un ritardo di crescita postnatale ma anche una alterazione dello sviluppo della composizione corporea al raggiungimento del presunto termine. In particolare, una recente meta analisi ha evidenziato come i nati pretermine, al raggiungimento del termine, presentino un peso significativamente inferiore ma una percentuale di massa grassa significativamente superiore a quella del nato a termine. Tuttavia, considerando il valore assoluto sia di massa grassa che di massa magra emerge come, in realtà, il nato pretermine presenti un contenuto di massa grassa solo di poco superiore a quella del nato a termine (+50 g) ma un contenuto di massa magra significativamente inferiore (-460 g).<sup>7</sup> Al fine di limitare il ritardo di crescita postnatale ed ottimizzare l'outcome neuroevolutivo è stato proposto un approccio *aggressivo* alla nutrizione del nato pretermine. La nutrizione parenterale rappresenta un presidio irrinunciabile nei primi giorni di vita dal momento che permette la copertura dei fabbisogni di macro e micro nutrienti data l'imaturità, sia in termini digestivo/assorbitivo che di motilità, che caratterizza l'intestino del pretermine. Un apporto pari a 1.5 g/kg/die in nutrizione parenterale è necessario al fine di prevenire un bilancio di azoto negativo. Si raccomanda di iniziare con un apporto pari a 1.5-3 g/kg/die con incrementi fino a 4 g/kg/die nei giorni successivi.<sup>8</sup> L'importanza di un elevato apporto proteico ed energetico è stato recentemente sottolineato da uno studio randomizzato controllato condotto da Morgan e colleghi.<sup>9</sup> Gli autori hanno dimostrato come l'utilizzo di apporti proteici ed energetici più elevati durante la nutrizione parenterale (apporto proteico massimo 3.8 g/kg/die vs 2.8 g/kg/die, apporto lipidico massimo 3.8 g/kg/die vs 2.8 g/kg/die e apporto glucidico massimo 15.6 g/kg/die vs 13.5 g/kg/die) determini una migliore crescita della circonferenza cranica nei primi 28 giorni di vita (31 mm vs 26 mm, P<0.001). In prima giornata di vita, in associazione alla nutrizione parenterale, va iniziata anche la nutrizione enterale minima (*minimal enteral feeding*, MEF), cioè l'assunzione per via enterale di piccoli volumi (5-20 mL/kg/die) di latte. Lo scopo della MEF non è nutrizionale ma trofico. La MEF diminuisce, infatti, la permeabilità a livello intestinale, promuove la coordinazione motoria dell'intestino e la secrezione degli ormoni gastroenterici. Sembra inoltre associarsi ad una minor durata della degenza ospedaliera e della alimentazione parenterale, senza apparente aumento del rischio di sviluppare enterocolite necrotizzante. Il latte materno rappresenta l'alimento di prima scelta per il neonato pretermine. Il suo utilizzo è stato infatti associato a numerosi benefici, molti dose-dipendenti, quali una migliore tolleranza alimentare, un minor rischio di sviluppare sepsi e/o enterocolite necrotizzante e/o retinopatia della prematurità ed un miglior outcome neuroevolutivo.<sup>10</sup> Va ricordato, tuttavia, che il latte materno di donna che ha partorito prematuramente presenta caratteristiche differenti per quanto riguarda la sua composizione rispetto a quello di donna che ha partorito a termine. In particolare, è stato dimostrato come il contenuto proteico del latte di donna che ha partorito prematuramente sia più elevato nelle prime settimane di lattazione per ridursi gradualmente in quelle successive fino ad avere valori simili a quello del latte di donna che ha partorito a termine. E' stata inoltre riportata una correlazione inversa tra età gestazionale e contenuto proteico.<sup>11</sup> L'estrema variabilità della composizione del latte materno, associata alla ridotta produzione di latte che, a volte, le mamme di neonati pretermine possono presentare, rendono necessario fortificare il latte materno

per poter soddisfare gli elevati fabbisogni del neonato pretermine. La fortificazione permette infatti di aumentare sensibilmente l'apporto per via enterale di proteine, energia, calcio, fosforo e vitamine. Sono note tre modalità di fortificazione: standard, *adjustable* e individualizzata. La prima viene effettuata secondo le indicazioni fornite dalla ditta produttrice del fortificante; tale modalità di fortificazione è risultata essere insufficiente a garantire adeguati apporti proteici-energetici. La *adjustable* fortificazione si basa sull'utilizzo dell'urea quale parametro metabolico per modificare il quantitativo di fortificante utilizzato e *aggiustare* l'apporto proteico. E' stata infatti dimostrata una relazione lineare tra azotemia e apporto proteico somministrato per via enterale. Tale metodica è risultata essere sicura ed efficace nel promuovere la crescita del neonato pretermine. Il golden standard rimane tuttavia la fortificazione individualizzata che si basa sull'analisi preliminare della composizione del latte materno. Tale metodica permette infatti di fornire adeguati apporti proteici ed energetici senza incorrere nel rischio di fornire apporti troppo elevati o insufficienti.<sup>12</sup> Nel caso in cui non vi sia disponibilità di latte materno o quest'ultimo sia insufficiente, è raccomandato l'utilizzo di latte umano donato. Durante la degenza ospedaliera, in assenza di latte materno o latte umano donato, possono essere utilizzate anche formule per pretermine, che forniscono un apporto energetico di circa 80 kcal/100 mL ed un apporto proteico di circa 2.7-3.0 g/100 mL. Durante la nutrizione enterale i fabbisogni proteici variano da 3.5 fino a 4 g/kg/die e quelli energetici da 110 e 135 kcal/kg.<sup>13</sup> Va ricordato che, nella presa in carico da un punto di vista nutrizionale, una volta che l'apporto proteico risulta essere sufficiente a promuovere la deposizione di massa magra, l'apporto supplementare di energia promuove la deposizione di massa grassa. Per quanto riguarda il periodo post dimissione non vi è accordo unanime su quale dovrebbe essere l'alimentazione ideale così come non esistono raccomandazioni riguardo l'età ideale per il divezzamento. Gli obiettivi della presa in carico da un punto di vista nutrizionale del nato pretermine dopo la dimissione sono la promozione dell'allattamento con latte materno e la prevenzione e/o limitazione dei deficit nutrizionali sviluppati durante la degenza. Anche dopo la dimissione, in ogni caso, il latte materno rappresenta la prima scelta.<sup>10</sup> Al momento non vi è consenso riguardo l'opportunità o meno di proseguire la fortificazione del latte anche dopo la dimissione poiché, secondo quanto riportato da una meta analisi pubblicata nel 2013 non vi sono evidenze di una migliore crescita o un miglior outcome cognitivo in favore del latte materno fortificato.<sup>14</sup> Vi è sempre più evidenza, in accordo a quanto dimostrato dagli ultimi studi pubblicati, che, in mancanza di latte materno, l'assunzione di apporti proteici, attraverso l'utilizzo di formule arricchite in proteine e energia rispetto alle formule standard, promuova la crescita non solo qualitativa ma anche quantitativa, vale a dire favorisca l'apposizione di massa magra. Roggero e colleghi<sup>15</sup> hanno valutato la crescita e le modificazioni della composizione corporea in una coorte di nati pretermine, randomizzati a ricevere o una formula standard o una formula per pretermine, per i primi sei mesi di età corretta. Gli autori hanno dimostrato un vantaggio per quanto riguarda la crescita della circonferenza cranica e la composizione corporea, in termini di minor apposizione di massa grassa nei lattanti, nati AGA, alimentati con una formula a più elevato apporto proteico e energetico. Dal momento che l'alimentazione nelle prime epoche della vita e il pattern di crescita che ne consegue sembrano giocare un ruolo chiave nel determinare la salute a medio e lungo termine dell'individuo, un ulteriore obiettivo della presa in carico nutrizionale dopo la dimissione è rappresentato dalla promozione della crescita ponendo particolare attenzione alla possibile associazione tra basso peso alla nascita/recupero precoce del ritardo di crescita e rischio di sviluppare patologia metabolica e/o cardiovascolare in età adulta. Quale sia precisamente l'effetto legato al precoce recupero del ritardo di crescita postnatale nella modulazione degli outcomes di salute nel lungo termine è ancora oggetto di studio. Poiché alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato un aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica in età giovane adulta nei soggetti nati pretermine che avevano recuperato precocemente il deficit di crescita postnatale, è stato suggerito

che una relativa *undernutrition* nelle prime epoche di vita dei bambini nati pretermine possa avere un effetto protettivo riguardo lo sviluppo di insulina resistenza. Va tuttavia precisato che molti degli studi che riportavano un aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica si riferivano a soggetti nati a termine ma di basso peso perché esposti a una condizione di malnutrizione durante la vita intrauterina che aveva condizionato l'insorgenza di un ritardo di crescita intrauterino. Il nato pretermine configura invece un sistema biologico differente dal nato a termine con ritardo di crescita intrauterino. Egli si contraddistingue, infatti, non solo perché presenta fabbisogni nutrizionali specifici ma anche perché completa lo sviluppo dei suoi organi ed apparati sotto l'effetto diretto di stimoli ambientali profondamente diversi da quelli presenti a livello intrauterino.<sup>16,17</sup> La ricerca futura deve quindi focalizzare l'attenzione non solo sulla potenziale modulazione esercitata dal pattern di crescita postnatale relativamente al rischio di sviluppare la sindrome metabolica in età adulta ma anche sull'effetto che la prematurità di per se stessa è in grado di esercitare relativamente al rischio di sviluppare tale patologia tenendo tuttavia presente che la promozione di una adeguata crescita promuove lo sviluppo cognitivo a lungo termine.

## Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, editor. Pediatric nutrition handbook; 1998. P. 55-87. Elk Grove Village.
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006 ;117:1253-1261.
3. Sammaltahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Infant Growth after Preterm Birth and Neurocognitive Abilities in Young Adulthood. *J Pediatr*. 2014;165:1109-1115.e3
4. Bauer J, Werner C, Gerss J. Metabolic rate analysis of healthy preterm and full-term infants during the first weeks of life. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1517-1524.
5. Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics*. 2002;110:e69.
6. Denne SC. Energy expenditure in infants with pulmonary insufficiency: is there evidence for increased energy needs? *J Nutr*. 2001;131:935S-937S.
7. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 130:e640-649.
8. van Goudoever JB, Vlaardingerbroek H, van den Akker CH, de Groof F, van der Schoor SR. Amino acids and proteins. *World Rev Nutr Diet*. 2014; 110:49-63.
9. Morgan C, McGowan P, Herwitzer S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics*. 2014;133:e120-128.
10. Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding. *Pediatrics*. 2012;129:e827-841.
11. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr*. 2011;30:215-220.
12. de Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:529S-35S.
13. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:85-91.
14. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2: CD004866.
15. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Liotto N, Morlacchi L, Orsi A, et al. Growth and fat-free mass gain in preterm infants after discharge: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012; 130:e1215-1221.
16. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7-16.
17. Roggero P, Gianni ML, Garbarino F, Mosca F. Consequences of prematurity on adult morbidities. *Eur J Intern Med*. 2013;24:624-626.



## LA TUBERCOLOSI NEONATALE

A. Di Comite,<sup>1</sup> S. Esposito,<sup>2</sup> A. Villani,<sup>3</sup> M. Stronati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva, Dipartimento Materno Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup>U.O. di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>U.O. di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Pediatrica, I.R.C.C.S. Ospedale Bambin Gesù, Roma

### Modalità di trasmissione

La tubercolosi (TB) in epoca neonatale è rara – vengono riportati meno di 350 casi nella letteratura di lingua inglese – ma è gravata da elevata mortalità che può arrivare fino al 40-60%, specialmente in assenza di trattamento.<sup>1-4</sup> Quando l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (MT) è trasmessa verticalmente dalla madre affetta da tubercolosi in fase attiva al feto, in utero o al momento del parto, si realizza il quadro della TB congenita. Il contagio avviene per via ematogena transplacentare attraverso la vena ombelicale (il complesso primario si forma a livello del fegato e da qui l'infezione si diffonde secondariamente per via ematogena) oppure per ingestione/inalazione di liquido amniotico infetto o di secrezioni vaginali infette (il complesso primario si forma a livello polmonare o del tubo gastroenterico).<sup>1-3,5-6</sup> Il neonato può, inoltre, acquisire l'infezione da MT orizzontalmente dalla madre, o da altro contatto, affetti da TB contagiosa; in questo caso il contagio avviene per ingestione/inalazione di gocce di Pflugge infette, per ingestione di latte infetto o per contaminazione di lesioni cutanee o mucose da parte di materiale infetto.<sup>1,4</sup> Secondo i criteri di Beitzke revisionati da Cantwell, si può parlare di TB congenita se un neonato/lattante presenta lesioni tubercolari documentate e almeno una delle seguenti condizioni:<sup>1-4</sup> i) lesioni insorte nella prima settimana di vita; ii) presenza di complesso primario epatico o granuloma epatico caseoso; iii) infezione tubercolare della placenta o del tratto genitale materno; iv) esclusione della possibilità di trasmissione post-natale dopo completa attenta valutazione dei contatti, incluso il personale ospedaliero. In realtà, in epoca neonatale le due forme, congenita e acquisita, non differiscono sostanzialmente sotto il profilo clinico e diagnostico-terapeutico e si parla pertanto di TB neonatale indipendentemente dalla modalità di trasmissione dell'infezione.

### Clinica

I sintomi della TB neonatale non sono generalmente presenti alla nascita ed esordiscono più frequentemente, attorno a 2-3 settimane di vita o anche più tardivamente.<sup>3-7</sup> Clinicamente la TB nel neonato si manifesta come molte altre infezioni congenite oppure con sintomi comuni ad altre patologie quali polmonite, sepsi, meningite. Peng e colleghi, in una recente revisione della letteratura, in 166 casi di TB congenita, riporta i seguenti segni e sintomi: febbre (64.4%), distress respiratorio (63.8%), epato e/o splenomegalia (65.6%), letargia e/o irritabilità (39.7%), difficoltà alimentari (39.1%), tosse (35.5%), rantoli polmonari (33.1%), mancato accrescimento (25.3%), pallore (24.7%), cianosi (23.8%), distensione addominale (22.2%), linfadenopatia (20.4%), ittero (13.8%), lesioni cutanee (10.2%), otorrea (8.4%), vomito (8.4%), paralisi del facciale (8.4%), respiro sibilante (7.2%), convulsioni (3.6%).<sup>3</sup> La terapia antibiotica non modifica l'andamento della malattia, che in assenza di trattamento specifico nel 96% dei casi evolve acutamente verso quadri gravi di distress respiratorio, shock, coagulazione intravascolare disseminata, sindrome emofagocitica e insufficienza multiorgano.<sup>3,8</sup> Il sospetto di TB neonatale deve pertanto sempre insorgere quando è nota la malattia della madre o in presenza di segni e sintomi d'infezione non responsivi alla terapia antibiotica, dopo esclusione di altre patologie infettive.

### Diagnosi

La valutazione diagnostica prevede:<sup>9</sup> i) *tuberculin skin test* (TST); ii) *interferon gamma release assay* (IGRA); iii) indagini microbiologiche (ricerca su striscio di batteri alcool-acido resistenti ed

esame culturale) per l'identificazione del *Mycobacterium tuberculosis* su campioni biologici: aspirato gastrico, aspirato tracheale, liquido di lavaggio bronco-alveolare, urine, lesioni cutanee, secrezioni auricolari, liquor cefalorachidiano, materiale biologico derivante da prelievo biotico in sede specifica a seconda della localizzazione dell'infezione; iv) RX del torace; v) esame della placenta: esame istologico, ricerca su striscio di batteri alcool-acido resistenti, esame culturale. È necessario inoltre indagare per TB la madre e i contatti; infatti la diagnosi di TB nel nucleo familiare può indirizzare la diagnosi e la terapia nel neonato. In particolare va esclusa la TB del tratto genito-urinario materno.

### Terapia

In caso di sospetto di TB neonatale la terapia deve essere iniziata empiricamente, dal momento che l'evoluzione della malattia è infausta in assenza di trattamento.<sup>1,3,4,9</sup> Il trattamento da intraprendere consigliato è: isoniazide (10-15 mg/kg/die in unica dose *per os*) + rifampicina (10-20 mg/kg/die in unica dose *per os*) + pirazinamide (30-40 mg/kg/die in unica dose *per os*) + aminoglicoside ev (dosaggio indicato in Tabella 1) o etambutolo (20 mg/kg/die in unica dose *per os*).<sup>1,9</sup> Tale associazione deve essere proseguita fino a quando non sono disponibili i test di sensibilità ai farmaci dei micobatteri isolati;<sup>1,9</sup> dopodiché il regime terapeutico varia a seconda dell'inquadramento della malattia tubercolare:<sup>9</sup> i) in presenza di tubercolosi latente, la terapia prosegue con isoniazide o rifampicina (in caso di resistenza all'isoniazide); ii) in presenza di TB polmonare o TB extrapulmonare la terapia prevista è l'associazione di isoniazide + rifampicina + pirazinamide + etambutolo; iii) in presenza di meningite tubercolare l'associazione consigliata è isoniazide + rifampicina + pirazinamide + aminoglicoside (o etambutolo o etionamide). Inoltre, è consigliato utilizzare il prednisone alla dose di 2 mg/kg/die, o steroide equivalente, per 4-6 settimane e successiva graduale riduzione fino a sospensione. La terapia deve essere somministrata giornalmente *per os*. In caso di condizioni cliniche critiche e/o difficoltà alla somministrazione della terapia *per os*, come può accadere nei neonati pretermine alcuni autori descrivono l'utilizzo di isoniazide ev alla dose di 5 mg/kg/die;<sup>10</sup> altri riportano l'uso di rifampicina ev alla dose di 10 mg/kg per 1 o per 2 volte al giorno.<sup>11,12</sup> I neonati in terapia con isoniazide alimentati con latte materno devono ricevere supplementazione con piridossina alla dose di 25-50 mg/die.<sup>1,9</sup> Dopo i primi due mesi di terapia si proseguirà come previsto dagli schemi per l'età pediatrica.

**Tabella 1. Dosaggio (mg/kg) degli aminoglicosidi in epoca neonatale in relazione al peso e all'età. (Modificata da Wade e Benjamin<sup>13</sup>).**

Antibiotico	Via di somministrazione	<1200 g	1200-2000 g		>2000 g	
		Età 0-4 sett	Età 0-7 giorni	Età >7 giorni	Età 0-7 giorni	Età >7 giorni
Amikacina (dose giornaliera standard)	EV-IM	7,5 ogni 12h	7,5 ogni 12h	7,5 ogni 8h	10 ogni 12h	10 ogni 8h
Amikacina (dose 1v/die)	EV-IM	18 ogni 48h	15 ogni 36h	15 ogni 24h	15 ogni 24-36h	15 ogni 24h
Gentamicina (dose giornaliera standard)	EV-IM	2,5 ogni 18h	2,5 ogni 12h	2,5 ogni 8h	2,5 ogni 12h	2,5 ogni 8h
Gentamicina (dose 1v/die)	EV-IM	5 ogni 48h	4 ogni 36h	4 ogni 24h	4 ogni 24h	4 ogni 24h

EV-IM, endovenosa-intramuscolare.

### Tubercolosi e allattamento materno

La madre affetta da TB in fase attiva non trattata non può allattare il proprio figlio perché la TB contagiosa è una controindicazione assoluta all'allattamento materno. Comunque l'allattamento materno va incoraggiato se la nutrice è in terapia con i farmaci anti-tubercolari di prima scelta e non è più contagiosa.<sup>13-17</sup> Vale a dire che la donna con TB in fase attiva può allattare al seno il proprio figlio solo se assume adeguata terapia antitubercolare da almeno due settimane.<sup>9,18</sup> L'allattamento materno deve essere sospeso in corso di mastite tubercolare e in presenza di lesioni tubercolari in fase attiva a livello del seno fino alla completa guarigione delle stesse.<sup>16,19</sup> Il neonato che assume il latte dalla madre che è sottoposta a terapia con isoniazide non necessita di supple-

mentazione con piridossina.<sup>1</sup> Non sono disponibili sufficienti dati per raccomandare sistematicamente l'allattamento materno in corso di terapia della nutrice con farmaci antitubercolari di seconda scelta (kanamicina, ecc.) e pertanto in questi casi il bilancio rischio-beneficio dell'allattamento materno, sia per la madre che per il neonato, va valutato singolarmente caso per caso.<sup>16</sup>

### **La gestione del neonato la cui madre (o altro contatto familiare) è affetta da tubercolosi**

La gestione del neonato cambia a seconda della classificazione dell'infezione materna o del contatto.<sup>9</sup>

#### **Madre (o altro contatto familiare) presenta TST o IGRA positivo e radiografia del torace normale**

Non è necessario separare il neonato dalla madre. La madre è candidata al trattamento per tubercolosi latente ma il neonato non richiede né accertamenti né terapia e può essere allattato al seno. Tutti gli altri componenti del nucleo familiare devono essere indagati con TST o IGRA ma non è necessario ritardare la dimissione del neonato dal Nido in attesa dei risultati.<sup>9</sup>

#### **Madre (o altro contatto familiare) presenta segni e sintomi clinici o ha una radiografia del torace compatibile con tubercolosi**

Questi casi vanno notificati all'autorità sanitaria e gli accertamenti su tutti i contatti familiari devono essere iniziati entro sette giorni. Il neonato deve essere sottoposto agli accertamenti diagnostici per escludere la tubercolosi e la madre deve essere valutata, inoltre, per l'infezione da HIV. La madre (o il contatto familiare) e il neonato devono essere separati fino a quando la madre stessa (o il contatto) e il neonato non ricevano adeguato trattamento; la madre deve indossare una mascherina e seguire le norme igieniche previste. Una volta che il neonato riceve la profilassi con isoniazide, la separazione non è più necessaria a meno che non ci sia il sospetto d'infezione materna da *M. tuberculosis* multiresistente o se la terapia viene disattesa e non è possibile l'osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci. In queste circostanze, se l'infezione da HIV è stata esclusa, deve essere considerata la vaccinazione con BCG del piccolo.<sup>9</sup> Dopo 4 mesi di profilassi con isoniazide il bambino deve essere sottoposto a TST. Se il TST è positivo devono essere eseguiti gli accertamenti diagnostici per la TB e se questi risultano negativi il bambino deve proseguire ad assumere l'isoniazide per un tempo totale di 9 mesi. Il piccolo paziente deve essere valutato mensilmente durante il trattamento. Se il TST è negativo a 4 mesi e la madre (o il contatto familiare) ha l'esame batterioscopico negativo ed assume adeguatamente la terapia, l'isoniazide deve essere sospesa.<sup>9</sup> La madre (o contatto familiare) ha la radiografia del torace patologica ma non presenta segni di malattia tubercolare e l'anamnesi, l'obiettività clinica, lo striscio dello sputo non sono indicativi di malattia tubercolare. Il neonato può essere considerato a basso rischio d'infezione tubercolare e non necessita di essere separato dalla madre o dal contatto familiare. La madre e il neonato devono essere controllati frequentemente nel tempo e la madre deve essere trattata per tubercolosi latente. Gli altri membri della famiglia devono essere valutati per la TB.<sup>9</sup>

### **Il follow-up**

In caso di TB neonatale deve essere previsto il monitoraggio mensile clinico e batteriologico del bambino infetto per accertare l'efficacia della terapia e l'assenza di effetti collaterali ad essa correlati. La frequenza e il tipo d'indagini possono variare a seconda della classificazione della malattia tubercolare e delle sedi coinvolte, nonché in relazione alla fase della malattia stessa. Alcuni autori raccomandano il monitoraggio biochimico mensile della funzionalità epatica nei primi mesi di terapia.<sup>1,9</sup> La pirazinamide può aumentare il livello sierico dell'acido urico ma il dosaggio dello stesso non viene generalmente raccomandato perché l'incremento non sembra avere effetti di rilievo.<sup>1</sup> Nei casi di coinvolgimento polmonare la radiografia del torace eseguita 1-2 mesi dopo l'inizio del trattamento è utile per valutare l'andamento della malattia.<sup>1,9</sup> Generalmente il follow-up termina con la fine della terapia, ma in casi gravi come la meningite o in presenza di quadri radiografici polmonari con importanti alterazioni residue, è opportuno proseguire i controlli nel tempo.<sup>1</sup>

### **Bibliografia**

1. Starke JR, Crutz T. Tuberculosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 7th edition. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2011. pp 577-600.
2. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy 2012;379271.
3. Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. Pediatr Pulmonol 2011;46:1215-24.
4. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis. Early Hum Dev 2008;84:795-9.
5. Burkett EA, Bradshaw WT. Neonatal tuberculosis. Adv Neonat Care 2011;11:376-81.
6. Chrysanthi L, Kafetzis A. Tuberculosis in neonates and infants. Pediatr Drugs 2005;7:219-34.
7. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies P. Tuberculosis at extremes of age. Respirology 2010;15:747-63.
8. Okascharoen C, Nuntarumit P, Sirinavin S. neonatal tuberculosis associated with shock, disseminated intravascular coagulation, hemophagocytic syndrome, and hypercalcemia: a case report. J Perinatology 2003;23:79-81.
9. Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on infectious diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. pp 736-759.
10. Le Doare K, Barber N, Doerholt K, Sharland M. Rifampicin pharmacokinetics in extreme prematurity to treat congenital tuberculosis. BMJ Case Reports 2013;2013:bcr2012008207.
11. Pullen J, Syolk LML, Degraeuwe PLJ, et al. Pharmacokinetics of intravenous rifampicin (rifampin) in neonates. Ther Drug Monit 2006;28:654-61.
12. Shama A, Patole SH, Whitehall JS. Intravenous rifampicin in neonates with persistent staphylococcal bacteraemia. Acta Paediatr 2002;91:670-3.
13. Wade KC, Benjamin DK. Clinical pharmacology of anti-infective drugs. In: Remington JS, Klein JO. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 7th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2011. pp 1160-1211.
14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
15. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health service. JID 2012;205:216-27.
16. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gap. CID 2012;55:1532-49.
17. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776-89.
19. Aquilina S, Winkelman T. Tuberculosis a breast-feeding challenge. J Perinat Neonat Nurs 2008;22:205-13.

### **GESTIONE DELL'EVENTO EPIDEMICO NELLE UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE: IL RUOLO DEL NEONATOLOGO E DELL'INFERMIERE**

R. Memoli, R. Marzollo, F. Barbieri, R. Previdera, R. Franceschini, E. Dioni, G. Chirico

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Presidio Ospedale dei Bambini, A.O. Spedali Civili, Brescia

### **Introduzione<sup>1-6</sup>**

Un'epidemia è definita come la ricorrenza di casi di una determinata malattia in eccesso rispetto a quanto atteso in un determinato reparto, comunità, area geografica o stagione. Non è sempre semplice identificare una epidemia in quanto essa può insorgere in un lungo arco temporale, coinvolgere diversi reparti o ospedali ed essere caratterizzata da diversi quadri clinici.<sup>7</sup> I principali fattori che influenzano differenze nel rischio di infezioni nei diversi contesti assistenziali sono: i) le caratteristiche della popolazione (maggiore suscettibilità alla infezioni per età, presenza di patologie concomitanti, immunodepressione, ecc.); ii) il profilo assistenziale (intensità delle cure, esposizione a potenziali fonti ambientali di infezione, durata delle degenze e frequenza e intensità delle interazioni tra

pazienti/residenti tra di loro e con il personale sanitario). Le epidemie in ambito assistenziale possono trasmettersi a partire da: i) un'unica fonte di infezione, in genere rappresentata da prodotti o dispositivi contaminati, ma che può anche essere costituita da un portatore nel personale sanitario (queste epidemie vengono definite *epidemie da fonte comune*); ii) da un serbatoio ambientale di infezione, in quanto la fonte comune può essere costituita anche dal sistema idrico ospedaliero, o la terra e la polvere sollevata nel corso di opere edili; iii) da persona a persona, secondo le comuni modalità di trasmissione delle infezioni. In ospedale i microrganismi sono trasmessi attraverso diverse modalità e lo stesso germe può essere trasmesso per più di una via. Sono note 5 principali vie di trasmissione: contatto, goccioline, aerea, vettori e veicoli (questi ultimi due hanno un ruolo poco significativo nella trasmissione delle infezioni ospedaliere tipiche). Trasmissione per contatto: è il più importante e frequente modo di trasmissione delle infezioni nosocomiali ed è suddivisibile in due sottogruppi: trasmissione per contatto diretto e per contatto indiretto. La prima modalità di trasmissione comporta un contatto diretto tra la superficie di due corpi ed il trasporto fisico di microrganismi da una persona colonizzata od infetta ad un ospite suscettibile. La trasmissione per contatto diretto può anche verificarsi tra due pazienti dei quali uno funge da sorgente e l'altro da ospite. La seconda modalità di trasmissione, per contatto indiretto, comporta il contatto di un ospite suscettibile con oggetti contaminati, in genere inanimati, come strumenti, aghi, medicazioni, o, in particolare, mani che non sono state adeguatamente lavate e guanti che non sono stati cambiati tra un paziente e l'altro. La trasmissione tramite goccioline (*droplet*) in teoria è una forma di trasmissione per contatto. Tuttavia, il meccanismo di trasferimento dei patogeni all'ospite è differente da quello per contatto diretto e indiretto. Per questo motivo la diffusione attraverso goccioline viene considerata come una via distinta di trasmissione. Le goccioline sono prodotte dal soggetto fonte principalmente attraverso la tosse, gli starnuti, parlando o durante l'esecuzione di alcune procedure come broncoscopia e aspirazione bronchiale. La trasmissione avviene quando le goccioline che contengono microrganismi prodotti dall'individuo infetto sono inviate a breve distanza attraverso l'aria e depositate sulle congiuntive, le mucose nasali o la bocca dell'ospite. Poiché le goccioline non restano sospese (nell'aria) ma cadono (su persone, oggetti e superfici entro 1 metro rispetto al paziente), per prevenirne la trasmissione non sono richieste particolari ventilazioni o trattamenti dell'aria ma in questi casi è indicato l'utilizzo della mascherina chirurgica quando esiste il rischio di trasmissione diretta al paziente (non è il caso se è protetto in termocuccia, mentre è necessaria per l'assistenza diretta al paziente nei lettini). La trasmissione mediante goccioline non deve essere confusa con la trasmissione per via aerea. Quest'ultima avviene per disseminazione, sia di nuclei di goccioline (piccole particelle residue, di dimensione di  $\leq 5 \mu\text{g}$ , di goccioline evaporate contenenti microrganismi che rimangono sospese nell'aria per lunghi periodi di tempo) sia di particelle di polvere contenenti l'agente infettivo. I microrganismi trasportati in questo modo possono essere ampiamente dispersi dalle correnti d'aria ed essere inalati da un ospite suscettibile, nella stessa stanza o a più distanza dalla sorgente in rapporto a fattori ambientali. Per questa ragione, per prevenire la trasmissione per via aerea, sono necessari particolari trattamenti dell'aria e idonea ventilazione (stanze a pressione positiva e minimo di 12 ricambia aria/ora). La trasmissione tramite veicoli comuni riguarda microrganismi trasmessi da oggetti contaminati come cibo, acqua, medicazioni, presidi ed attrezzature. Infine, la trasmissione mediante vettori avviene quando vettori come zanzare, mosche, topi ed altri animali trasmettono microrganismi. Le possibili fonti di epidemie (luoghi in cui un microrganismo sopravvive e può replicarsi) sono molteplici. Le principali sono: i dispositivi medici-chirurgici (fonendoscopi, sonde ecografiche, attrezzature per l'assistenza respiratoria, pompe infusionali, ecc.), procedure diagnostico terapeutiche (inserzione e gestione di cateteri vascolari, intubazione, ecc.) e serbatoi ambientali (acqua, saponi, disinfettanti). Nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) si assistono pazienti immunocompromessi che pre-

sentano un tasso elevato di infezioni e una aumentata suscettibilità alle colonizzazioni e alle infezioni correlate all'assistenza sanitaria da parte di microrganismi multiresistenti. Pertanto, il rischio di insorgenza di un evento epidemico è elevato per i seguenti fattori: condizioni patologiche dei neonati ricoverati (prematrità, distress respiratorio, patologie chirurgiche ecc.); modalità di trattamento cui sono sottoposti i piccoli degenti; dispositivi medici invasivi usati per l'assistenza (Catetere Venoso Ombelicale, catetere venoso centrale o PICO,<sup>8</sup> tubo endotracheale, drenaggi toracico/addominale, catetere vescicale ecc.); tecnologie utilizzate (ventilatori, infant-flow, cardiomonitor, pulsossimetri, termoculle ecc.); elevata frequenza di contatti con l'equipe sanitaria multidisciplinare (medici, infermieri, tecnici di radiologia, fisioterapisti, chirurghi, personale di supporto ecc.); ospedalizzazione prolungata. Una approfondita revisione sulle misure raccomandate per eradicare le epidemie e sulle azioni da intraprendere in caso di evento epidemico in una TIN è stata recentemente riportata da Ghirardi e colleghi.<sup>9</sup>

### Epidemiologia

L'evento epidemico nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale differisce per eziologia, decorso ed outcome da quella degli altri reparti, a causa delle caratteristiche peculiari di fragilità della popolazione coinvolta. Per effettuare una valutazione epidemiologica il più possibile accurata abbiamo consultato il *Worldwide Database for Nosocomial Outbreaks*,<sup>10</sup> una raccolta libera, costantemente aggiornata, di tutte le segnalazioni di eventi epidemici descritti nella letteratura mondiale. Al momento della nostra ricerca (dicembre 2014), gli eventi epidemici segnalati globalmente in tutti i reparti erano 3179, dei quali, dopo aver impostato il filtro per età *newborn* nel menù *Advanced Search*, 585 (18%) risultavano di pertinenza neonatale (mentre la ricerca libera con la stringa *newborn OR neonatal* restituiva 595 eventi). Il quadro clinico più frequente durante un'epidemia è risultato essere la sepsi/batteriemia (50%) seguito da infezioni gastrointestinali, compresa NEC (18%), infezione di cute e tessuti molli (15%) e del sistema nervoso centrale (15%) (Tabella 1).

**Tabella 1. Localizzazione dell'infezione.**

Localizzazione dell'infezione	%
Infezione del flusso sanguigno/setticemia	50
Infezione del sistema gastrointestinale	18
Infezione della pelle e dei tessuti molli	15
Infezione del sistema nervoso centrale	15
Infezione dell'occhio, orecchio, naso, gola, o bocca	13
Polmonite	13
Infezione del tratto respiratorio inferiore, diversa dalla polmonite	9
Infezione del tratto urinario	9
Sito sconosciuto	6
Infezione da intervento chirurgico	5
Infezione sistemica	3
Infezione delle ossa e delle articolazioni	2
Infezione del tratto riproduttivo	1
Sistema cardiovascolare	1
Peritonite	1

In una valutazione epidemiologica del 2005,<sup>11</sup> Gastmeier *et al.* riportavano una differenza statisticamente significativa tra incidenza di sepsi/batteriemia nelle epidemie neonatali rispetto agli adulti (62.7% vs 47.9%) verosimilmente imputabile ad un maggiore utilizzo di cateteri venosi centrali e nutrizione parenterale nelle terapie intensive neonatali. Lo *Staphylococcus spp* è risultato essere il germe più frequentemente in causa (127 casi–21.7%) seguito dalle *Enterobacteriaceae*, in particolare *Klebsiella spp* (90 casi–15.4%), *Serratia spp* (52 casi–8.9%), *Enterobacter spp* (39 casi–6.7%) e *Salmonella spp* (33 casi–5.6%) da *Pseudomonas spp* (29 casi–5%)



e *Acinetobacter* (26 casi–4.4%). Confrontando l'incidenza degli eventi epidemici nei neonati rispetto agli adulti si nota come l'agente patogeno più frequentemente in causa sia lo *Staphylococcus spp* in entrambe le popolazioni (21.7% vs 13.6%). Sono risultati invece molto più frequenti gli eventi dovuti a *Enterobacteriaceae* nei neonati (41%) rispetto all'adulto (15%). Altri patogeni frequenti nella popolazione adulta quali *Mycoplasma*, *Legionella* e virus epatitici sono solo sporadicamente descritti quali fonte di epidemia nelle terapie intensive neonatali (Tabella 2).

**Tabella 2. Patogeni frequenti nella popolazione adulta come fonte di epidemia nelle terapie intensive neonatali.**

Patogeno	% NICU	% non-NICU
Staphylococcus	21,7	13,6
Klebsiella	15,4	5,4
Serratia	8,9	3,4
Enterobacter	6,7	2,8
Salmonella	5,6	3,0
Pseudomonas	4,9	8,9
Acinetobacter	4,4	8,2
Candida	3,0	2,2
Escherichia	3,0	2,0
Rotavirus	2,9	0,4
Streptococcus	2,4	3,7
Citrobacter	1,4	0,4
Burkholderia	1,2	2,8
Hepatitis	0,8	8,7
Norovirus	0,8	2,8
Clostridium	0,7	1,7
Mycobacterium	0,2	4,3
Legionella	0,0	3,4

NICU, neonatal intensive care unit.

La sorgente di infezione (Tabella 3) nella maggior parte dei casi rimane sconosciuta (44.3%). Nei casi in cui è stata individuata si trattava più frequentemente di un paziente (20.3%) o di un componente del personale di reparto (12.1%). Meno frequentemente è stata identificata una fonte ambientale (arredi, dispositivi, farmaci, nutrizione ecc.). Nella valutazione di Gastmeier del 2005 è riportata anche la mortalità per agente patogeno durante gli eventi epidemici. La mortalità è risultata più elevata per i Gram negativi (*Klebsiella spp* 11.8%, *Salmonella spp* 12.5%, *Serratia spp* 7.7%, *Pseudomonas spp* 10.5%) e funghi (*Candida* 11.2%) rispetto ai Gram positivi (*Staphylococcus spp* 1%).

**Tabella 3. Sorgente dell'infezione.**

Sorgente dell'infezione	%
Sconosciuta	44,3
Paziente	20,3
Personale	12,1
Ambiente	7,2
Strumentazione/apparecchiatura medica	6,8
Farmaco	3,9
Apparecchiatura per terapia	2,7
Cibo	2,7

#### Gestione dell'evento epidemico e misure di isolamento

##### Stafilococchi meticillina-resistenti<sup>12-22</sup>

Lo *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA) rappresenta uno dei patogeni più frequentemente responsabili di infezio-

ni ospedalieri; i ceppi MRSA, pur non presentando una virulenza maggiore rispetto ai ceppi meticillina-sensibili, creano a causa della loro multi-resistenza un rilevante problema clinico per la necessità di ricorrere all'uso dei glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) come trattamento antibiotico. L'utilizzo di tali antibiotici ha portato alla comparsa di ceppi vancomicina-resistenti: tanto negli USA quanto in Europa è stata descritta la comparsa di ceppi di *Staphylococcus aureus* con sensibilità intermedia alla vancomicina (VISA) e di ceppi di *Staphylococcus aureus* con totale resistenza alla vancomicina (VRSA). La maggior parte delle infezioni da MRSA viene acquisita in ambito assistenziale, pertanto tali ceppi sono classificati come correlati all'assistenza o Health Care Associated MRSA (HA-MRSA). La situazione epidemiologica internazionale è divenuta più complessa per il verificarsi di due eventi: i) la comparsa di ceppi di MRSA di origine comunitaria, i cosiddetti Community-Acquired MRSA (CA-MRSA); ii) l'identificazione nell'uomo di ceppi di origine animale (suini, bovini e volatili di allevamento) e definiti per tale motivo livestock-associated MRSA (LA-MRSA). Al momento attuale, in Italia tali ceppi non sembrano avere una rilevanza epidemiologica significativa. La frequenza delle infezioni causate da questo microrganismo rappresenta nelle strutture sanitarie un rilevante problema clinico e un indicatore della qualità degli standard clinico-assistenziali. Lo *Staphylococcus aureus* può determinare uno stato di colonizzazione o di infezione. Si definisce *colonizzazione* la presenza e moltiplicazione del germe sulla cute o in altri siti dell'organismo senza che si sviluppi una sintomatologia clinica. Le sedi corporee più frequentemente interessate sono: le narici, le vie respiratorie, le pieghe cutanee (ascelle, inguine), il retto, la zona circostante presidi chirurgici (quali la tracheostomia o la gastrostomia) e le piaghe da decubito. Il neonato presenta un tasso di colonizzazione che può arrivare al 50%. Per *infezione* si intende la presenza, la moltiplicazione ed la conseguente invasione da parte degli stafilococchi di diversi organi e apparati, quali cute e tessuti molli (infezioni di ferite chirurgiche), apparato scheletrico (osteomielite), apparato respiratorio (polmonite) e cardio-circolatorio (endocardite), cerebrale (ascessi), sangue (batteriemia con ascessi metastatici). I fattori che contribuiscono al rischio di acquisizione di MRSA da parte di un neonato e del propagarsi di una epidemia in una Terapia Intensiva sono: trattamento con antibiotici a largo spettro; gravi condizioni cliniche complicate da basso peso e prematurità estrema; degenza ospedaliera prolungata; presenza di dispositivi medici invasivi (tracheotomia, gastrotomia, intubazione endotracheale con ventilazione assistita, PICC o altri cateteri vascolari); interventi chirurgici maggiori; alto tasso di colonizzazione da MRSA (pazienti e operatori sanitari) → sovraffollamento NICU; inadeguata compliance degli operatori sanitari e dei visitatori alle procedure dell'asepsi e del lavaggio delle mani: Sakamoto *et al.*<sup>23</sup> hanno dimostrato una ridotta incidenza di MRSA in NICU che avevano adottato soluzione alcoolica per la disinfezione delle mani (maggiore accessibilità e maggiore compliance degli operatori); inadeguata pulizia ambientale; stretto contatto con pazienti infetti → mancato rispetto del cohorting; colonizzazione materna: alcuni casi descritti della, seppur rara, trasmissione materno-fetale; tipo di parto, studi controversi: descritti casi di aumentata incidenza in nati da parto cesareo; etnia nera: verosimilmente per cause socioeconomico-sanitarie. In ospedale i serbatoi più importanti sono rappresentati dai pazienti infetti o colonizzati. Molteplici gli studi in letteratura che documentano epidemie in NICU derivanti da lavoratori colonizzati o infetti. La via principale di trasmissione è il contatto da paziente a paziente, mediato dal trasporto transitorio di MRSA sulle mani degli operatori. Ci sono scarse evidenze sul fatto che l'ambiente (oggetti, strumenti, superfici contaminate) giochi un ruolo nella trasmissione di MRSA. Studi hanno documentato la presenza contemporanea di diversi ceppi di MRSA in una struttura, a supporto dell'ipotesi che MRSA è introdotto e reinLa via aerea ad oggi sembra avere poca importanza nella trasmissione delle infezioni, mentre al contrario è la principale via di acquisizione dello stato di portatore nasale. Il periodo di incubazio-

ne è comunemente di pochi giorni (4-10) ma l'infezione potrebbe verificarsi anche diversi mesi dopo la colonizzazione. La contagiosità dei pazienti colonizzati perdura sino al riscontro di almeno 3 esami culturali negativi eseguiti in giorni diversi (almeno 5-7 giorni), a partire dal 2° giorno dopo il termine della bonifica, in assenza di trattamento antibiotico in corso. La contagiosità dei pazienti infetti perdura fino alla risoluzione del quadro clinico e al riscontro di coltura negativa del materiale biologico correlato alla patologia. Gli accertamenti diagnostici necessari durante un'infezione prevedono l'isolamento di MRSA da materiale biologico (emoculture, broncoaspirato e/o BAL, tamponi per semina di secrezioni purulente, urocoltura), con segnalazione di eventuali ceppi VISA; mentre in caso di colonizzazione si prevede l'isolamento di MRSA in portatori tramite tampone nasale e/o su ferita cutanea, a cui possono talvolta essere associati tamponi faringei e/o perirettali o perineali, eseguiti in 3 giorni diversi, in assenza di trattamento antibiotico da almeno 48 ore. La notifica di malattia infettiva non è obbligatoria, ma l'infezione ospedaliera va segnalata al SIO, perché l'inchiesta epidemiologica è a cura del SIO, e di responsabilità della Direzione Sanitaria, che segnerà l'evento epidemico all'ASL. Si esegue segnalazione al Dipartimento di sanità pubblica dei casi di malattia singoli anche solo sospetti, utilizzando la scheda *Sistema di segnalazione rapida degli eventi epidemici ed eventi sentinella nelle strutture sanitarie e nella popolazione generale*. Segnalazione rapida dei focolai epidemici, anche sospetti, contestualmente alla Direzione sanitaria, Dipartimento di sanità pubblica e Regione, entro 48 ore dal sospetto diagnostico. Sono richieste precauzioni standard e da contatto, per tutti coloro che offrono assistenza ai pazienti infetti e/o colonizzati. In casi particolari, ovvero in presenza di pazienti con colonizzazione e/o infezione da MRSA dell'apparato respiratorio, nei portatori di tracheostomia che abbiano abbondanti secrezioni, in pazienti con ferite infette, soprattutto durante le procedure di irrigazione, è necessario associare alle precauzioni da contatto anche le precauzioni droplet. Durante l'assistenza è necessario indossare adeguati dispositivi di protezione: guanti e camice monouso puliti e non sterili: devono essere sostituiti all'interno dell'area paziente subito dopo il contatto sia con il neonato sia con materiale che può contenere microrganismi (es. materiale fecale, drenaggi ferite, aspirati naso-tracheali, sangue, ecc.) sia con arredi/apparecchiature/dispositivi (termoculla, wrapping, sondini, cateteri, apparecchiature) posti vicino al neonato. Dopo la rimozione dei guanti è necessario il lavaggio delle mani o la frizione con gel idroalcolico. E' indicato, assegnare dispositivi e articoli non critici (es. sfigmomanometro, fonendoscopio, termometro, ecc.) ad un singolo paziente ed assicurarsi che le attrezzature nelle immediate vicinanze del neonato infetto e gli strumenti impiegati per l'assistenza e frequentemente toccati (sondini di aspirazione, drenaggi) siano regolarmente sanificati. L'applicazione routinaria delle modalità per la sanificazione delle superfici, la disinfezione e sterilizzazione dei dispositivi, nelle aree deputate all'assistenza dei pazienti è la norma per l'igiene ambientale. Sono necessari protocolli di isolamento che prevedono la collocazione del neonato infetto in stanza apposita, adeguatamente segnalata e chiaramente identificata da tutto il personale dell'U.O. Ove la stanza singola non sia disponibile creare una zona di isolamento all'interno dell'U.O. (AREA DI ISOLAMENTO SPAZIALE PAZIENTE) posizionando la termoculla ad una distanza di almeno 1 metro da quella più vicina, avendo cura di posizionare in tale sede i neonati a più basso rischio di infezione ospedaliera. Se presenti due o più pazienti con colonizzazione/infezione data dallo stesso germe creare un'AREA DI ISOLAMENTO dove effettuare l'isolamento per cohorting. Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono criteri definiti per decidere quando sospendere l'isolamento, anche se le precauzioni adottate (contatto±droplet) possono essere sospese dopo due colture negative per lo specifico microorganismo eseguite a distanza di 48 ore. Effettuare comunque nuova verifica culturale 72 ore dopo la seconda coltura negativa. Le precauzioni standard vanno invece sempre adottate e mantenute. Sarebbe utile definire all'interno dell'U.O. uno staff multidisciplinare

(medico e infermiere) dedicato al controllo della trasmissione e all'organizzazione assistenziale durante un'epidemia (scelta e monitoraggio del personale durante le manovre assistenziali ai pazienti infetti, corsi di formazione e aggiornamento del personale dell'unità, stesura di procedure operative standardizzate per i diversi profili professionali).

#### Misure per la valutazione e il controllo di un'epidemia di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Le colture di sorveglianza su pazienti a rischio, come i neonati ricoverati in TIN, sono raccomandate. La loro esecuzione tuttavia ha significato soltanto se vengono adottate politiche complessive di contenimento delle infezioni da MRSA: diversi autori propongono l'esecuzione di tamponi nasali e faringei, meno affidabili il tampone cutaneo nelle aree maggiormente interessate e la coltura fecale. Tali colture sono indicate all'ingresso in NICU e durante un evento epidemico con una cadenza periodica prestabilita (es. settimanale) fino alla completa eradicazione del patogeno. Le colture di sorveglianza sul personale sanitario invece non sono raccomandate: basti ricordare che dal 20 al 90% del personale esaminato potrebbe essere portatore di *S. aureus* e che solo poco più del 10% disperderebbe i microrganismi nell'ambiente; in aggiunta, il personale che è stato trovato colonizzato non necessariamente rappresenta la sorgente dell'epidemia, ma potrebbe essersi colonizzato attraverso il contatto con la sorgente vera o attraverso il contatto con pazienti infetti e/o colonizzati. Alcuni paesi (Australia e Olanda) attraverso l'esecuzione di uno screening a tutti i dipendenti NICU previa assunzione e/o cambio di reparto, hanno identificato una riduzione dell'incidenza delle infezioni da MRSA. Il vantaggio di tale screening allargato è l'identificazione precoce di un possibile carrier, con conseguente riduzione della diffusione dell'epidemia; gli svantaggi al contrario sono molteplici, tra cui la ricollocazione o l'allontanamento del personale colonizzato, il mancato consenso allo screening o al trattamento, i costi sanitari legati alla riduzione del personale. Se invece nel corso di un'epidemia o cluster si sospetta una sorgente comune (personale carrier), oppure nel caso in cui l'implementazione delle misure di controllo volte alla riduzione della trasmissione falliscono e continui la diffusione del microrganismo, è opportuno esaminare il personale, per evidenziare lesioni cutanee (acne) o eventuali infezioni delle sedi di colonizzazione da parte del patogeno, eseguire tamponi culturali e determinare la tipizzazione molecolare di MRSA, possibile utilizzando tecniche di biologia molecolare, come la PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) e la repetitive extragenic palindromic (REP)-PCR, in modo da confermare la presenza di un unico ceppo di stafilococco. La sorveglianza di laboratorio prevede controlli ambientali dei reparti a maggior rischio (tra cui le terapie intensive e neonatali e i reparti di onco-ematologia), sorveglianza e notifica dei ceppi multi-resistenti, con valutazione di ciascuna segnalazione da parte del SIO-P e, in seconda istanza, del CIO-P ed indagini e interventi mirati a prevenire o eradicare cluster epidemici. Il laboratorio di Microbiologia e Virologia Pediatrica degli Spedali Civili ha attivato dal 2007 un programma di sorveglianza continua dell'antibioticoresistenza su alcuni microrganismi chiave (alert organism), per fornire informazioni sulla dimensione e sulle tendenze del fenomeno resistenza. Sono oggetto di analisi e reporting *St. aureus* meticillino-resistente (MRSA); Enterococchi resistenti a vancomicina e/o teicoplanina (VRE); germi multidrug resistant (MDR) del genere *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*; Enterobatteri produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL); *Clostridium difficile*; *Legionella*; *Norovirus* e *Rotavirus*. È valutata la prevalenza delle sensibilità di *E. coli* come indicatore delle resistenze acquisite dagli enterobatteri, di *Pseudomonas aeruginosa* per le resistenze a Imipenem, Ciprofloxacina e Amikacina e la prevalenza di ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro allargato (ESBL) di *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* e *Proteus mirabilis* (Protocollo operativo a cura del servizio infezioni ospedaliere della direzione sanitaria degli Spedali Civili di Brescia-Aggiornamento 2011). La

decolonizzazione non è raccomandata di routine → in letteratura sono proposti trattamenti con mupirocina topica nasale (3 applicazioni al giorno per 5-7 giorni) o disinfezioni cutanee o dei presidi (gastrotomie) con clorexidina una volta al giorno in corso di evento epidemico, per i neonati colonizzati e/o infetti. Anche il personale sanitario può essere sottoposto a trattamento topico nasale per una settimana e allontanamento dal servizio assistenziale ai pazienti fino a completa eradicazione (tre tamponi nasali negativi a distanza di almeno 48 ore dal termine della terapia antibiotica).

### **Enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro allargato<sup>24-35</sup>**

I patogeni Gram-negativi sono una causa frequente di sepsi nel neonato, in particolare nei neonati VLBW, responsabili fino al 20% circa delle sepsi tardive in questa categoria di neonati. ESBL sono batteri Gram-negativi che possiedono le beta-lattamasi a spettro esteso, enzimi di origine plasmidica in grado di inattivare la maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, tra cui cefalosporine a spettro allargato (cefotaxime, ceftazidime) e monobactamici, farmaci comunemente utilizzati nel trattamento delle infezioni sostenute da Gram-negativi. La comparsa delle ESBL nella maggior parte dei casi è improvvisa e la permanenza di un ceppo ESBL in un reparto sembra, comunque, essere prolungata. Si conoscono più di 100 varianti di ESBL, dove le mutazioni sono localizzate su plasmidi. Fattori di rischio per colonizzazione da parte di ESBL sono: presenza di Catetere arterioso-CVC; chirurgia addominale d'urgenza; prolungata permanenza in NICU; precedente assunzione di antibiotico di qualunque classe, in particolare di ceftazidime o aztreonam. Le precauzioni per l'assistenza, l'isolamento e la sorveglianza sono le medesime delle infezioni da MRSA.

### **Principali microorganismi Enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro allargato**

#### ***Klebsiella Pneumoniae***

Il serbatoio è rappresentato dall'uomo e varie specie animali: il germe è commensale del tratto intestinale e delle prime vie respiratorie ed è largamente diffuso in natura: nelle acque, nel suolo, nei cereali. Patogeno opportunista che causa infezioni respiratorie, del tratto urinario e cutanee. Il modo principale di trasmissione è il contatto da paziente a paziente, mediato dalle mani degli operatori. Descritti in letteratura epidemie neonatali dopo trattamento antibiotico empirico con vancomicina.

#### ***Escherichia Coli***

Ospite abituale dell'intestino dell'uomo e di alcuni animali. E' responsabile di infezioni urinarie, gastroenteriche e batteriemie. Descritti casi in letteratura di infezioni neonatali da contaminazione del latte materno o trasmissione verticale durante il passaggio attraverso il canale del parto infetto. Anche se all'interno delle NICU la modalità di trasmissione è per contatto con materiale biologico infetto (feci) e mancata aderenza alle misure di asepsi.

#### ***Proteus Mirabilis***

Il serbatoio è rappresentato dall'uomo e da varie specie animali: è comune commensale dell'intestino, responsabile di infezioni urinarie, respiratorie, cutanee, nonché batteriemie.

#### ***Enterobacter Cloacae***

Il serbatoio è rappresentato dall'uomo e da varie specie animali: germe commensale dell'intestino, responsabile di infezioni urinarie, cutanee, respiratorie, gastrointestinali, batteriemie/sepsi.

#### ***Pseudomonas multiresistente***

Bacillo Gram negativo, che vive come saprofito nell'acqua, terreno umido, sui vegetali e come commensale nel tubo digerente dell'uomo e di diversi animali. Le sorgenti di contaminazioni sono rappresentate dal contatto con liquidi biologici infetti (urine, espettorato, feci) e dall'ambiente ospedaliero (sifoni dei lavandini, umidificatori, circuiti di ventilazione, acqua distillata con possibilità di moltiplicazione fino a 107 germi/mL, senza intorbidamento visibile). E' causa di infezioni all'apparato respiratorio, urinario, cardiaco, del sistema nervoso centrale, dell'osso e dell'occhio nonché di ferite chirurgiche e setticemie. Presenta un elevato rischio di mor-

talità strettamente dipendente dalla virulenza del patogeno: descritte in letteratura anche fino al 50% dei VLBW.

#### ***Serratia marcescens*<sup>36-39</sup>**

Gram negativo ambientale ubiquitario, possibile causa, in particolare nei pretermine, di infezioni nosocomiali caratterizzate da quadri clinici di sepsi, meningite o polmonite, e di eventi epidemici in TIN. La più frequente sorgente d'infezione è rappresentata dai soggetti colonizzati asintomatici. L'eradicazione del patogeno risulta complessa, e sono stati descritti episodi d'infezioni ricorrenti. E' necessaria la messa in opera di tutte le strategie note per il contenimento delle epidemie, comprese le misure d'isolamento dei pazienti, il cohorting dei neonati infetti e colonizzati, il rigoroso rispetto delle misure igieniche, la sensibilizzazione del personale, lo screening infettivologico, e, nei casi più gravi, la limitazione dei ricoveri, fino alla chiusura del reparto.

#### ***Enterococcus vancomicina resistente*<sup>40,41</sup>**

I dati EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) evidenziano in Europa tassi di resistenza di *Enterococcus faecium* alla vancomicina molto variabili: alcuni paesi hanno tassi <1% (Polonia, Olanda, Belgio, Paesi scandinavi, paesi baltici), altri paesi hanno tassi >25% (Grecia, Irlanda, Portogallo). L'Italia si colloca ad un livello intermedio con un tasso di resistenza negli anni tra il 15 e il 24%. Gli enterococchi fanno parte della normale flora intestinale dell'uomo e di molti animali. La maggior parte delle infezioni è causata da *Enterococcus faecalis* (80-85%), benché la percentuale di infezioni da *Enterococcus faecium* sia segnalata in crescita e con aumentata resistenza agli antibiotici. L'enterococco resistente alla vancomicina (VRE) può presentare i seguenti fenotipi di resistenza: Van A, alto livello di resistenza alla vancomicina ed alla teicoplanina; Van B, livello moderato di resistenza alla vancomicina, ma sensibilità alla teicoplanina; Van C, basso livello di resistenza alla vancomicina, ma sensibilità alla teicoplanina; Van D, moderata resistenza a vancomicina e teicoplanina; Van E, resistenza a bassi livelli di vancomicina e sensibilità alla teicoplanina. Gli enterococchi hanno una spiccata capacità di acquisire nuovi meccanismi di resistenza. I geni che codificano i determinanti di resistenza sono su elementi mobili, trasferibili (con l'eccezione di Van C che è di tipo cromosomico non trasferibile). E' stato documentato anche *in vivo* il trasferimento dei plasmidi di resistenza per i geni Van A e Van B, in occasione di una co-colonizzazione, da un ceppo VRE ad un ceppo vancomicina sensibile. Il VRE è in grado di trasferire la resistenza alla vancomicina ad altri microorganismi più virulenti come ad esempio lo *Staphylococcus aureus*. Molti pazienti con VRE sono colonizzati ma non infetti. I pazienti asintomatici sono potenziali reservoir e la colonizzazione può essere intermittente per un lungo periodo di tempo. Nei paesi Europei, è documentato che lo stato di portatore asintomatico di VRE, nella popolazione sana, è del 5-10%. L'enterococco può sopravvivere nell'ambiente (es. superfici) incrementando il rischio di trasmissione. Una volta che il VRE diventa endemico in una realtà ospedaliera è difficile da eradicare, anche perché ci sono poche armi terapeutiche a disposizione. E' responsabile di infezioni all'apparato urinario, respiratorio, cardiaco, alle ossa e alla cute, alle cavità addominali e pelviche nonché batteriemie. Le infezioni da VRE hanno un tasso di mortalità maggiore rispetto a quelle causate da enterococchi sensibili alla terapia antibiotica. Il VRE viene acquisito per contatto attraverso le mani del personale lavate inadeguatamente e/o l'ambiente e/o strumenti assistenziali contaminati, o da paziente infetto a paziente sano, o da soggetto colonizzato a paziente, o da personale sanitario VRE positivo a paziente. Si ricorda che il reservoir ospedaliero è costituito da persone colonizzate (pazienti e personale), ma anche l'ambiente ospedaliero nelle strutture dove la resistenza del VRE è elevata. L'incubazione varia a seconda della carica infettante e delle condizioni di immunosoppressione del paziente. La contagiosità dei pazienti colonizzati perdura sino al riscontro di 3 tamponi retali negativi eseguiti a circa una settimana l'uno dall'altro. La contagiosità dei pazienti infetti perdura fino al riscontro di coltura negativa del materiale biologico correlato alla patologia. Fattori di



rischio per l'acquisizione del VRE (colonizzazione o infezione): non adeguata compliance degli operatori sanitari (medici e infermieri) con il lavaggio delle mani e l'asepsi; degenza ospedaliera prolungata; esposizione a *pressione colonizzante* (un alto numero di pazienti colonizzati da VRE); più facile dove il VRE è endemico; ammissione in un'area dove i pazienti sono incontinenti fecali; precedente o attuale esposizione a terapia antibiotica (particolarmente cefalosporine di 3° generazione, vancomicina, anti-anaerobi); presenza di dispositivi medici invasivi; severa malattia di base, neutropenia, insufficienza renale; inadeguata pulizia ambientale. La diagnosi di infezione o colonizzazione da VRE si fonda sull'esecuzione di indagini colturali microbiologiche: stato di colonizzazione intestinale: esecuzione di 1 tampone rettale dell'area perirettale da ripetersi, in caso di negatività, fino a 3 volte; stato di infezione: esecuzione di procedure diagnostiche idonee e mirate alla patologia in atto quali ad esempio esami colturali del sangue, materiale respiratorio, urine, secrezioni purulente, ecc. Le opzioni terapeutiche sono limitate dalla resistenza a vancomicina e teicoplanina per il fenotipo Van A, ed alla vancomicina per il fenotipo Van B, mentre cefalosporine, clindamicina, cotrimossazolo e aminoglicosidi a concentrazione normale non risultano attivi *in vivo*. Raccomandazioni per l'assistenza: le precauzioni da adottare sono: standard + contatto. Isolamento e disinfezione ambientale uguali a quelle del MRSA. La durata dell'isolamento per i pazienti infetti va mantenuto fino alla negativizzazione della coltura; per i pazienti con colonizzazione intestinale fino al riscontro di 3 tamponi rettali negativi inviati a circa 7 giorni di distanza l'uno dall'altro.

### Infezioni virali

Una recente revisione ha riportato come su 590 eventi neonatali riportati su *Worldwide Database for Nosocomial Outbreaks*, 64 erano di origine virale.<sup>42</sup> Di questi, 44 si erano sviluppati in TIN. Gli agenti virali più frequenti erano rotavirus (23.44%), virus respiratorio sinciziale (VRS, 17.19%), enterovirus (15.63%), epatite A (10.94%), e adenovirus (9.38%). I quadri clinici prevalenti riguardavano l'interessamento del sistema gastro-intestinale e delle alte e basse vie aeree, compresi frequenti episodi di polmonite. Non mancavano tuttavia le segnalazioni di coinvolgimento sistemico. Interessante l'osservazione che la sorgente era rappresentata dai pazienti o dal personale di assistenza, e mai dai parenti visitatori. Da notare infine come la mortalità complessiva delle infezioni virali, del 7.17%, non si discostava da quella delle infezioni batteriche, del 6.4%. Su circa 600 eventi epidemici neonatali segnalati ad oggi su *Outbreak Database*, 7 (1.2%) erano correlati ad epidemie da VRS,<sup>43-49</sup> mentre gli eventi totali pubblicati sono circa 16.<sup>50-59</sup> Com'è noto, la sorgente dell'infezione da VRS può essere rappresentata dal paziente ricoverato, oppure dal personale di assistenza o dai visitatori, mentre la diffusione può verificarsi per via aerea, attraverso le goccioline di saliva, oppure, più frequentemente, attraverso il contatto con le mani contaminate, tenendo presente che il virus può depositarsi su indumenti, apparecchiature, superfici, ecc. e rimanere attivo per diverse ore. Le conseguenze dell'infezione nosocomiale possono essere gravi, fino all'aumento della mortalità, in particolare se vengono interessati pazienti estremamente pretermine che hanno già sviluppato complicanze respiratorie, come la displasia broncopulmonare.<sup>60-62</sup> Accanto alle precauzioni standard (isolamento, cohorting, lavaggio delle mani, screening su pazienti e personale, ecc.) alcuni autori hanno suggerito l'utilità della somministrazione dell'anticorpo monoclonale palivizumab per contenere l'evento epidemico.<sup>63</sup> Tuttavia, nel recente aggiornamento delle linee guida dell'AAP sull'impiego del palivizumab viene concluso che non esistono dati rigorosi a supporto uso palivizumab nel controllo delle epidemie nosocomiali da VRS.<sup>64-66</sup> Inoltre, i tassi di ospedalizzazione per l'infezione da VRS non differiscono tra i pazienti che ricevono il palivizumab nel corso del ricovero rispetto a coloro che iniziano la profilassi alla dimissione.<sup>67</sup> Pertanto, la decisione sull'eventuale prevenzione con palivizumab va valutata caso per caso, e considerata allorché le condizioni cliniche di elevato rischio del neonato

potrebbero determinare un importante aggravamento in caso di infezione da VRS.

### Conclusioni

Creare una cultura della sicurezza e della qualità all'interno di un Ospedale che si adopera per migliorare di continuo i propri processi assistenziali significa prioritariamente implementare un programma efficace e consolidato di prevenzione e controllo delle infezioni, che coinvolge gli operatori dei diversi dipartimenti e servizi e di tutti i profili professionali, ciascuno per il proprio ambito di rischio e competenza. L'Ospedale dei Bambini degli Spedali Civili di Brescia si propone come obiettivo primario l'intento di identificare e ridurre i rischi di acquisizione e trasmissione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), implementando tale programma di prevenzione e controllo basato sulle attuali conoscenze scientifiche, sulle linee guida della pratica comunemente accettate, sulla legislazione e la normativa vigenti e sugli standard di igiene e pulizia, nella prospettiva generale di fornire prestazioni assistenziali efficaci con la migliore garanzia di riduzione dei rischi e/o effetti collaterali (*Procedura Le misure di isolamento nell'Ospedale dei Bambini Azienda Spedali Civili Di Brescia* 2011). Numerosi sono gli sforzi necessari per adempiere tale compito, vista l'elevata incidenza di patogeni sentinella, sempre più multi resistenti, ma la stretta adesione alle norme igienico-assistenziali può contribuire in maniera preponderante al contenimento dei cluster epidemici.

### Bibliografia

1. Garner JS, the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for Isolation Precautions in Hospitals Hospital Infection Control Advisory Committee. CDC Atlanta, USA, 1996.
2. Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica: Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi o contatti. Circolare n° 4 del 13 marzo 1998. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/circ-min-meningite.pdf>
3. Dossier Regione Emilia Romagna "Epidemie di infezioni correlate all'assistenza. Sorveglianza e controllo" 2006 [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/archivio\\_dossier\\_1.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm)
4. Casula P. "Monitoraggio infettivologico in Terapia Intensiva Neonatale: l'infermiere di riferimento" J. Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2013;2:IT1-6.
5. Mostert M, Stronati M, Farina D. "Nuove strategie di prevenzione delle infezioni nel neonato pretermine" Recent Prog Med 2010; 101: 483-489
6. Sodano L, Assumma M, Pellegrini G, Di Renzi M, Cirulli P, Fioriello C, Zaccaro C. Incidenza delle infezioni in terapia intensiva e subintensiva neonatale. Ospedale "San Camillo" di Roma 2002. BEN - Notiziario ISS - Vol. 17 - n. 3, Marzo 2004.
7. Beck-Sague C, Jarvis WR, Martone WJ. Outbreak investigations. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997;18:138-45.
8. Dioni E, Franceschini R, Marzollo R, Oprandi D, Chirico G. Central vascular catheters and infections. Early Hum Dev. 2014; 90 Suppl 1:S51-3.
9. Ghirardi B, Pietrasanta C, Ciuffini F, Manca MF, Uccella S, Lavizzari A, Pagni L, Mosca F. [Management of outbreaks of nosocomial pathogens in neonatal intensive care unit]. Pediatr Med Chir. 2013;35:263-8.
10. Behnke, M.; Weitzel-Kage, D.; Hansen, S.; Eckstein, M.; Stolzenhain, T.; Gastmeier, P. [www.outbreak-database.com](http://www.outbreak-database.com). Last retrieved in: December 2014.
11. Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Rüden H. Outbreaks in neonatal intensive care units - they are not like others. Am J Infect Control. 2007;35:172-6.
12. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regione Emilia Romagna. Raccomandazioni sul controllo della diffusione nosocomiale dello Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA) 2011 <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/raccomandazioni-sul-controllo-della-diffusione-nosocomiale-dello-staphylococcus-aureus-resistente-alla-meticillina-mrsa-2011>
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_annual\\_EARS\\_Net\\_2009.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf)

14. Kaushik A, Kest H, Zauk A, DeBarì VA, Lamacchia M. Impact of Routine Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Surveillance and Cohorting on MRSA-Related Bloodstream Infection in Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol*. 2014 Dec 29.
15. Hocevar SN, Lessa FC, Gallagher L, Conover C, Gorwitz R, Iwamoto M. Infection prevention practices in neonatal intensive care units reporting to the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:1126-32.
16. Dolapo O, Dhanireddy R, Talati AJ. Trends of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit from 2000-2009. *BMC Pediatr*. 2014;14:121.
17. Geraci DM, Giuffrè M, Bonura C, Matranga D, Aleo A, Saporito L, Corsello G, Larsen AR, Mammina C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: a three-year prospective study in a neonatal intensive care unit in Italy. *PLoS One*. 2014;9:e87760.
18. Mangini E, Srinivasan P, Burns J, Lim M, Mariano N, Hassanein M, Abularrage J, Urban C, Segal-Maurer S. Unrelated strain methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of health care workers in a neonatal intensive care unit: findings of an outbreak investigation. *Am J Infect Control*. 2013;41:1102-4.
19. Scheithauer S, Trepels-Kottek S, Häfner H, Keller D, Ittel T, Wagner N, Heimann K, Schoberer M, Schwarz R, Haase G, Waitschies B, Orlikowsky T, Lemmen S. Healthcare worker-related MRSA cluster in a German neonatology level III ICU: a true European story. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217:307-11.
20. Giuffrè M, Bonura C, Cipolla D, Mammina C. MRSA infection in the neonatal intensive care unit. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:499-509.
21. Nübel U, Nachtnebel M, Falkenhörst G, Benzler J, Hecht J, Kube M, Bröcker F, Moelling K, Bührer C, Gastmeier P, Piening B, Behnke M, Dehnert M, Layer F, Witte W, Eckmanns T. MRSA transmission on a neonatal intensive care unit: epidemiological and genome-based phylogenetic analyses. *PLoS One*. 2013;8:e54898.
22. Nübel U, Nachtnebel M, Falkenhörst G, Benzler J, Hecht J, Kube M, Bröcker F, Moelling K, Bührer C, Gastmeier P, Piening B, Behnke M, Dehnert M, Layer F, Witte W, Eckmanns T. MRSA transmission on a neonatal intensive care unit: epidemiological and genome-based phylogenetic analyses. *PLoS One*. 2013;8:e54898.
23. Sakamoto F, Yamada H, Suzuki C, Sugiura H, Tokuda Y. Increased use of alcohol-based hand sanitizers and successful eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit: a multivariate time series analysis. *Am J Infect Control*. 2010;38:529-34.
24. Rybczynska H, Melander E, Johansson H, Lundberg F. Efficacy of a once-a-week screening programme to control extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:426-32.
25. Somily AM, Alsabaie SS, BinSaeed AA, Torchyan AA, Alzamil FA, Al-Aska AI, Al-Khattaf FS, Khalifa LA, Al-Thawadi SI, Alaidan AA, Al-Ahdal MN, Al-Qahtani AA, Murray TS. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit: does vancomycin play a role? *Am J Infect Control*. 2014;42:277-82.
26. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133:e322-9.
27. Vijayakanthi N, Bahl D, Kaur N, Maria A, Dubey NK. Frequency and characteristics of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in neonates: a prospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2013;2013:756209.
28. Sumer S, Turk Dagi H, Findik D, Arslan U, Aktug Demir N, Ural O, Tuncer I. Two outbreaks of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int*. 2014;56:222-6.
29. Cantey JB, Sreeramou P, Jaleel M, Treviño S, Gander R, Hynan LS, Hill J, Brown C, Chung W, Siegel JD, Sánchez PJ. Prompt control of an outbreak caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2013;163:672-9.e1-3.
30. Giuffrè M, Cipolla D, Bonura C, Geraci DM, Aleo A, Di Noto S, Nociforo F, Corsello G, Mammina C. Outbreak of colonizations by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:8.
31. Oteo J, Cercenado E, Vindel A, Bautista V, Fernández-Romero S, Saéz D, Padilla B, Zamora E, Campos J. Outbreak of multidrug-resistant CTX-M-15-producing *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2013;62:571-5.
32. Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O, Minster N, Gross I, Schaffer K, Moses AE, Cohen MJ. Continuous surveillance to reduce extended-spectrum  $\beta$ -lactamase *Klebsiella pneumoniae* colonization in the neonatal intensive care unit. *Neonatology*. 2013;103:155-60.
33. Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Øymar K. First outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS*. 2012;120:612-21.
34. Tamma PD, Savard P, Pál T, Sonnevend Á, Perl TM, Milstone AM. An outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:631-4.
35. Ofek-Shlomai N, Benenson S, Ergaz Z, Peleg O, Braunstein R, Bar-Oz B. Gastrointestinal colonization with ESBL-producing *Klebsiella* in preterm babies—is vancomycin to blame? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:567-70.
36. Casolari C, Pecorari M, Della Casa E, Cattani S, Venturelli C, Fabio G, Tagliazucchi S, Serpini GF, Migaldi M, Marchegiano P, Rumpianesi F, Ferrari F. *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: two long-term multiclonal outbreaks in a 10-year observational study. *New Microbiol*. 2013;36:373-83.
37. Pugni L, Colombo RM, Falbo M, Casartelli M, Ghirardi B, Pernicaro S, Pietrasanta C, Ronchi A, Amodeo I, Garlaschi ML. Gestione di un evento epidemico da *Serratia marcescens* in una Terapia Intensiva Neonatale. 2014;29.
38. Samuelsson A, Isaksson B, Hanberger H, Olhager E. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006-2011. *J Hosp Infect*. 2014;86:57-63.
39. Voelz A, Müller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213:79-87.
40. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006 <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
41. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
42. Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control*. 2013 Oct;41:854-6.
43. Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C. The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *J Hosp Infect*. 2001;48:186-92.
44. Heerens AT, Marshall DD, Bose CL. Nosocomial respiratory syncytial virus: a threat in the modern neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2002;22:306-7.
45. Kilani RA. Respiratory syncytial virus (RSV) outbreak in the NICU: description of eight cases. *J Trop Pediatr*. 2002;48:118-22.
46. Abadeso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;58:38-41.
47. Halasa NB, Williams JV, Wilson GJ, Walsh WF, Schaffner W, Wright PF. Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1040-4.
48. Kurz H, Herlich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect*. 2008;70:246-52.
49. Visser A, Delpont S, Venter M. Molecular epidemiological analysis of a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus associated pneumonia in a kangaroo mother care unit in South Africa. *J Med Virol*. 2008;80:724-32.
50. Alan S, Cakir U, Erdevi O, Atasay B, Arsan S. Palivizumab prophylaxis during respiratory syncytial virus outbreak in the neonatal intensive care unit. *Turk J Pediatr*. 2013;55:237-8.
51. Saadiah LM, Chedid FD, Sohail MR, Nazzal YM, Al Kaabi MR, Rahmani AY. Palivizumab prophylaxis during nosocomial outbreaks of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit: predicting effectiveness with an artificial neural network model. *Pharmacotherapy*. 2014;34:251-9.

52. O'Connell K, Boo TW, Keady D, Nirriain U, O'Donovan D, Commene M, Faherty C, Cormican M. Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect.* 2011;77:338-42.
53. Dizdar EA, Aydemir C, Erdevi O, Sari FN, Oguz S, Uras N, Dilmun U. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2010;75:292-4.
54. Murguía-de Sierra T, Casasola-Flores J, Rosales-Urbán S, Nava-Ibarra V, Navarrete-Navarro S. [Outbreak of respiratory syncytial virus at a neonatal intensive care unit in Mexico City]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50:709-16.
55. White MP, Mackie PL. Respiratory syncytial virus infection in special care nursery. *Lancet.* 1990;335:979.
56. García Pérez A, Caritg Bosch J, Juncosa Morros T, Krauel Vidal J. [Outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal unit]. *An Esp Pediatr.* 1989;30:480-2.
57. Wilson CW, Stevenson DK, Arvin AM. A concurrent epidemic of respiratory syncytial virus and echovirus 7 infections in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:24-9.
58. Amir J, Wielunsky E, Zelikovic I, Varsano N, Rannon L, Reisner SH. Outbreak of respiratory syncytial virus infection in a neonatal intensive care unit. *Isr J Med Sci.* 1984;20:1199-201.
59. Mintz L, Ballard RA, Sniderman SH, Roth RS, Drew WL. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in an intensive care nursery: rapid diagnosis by direct immunofluorescence. *Pediatrics.* 1979;64:149-53.
60. Civardi E, Tziaila C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control.* 2013;41:854-6.
61. Bont L. Nosocomial RSV infection control and outbreak management. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10 Suppl 1:16-7.
62. Gelber SE, Ratner AJ. Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2002;26:346-56.
63. Figueras Aloy J, Quero J, Doménech E, et al. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:357e362.
64. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and bronchiolitis Guidelines Committee. Policy statement: updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-420.
65. American Academy of Pediatrics 2014. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadowski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraga NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stankolopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *AAP. Pediatrics.* 2014;134:e1474-502.
66. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Technical report: updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134:e620-e638.
67. Ohler KH, Pham JT. Comparison of the timing of initial prophylactic palivizumab dosing on hospitalization of neonates for respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:1342-1346.

#### MODERANO E DISCUOTONO:

Graziano Barera (Milano), Carlo Poggiani (Cremona), Paolo Tagliabue (Monza)

#### IL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO: IL PUNTO DI VISTA DEL NEONATOLOGO

R. Bellù, M. Condò, C. Maccioni, L. Rossi

*Neonatologia e Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Manzoni, Lecco*

Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) è una diagnosi ostetrica relativa ad un feto che diminuisce la sua velocità di crescita; in questo senso la diagnosi di IUGR non coincide necessariamente

con la definizione di neonato piccolo per l'età gestazionale (SGA), che si riferisce al rilievo di un peso sotto un determinato standard (3° o 10° percentile, 2 deviazioni standard, ecc.) senza riferimenti alla velocità di crescita. La diagnosi ostetrica di IUGR si basa inoltre su una serie di parametri fetali non solo di tipo *antropometrico* (lunghezza del femore, circonferenza addominale, ecc.) ma anche di tipo biofisico (quantità di liquido amniotico, profilo velocimetrico materno e fetale) che rendono la definizione, ancorché ancora oggetto di controversie, più complessa rispetto ad una semplice stima di peso adeguato per un determinato standard. Una prima opportunità per il neonatologo è quindi rappresentata da un approccio *perinatale* al problema, con ciò intendendo la presa in carico di informazioni relative al feto che vanno ben al di là della semplice previsione del peso alla nascita e del relativo percentile neonatale. Un approccio perinatale permette infatti prendere in carico gli antecedenti fetali di ciò che poi si potrà manifestare come patologia alla quale il neonato IUGR risulta essere più predisposto. Escludendo la patologie legate a malformazioni ed anomalie congenite (cromosomiche e non) e concentrandosi invece sulla patologia feto-placentare, il neonato IUGR potrà manifestare uno spettro di patologie legate, o aggravate, dalla redistribuzione di circolo fetale che tipicamente, anche se con diversi gradi di severità, tende ad escludere i compartimenti viscerali (intestino, fegato, reni) a favore dei compartimenti cerebrale e cardiaco. Queste patologie si manifesteranno comunque diversamente non solo in base al ritardo di crescita ma anche in base all'età gestazionale, essendo il neonato gravemente pretermine e IUGR più esposto a questa *moltiplicazione* di rischio rispetto al neonato IUGR *late preterm* o a termine. Particolarmente importanti sono le tematiche relative alla nutrizione del neonato IUGR gravemente pretermine, in quanto l'aumentato rischio di NEC, chiaramente associato alle modificazioni di flusso fetale rilevabili anche nell'epoca neonatale, non trova chiare indicazioni dagli studi eseguiti finora, sia perché molti studi di nutrizione neonatale escludono il neonato IUGR sia perché gli studi effettuati sulla popolazione di feti a rischio (quali lo studio ADEPT) non hanno portato a risultati conclusivi. Inoltre, il profilo metabolico del neonato IUGR può risultare diverso, in funzione dei meccanismi che hanno condotto al ritardo di crescita, e ciò può condizionare la capacità metabolica del neonato nel trattare i carichi proteici e glucidici necessari per mantenere un'adeguata crescita di recupero. Purtroppo mancano studi indicativi del miglior approccio, essendo noto ad oggi che sia una scarsa che una eccessiva nutrizione (con mantenimento del deficit di crescita nel primo caso ed aumento del rischio di sindrome metabolica ed altre conseguenze a lungo termine nel secondo caso) possono avere conseguenze sfavorevoli. L'impostazione di trial nutrizionali basati su un approccio perinatale (tenendo quindi in considerazione gli antecedenti fetali delle problematiche neonatali) potrà aiutare ad avere risposte più appropriate. In ogni caso, un mancato recupero di crescita entro i 4 anni di vita rappresenta secondo alcuni un motivo per una valutazione endocrinologica approfondita in vista di eventuali terapie a supporto. Anche le conseguenze emodinamiche, cardiache e polmonari del ritardo di crescita intrauterino richiedono una valutazione neonatale guidata dalla conoscenza degli antecedenti fetali, che potranno indirizzare verso valutazioni cliniche ed ecografiche specifiche e mirate ai problemi prevedibilmente evidenziabili dopo la nascita. Da ultimo, la relazione tra prematurità, ritardo di crescita fetale, parametri biofisici fetali ed outcome neurologico del neonato è molto complessa; studi recenti dimostrano che peso alla nascita ed età gestazionale sono ancora i determinanti più importanti dell'outcome neurologico, mentre per i parametri fetali vi è controversia in letteratura; secondo alcuni studi solo il flusso reverse in arteria ombelicale sembra essere un fattore predittivo indipendente di outcome neurologico, mentre secondo altri lo sono tutti gli indicatori di *brain sparing*. Ciò comunque sottolinea l'importanza del timing del parto e di una gestione *perinatale* del feto e del neonato IUGR.



## Bibliografia

1. Fans S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81:889-900.
2. Sanz-Cortés M, Carbajo RJ, Crispí F, Figueras F, Pineda-Lucena A, et al. Metabolomic Profile of Umbilical Cord Blood Plasma from Early and Late Intrauterine Growth Restricted (IUGR) Neonates with and without Signs of Brain Vasodilation. *PLoS ONE* 2013; 8: e80121.
3. Dessì A, Atzori L, Noto A, Visser GH, Gazzolo D, Zanardo V, Barberini L, Puddu M, Ottonello G, Atzei A, De Magistris A, Lussu M, Murgia F, Fanos V. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 2:35-9.
4. Baschat AA1, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:44-50.
5. Morales-Roselló J, Khalil A, Perales-Marín A. The PORTO study and the importance of cerebroplacental ratio in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 288.e1-288.e5.
6. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:290.e1-6.
7. Gardosi J. Customized charts and their role in identifying pregnancies at risk because of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:408-15.
8. Gardosi J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97: F314-7.
9. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:198-206.
10. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17: 249-54.
11. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, Moyano D, Bower S, Nicolaides KH, Galan HL, Müller T, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR, Baschat AA. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:638.e1-5.
12. Marconi AM, Ronzoni S, Vailati S, Bozzetti P, Morabito A, Battaglia FC. Neonatal morbidity and mortality in intrauterine growth restricted (IUGR) pregnancies is predicated upon prenatal diagnosis of clinical severity. *Reprod Sci*. 2009;16:373-379.
13. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013;162:S81-9.

## LA CORIONAMNIOSITE E L'OUTCOME NEONATALE: IL PUNTO DI VISTA DEL GINECOLOGO

C. Cassani, A. Spinillo

Dipartimento Materno Infantile, S.C. di Ostetricia e Ginecologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

### Abstract

*Chorioamnionitis is a inflammatory response of the amniochorionic membrane caused by microbial infection or as a consequence of other pathological process. Chorioamnionitis is often the result of polymicrobial infection associated with a maternal and fetal inflammatory response. The diagnosis is based on clinical and laboratory criteria but chorioamnionitis could be subclinical and the diagnosis could be defined only by histopathologic findings. Chorioamnionitis is a significant cause of maternal and neonatal morbidity and mortality and in the last decades several studies have demonstrated the link between fetal inflammation and poor neurological, cardiorespiratory and renal short and long-term outcomes.*

### Riassunto

La corionamniosite è una risposta infiammatoria delle membrane amniocoriali causata da un'infezione microbica o come conse-

guenza di altri processi patologici. La corionamniosite è spesso il risultato di un'infezione polimicrobica che comporta una risposta infiammatoria materna e fetale. La diagnosi si basa su criteri clinici e laboratoristici ma la corionamniosite può presentarsi anche con quadri silenti e la diagnosi può basarsi unicamente sul riscontro istologico. La corionamniosite è causa significativa di morbidità e mortalità materna e neonatale e negli ultimi decenni numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra infiammazione fetale e disfunzioni neurologiche, cardiorespiratorie e renali a breve e lungo termine.

### Introduzione

La corionamniosite (CA) è definita come un'infiammazione delle membrane amniocoriali della placenta in risposta a una invasione microbica o come conseguenza di altri processi patologici.<sup>1</sup> Sebbene studi epidemiologici precisi non siano disponibili, si stima che la CA complichino dallo 0.5% al 10% di tutte le gravidanze con una prevalenza che è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale.<sup>2</sup> Tradizionalmente la CA può essere definita in base a due categorie diagnostiche principali: criteri clinici sulla base di segni e sintomi materno-fetali come febbre, tensione uterina, dolore addominale, secrezione vaginale purulenta, tachicardia materna e fetale e leucocitosi e criteri istologici basati sul riscontro microscopico di infiltrati infiammatori (polimorfonucleati, macrofagi, linfociti T) e necrosi.<sup>3</sup> La CA è associata a un significativo incremento della morbidità e mortalità fetoneonatale e materna. Le complicanze fetoneonatali includono morte endouterina del feto, prematurità, sepsi, polmoniti, distress respiratorio, asfissia, enterocolite necrotizzante, emorragie intraventricolari, leucomalacia periventricolare, paralisi cerebrale e morte neonatale. Le complicanze materne comprendono travagli disfunzionali, aumentato rischio di taglio cesareo, emorragia del post-partum, trasfusioni, endometriti e infezioni pelviche, coagulopatie e shock settico.<sup>4</sup> L'obiettivo di questo lavoro è di analizzare sulla base dei dati della letteratura la patogenesi, la diagnosi, il trattamento e l'outcome materno e neonatale della corionamniosite dal punto di vista del ginecologo.

### Patogenesi ed eziologia

La CA è nella maggior parte dei casi causata da un'infezione ascendente dal basso tratto genitale di natura polimicrobica sostenuta da batteri aerobi e anaerobi patogeni o residenti nella normale flora vaginale. Meno frequentemente la via di infezione può essere ematogena (in corso di batteriemie transitorie), per contiguità da strutture addominali adiacenti (salpingiti, cistiti, appendicitis, gastroenteriti) o per inoculazione diretta durante procedure invasive come amniocentesi o villocentesi.<sup>5</sup> I microrganismi più frequentemente isolati nel liquido amniotico e nelle placente di pazienti con diagnosi clinica o istologica di CA sono *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococchi* di gruppo B, *Trichomonas vaginalis* e anaerobi gram-negativi.<sup>6</sup> Anche le infezioni virali potrebbero avere un ruolo patogenetico come dimostrato dall'isolamento di citomegalovirus, adenovirus, enterovirus e virus di Epstein-Barr nel liquido amniotico e nelle placente con diagnosi istologica di CA sebbene le evidenze scientifiche a supporto di tale ipotesi siano ancora limitate.<sup>7</sup> Ben documentata è invece l'eziologia micotica da parte di diverse specie di *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) soprattutto in pazienti sottoposte a fecondazione *in vitro*, portatrici di dispositivi intrauterini o a seguito di amniocentesi e prolungata rottura delle membrane amniocoriali. La prognosi fetoneonatale in presenza di infezione fungina risulta particolarmente severa con un rischio di prematurità del 75% e elevata mortalità neonatale nei neonati pretermine affetti da candidosi sistemica.<sup>3,8</sup> Ogni condizione che aumenta il rischio di una prolungata esposizione delle membrane amniocoriali o del feto ai microrganismi della flora vaginale è considerata un fattore di rischio per CA.<sup>2</sup> Questi fattori includono la nulliparità, il travaglio prolungato, la rottura precoce delle membrane (PROM), le esplorazioni vaginali ripetute, le infezioni uro-

genitali, l'anamnesi ostetrica positiva per precedente corionamniosite, l'utilizzo di elettrodi sullo scalpo fetale. E' dimostrato inoltre come la presenza di meconio nel liquido amniotico aumenti il rischio di CA probabilmente riducendo le proprietà antimicrobiche del liquido amniotico stesso oppure interferendo con la risposta immunitaria materna.<sup>9</sup> Molto complessa è la relazione tra rottura precoce e prematura delle membrane (pPROM), travaglio di parto pretermine e CA, a tal punto che spesso è difficile identificare la corretta sequenza di causa-effetto. Sebbene i meccanismi fisiologici responsabili dell'inizio del travaglio siano ancora in gran parte non chiariti, è noto che l'invasione microbica del liquido amniotico è associata al travaglio di parto sia nel feto a termine sia nel pretermine. Le contrazioni uterine e la dilatazione cervicale durante il travaglio espongono le membrane amniocoriali anche integre ai microrganismi vaginali che possono, per via ascendente, indurre una reazione infiammatoria capace di portare alla rottura delle membrane amniocoriali. D'altra parte fattori non infettivi come lo stato immunologico materno e fetale, fattori genetici, aspetti comportamentali possono causare una risposta infiammatoria a livello delle membrane amniocoriali e del feto con conseguente pPROM e parto prematuro. Fondamentale in questo scenario è la complessa interazione tra risposta immunitaria e citochine infiammatorie come interleuchina 6 (IL-6), interleuchina 8 (IL-8), Tumor-Necrosis-Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prostaglandine e metalloproteasi (MMP) i cui *pathway* possono essere attivati attraverso *trigger* infettivi o non infettivi e condurre all'apoptosi delle cellule delle membrane amniocoriali e della placenta e alla comparsa di contrazioni uterine.<sup>1,10</sup> E' infine da ricordare come ogni situazione che possa interferire con la risposta immunitaria materna come malattie croniche, immunodepressione, stato nutrizionale e stress emotivo possa rappresentare un fattore di rischio per CA.<sup>2</sup>

### Diagnosi

Nella pratica clinica la diagnosi di CA si basa sulla presenza di segni e sintomi come febbre  $>38^{\circ}\text{C}$  in assenza di altre cause che la giustifichino, tachicardia materna ( $>100\text{-}120$  bpm), tachicardia fetale (160 bpm), tensione uterina, dolore addominale, secrezioni vaginali purulente, innalzamento degli indici di flogosi materni (leucocitosi  $>15,000\text{-}18,000$  cell/mm<sup>3</sup>). Tuttavia la diagnosi clinica di CA non è sempre supportata dal riscontro anatomico-patologico; infatti in circa il 38% dei casi l'esame istologico condotto sulla placenta e sugli annessi fetali non evidenzia infiltrazione neutrofila, necrosi, ispessimento delle membrane, micro-ascessi nel corion o segni di infiammazione acuta del funicolo.<sup>11</sup> In parte questo è giustificato dalla bassa specificità e sensibilità dei criteri clinici utilizzati che possono essere causati da condizioni non-infiammatorie e non-infettive. E' noto, ad esempio, che il rischio di sviluppare febbre in travaglio di parto sia 5.6 volte maggiore nelle donne che ricorrono all'anestesia peridurale (95% CI, 4.0-7.8;  $P<.001$ ) senza che questa sia associata ad una aumentata incidenza di sepsi neonatali.<sup>12</sup> D'altra parte la diagnosi istologica di CA può essere riscontrata in assenza di segni clinici materni sia nei nati a termine sia nei pre-termine e la frequenza di diagnosi di CA in ambito istologico sembra molto più frequente che in ambito clinico. Questo può in parte essere spiegato dall'esistenza di infezioni intrauterine subcliniche che possono portare a PROM, pPROM, parti pretermine e *outcome* neonatali avversi come paralisi cerebrale e leucomalacia. In questo ambito, soprattutto per il management delle gravidanze con sospetta CA prima della 34<sup>a</sup> settimana di gestazione, è stato proposto l'utilizzo dell'amniocentesi per l'analisi del liquido amniotico utilizzando la colorazione di gram, l'esame colturale, il dosaggio di IL-6 e IL-8, la concentrazione di glucosio, leucociti ed esterasi leucocitaria. Sebbene l'esame colturale del liquido amniotico sia considerato il *gold standard* per la diagnosi di CA esso comporta un ritardo diagnostico di circa 48 ore, può essere difficilmente praticabile in caso di pPROM e non esistono attualmente studi di buona qualità che ne raccomandino l'uso routinario o che gli attribuiscono un valore predittivo sull'*outcome* materno o fetale.<sup>13</sup> Nei nati a termine invece, dove la

percentuale di CA diagnosticate all'esame istologico può raggiungere il 34%, nella maggior parte dei casi questa non risulta correlata alla presenza di infezioni (presenti nel 4%) ma piuttosto ad una iperattivazione del sistema immunitario materno con comparsa di febbre e incremento dei livelli di leucociti, IL-6, IL-8.<sup>14</sup> Numerosi potenziali biomarkers (IL-6, IL-8, MMP-8, proteina C reattiva, ferritina, fosfatasi alcalina placentare) sono stati studiati come indicatori di CA precoce ma nessuno ha attualmente dimostrato sensibilità e specificità sufficienti.<sup>6</sup>

### Trattamento

Il corretto *management* della CA si basa sulla somministrazione di antibiotici, antipiretici, sullo stretto monitoraggio del benessere materno e fetale e il corretto timing del parto. Sebbene sia causata in genere da microrganismi non resistenti alle comuni terapie antibiotiche la CA si risolve spesso con l'espletamento del parto; infatti l'infezione si sviluppa in uno spazio anatomicamente chiuso con caratteristiche immunologiche particolari simili ad altri *santuari immunologici* che rendono ragione della parziale inefficacia delle terapie impostate.<sup>5</sup> In accordo con i dati della letteratura, alla diagnosi di CA una terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro deve essere cominciata con farmaci attivi contro batteri gram positivi, gram negativi, aerobi e anaerobi. I regimi raccomandati prevedono l'utilizzo di un'associazione con Ampicillina (2 gr ev ogni 6 ore) e Gentamicina (1,5 mg/kg ogni 8 ore), con l'aggiunta di Clindamicina o Metronidazolo per le pazienti che vengono sottoposte a taglio cesareo per la prevenzione dell'endometrite. Regimi alternativi per le pazienti allergiche prevedono l'utilizzo di Clindamicina, Metronidazolo, Eritromicina e Vancomicina.<sup>2,3</sup> Nessuno studio ha dimostrato in modo significativo la superiorità di un regime rispetto ad un altro né la durata ottimale della terapia nel post-partum; prolungare la terapia oltre una singola dose nel post-partum non sembra ridurre la percentuale di endometriti o complicanze materne anche dopo taglio cesareo.<sup>15</sup> In presenza di febbre materna, soprattutto se associata a tachicardia materna o fetale, la somministrazione di antipiretici (Acetaminofene/Paracetamolo) ha dimostrato effetti positivi sia sulla frequenza cardiaca sia sull'equilibrio acido-base fetale. La mancata normalizzazione del tracciato cardiotocografico (persistenza di tachicardia, riduzione della variabilità e decelerazioni tardive) dopo la somministrazione di antipiretici deve essere considerato segno di acidemia fetale con necessità di espletamento del parto.<sup>16</sup> La somministrazione di corticosteroidi in caso di CA in gravidanze pretermine è sempre raccomandata migliorando significativamente l'*outcome* neonatale senza avere effetti negativi su quello materno.<sup>17</sup> Il parto per le vie naturali e l'induzione di travaglio di parto non sono controindicati in presenza di CA sebbene in questo subset di pazienti l'utilizzo di ossitocina, il rischio di travaglio distocico e di taglio cesareo siano aumentati.<sup>4</sup> Infine, malgrado le perplessità sull'utilizzo dell'epidurale in donne febbrili, non ci sono evidenze scientifiche che dimostrino un aumento di complicanze materne (ascessi epidurali, meningiti) in donne che ricorrono all'anestesia.<sup>18</sup>

### Outcome neonatale

Le complicanze neonatali della CA sono significative, multiorgano e solo in parte legate alla prematurità; la loro incidenza aumenta drammaticamente al decrescere dell'età gestazionale. Le complicanze neonatali a breve termine che risultano aumentate in presenza di CA sono sepsi precoce e tardiva, asfissia, polmonite, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e morte. Infatti la CA è responsabile di circa il 40% delle sepsi neonatali precoci a qualunque epoca gestazionale. I nati pre-termine da madri affette da CA hanno ovviamente una percentuale di complicanze molto maggiori rispetto ai nati a termine come morte perinatale (25% vs 6%), sepsi neonatale (28% vs 6%), polmoniti (20% vs 3%), emorragie intraventricolari grado 3-4 (24% vs 8%) e sindrome da distress respiratorio (RDS) (62% vs 35%).<sup>19</sup> In aggiunta alle complicanze neonatali a breve-termine è stato dimostrato che la CA è responsabile di complicanze a lungo-termine tanto nei nati a termine come nei pre-termine. In

corso di CA il feto, come la madre, attiva una risposta infiammatoria caratterizzata dalla produzione di elevati livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  in quella che è stata definita la *sindrome da risposta infiammatoria fetale* (FIRS).<sup>20</sup> E' stato dimostrato che elevati livelli di IL-6 ( $>11\text{pg/mL}$ ) nel sangue fetale costituiscono un fattore prognostico negativo indipendente di mortalità e morbidità neonatale. E' possibile che queste citochine promuovano, direttamente o mediante altri mediatori, la necrosi della sostanza bianca cerebrale fetale e compromettano la circolazione placentare esacerbando così l'insulto ipossico-ischemico. E' possibile che alla base della differenti intensità nella risposta infiammatoria fetale ci siano fattori genetici oltre che materni e immunologici.<sup>21</sup> Sul piano neurologico la CA aumenta significativamente il rischio di leucomalacia periventricolare (RR 3.0 95% CI 2.2-4.0) e paralisi cerebrale sia nei pretermine (RR 1.9 95% CI 1.4-2.5) sia nei nati a termine (RR 4.7 95% CI 1.3-16.2).<sup>22</sup> E' da sottolineare come il rischio di complicanze neurologiche sia aumentato anche nell'ambito delle CA silenti o subcliniche con diagnosi solo istologica. Disturbi nello sviluppo neurologico e cognitivo del bambino e dell'adolescente sono stati associati a CA come ritardo nello sviluppo del linguaggio, autismo e schizofrenia.<sup>23</sup> A livello cardiovascolare inoltre, l'infiammazione intrauterina comporta uno stato ipotensivo fetale parzialmente compensato dalla dilatazione del ventricolo sinistro che può evitare in disfunzione miocardica e ipoperfusione cerebrale. Molto complessa è l'associazione tra CA, FIRS, sindrome da distress respiratorio (RDS) e displasia broncopolmonare (BPD). Sebbene in passato la CA sembrasse associata a rischio ridotto di sviluppare RDS, dati più recenti hanno dimostrato un rischio aumentato per i neonati affetti da FIRS che risultano anche meno responsivi alla terapia con surfattante.<sup>24</sup> Il ruolo della CA nello sviluppo della BPD del neonato pre-termine non è ancora stato chiarito anche a causa dell'esistenza di fattori confondenti legati alla ventilazione meccanica e all'esposizione all'ossigeno. Una delle possibili conseguenze a lungo termine del rimodellamento vascolare polmonare indotto dall'infiammazione è l'ipertensione polmonare persistente del neonato che risulta quindi correlata alla CA e alla FIRS.<sup>25</sup> La risposta infiammatoria fetale associata ai danni da ipoperfusione e ischemia potrebbero essere alla base dell'aumentata incidenza di retinopatia del prematuro (ROP) nei nati da madri affette da CA. Le citochine prodotte dal feto sarebbero in grado di sensibilizzare la retina ai cambiamenti di ossigeno, aumentando la disponibilità del VEGF e la conseguente neovascolarizzazione.<sup>25</sup> In analogia con quanto avviene in corso di sepsi nell'adulto anche nel neonato affetto da CA la funzione renale diminuisce con la comparsa di oliguria e squilibri elettrolitici. E' possibile che l'infiammazione renale conduca a una riduzione del numero di nefroni funzionanti con conseguente sviluppo di disfunzioni renali e ipertensione nel bambino e nell'adulto.<sup>23</sup>

### Outcome materno

La CA è associata ad aumentato rischio di travaglio disfunzionale (RR 2.6-4.1), taglio cesareo (3.3; 95% CI 3.0-3.5), emorragia del post-partum sia da parto vaginale (RR 2.1; 95% CI 1.9-2.4) sia da parto operativo addominale (RR 1.2; 95% CI 1.1-1.3).<sup>26</sup> L'aumentato rischio di atonia uterina ed emorragia del post-partum sembra legato a una disfunzione della contrattilità uterina risultato dello stato infiammatorio e dell'iperproduzione di citochine e prostaglandine. Le complicanze infettive materne sono legate soprattutto all'aumentato rischio di endometrite, infezioni di ferita e ascessi pelvici. Dal 5% al 10% delle donne affette da CA sviluppano batteriemia, soprattutto da *E. Coli* e streptococchi, ma fortunatamente le complicanze quali sepsi, shock settico, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, coagulazione intravascolare disseminata e morte sono molto più rare almeno nel mondo Occidentale.<sup>19</sup>

### Conclusioni

La CA è responsabile di una significativa quota di complicanze

materne e fetali a breve e a lungo termine. Una diagnosi tempestiva, l'istituzione di un'adeguata terapia antibiotica, il corretto timing del parto e un attento management delle complicanze materne e fetali possono aiutare a minimizzare le conseguenze a breve e lungo termine della CA. In futuro l'individuazione di biomarkers precoci della risposta infiammatoria materna e fetale potrebbero aiutare a individuare e trattare correttamente anche la quota di CA subcliniche o silenti.

### Bibliografia

- Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis - A complex pathophysiologic syndrome. *Placenta* 31 (2010) 113-120.
- Fahey JO. Clinical Management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *Journal of midwifery & women's health* 53;3 (2008) 227-235.
- Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical microbiology and infection* 17 (2011) 1304-1311.
- Johnson CT, Farzin A, Burd I. Current management and long term outcomes following chorioamnionitis. *Obstetrics & gynecology clinics of north america* 41 (2014) 649-669.
- Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 17(2012) 20-25.
- Goldman AS, Schmalstieg FC. The pathogenesis of chorioamnionitis. *Journal of Pediatrics* 153 (2008) 3-4.
- Tsekoura EA, Kostantinidou A, Papadopoulou S et al. Adenovirus genome in the placenta: association with histological chorioamnionitis and preterm birth. *Journal of medical virology* 82 (2010) 1379-1383.
- Meizoso T, Rivera T, Fernandez-Acenero MJ et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases. *Archives of gynecology and obstetrics* 278 (2008) 173-176.
- Piper J, Newton E, Berkus M et al. Meconium: a marker for peripartum infection. *American journal of obstetrics & gynecology* 91 (1998) 741-5.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *The new england journal of medicine* 342 (2000) 20: 1500-7.
- Simulian J, Shen Schwarz S, Vintzileos A, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstetrics & gynecology* 94 (1999) 1000-5.
- Leighton B, Halpern S. The effect of epidural anesthesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *American journal of obstetrics & gynecology* 186 (2002) S69-77.
- Carroll SG. Preterm prelabour rupture of membranes. *Green top guideline no.44 royal college of obstetricians and gynaecologist* 2006 (minor amendment 2010).
- Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *Plosone* 7 (2012) 3:1-7.
- Edwards RK, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstetrics & gynecology* 102 (2003) 957-61.
- Kirshon B, Moise KJ Jr, Wasserstrum N. Effect of acetaminophen on fetal acid-base balance in chorioamnionitis. *The journal of reproductive medicine* 34 (1989) 955-9.
- Been JV, Degrauwe PL, Kramer BW et al. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *An international journal of obstetrics and gynaecology* 118 (2011) 2:113-22.
- Goodman EJ, EdHorta E, Taguian JM. Safety of spinal and epidural anesthesia in parturients with chorioamnionitis. *Regional anesthesia and pain medicine* 21 (1996) 436-441.
- Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clinics in perinatology* 37 (2010) 2: 339-54.
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *American journal of obstetrics & gynecology* 179 (1998) 194-202.
- Yoon B, Romero R, Park J et al. Fetal exposure to intraamniotic infection and development of cerebral palsy at three years. *American journal of obstetrics & gynecology* 182 (2000) 675-81.
- Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *The journal of american medical association* 284 (2000) 1417-24.
- Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB et al. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *Journal of pregnancy* 2013 1-11.
- Been JV, Rours IG, Kornelisse RF et al. Chorioamnionitis alters the



response to surfactant in preterm infants. *Journal of pediatrics* 156 (2010) 1:10-15.

25. Lee J, Damman O. Perinatal infection/inflammation, and retinopathy of prematurity. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 117(2012) 26-29.
26. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstetrics & gynecology* 95 (2000) 909-12.

## LA CORIOAMNIONITE E L'OUTCOME NEONATALE

L. Pugni,<sup>1</sup> C. Pietrasanta,<sup>1</sup> A. Ronchi,<sup>1</sup> B. Acaia,<sup>2</sup> M.W. Ossola,<sup>2</sup> D. Merlo,<sup>1,3</sup> S. Bosari,<sup>1,3</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano; <sup>2</sup>U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>U.O.C. di Anatomia Patologica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

### Infezione/inflammatione intrauterina: dalla corioamnionite alla funisite

Il termine corioamnionite viene utilizzato per descrivere uno stato infiammatorio intrauterino che si può verificare, quasi sempre in risposta ad un insulto infettivo, tra i tessuti materni e le membrane fetali (spazio coriodecidual) o negli annessi fetali propriamente detti (membrane amniocoriali, liquido amniotico, cordone ombelicale). Per la diagnosi di corioamnionite possono essere utilizzati criteri istologici, microbiologici, biochimici o clinici.<sup>1</sup> L'esame istologico della placenta, che consente la dimostrazione di un infiltrato infiammatorio negli annessi fetali, rappresenta il gold standard per la diagnosi. Oltre ai criteri istologici, possono essere utilizzati criteri clinici (presenza nella madre di segni clinici di infiammazione locale e sistemica), microbiologici [positività delle colture o della polymerase chain reaction (PCR) su liquido amniotico per agenti patogeni] e criteri biochimici [elevati livelli di citochine nel liquido amniotico, proteina C-reattiva (CRP) sierica materna, fibronectina fetale nelle secrezioni cervicovaginali, etc.]. Al contrario dell'esame istologico, che è il metodo più sensibile per definire la corioamnionite, l'esame clinico è il meno sensibile. In uno studio condotto da Edwards e coll.<sup>2</sup> era riportata, in una casistica di parti pretermine, una prevalenza di corioamnionite clinica del 5-10% e di corioamnionite istologica superiore al 50%. Quando l'insulto infettivo/infiammatorio, a partenza dalla madre, raggiunge il feto, questo può montare una sua risposta infiammatoria, la cui intensità è direttamente proporzionale alla maturità del suo sistema immunitario. Si configura il quadro della cosiddetta FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome), definita dagli Autori che per la prima volta la descrissero nel 1998<sup>3</sup> sulla base di concentrazioni elevate di interleuchina (IL)-6 nel sangue fetale (>11 pg/mL), e caratterizzata dal punto di vista istopatologico da un quadro di funisite/vasculite corionica. Numerose evidenze esistono in letteratura in favore del fatto che la corioamnionite rappresenta la causa primitiva di parto pretermine in una significativa percentuale di casi.<sup>4</sup> In alcune casistiche, la prevalenza di corioamnionite istologica è superiore al 50% nelle donne che partoriscono prematuramente.<sup>2</sup> La prevalenza diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale (EG) a cui si verifica il parto prematuro. In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2004 condotto su 4000 neonati pretermine, Lahra e coll.<sup>5</sup> riportavano un'incidenza di corioamnionite istologica pari al 31%, con un range che variava dal 66% a 24 settimane di EG al 16% al termine della 34ª settimana di EG. Come per la corioamnionite, la prevalenza di funisite aumenta alle EG più basse. Nello stesso studio Lahra e coll. riportavano percentuali variabili, a seconda dell'EG, dal 25% a 30-34 settimane al 65% ad EG inferiori a 25 settimane. I meccanismi attraverso i quali l'infezione intrauterina porta al travaglio pretermine sono la conseguenza dell'attivazione del sistema immunitario innato. In risposta all'insulto infettivo, si innesca una cascata di eventi che porta al rilascio di numerosi mediatori dell'infiammazione (citochine, chemochine, prostaglandine, proteasi, etc.), con il risultato finale dell'attivazione della contrattilità uterina e della rottura

delle membrane.<sup>6</sup> I patogeni principalmente responsabili di infezione intrauterina sono i microorganismi batterici e negli ultimi anni diversi Autori hanno dimostrato, utilizzando metodiche di biologia molecolare come la PCR, che la prevalenza di MIAC (invasione microbica della cavità amniotica) è significativamente più elevata di quanto ritenuto in passato sulla base dei risultati delle metodiche culturali tradizionali.<sup>7</sup> Il fatto che i microorganismi più frequentemente isolati nella cavità amniotica nel travaglio di parto pretermine prima della rottura delle membrane siano l'*Ureaplasma urealyticum*, i micoplasmi genitali (*Mycoplasma hominis* e *genitalium*), la *Gardnerella vaginalis* e i batteri appartenenti al genere *Bacteroides*, tutti organismi a bassa virulenza, potrebbe spiegare perché l'infezione intrauterina insorge spesso nelle prime epoche della gravidanza e tende a rimanere clinicamente silente per settimane, diventando sintomatica più facilmente dopo la 20ª settimana di epoca gestazionale. Considerata l'incidenza più elevata di corioamnionite/funisite alle EG più basse,<sup>4,5</sup> sono stati condotti negli ultimi decenni numerosi studi per cercare di comprendere se e in che misura uno stato infettivo/infiammatorio intrauterino può peggiorare l'*outcome* a breve e a lungo termine nei neonati prematuri. I risultati dei diversi studi sono però discordanti, e ciò può essere sicuramente in gran parte attribuibile alla concomitante presenza di molti fattori confondenti, che vanno dall'EG ai differenti criteri di diagnosi utilizzati, alla somministrazione o meno di steroidi prenatali e ai differenti e spesso numerosi insulti postnatali a cui un neonato prematuro va incontro dopo la nascita.

### Corioamnionite/funisite e outcome neonatale

La relazione tra infezione intrauterina e sepsi neonatale ad esordio precoce (early-onset sepsis=EOS), che si manifesta entro le prime 72 ore di vita, è molto stretta. Da un punto di vista eziopatogenetico, la EOS può rappresentare l'ultimo stadio di una infezione intrauterina che si è estesa dalla madre al feto, o può essere secondaria alla rottura delle membrane e alla conseguente permanenza del feto in una cavità amniotica non più protetta. Molti studi correlano la corioamnionite istologica, la funisite e ancor più la corioamnionite clinica con l'insorgenza di EOS.<sup>8-10</sup> Molto più discordanti sono i risultati degli studi sull'associazione tra corioamnionite/funisite e *outcome* respiratorio e neurologico. Il ruolo di uno stimolo quale quello infettivo/infiammatorio nello sviluppo di patologia polmonare neonatale non è facile da comprendere. Evidenze da studi su modello animale possono spiegare la diminuita incidenza di sindrome da distress respiratorio (RDS) e al contrario l'aumentata incidenza di displasia broncopolmonare (BPD) nei neonati esposti a corioamnionite riportate da diversi Autori. Nel 2009, Kramer e coll.,<sup>11</sup> in uno studio su modello animale di pecora, dimostravano che l'iniezione intraamniotica di endotossina di *Escherichia coli* aumentava la sintesi delle proteine del surfattante, la sintesi della componente lipidica del surfattante e la compliance polmonare rispetto ai controlli. Contemporaneamente, gli Autori osservavano una riduzione del numero degli alveoli dopo 7 giorni dall'iniezione intraamniotica di endotossina, una riduzione dell'espressione di diversi fattori di crescita dell'endotelio vascolare dopo 2 giorni e un aumento dello spessore della muscolatura liscia delle arteriole distali dopo 7 giorni rispetto ai controlli. Questi risultati dimostrano che uno stato infettivo/infiammatorio in utero, pur accelerando la maturazione del polmone, determina alterazioni anatomiche caratterizzate da una semplificazione alveolare e microvascolare, alterazioni che sono tipiche della BPD. Evidenze da questo, come da altri studi su modello animale, possono pertanto spiegare la diminuita incidenza di RDS e al contrario l'aumentata incidenza di BPD nei neonati esposti a corioamnionite riportate da diversi Autori. I risultati dei numerosi studi clinici sull'argomento sono però discordanti. Una metanalisi di Been e coll. pubblicata nel 2009<sup>12</sup> concludeva che, se la corioamnionite può avere un effetto protettivo sulla RDS, la sua associazione con la BPD non sembra essere così forte come ritenuto in passato. Una metanalisi pubblicata successivamente da Hartling e coll.,<sup>13</sup> pur evidenziando una asso-

ciazione tra corioamnionite e BPD, sottolineava l'esistenza di possibili bias di pubblicazione. Sicuramente l'associazione tra corioamnionite e patologia polmonare è difficile da dimostrare per la presenza di molti fattori confondenti, come l'EG, le definizioni non univoche di RDS e di BPD, i differenti criteri istopatologici di classificazione dell'infiammazione degli annessi fetali, la presenza o meno di funisite in associazione alla corioamnionite, l'utilizzo o meno di steroidi prenatali e tutti gli insulti che possono danneggiare il polmone dopo la nascita. La presenza di funisite in associazione alla corioamnionite, ad esempio, sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo di RDS secondo alcuni Autori,<sup>14,15</sup> ma non secondo altri.<sup>9</sup> Una diminuita risposta al surfattante esogeno in presenza di funisite potrebbe secondo alcuni Autori<sup>16</sup> spiegare l'associazione tra corioamnionite, ventilazione meccanica prolungata e sviluppo di BPD. Tra i fattori confondenti, sicuramente meritano attenta considerazione da un lato l'utilizzo di steroidi prenatali che esercitano un effetto protettivo<sup>17</sup> e dall'altro tutti quegli insulti che possono danneggiare il polmone dopo la nascita, favorendo lo sviluppo di BPD (ventilazione meccanica, ossigenoterapia, infezione postnatale, pervietà del dotto arterioso di Botallo, ecc.), come se il polmone fetale, esposto in utero ad un prolungato stimolo proinfiammatorio, rispondesse a stimoli infiammatori postnatali in modo più patologico rispetto ad un polmone naïve.<sup>18</sup> Come per l'*outcome* respiratorio, anche per l'*outcome* neurologico i risultati dei diversi studi sono discordanti. Una recente metanalisi,<sup>19</sup> pubblicata nel 2012 da Ylijoki e coll., restituisce una visione globale e chiara dei risultati dei numerosi studi condotti negli ultimi 20 anni sulla possibile associazione tra corioamnionite clinica/istologica e danno cerebrale. A conclusione della metanalisi, gli Autori consideravano che la maggior parte degli articoli valutati non supportava l'ipotesi che la corioamnionite fosse un fattore di rischio indipendente per un alterato sviluppo del sistema nervoso centrale, anche se le evidenze disponibili rimanevano contrastanti. Gli Autori, inoltre, sottolineavano che l'utilizzo sempre più diffuso dei corticosteroidi prenatali può aver contribuito a migliorare l'*outcome* e può pertanto in parte spiegare i differenti risultati tra i vari studi. Un altro importante lavoro di metanalisi è stato pubblicato nel 2010 da Shatrov e coll.,<sup>20</sup> in cui gli Autori analizzavano 15 studi, scelti tra 308, per valutare l'associazione tra corioamnionite sia clinica sia istologica e paralisi cerebrale infantile (PCI). I risultati dimostravano che sia la corioamnionite clinica sia la corioamnionite istologica erano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di PCI. Recentemente, è stata dimostrata da alcuni studi una forte associazione tra funisite e *outcome* neurologico avverso. Nel 2013, Soraisham e coll.,<sup>21</sup> in uno studio condotto su 384 neonati con E.G. inferiore a 29 settimane valutati a 30-42 mesi di età corretta, riportavano una incidenza significativamente più elevata di PCI nei neonati esposti a funisite rispetto ai neonati esposti solo a corioamnionite e ai controlli. Nello stesso anno, Salas e coll.,<sup>22</sup> in una popolazione di 347 neonati di peso estremamente basso alla nascita, dimostravano che il rischio di danno neurologico e di morte si associava al grado più severo di funisite. Il principale meccanismo fisiopatologico ipotizzato dai diversi Autori per spiegare il possibile danno cerebrale indotto da uno stato infettivo/infiammatorio intrauterino è quello citochinemediato. Il rilascio di mediatori infiammatori vasoattivi determina alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica, adesione cellulare intravasale, coagulazione e trombosi con conseguente danno endoteliale che favorisce il sanguinamento a livello della matrice germinativa e del sistema venoso subependimale. Le citochine proinfiammatorie, inoltre, superando la barriera emato-encefalica, possono avere un effetto citolitico diretto sugli oligodendrociti immaturi o causare danno indirettamente attraverso l'attivazione della microglia. La microglia attivata produce citochine proinfiammatorie e radicali liberi, con ulteriore danno degli oligodendrociti e conseguente alterata mielinizzazione.<sup>23</sup> Sicuramente l'utilizzo sempre più comune degli steroidi prenatali può in parte spiegare il mancato riscontro in molti studi di un'associazione tra corioamnionite e *outcome* avversi. Per molto tempo la corioamnionite è stata considerata una controindicazione all'utilizzo degli steroidi prena-

tali; recenti evidenze hanno invece dimostrato che gli steroidi prenatali possono essere utilizzati con sicurezza in presenza di corioamnionite e che riducono l'incidenza di RDS, di BPD e di emorragia intraventricolare nei neonati nati da madre con corioamnionite istologica; il loro effetto protettivo sembra essere meno evidente in presenza di corioamnionite clinica.<sup>17</sup>

## Conclusioni

Nonostante i risultati discordanti tra i vari studi, la possibilità di un aumentato rischio di *outcome* avversi per il neonato pretermine, in conseguenza di una esposizione in utero ad uno stato infettivo/infiammatorio, non può essere esclusa. Tale possibilità merita una attenta valutazione e giustifica gli sforzi della ricerca rivolti alla comprensione dei meccanismi che legano l'infezione/infiammazione intrauterina al parto prematuro, nel tentativo di identificare strategie che possano orientare il clinico nelle scelte diagnostiche e terapeutiche, sia sul versante materno, ad esempio attraverso l'identificazione delle donne a rischio e la scelta del *timing* più appropriato per il parto, sia sul versante neonatale, per un approccio che tenga conto dell'aumentato rischio di *outcome* avversi in questa popolazione di neonati.

## Bibliografia

1. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-87.
2. Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:287-96.
3. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
5. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147-51.
6. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:12-9.
7. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:2-11.
8. Lee SY, Leung CW. Histological chorioamnionitis - implication for bacterial colonization, laboratory markers of infection, and early onset sepsis in very-low-birth-weight neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:364-8.
9. Lau J, Magee F, Qiu Z, Houbè J, Von Dadelsen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:708-13.
10. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:372.e1-6.
11. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:2-7.
12. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:18-25.
13. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmoniel T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:8-17.
14. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:13-6.
15. Lee J, Oh KJ, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. The presence of funisitis is associated with a decreased risk for the development of neonatal respiratory distress syndrome. *Placenta* 2011;32:235-40.
16. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr* 2010;156:10-15.
17. Been JV, Degrauw PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:113-22.
18. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol* 2005;25:31-5.

19. Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L. Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:403-19.
20. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2010;116:387-92.
21. Soraisham AS, Trevenen C, Wood S, Singhal N, Sauve R. Histological chorioamnionitis and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Perinatol* 2013;33:70-5.
22. Salas AA, Faye-Petersen OM, Sims B, Peralta-Carcelen M, Reilly SD, McGwin G Jr, et al. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:652-7.
23. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. *Early Hum Dev* 2012;88:931-6.

#### MODERANO E DISCUOTONO:

Stefano Martinelli (Milano), Gianfilippo Rondanini (Vimercate), Fabrizia Stizzoli (Varese)

#### TERAPIA ANTIDEPRESSIVA MATERNA: HA EFFETTI SUL NEONATO?

P. Bini, A. Castiglione, B. Barbarini, E. Villa, M. Barbarini  
U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Sant'Anna, Como

Il 15-20% delle donne gravide soffre di depressione o ansia durante la gravidanza e il periodo perinatale. Negli Stati Uniti l'8% delle donne riceve una prescrizione contro la depressione durante la gravidanza. Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati introdotti nel 1959, negli stessi anni legati alla tragedia della Talidomide. L'utilizzo dei TCA in gravidanza è stato inizialmente associato al rischio potenziale di anomalie degli arti. Nello stesso periodo vengono riportate segnalazioni di anomalie di Ebstein conseguenti all'uso del Litio in gravidanza. Nel 1987 fece la sua apparizione negli USA la Fluoxetina, la prima appartenente alla classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), seguita nel 1990 dagli inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina (SNRI). Negli anni seguenti gli SSRI e, in misura minore, gli SNRI, hanno progressivamente sostituito gli antidepressivi triciclici (TCA) nel trattamento della depressione e di molti disturbi legati all'ansia. L'uso degli antidepressivi in gravidanza è aumentato del 300% dal 1998 al 2005. Ma sia la malattia materna che la terapia farmacologica sono un rischio potenziale per la madre e il suo neonato. La decisione di intraprendere una terapia farmacologica in gravidanza può essere conflittuale per la salute della madre e del feto, ma ignorare la depressione materna non è mai un'alternativa. La terapia farmacologica non è l'unica opzione e la psicoterapia andrebbe sempre considerata come valida alternativa. Questo non è sempre possibile, inoltre vi sono casi in cui la psicoterapia non è sufficiente al controllo della malattia per cui si rende necessaria la terapia farmacologica. Esistono in letteratura molti studi, spesso contraddittori, sull'utilizzo dei farmaci antidepressivi in gravidanza. La maggior parte degli studi è di carattere epidemiologico osservazionale. Mancano trial clinici randomizzati, per problemi di tipo etico. E' così difficile pesare rischi e benefici per il feto e per il neonato sia riguardo alla malattia materna che alla terapia farmacologica. Gli antidepressivi utilizzati più frequentemente appartengono alla classe SSRI: Sertralina e Fluoxetina su tutti. Il picco di utilizzo di questi farmaci corrisponde al primo trimestre di gravidanza, probabilmente perché molte donne già in terapia rimangono gravide. La percentuale di trattamento farmacologico si riduce nel secondo trimestre, probabilmente perché donne in terapia antidepressiva decidono di interrompere il farmaco quando apprendono della gravidanza, in parte per paura di effetti nocivi sul feto, in parte per paura di possibili effetti collaterali sul neonato. Questo però espone le donne ad una ricaduta clinica che può avere

effetti negativi importanti sul proseguimento della gravidanza. E' difficile valutare il rischio sul feto e sul neonato di una depressione non trattata in gravidanza. E' presumibile ipotizzare che la depressione materna abbia un effetto negativo sullo sviluppo fetale: rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita, iposviluppo. Ma l'eterogeneità dei campioni costituisce un fattore confondente (es. stato socio culturale). Inoltre è possibile che la depressione si associ all'uso di altri farmaci, droghe, tabacco o alcool. Nel capitolo dei farmaci SRIs troviamo due classi di medicinali: gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI: fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina) e gli inibitori selettivi del reuptake della norepinefrina (SNRI: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran). In considerazione dell'uso sempre più frequente dei farmaci SSRI in corso di gravidanza, negli ultimi anni sono apparsi moltissimi studi che hanno cercato di fare luce sui possibili effetti negativi sul feto e sul neonato. I risultati sono per lo più conflittuali con conclusioni spesso non univoche per lo più per carenze di tipo metodologico. I principali punti presi in considerazione sono:

- **Rischio teratogeno** - Anche se l'assunzione di farmaci nel primo trimestre di gravidanza è stata spesso associata allo sviluppo di malformazioni congenite, questa correlazione è inferiore all'1% dei casi. La maggior parte degli studi ha analizzato il rischio di malformazioni cardiache conseguente all'esposizione a SSRI, in particolare Paroxetina. I molti lavori esistenti non hanno rilevato un chiaro rischio teratogeno legato all'assunzione di farmaci antidepressivi (in particolare SSRI) nel primo trimestre di gravidanza e, in particolare, non hanno dimostrato un'incidenza maggiore di malformazioni maggiori. Gli studi a disposizione presentano dati molto controversi e presentano rilevanti limitazioni metodologiche, inoltre molti lavori non hanno un numero sufficiente per rilevare differenze riguardo un evento così raro. Anche se gli SSRI non vanno considerati teratogeni maggiori, l'assunzione di Paroxetina nel primo trimestre è stata associata ad un rischio lievemente aumentato di malformazioni cardiache, (così come, secondo alcuni studi, l'assunzione di Sertralina e Escitalopram) per lo più difetti dei setti cardiaci.
- **Prematurità** - La nascita prima delle 37 settimane di età gestazionale è più frequente nelle madri che assumono antidepressivi. D'altra parte non vi sono trial randomizzati e i lavori esistenti non tengono conto della gravità della malattia materna e delle sue abitudini (fumo, altre sostanze). Anche se la correlazione fosse reale, il rischio rimane modesto dato che la gravidanza risulterebbe ridotta solo di 3-5 giorni.
- **Crescita fetale** - Risultati contraddittori riguardo al rischio di basso peso alla nascita (<2500 g) o basso peso per l'età gestazionale (SGA) correlato all'uso di SSRI in gravidanza. In molti studi manca un adeguato gruppo di controllo (donne con depressione non trattata in gravidanza), non ci sono riferimenti al dosaggio del farmaco, la durata del trattamento o la gravità della depressione. Allo stato attuale non è dimostrato un rischio aumentato per quanto riguarda il basso peso alla nascita o il basso peso per l'età gestazionale, mentre la depressione non trattata in gravidanza è stata associata ad una maggior probabilità sia di parto prematuro che iposviluppo fetale.
- **Aborto spontaneo** - La maggior parte degli aborti spontanei avviene entro le 12 settimane di età gestazionale. Una percentuale importante di questi aborti è riconducibile ad anomalie cromosomiche, altri sono correlabili a patologie croniche, età e parità della madre. L'aborto volontario è più frequente nelle donne che assumono farmaci antidepressivi; negli studi retrospettivi basati su intervista delle partecipanti è possibile che venga omessa la volontarietà dell'aborto per riservatezza riguardo ad una decisione conflittuale. Anche in questo caso gli studi presentano difetti metodologici, per lo più per la mancanza di informazioni riguardo ad aborti precedenti, obesità, abuso di sostanze, fumo, alcool. Sembrerebbe comunque che l'uso di farmaci antidepressivi in gravidanza comporti un rischio lievemente aumentato di aborto spontaneo.



- *Poor neonatal adaptation syndrome* - Gli effetti sul neonato dei farmaci SSRI nel terzo trimestre di gravidanza possono essere imputabili ad un meccanismo tipo *tossicità* o *astinenza*. I sintomi sono del tutto aspecifici e comprendono difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, problemi di termoregolazione, disturbi del ritmo sonno/veglia, ipertono, ipereflessia e aumento dei movimenti spontanei, irritabilità, convulsioni, tremori, pianto acuto. Molti di questi sintomi sono simili a quelli descritti nell'adulto in caso di interruzione del trattamento con SSRI. In alcuni casi viene segnalato distress respiratorio che, in base a modelli animali, pare essere in relazione ad un meccanismo tipo *tossicità*. I sintomi compaiono alla nascita o nelle prime ore di vita; non è chiaro se la sindrome da scarso adattamento neonatale (PNAS) sia correlabile ad un meccanismo tipo *tossicità* o *astinenza*. Al momento non vi sono raccomandazioni riguardo la riduzione della posologia o l'interruzione della terapia con SSRI nei giorni prima del parto perché l'evidenza suggerisce che questi interventi non sono di alcun beneficio. L'incidenza della PNAS è del 10-30% e non sembrerebbe dipendere dal dosaggio dei farmaci SSRI. I sintomi in genere si risolvono spontaneamente in pochi giorni senza apparenti effetti a lungo termine e richiedono solo misura di supporto (pasti piccoli e frequenti, contenimento, contatto skin to skin). Fa eccezione il distress respiratorio che, seppur raro, può richiedere assistenza respiratoria e ricovero in TIN.
- *Persistent pulmonary hypertension* - L'ipertensione polmonare persistente è un evento potenzialmente pericoloso ma raro: colpisce circa 1-2 soggetti ogni 1000 nati. Per lo più associata ad aspirazione di meconio, sofferenza feto-neonatale, sepsi o malformazioni cardiache riconosce come fattori di rischio il fumo materno, l'obesità materna e il taglio cesareo (spesso presenti nelle donne che assumono farmaci antidepressivi). I numerosi studi pubblicati riguardo la correlazione tra assunzione di farmaci SSRI nel terzo trimestre di gravidanza e ipertensione polmonare persistente non hanno quantificato il rischio con assoluta certezza, per lo più per insufficienza dei campioni, anche se probabilmente è inferiore all'1%.
- Allungamento del *corrected QT interval* - Un solo studio ha indagato questo outcome in neonati esposti a SSRI in utero, rilevando un valore di QTc significativamente più lungo nei soggetti le cui madri avevano assunto antidepressivi in gravidanza. In tutti i casi i valori si sono in seguito normalizzati. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire la possibile associazione tra QTc e farmaci SSRI.
- Sviluppo neurologico a lungo termine - In linea teorica l'assunzione di SSRI durante la gravidanza potrebbe esporre il cervello fetale ad interferenze legate ai neurotrasmettitori (in particolare serotonina) in un momento di massimo sviluppo del sistema nervoso centrale. Il sistema serotoninergico condiziona lo sviluppo neuronale e la migrazione cellulare così come le formazioni sinaptiche. I pochi studi esistenti non avrebbero rilevato differenze nell'outcome neurologico a lungo termine tra i soggetti esposti e i controlli. Un recente studio norvegese ha però evidenziato un significativo ritardo del linguaggio nei soggetti esposti a SSRI in utero indipendentemente dalla sintomatologia materna. Due studi recenti hanno indagato la possibile associazione tra SSRI e autismo che risulterebbe aumentato sia in caso di terapia con SSRI sia come conseguenza della malattia materna.

## Conclusioni

Per la maggior parte degli outcomes considerati i risultati dei numerosi lavori non sono esaustivi per la presenza di fattori confondenti. Questo rimane un punto critico perché il fumo, l'uso di droghe e altri farmaci, l'obesità materna e le scarse attenzioni durante la gravidanza, frequentemente non presi in considerazione, sono frequenti nelle donne che fanno uso di antidepressivi. La stessa malattia materna, la cui gravità non viene sempre considerata, può avere effetti sul feto e, in seguito, sul neonato. Le correlazioni più forti con l'uso di SSRI in gravidanza riguardano il possibile

scarso adattamento postnatale (con sintomatologia molto aspecifica e di intensità variabile), un possibile maggior rischio di aborto spontaneo, una possibile associazione tra Paroxetina e malformazioni cardiache minori, una possibile correlazione con la nascita prima delle 37 settimane di età gestazionale, un probabile maggior rischio di ipertensione polmonare. Per il neonatologo è importante essere informati prima del parto della terapia materna (e della patologia sottostante). E' necessario essere presenti al momento del parto per la possibile, seppur rara, patologia respiratoria (distress, crisi di apnea). I figli di donne che hanno assunto antidepressivi in gravidanza dovranno comunque essere monitorati per le prime 48 ore di vita (periodo di massima incidenza della PNAS). I casi con sintomatologia più impegnativa dal punto di vista assistenziale andranno ricoverati in Terapia Intensiva. Sarebbe auspicabile che i medici che hanno in cura la donna con depressione o crisi d'ansia in gravidanza informino correttamente la paziente riguardo i rischi e i benefici della terapia con SSRI senza allarmismi inutili. E' altresì importante ribadire che l'interruzione della terapia in prossimità del termine non trova alcuna giustificazione ma espone solo la donna al rischio di gravi ricadute. Infine è importante ricordare che esiste la possibilità di trattamento non farmacologico soprattutto per le pazienti con forme di depressione lievi o moderate.

## Bibliografia

1. Kimberly A, Yonkers MD, Katherine A, Blackwell MD, Ariadna Forray M.D. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:369-392.
2. Meir Steiner MD. Prenatal exposure to antidepressants: how safe are they? *Am J Psychiatry* 2012;169:11.
3. Hanley GE, Oberlander TF. The effect of perinatal exposures on the infant: antidepressants and depression. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28:37-48.
4. Ray S, Stowe ZN. The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28:71-83.
5. Lorenzo L, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy: an evaluation of adverse outcomes excluding malformations. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2014;51:94-105.
6. Grigoriadis S. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *B.M.J.* 2014;6932.
7. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry* 2014;36:13-18.
8. Sahingoz M. Birth weight and preterm birth in babies of pregnant women with major depression in relation to treatment with antidepressant. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014;34:226-229.
9. Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2009;70:3.
10. Huybrechts KF. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;370:25.

## IL QUESTIONARIO S.O.L.E: UN NUOVO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEL BAMBINO PRETERMINE IN ETÀ SCOLARE

S. Orcesi,<sup>1</sup> I. Olivieri,<sup>1,2</sup> S. Bova,<sup>3</sup> E. Fazzi,<sup>4</sup> D. Ricci,<sup>5</sup> F. Tinelli,<sup>6</sup> C. Montomoli,<sup>7</sup> C. Rezzani,<sup>7</sup> U. Balottin,<sup>1,8</sup> Gruppo di Studio del Questionario S.O.L.E. VLBWI

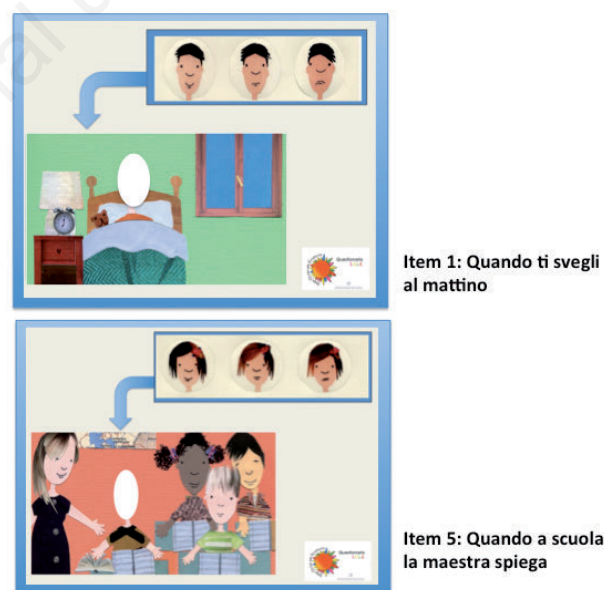
<sup>1</sup>S.C. di Neuropsichiatria Infantile, I.R.C.C.S. Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia; <sup>2</sup>Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano; <sup>3</sup>U.O. di Neurologia Pediatrica, I.C.P. Ospedale dei bambini Vittore Buzzi, Milano; <sup>4</sup>U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia; <sup>5</sup>U.O. di Neurologia Pediatrica, Università Cattolica di Roma; <sup>6</sup>U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neurologia dello Sviluppo, I.R.C.C.S. Stella Maris, Università di Pisa; <sup>7</sup>Dipartimento di Sanità Pubblica, Neuroscienze, Medicina

*Sperimentale e Forense, Sezione di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica Scienze Sociali, Università di Pavia; <sup>8</sup>U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia*

Membri del Gruppo di Studio del Questionario S.O.L.E. *Very Low Birth Weight Infant* (VLBWI): G. Ariaudo, L. Capone, S. Spairani, M. Zaccagnino (S.C. di Neuropsichiatria Infantile, I.R.C.C.S. Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia); M. Stronati, T. Figar (Struttura Complessa Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia); A. Krachmalnicoff, M. Mastrangelo (U.O. di Neurologia Pediatrica, I.C.P. Ospedale dei bambini Vittore Buzzi, Milano); G. Lista (U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, I.C.P. Ospedale dei bambini Vittore Buzzi, Milano); A. Rossi, P. Accorsi, P. Martelli, S. Micheletti (U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia); G. Chirico (Dipartimento di Neonatologia e di Terapia Intensiva Neonatale, Spedali Civili, Brescia); M. Mallardi, M. Quintiliani, D. Romeo (U.O. di Neurologia Pediatrica, Università Cattolica di Roma); F. Gallini (U.O. di Neonatologia, Università Cattolica di Roma); R. Battini, A. Comparini (U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neurologia dello Sviluppo, I.R.C.C.S. Stella Maris, Università di Pisa).

Negli anni recenti valutare la qualità della vita è diventato un argomento di grande attualità, in quanto il suo miglioramento costituisce ormai uno degli scopi principali della presa in carico e della terapia, in particolare nelle patologie croniche. Misurare la qualità della vita rappresenta inoltre oggi una modalità per misurare la validità delle cure mediche. E' ormai chiaro che anche nell'ambito del *follow-up* dei neonati pretermine valutare l'*outcome* in termini di mortalità o di sequele neurologiche a breve termine non è più sufficiente, e che occorre seguire i bambini fino all'età scolare e completare la valutazione introducendo nuovi parametri, tra cui la qualità della vita dei bambini e delle famiglie.<sup>1,2</sup> La definizione di qualità della vita comprende l'insieme degli aspetti fisici, sociali ed emotivi del benessere del paziente che sono importanti e rilevanti per l'individuo stesso; essa fa riferimento a un concetto di salute multidimensionale, intesa non semplicemente come assenza di malattia ma come stato di benessere fisico, mentale e sociale.<sup>3,4</sup> È un concetto astratto e squisitamente soggettivo, in cui contano il parere, le convinzioni e il modo di sentire del singolo individuo, che non necessariamente coincide con ciò che pensano gli altri. Nel campo dell'infanzia il problema è anche più delicato, in quanto molto spesso la qualità della vita è misurata basandosi sul parere dei genitori o dei *caregiver* e non direttamente sul parere del bambino, soprattutto nel caso dei più piccoli.<sup>5</sup> Con lo scopo di superare questo limite, recentemente sono nati diversi strumenti rivolti direttamente ai bambini: di solito si tratta di questionari autosomministrati, che però implicano la presenza di una buona capacità di lettura e di comprensione del testo scritto e, nella maggior parte dei casi, pongono le domande in un'ottica *adultomorfa*, quasi sempre sottolineando gli aspetti negativi (*quanto ti senti triste; quanto è difficile per te fare una certa cosa; quanta fatica fai per...*).<sup>6</sup> Il progetto presentato è nato, con il sostegno di un grant della Fondazione Mariani di Milano, proprio con lo scopo di superare i suddetti limiti, al fine di creare e validare uno strumento innovativo per raccogliere l'opinione di bambini nati pretermine con peso molto basso alla nascita, di età compresa tra 6 e 11 anni, sulla loro qualità di vita. Si tratta di un progetto multicentrico, coordinato dalla Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'I.R.C.C.S. Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia, a cui hanno partecipato centri italiani con grande esperienza nel follow-up dei neonati prematuri (Università e Policlinico San Matteo di Pavia, Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano, Università e Spedali Civili di Brescia, I.R.C.C.S. Stella Maris di Pisa, Università Cattolica Sacro Cuore e Policlinico Gemelli di Roma). Il nuovo strumento è stato creato attraverso un lavoro di équipe tra diffe-

renti figure professionali (neuropsichiatri infantili, pediatri neonatologi, psicologi, un'illustratrice per l'infanzia) e grazie anche alla raccolta diretta, tramite la metodica dei *focus group*,<sup>7</sup> di pensieri e opinioni di bambini prematuri e dei loro genitori. Il materiale è stato poi analizzato al fine di identificare i temi centrali di quelle che dovevano essere le domande del questionario. La scelta è stata quella di costruire un questionario *speciale*, come illustrato dall'acronimo S.O.L.E. che sta per *Strips Of Life with Emoticons*. Ricalcando una precedente esperienza del Centro Coordinatore, che riguardava la qualità della vita di bambini affetti da malattie neuromuscolari,<sup>8</sup> si è scelto di utilizzare un linguaggio il più possibile *neutro* e facilmente comprensibile per i bambini al fine di ottenere davvero il loro punto di vista: le diverse domande sono infatti state poste graficamente attraverso delle vignette, create dall'illustratrice per l'infanzia Elisabetta Cagnolaro, in cui il protagonista è il bambino stesso, rappresentato senza volto. Il protagonista presenta caratteristiche scelte dal bambino che compila il questionario (ad esempio sesso, colore della pelle, con o senza gli occhiali ecc.) e vive direttamente le situazioni illustrate, traducendo così il concetto teorico di soggettività in un aspetto estremamente concreto. Per rispondere alle domande, a ogni vignetta, è richiesto al bambino di inserire il volto con l'espressione – soddisfatta, insoddisfatta o indifferente – che più corrisponde a come si sente nella situazione rappresentata (Figura 1). Il questionario finale *S.O.L.E. Very Low Birth Weight Infant* (VLBWI) *Questionnaire* è costituito da vignette che ripercorrono i momenti principali della giornata di ogni bambino, da una sessione di immagini che si riferiscono a situazioni non quotidiane e da una sessione relativa agli affetti e al modo di vedere e percepire se stessi.



**Figura 1. Esempi di items del Questionario S.O.L.E. Very Low Birth Weight Infant.**

Particolare attenzione è stata posta agli aspetti grafici delle vignette (Figura 2), al fine di favorire quanto più possibile l'identificazione del bambino che compila il questionario con il protagonista e cercando di rappresentare i contenuti in modo neutrale. I personaggi sono piuttosto stilizzati, presentati il più delle volte seduti, a mezzo busto, o comunque in modo da essere compatibili con anche la presenza di problemi motori; gli oggetti rappresentati evocano determinate attività, in modo semplice e diretto, utilizzando parti a collage che accentuano l'allegria e la luminosità delle pagine, così da essere di facile lettura ma da non modificare l'umore del fruitore mostrando involontariamente atti o condizioni di vita magari desiderate ma inarrivabili. E' stata inoltre consi-



derata la possibilità che nei bambini pretermine possano essere presenti disturbi visivi, in particolare visuoperceptivi,<sup>9</sup> e si è cercato, laddove possibile e compatibilmente con la tecnica utilizzata, di contenere al massimo eventuali fattori grafici confondenti che potessero influenzare negativamente la comprensione della tavola. Il modo di procedere e di presentare le domande rappresenta quindi una novità rispetto ai questionari in uso in età pediatrica, dove le domande sono specifiche nel contenuto, ma non nella forma in cui sono presentate, sia per quanto riguarda l'utilizzo del canale scritto per formularle, sia per la mancanza di attenzione alla concretezza, sia per la tendenza a presentare le situazioni da una prospettiva negativa, sottolineando i problemi e le difficoltà, rischiando di condizionare negativamente le risposte soprattutto dei bambini più piccoli.



**Figura 2. Caratteristiche grafiche del Questionario S.O.L.E. Very Low Birth Weight Infant.**

Nel corso del progetto ai fini della validazione (Olivieri *et al.*, submitted), il questionario è stato somministrato a 152 bambini scelti casualmente tra tutti quelli con peso alla nascita minore o uguale a 1500 gr, nati e sopravvissuti tra il gennaio 2000 e dicembre 2004 ricoverati alla nascita nei Reparti di Patologia Neonatale collegati ai 5 centri partecipanti allo studio (Pavia, Brescia, Milano, Pisa, Roma). Criteri di esclusione sono stati un QI < 70, la presenza di patologia malformativa o genetica, la presenza di patologie psichiatriche e di deficit sensoriali gravi e la scarsa conoscenza della lingua italiana dei bambini o delle famiglie. Il campione è costituito da 75 femmine e 77 maschi di età compresa, tra i 7 e gli 11 anni. Per ogni soggetto sono stati raccolti dati demografici e anamnestici, oltre che relativi allo stato socio-economico e allo stato di salute sia fisico che emotivo. Ogni bambino è stato sottoposto ad un esame neurologico e i soggetti per cui non era disponibile una valutazione del QI nell'anno precedente al reclutamento sono stati sottoposti ad una valutazione con la scala WISC III.<sup>10</sup> Il questionario è stato compilato dai bambini prima di ogni altra valutazione prevista e una copia identica è stata compilata dai genitori, chiedendo loro quali si immaginavano fossero le risposte del figlio. Ogni bambino inoltre ha compilato la versione Italiana del *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales* – PedsQ.<sup>11</sup> Si tratta dell'unico questionario sulla qualità della vita autosomministrato per i bambini in età scolare esistente in Italia, questionario più *tradizionale*, con domande e risposte scritte. Sono state inoltre applicate scale per valutare il grado di disabilità, gli eventuali problemi emotivo-comportamentali, le autonomie: in particolare un genitore per ogni bambino ha compilato la Child-Behavior Checklist – CBCL<sup>12</sup> e la scala Vineland,<sup>13</sup> un operatore esperto ha somministrato la versione italiana della Scala FIM (Functional Independence Measure - FIM<sup>TM</sup>).<sup>14</sup> I risultati ottenuti nel corso della procedura di validazione hanno confermato che il questionario S.O.L.E. è stato ben accettato e compreso da tutti. Estremamente semplice e veloce da somministrare, è

in generale risultato avere una buona validità (Cronbach alpha soddisfacente), una buona consistenza interna, una soddisfacente correlazione con il questionario *tradizionale* PedsQL, mentre non sono emerse correlazioni con altri parametri, in particolare né con lo stato socio-economico, né con il grado di disabilità dei bambini. Tali correlazioni sono invece risultate significative con le risposte dei genitori, a conferma della necessità di tenere conto della differente prospettiva nell'interpretazione dei risultati derivanti da uno strumento *innovativo* come il nostro. Un risultato particolarmente interessante è emerso dal confronto tra quello che hanno risposto i bambini e i genitori: c'è stato, infatti, disaccordo in quasi tutti gli *items* del questionario, confermando che il punto di vista dei genitori e quello dei bambini sulla qualità della vita è in realtà molto diverso,<sup>15</sup> con gli adulti che spesso tendono ad attribuire ai figli i propri ragionamenti, indipendentemente dal grado di maturità dei bambini e spesso quindi non cogliendo come si sentano e cosa pensino ed essendo anche molto influenzati dalla presenza o meno di disabilità.<sup>16,17</sup> I nostri risultati ci hanno quindi confermato che il questionario S.O.L.E. è uno strumento affidabile, capace di cogliere l'opinione diretta dei bambini e che il suo utilizzo potrebbe essere proposto, accanto ad altre misure di outcome, nel follow-up dei soggetti italiani nati pretermine. Lo stesso strumento, proprio per la modalità con la quale è stato creato, potrebbe inoltre essere proposto, magari con l'aggiunta di *items* specifici, anche per la valutazione della qualità della vita di bambini affetti da altre patologie infantili ad esordio precoce, come la paralisi cerebrale infantile o l'epilessia.

## Ringraziamenti

Questo progetto è stato realizzato grazie ad un finanziamento (Grant n. R-10-83) della Fondazione Mariani di Milano.

## Bibliografia

1. Saigal S, Tyson J. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol* 2008; 32: 59-66.
2. Montirosso R, Del Prete A, Bellu R, Tronick E, Borgatti R. Neonatal Adequate Care for Quality of Life Study G. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129: e1129-37.
3. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 1994; 272: 619-26.
4. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* 1995; 41: 1403-9.
5. Waters E, Davis E, Ronen GM, Rosenbaum P, Livingston M, Saigal S. Quality of life instruments for children and adolescents: conceptual perspectives on how to choose the appropriate instrument for individuals with disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 660-9.
6. Ronen GM, Fayed N, Rosenbaum PL. Outcomes in pediatric neurology: a review of conceptual issues and recommendations The 2010 Ronnie Mac Keith Lecture. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 305-12.
7. Ronen GM, Rosenbaum P, Law M, Streiner DL. Health-related quality of life in childhood disorders: a modified focus group technique to involve children. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2001; 10: 71-9.
8. Orcesi S1, Ariaudo G, Mercuri E, Beghi E, Rezzani C, Balottin U; SOLE NMDs Study Group. A new self-report quality of life questionnaire for children with neuromuscular disorders: presentation of the instrument, rationale for its development, and some preliminary results. *J Child Neurol* 2014; 29: 167-81.
9. Fazzi E, Bova SM, Uggetti C, Signorini SG, Bianchi PE, Maraucci I, Zoppello M, Lanzi G. Visual-perceptual impairment in children with periventricular leukomalacia. *Brain & Development* 2004; 26: 506-12.
10. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children—III. Firenze: Giunti O.S.; 2006.
11. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care* 2001; 39: 800-12.
12. Achenbach Tm RLA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.

13. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behavior Scale: Interview Edition, Survey Form Manual. 2003.
14. Msall ME, DiGaudio K, Rogers BT, LaForest S, Catanzaro NL, Campbell J, Wilczenski F, Duffy LC. The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM). Conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. *Clinical pediatrics* 1994; 33: 421-30.
15. Jokovic AL, Guyatt G. How well do parents know their children? Implications for proxy reporting of child health-related quality of life. *Quality of life research* 2003; 13: 1297-307.
16. Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Social science & medicine* 1999; 48: 977-88.
17. Hack M, Forrest CB, Schluchter M, Taylor HG, Drotar D, Holmbeck G, Andreias L. Health status of extremely low-birth-weight children at 8 years of age: child and parent perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 922-7.

**MODERANO E DISCUOTONO:**

Alberto Chiara (*Voghera*), Rossano Rezzonico (*Rho*),  
Vilma Ruggeri (*Bergamo*)

**LA COMUNICAZIONE NELL'UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE: COSA DIRE, COME DIRLO. IL RUOLO DELL'INFERMIERE**

P. Coscia

*S.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

I genitori dei neonati ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale si trovano in una situazione di tensione emotiva potenzialmente critica e molto dolorosa dovuta alla separazione dal loro figlio; l'ambiente ospedaliero è sconosciuto e i genitori dipendono da medici e infermieri per essere in grado di far fronte alla loro situazione e familiarizzare con la cura del loro bambino. Una buona comunicazione tra i genitori e il personale è quindi una parte essenziale della cura e svolge un ruolo prioritario nel processo di assistenza alla persona; per l'infermiere la relazione che si riesce ad instaurare rappresenta un aspetto cruciale. Si conosce molto delle componenti della comunicazione, delle modalità e delle difficoltà intrinseche che possono essere incontrate, ma esistono ancora zone d'ombra soprattutto rispetto alla sua specificità e importanza nella professione infermieristica. La complessità dell'attività infermieristica è rappresentata non solo da aspetti di natura tecnica ma anche da peculiarità relative a caratteristiche relazionali ed educative. Queste sono sancite dal D.M. 739/94 e sono, almeno a livello teorico, sostanzialmente condivise dalla maggior parte degli infermieri; nella quotidianità, però, per una serie di motivi, si tende a dare maggior importanza e spazio alla *tecnica* a scapito degli aspetti relazionali. Di fatto manca la cultura della relazione che non è qualcosa di naturale e generico, ma è un'arte con le sue caratteristiche e le sue regole, che deve essere acquisita fino a diventare una vera e propria competenza.

# 28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia

## Sezione Lombardia

30-31 gennaio 2015

Bergamo

### CASI CLINICI

#### MODERANO E DISCUOTONO:

Antonietta Auriemma (*Seriate*), Antonella Maini (*Pavia*),  
Paolo Villani (*Mantova*)

#### È POSSIBILE RIDURRE LE COMPLICANZE RESPIRATORIE DEL TAGLIO CESAREO?

L. Rosti,<sup>1</sup> E.F. Orena,<sup>2</sup> A.E. Semprini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, C.D.C. La Madonnina, Milano; <sup>2</sup>Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano <sup>3</sup>European Fertility Center, Milano

La tachipnea transitoria del neonato (TTN) si osserva più frequentemente dopo taglio cesareo (TC). Si calcola che fino al 7-8% di questi bambini presenti segni di insufficienza respiratoria, che variano dal gemito incostante con modesti rientramenti intercostali e polipnea, a forme più gravi di insufficienza respiratoria. Normalmente, il quadro clinico si risolve nell'arco di 24-48 ore e la terapia si limita alla somministrazione di ossigeno. Sono relativamente rari i casi in cui si rende necessario un approccio più invasivo, con NCPAP e/o intubazione con ventilazione meccanica. Nonostante l'esito generalmente favorevole, la TTN comporta degli aspetti negativi: ansia nei familiari, necessità di un monitoraggio in culla che interrompe il legame madre-figlio, ritardo nell'attaccare al seno il neonato, esecuzione di esami ematici e/o radiologici, fino al trasferimento in Terapia Intensiva. Uno dei fattori fisiopatologici della TTN è il ritardato riassorbimento del liquido polmonare fetale al momento della nascita, probabilmente per la mancata *spremitura* del torace fetale che si osserva durante il parto vaginale. Nel TC – anche di elezione – il feto viene di solito estratto dalla breccia uterina in pochi secondi. Questo studio ha valutato se e come il tempo di estrazione (in particolare della porzione *collo-piedi*; CP) del feto nel TC influisca sulla prognosi respiratoria. In particolare, abbiamo indagato la relazione tra tempo di estrazione CP e mL di liquido aspirato dalle prime vie aeree del neonato subito dopo la nascita e la relazione tra queste variabili e lo sviluppo di problemi respiratori (TTN) nelle prime ore di vita. Abbiamo studiato 88 neonati con EG>38 settimane. Criteri di inclusione erano: gravidanza regolare, assenza di malformazioni fetali e di gravi patologie materne, taglio cesareo elettivo (reintervento o richiesta materna), presentazione di vertice, non necessità di rianimazione alla nascita. Al momento del parto, il neonatologo cronometrava il tempo necessario per estrarre la porzione CP del bambino. Subito dopo, il neonato veniva posto su un lettino per rianimazione preriscaldato e, al termine delle normali manovre di asciugatura ed aspirazione delle prime vie aeree, si misurava la quantità di fluido aspirato dalle prime vie aeree. Abbiamo osservato quanto segue: i) di 88 neonati, 15 (17%) hanno sviluppato segni di TTN, trattati con monitoraggio in termoculla e/o O2 a flusso libero (solo 1 è stato trasferito in TIN e trattato con NCPAP); ii) la quantità di fluido aspirato dalle prime vie aeree dei neonati con TTN era inferiore a quella nei neonati senza TTN; iii) il tempo CP dei neonati che hanno sviluppato una TTN era significativamente inferiore rispetto a quelli che non hanno sviluppato una TTN. I neonati con un tempo CP <8,5 secondi avevano un rischio di sviluppare complicazioni respiratoria 8,69 volte (IC al

95%: 2,23-33,8) maggiore rispetto a quelli con tempo CP >8,5 secondi. Pertanto, un'extrazione *lenta* (>8,5 sec) di CP, che permetta all'utero di contrarsi sul torace del feto quando la testa è già fuoriuscita, in una sorta di *parto addominale* con l'estrazione prima degli arti superiori e poi del torace, sembra favorire la *spremitura* del torace fetale in modo simile a quanto avviene nel parto vaginale, permettendo di eliminare una quantità maggiore del fluido polmonare, e riducendo il rischio di sviluppare complicazioni respiratorie. Questi risultati, se confermati, potrebbero essere importanti, alla luce del costante aumento dei tagli cesarei.

#### LATE PRETERM E INFEZIONI FUNGINE NELL'UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE: UN CASO DA SEGNALARE

M. Maino,<sup>1</sup> Y. Sadou,<sup>1</sup> L. Cattaneo,<sup>2</sup> M. Giozani,<sup>1</sup> G. Mangili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.S.C. di Patologia Neonatale e T.I.N., A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>2</sup>U.S.C. di Anatomia Patologica e Citologia, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Luca nasce a 35,1 w di EG da parto per via vaginale, PN 2780 g e diagnosi fetale di igroma cistico destro, regredito alla 12a w. Alla nascita, Apgar 4/7, si eseguono 2 SLI e si posiziona n-CPAP per iniziale distress respiratorio (RDS). L'Rx torace pone il dubbio di ernia diaframmatica congenita sinistra (CDH), pertanto Luca viene posto in HFO e trasferito presso il nostro reparto dove la TC torace-addome conferma la diagnosi. In 6a giornata di vita il piccolo viene sottoposto ad intervento di correzione dell'ernia con decorso post-operatorio regolare ed estubazione in 4a giornata post-operatoria. A 6 settimane di vita, per riscontro di soffio cardiaco, viene eseguita ecocardiografia che documenta insufficienza mitralica: si inizia terapia con furosemide e captopril. Al controllo ecografico dopo 1 settimana, si evidenziano vegetazioni endocardiche da *Candida Albicans* (emocultura positiva) sulla valvola mitralica: si inizia terapia con amfotericina B e flucitosina e.v. e profilassi tromboembolica con eparina. Il monitoraggio ecocardiografico durante terapia ha mostrato condizioni stabili. A 10 settimane, comparsa di arto inferiore sinistro marezzato e freddo con evidenza, all'ecocolor Doppler, di ostruzione iliaca e femorale sinistra. A poche ore di distanza, alterazione del quadro neurologico con reperto ecografico di area ischemico-emorragica in emisfero cerebrale destro ed EEG patologico: si potenzia la terapia eparinica e si inizia la somministrazione di nitroglicerina transdermica e di barbiturico e.v. La RM encefalo conferma la presenza di area ischemica cortico-sottocorticale associata ad emorragia temporale destra e raccolta sottodurale fronto-temporale omolaterale. A 12 settimane, ulteriore peggioramento del quadro encefalico con emioventricolo tetraventricolare evolutivo che rende necessario, a 15 settimane, posizionamento di reservoir epicranico. A 13 settimane, riscontro di aneurisma dell'aorta addominale sottorenale con trombosi subcirconfrenziale e trombosi completa eccentrica con aneurisma dell'iliaca comune sinistra. A 18 settimane riscontro ecografico di linfangioma cistico addominale. Per episodi infettivi ricorrenti, sono state analizzate le sottopopolazioni linfocitarie che hanno evidenziato sbilanciamento CD4/CD8 con TRECs e KRECs ridotti. Le condizioni cliniche di Luca sono andate progressivamente peggiorando fino al decesso, a circa 5 mesi di vita. Le infezioni fungine sono causa primaria di mortalità in TIN con incidenza di candidemia



aumentata di circa 20 volte negli ultimi 20 anni. Luca, late preterm con difetto immunitario, ricoverato in TIN, ha presentato tutte le possibili devastanti complicanze di una sepsi fungina. La prevenzione delle infezioni fungine sia nelle donne gravide che nel neonato con fattori di rischio, devono pertanto rappresentare il gold-standard nella gestione della diade madre-bambino, al fine di evitare infezioni che possono risultare fatali.

### SEPSI LATE ONSET O INFEZIONE DISSEMINATA DA HERPES SIMPLEX VIRUS?

A. Mele, S. Lozupone, S. Di Chio, F. Scimone, V. Fasolato, L. Bernardo

*S.C. di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia, Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni dell'A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano*

DG nasce presso altro Centro a 41° EG, parto eutocico, gravidanza normodecorsa. Sierologia materna: negativa. TV negativo. Apgar 9/10, dimesso in 3° giornata in buone condizioni generali. In 4° giornata visto in PS per difficoltà alla suzione e distress respiratorio. Esami ematochimici: innalzamento degli indici di flogosi e della funzionalità epatica; Rx torace disomogenea ipodiafania polmonare diffusa. Trasferito presso la nostra TIN viene iniziata terapia antibiotica ad ampio spettro (ampi e genta) ed assistenza ventilatoria inizialmente convenzionale quindi con HFO + iNO. Persistenza di elevato fabbisogno di ossigeno ma valori emogasanalitici equilibrati. A 18 ore si somministra surfattante estrattivo cui seguono altre due dosi in 40° e 60° ora con scarsi effetti. L'ecocardiogramma all'ingresso documenta scompenso destro; si avvia supporto aminico iniziale a basso dosaggio quindi ad alto dosaggio. Per ipotensione refrattaria si avvia terapia con adrenalina cui si associano noradrenalina ed idrocortisone con successiva risposta. Al controllo ecocardiografico a 24 ore peggioramento dello scompenso destro con versamento pericardico, pleurico ed ascitico. Per aggravamento clinico, a fronte di indici di flogosi in riduzione, alla 12° ora, si associano Meropenem e Vancomicina e si sospende gentamicina; si somministrano Ig vena arricchite e Plasma fresco congelato. Ammoniemia 103 microg/dl, Esami metabolici negativi. A 60 ore: indici di flogosi in calo, PLT 36.000, ulteriore incremento degli indici di funzionalità epatica (AST 2.390U/L, ALT 14.370U/L, LDH 21.400U/L, CK 1.164U/L. PT, PTT e Ferritina > ai limiti dosabili dalla macchina). Si trasfondono PLT, Plasma ed Albumina ma si assiste ad ipossiemia refrattaria e progressivo decadimento delle condizioni generali fino all'exitus ad 84 ore dal ricovero. Perviene l'esito degli esami culturali eseguiti all'ingresso positivi per Serratia M. e Klebsiella Oxytoca; CMV urine negativo. Referto autoptico: poliviscerite necrotizzante di fegato, surreni, polmone, esofago da infezione neonatale disseminata da *Herpes simplex virus* (HSV). Gli accertamenti nei genitori hanno documentato la presenza di lesioni erpetiche genitali. Le infezioni neonatali da HSV presentano un'alta mortalità e una significativa morbidità. Le stime dell'incidenza variano da 1/3000 a 1/20000 nati vivi di cui l'85% sono trasmesse durante il parto. Le manifestazioni cliniche compaiono solitamente tra la 1a e la 4a settimana di vita e si dividono in 3 forme: forma localizzata della cute, dell'occhio e della mucosa orale; forma localizzata ad interessamento encefalico con segni neurologici, con o senza concomitante interessamento della cute, degli occhi e della mucosa orale e forma diffusa con coinvolgimento degli organi viscerali con epatite, polmonite, CID con o senza encefalite o manifestazioni cutanee. Poiché l'esordio dell'infezione disseminata è caratterizzato da segni e sintomi aspecifici è difficile una diagnosi precoce che permetta pronto trattamento con farmaci antivirali. Questo caso evidenzia l'importanza di considerare l'infezione da HSV disseminata nella diagnosi differenziale delle sepsi neonatali nei casi in cui ai sintomi si associi iniziale alterazione degli enzimi epatici (AST ed ALT) con successivo rapido incremento degli stessi fino a 10 volte. In questi bambini andrebbe ricercato anche l'HSV e quindi iniziata la terapia antivirale.

### Bibliografia

1. Caviness AC, Demmler GJ, Almendarez Y, Selwyn BJ. The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates. *J Pediatrics* 2008;153:164-9.
2. Corey et al. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *New Engl J Med* 2009;361:1376-85.
3. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-9.

### LA MORTE ENDOUTERINA DI UN GEMELLO: OUTCOMES NEL SOPRAVVISSUTO

A. Proto, A. Cirillo, P. Faldini, M. Fossati, L. Ilardi, R. Masotina, S. Martinelli

*S.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

Le gravidanze gemellari presentano, rispetto alle gestazioni singole, un elevato rischio di mortalità. La morte endouterina di un gemello è una evenienza che colpisce il 3,7-6,8% di tutte le gravidanze multiple (nel 50-70% dei casi si tratta di gravidanze monooriali) con un aumento dell'incidenza di complicanze nel gemello sopravvissuto quali il ritardo di crescita intrauterino, il danno d'organo e la nascita prematura. Le cause del decesso di un gemello possono essere di carattere genetico, malformativo, placentare o funicolare, infettivo oppure possono derivare da patologie materne quali il diabete o l'ipertensione; nei casi di gravidanza monooriale l'eziologia principale è rappresentata dalla trasfusione fetto-fetale. Le conseguenze nel gemello sopravvissuto includono danni a livello del sistema nervoso centrale, necrosi corticale renale, atresia intestinale, gastroschisi, aplasia cutis, necrosi degli arti, che si instaurano attraverso un meccanismo tromboembolico che porta a ipoperfusione, ipotensione, acidosi e anemia. Riccardo nasce alla 27+3 settimane di età gestazionale da taglio cesareo urgente per alterazione della flussimetria fetale con reverse flow in gravidanza monooriale-monoamniotica complicata dal decesso del gemello a 25 settimane. Il decorso del piccolo è stato caratterizzato da distress respiratorio che ha richiesto ventilazione oscillatoria seguita da prolungata assistenza ventilatoria non invasiva con alti flussi, anemia e retinopatia della prematurità. Riccardo ha sviluppato un quadro di grave insufficienza renale con anuria, ipercreatinemia (max 3,8 mg/dL), iperuricemia (max 13,9 mg/dL), accumulo farmacologico di gentamicina (valore massimo di gentamicinemia 9,87 mg/dL) e diseletrólite, risoltasi con l'aumento dei liquidi totali (infusi fino a 180 mL/kg), terapia diuretica e supplementazione per os di calcio carbonato e sodio carbonato per la correzione dell'iperfosforemia. L'ecografia renale eseguita durante la fase acuta dell'IRA ha mostrato una marcata riduzione delle dimensioni dei reni bilateralmente e lieve incremento dell'ecogenicità corticale, in risoluzione alla dimissione. Le ecografie transfontanellari hanno evidenziato, fin dai primi giorni di vita, un grave ed esteso quadro di leucomalacia fronto-parieto-temporale sinistro con interessamento delle strutture corticali e sottocorticali, con distruzione della sostanza bianca peritronale e di porzioni dei nuclei della base, verosimilmente riconducibili ad evento elastico intrauterino. Le indagini elettroencefalografiche non hanno rilevato anomalie epilettiformi, ma il piccolo ha sviluppato un gravissimo quadro di paralisi cerebrale infantile con sordità bilaterale e deficit visivo. Il *management* delle gravidanze multiple complicate dal decesso di un feto può essere difficile; le variabili più importanti sono l'età gestazionale, la corionicità e lo stato di salute del neonato. In assenza di altre complicanze dal punto di vista ostetrico e confermato il benessere del gemello vivo, la gravidanza pluricoriale può essere portata a termine, mentre la gravidanza monooriale viene più spesso gestita con un parto prematuro, generalmente tra la 34ª e la 37ª settimana. La gestione del neonato sopravvissuto deve essere molto accurata, soprattutto dal punto di vista neurologico, essendo le complicanze a livello del sistema nervoso centrale par-



ticolarmente frequenti (fino al 34%); le indagini mediante neuroimaging devono essere eseguite sia in epoca pre che post-natale, al fine di offrire la migliore assistenza possibile e definire il corretto timing del parto.

#### Bibliografia

1. Shek NWM, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2014;28: 249-263.
2. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and Gynecology 2011;118:928-40.
3. Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. Journal of Perinatal Medicine 2013;41:65-69.

#### DEISCENZA DI FERITA ADDOMINALE IN NEONATI PREMATURI: EFFICACIA DELLA VACUUM ASSISTED CLOSURE THERAPY IN DUE CASI

A. La Verde,<sup>1</sup> F. Castoldi,<sup>1</sup> E. Lupo,<sup>1</sup> P. Fontana,<sup>1</sup> S. Rossi,<sup>1</sup> G. Di Iorio,<sup>2</sup> G. Riccipettoni,<sup>2</sup> G. Lista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, I.C.P. Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; <sup>2</sup>U.O. di Chirurgia Pediatrica, I.C.P. Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

La *vacuum assisted closure (VAC) therapy* è un trattamento che promuove la guarigione delle ferite utilizzando una pressione topica negativa applicata sulla ferita. Un tubo connette lo strumento VAC con una spugna di poliuretano e drena i fluidi. Un film adesivo posto al di sopra della spugna consente la generazione di una pressione negativa che avvicina i lembi della ferita, rimuove il materiale infetto, riduce l'edema, promuove la perfusione, l'ossigenazione tissutale e la formazione di tessuto di granulazione. Segnaliamo 2 casi di deiscenze complete delle ferite laparotomiche in neonati prematuri, trattate con successo con la VAC.

#### Primo caso

S.M. (EG 28 sett) tc urgente per decesso del gemello ex ricevente dopo gravidanza gemellare monocoriale biamniotica complicata da TTTS. PN 965 g. A un mese di vita, episodio di trombosi della mesenterica; eseguito intervento di resezione delle aree ischemiche ileali e confezionamento di 2 anastomosi ileali. Due settimane dopo, per deiscenza delle anastomosi intestinali, eseguita gastrostomia, chiusura del digiuno prossimale e distale e confezionata ileostomia derivativa. Successivamente, intervento di anastomosi duodeno-ileale e digiuno-ileale. A una settimana dall'ultimo intervento evidenza di deiscenza completa della ferita chirurgica. Iniziata applicazione di VAC; peso del neonato 2380 g. Durata del trattamento: 20 giorni. Pressione applicata -75 mmHg. Le medicazioni sono state eseguite inizialmente ogni 48-72 ore, successivamente ogni 7 giorni. Progressiva e completa guarigione della ferita senza effetti collaterali, complicanze intercorrenti in termini di infezione, dolore o instabilità emodinamica.

#### Secondo caso

A.A. (EG 25 sett) PE per iniziale travaglio e prom. PN 712 g. A 20 giorni di vita perforazione intestinale, intervento di resezione ileale e confezionamento di ileostomie a stomi separati. Deiscenza completa della ferita chirurgica nella settimana successiva all'intervento. Iniziata applicazione di VAC, peso del neonato 927 g. Durata del trattamento 25 giorni. Pressione applicata -75 mmHg. Progressiva e completa guarigione della ferita senza effetti collaterali, complicanze intercorrenti in termini di infezione, dolore o instabilità emodinamica.

#### Discussione

L'uso della VAC è raccomandato in caso di ferite sternali, spinali, addominali, ulcere, ustioni. La scelta dei livelli di pressione è legata al tipo di ferita, all'estensione, alla sede, alla tolleranza al dolo-

re e alle eventuali ripercussioni emodinamiche. Nei nostri 2 casi è stata applicata una pressione di -75 mmHg, sempre ben tollerata. In letteratura l'esperienza nei neonati, soprattutto prematuri di peso molto basso, è limitata e non esistono ancora linee guida specifiche. Nei due casi presentati sono stati raggiunti buoni risultati in termini di rapidità di guarigione, di tolleranza da parte del paziente (meno stress e meno necessità di sedazione), di assenza di effetti collaterali e complicanze intercorrenti.

#### OCCLUSIONE ENDOTRACHEALE FETALE NEL TRATTAMENTO DELLE ERNIE DIAFRAMMATICHE CONGENITE: LA PRIMA ESPERIENZA ITALIANA

F. Ciralli,<sup>1</sup> N. Persico,<sup>2</sup> V. Condò,<sup>1</sup> I. Fabietti,<sup>2</sup> D. Mercadante,<sup>1</sup> G. Bischetti,<sup>1</sup> E. Leva,<sup>3</sup> M. Colnaghi,<sup>1</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Fondazione I.R.C.C.S. Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

#### Introduzione

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) costituisce una patologia gravata ancora oggi da elevata mortalità e morbidità. L'occlusione tracheale per via fetoscopica (FETO), trattamento fetale riservato alle forme più gravi, si è dimostrata in grado di aumentare il tasso di sopravvivenza di circa il 25%. L'occlusione della trachea fetale, prevenendo la fuoriuscita di liquido polmonare ed aumentando la pressione nelle vie aeree, favorisce lo sviluppo degli alveoli e dei vasi polmonari, con limitazione dell'ipoplasia polmonare. Dal 2012 la procedura FETO è in uso presso la nostra Fondazione.

#### Scopo dello studio

Analizzare il tasso di sopravvivenza dei neonati trattati con procedura FETO.

#### Materiali e Metodi

La procedura FETO è stata proposta nei casi di feto affetto da CDH grave, definita sulla base della valutazione ecografica fetale del rapporto tra l'area del polmone controlaterale all'ernia e la circonferenza cranica (LHR) espresso come percentuale del valore osservato rispetto al valore atteso in neonati sani (O/E LHR; observed/expected LHR). La procedura è stata eseguita nei feti con un O/E LHR ≤ 30% e con fegato erniato, mediante posizionamento di un palloncino in trachea con l'uso di un fetoscopio di 2 mm inserito per via percutanea nella cavità amniotica. Abbiamo valutato il tasso di sopravvivenza alla dimissione dei neonati trattati.

#### Risultati

Tra febbraio 2012 e novembre 2014 sono stati trattati 18 feti [mediana O/E LHR pre-procedura 25 % (range 16-30 %); tutti i casi presentavano erniazione del fegato in torace e in 14 casi anche dello stomaco]. L'età gestazionale (EG) mediana al posizionamento del palloncino è stata di 28 settimane e di 34 settimane alla rimozione. In 12 casi si è verificata una rottura prematura delle membrane (PROM) ad un'età mediana di 32 settimane (range 28-36) con il parto ad un'età mediana di 34 settimane (range 31-38). In 17 casi il palloncino è stato rimosso per via endoscopica ed in un caso mediante EXIT (ex utero intrapartum treatment). Sono stati inclusi nell'analisi 15 neonati (10 CDH sinistre, 5 destre) di cui 7 sopravvissuti alla dimissione (4 CDH sinistre e 3 destre), con un tasso complessivo di sopravvivenza del 47%; tre neonati (uno deceduto in sala parto e due con sindrome/anomalia cromosomica accertata) sono stati esclusi dall'analisi.

#### Conclusioni

Il tasso di sopravvivenza nei casi di CDH grave in assenza di trattamento prenatale è del 15-25% e l'erniazione del fegato costitu-

isce un fattore prognostico negativo indipendente che reduce la sopravvivenza. Nella nostra casistica la EG mediana al parto è stata di 34 settimane ed il tasso di sopravvivenza nei neonati trattati con FETO del 47%, valori in linea con quanto riportato dall'European FETO Consortium.

### SINDROME DA ASPIRAZIONE MASSIVA DI MECONIO... E CHE COSA ALTRO?

C. Bellan,<sup>1</sup> C. Serlenga,<sup>1</sup> F.F. Varsalone,<sup>1</sup> M. Felice,<sup>1</sup> G. Bulfamante,<sup>2</sup> A. Auriemma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Bolognini, Seriate (BG); <sup>2</sup>U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale S. Paolo, Milano

M.C., primogenita, nata a termine a 41w +3 d di età gestazionale da parto eutocico in analgesia peridurale. Peso alla nascita: 4230 g. (>97° centile). Gravidanza normodecorsa. OGTT a 25 w nella norma. Liquido amniotico nei limiti. Alla nascita liquido tinto 3+. La piccola presentava respiro irregolare, assenza di pianto, acrocianosi, ipotonia generalizzata. APGAR 6/7/8. Emogasanalisi da funicolo: arteria pH 7,21 BE -9,1 Lat 8,2; vena pH 7,19 BE -12,2 Lat 8,7. Eseguita aspirazione prime vie aeree di liquido poltaceo, intubazione e aspirazione endotracheale di liquido tinto e successiva ventilazione con T-piece (FiO2 100%) con ripresa del colorito, SO2 84%. Eseguito emogasanalisi a 20 minuti di vita: pH <6,8, pCO2 104 mmHg, pO2 50 mmHg, BE e HCO3 incalcolabili, Lattato 14,9 mmol/l. In ipotermia passiva, viene trasferita in TIN intubata e ventilata in modalità A/C, FiO2 100%. Esame neurologico secondo Shalak ad un'ora di vita: EII moderata. Per persistenza di valori saturimetrici costantemente inferiori a 50% con FiO2 100% ha iniziato assistenza ventilatoria in modalità HFO (FiO2 100%) con parametri massimali. La radiografia del torace dimostra marcata e diffusa ipodiafania bilaterale. Somministrato dose di surfattante a 200 mg/kg. L'ecografia cardiaca esclude anomalie strutturali, con evidenza di ipertensione polmonare di grado moderato. L'ecografia del torace evidenzia artefatti a coda di cometa, diffusi, compatti. Linea pleurica ispessita, con numerosi infiltrati sottopleurici macro-granulosi. Versamento pleurico bilaterale basale posteriore e periepatico (destro>sx). Si somministra iNO con moderato miglioramento dei valori saturimetrici (SO2 60%). A 4 ore di vita, dopo valutazione CFM, viene avviato trattamento ipotermico. Il versamento pleurico bilaterale ha richiesto toracentesi, eseguita sotto guida ecografica, con aspirazione di circa 90 mL di liquido sieroso-ematico (negativa la ricerca di chilomicroni). Le condizioni cliniche si mantengono gravi, anche dopo drenaggio. A 17 ore di vita crisi di bradicardia e ulteriore desaturazione per la quale ha eseguito Rx torace che ha evidenziato massivo pneumotorace sinistro che ha necessitato di posizionamento di drenaggio pleurico in aspirazione continua. La piccola è deceduta a 27 ore di vita per arresto cardiocircolatorio in costante gravità delle condizioni cliniche generali, dei valori saturimetrici e mancata risposta al supporto ventilatorio, farmacologico ed alle manovre rianimatorie. Ipotesi diagnostiche: i) sindrome da aspirazione massiva di meconio + versamento pleurico; ii) persistenza della circolazione fetale; iii) malattia polmonare rara; iv) deficit delle proteine del surfattan-

te; v) altro? L'esame autotipico e istologico della placenta ci hanno fornito la diagnosi inaspettata e sorprendente.

### ROTAVIRUS IN NEONATOLOGIA E TERAPIA INTENSIVA NEONATALE: STRATEGIE ASSISTENZIALI

D. Caroli

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Bolognini, Seriate (BG)

L'infezione da Rotavirus (RV) si presenta nella nostra U.O. di Neonatologia-Terapia Intensiva Neonatale (TIN) seguendo prevalentemente l'andamento stagionale di presenza del virus tra la popolazione che possiamo collocare nel periodo invernale. Per quanto riguarda i degenti della nostra U.O. le più comuni manifestazioni cliniche riguardano non tanto la presenza di scariche diarroiche, quanto la presenza di distensione addominale, feci mucose e/o con sangue, l'instabilità dei parametri vitali, intolleranza all'alimentazione. Il verificarsi di uno o più sintomi fa scattare la ricerca nelle feci del RV che se positiva comporta come conseguenza l'adozione di una serie di misure assistenziali. Le principali sono: isolamento in cluster, assistenza effettuata con personale dedicato esclusivamente a questi pazienti, sospensione dell'alimentazione enterale, stretta osservazione delle condizioni cliniche, ricerca della presenza di RV nelle feci dei neonati degenti nella stessa stanza. Segue poi nei neonati infetti il controllo delle scariche fecali successive fino ad avere tre campioni negativi raccolti a distanza di tempo. Il carico assistenziale in presenza di pazienti infetti da RV è decisamente elevato. Le principali difficoltà si hanno soprattutto nel riuscire a dedicare un'infermiera all'assistenza di questi pazienti, soprattutto se la positività al test riguarda pochi (uno o due) pazienti; l'utilizzo continuo di dispositivi di protezione individuale; la relazione con i genitori anche al fine di stabilire eventuali precauzioni per quanto riguarda il loro accesso in U.O. e la verifica della presenza o meno di sintomatologia sospetta per infezione da RV in famiglia. L'eliminazione di tutto il materiale monouso presente nella stanza al termine della degenza e le continue richieste di pulizia straordinaria delle stanze ove sono rimasti degenti i pazienti infetti. Periodici controlli effettuati tra il personale dell'U.O. che per ora non hanno evidenziato positività al RV. Nel tempo abbiamo adottato alcune misure assistenziali specifiche per limitare le infezioni da RV, in particolare abbiamo chiesto alle mamme di togliere il latte presso la nostra U.O., in modo da salvaguardare l'adozione di corrette norme igieniche durante la raccolta ed evitare contaminazioni del latte durante la conservazione e il trasporto. Abbiamo anche osservato che con una certa frequenza, neonati che erano stati giudicati guariti dall'infezione da RV (presenza di tre campioni negativi raccolti a distanza di tempo) ripresentavano successivamente campioni con feci positive al test. Abbiamo quindi deciso di non riportare questi neonati con RV divenuto negativo in stanza con gli altri degenti, ma di mantenere l'isolamento sino alla dimissione. Questa misura ci consente anche di continuare ad utilizzare il materiale monouso presente nella stanza fino ad esaurimento, limitando l'eliminazione di dispositivi potenzialmente contaminati.

# 28° Congresso della Società Italiana di Neonatologia

## Sezione Lombardia

30-31 gennaio 2015

Bergamo

## COMUNICAZIONI

### LA REFERTAZIONE IN ECOGRAFIA NEONATALE

M.L. Magnani,<sup>1</sup> N. Zavras,<sup>2</sup> M.C. Faroci,<sup>1</sup> A. Chiara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.S.C. di Pediatria e Neonatologia, A.O. della Provincia di Pavia, Ospedali di Voghera e Broni-Stradella (PV); <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

A differenza di quanto avviene con le altre metodiche di imaging che consentono una valutazione oggettiva, le fotografie tratte dall'esame ecografico sono molto riduttive rispetto a quanto l'operatore ha acquisito durante l'esecuzione; pertanto un'adeguata esposizione di quanto il neonatologo-ecografista osserva rende l'esame fruibile da chiunque lo legga, anche se non esperto del linguaggio ecografico. Trattandosi quindi di un esame dinamico, in cui solo colui che esegue tecnicamente l'ecografia può descrivere quanto ha osservato, la refertazione assume un'importanza fondamentale. Questa esigenza è a maggior ragione sentita in neonatologia dove è essenziale la minuziosità nella descrizione delle immagini per evidenziare anche le minime sfumature utili a caratterizzare e differenziare le varie condizioni patologiche. Uniformare il *linguaggio tecnico* è utile per rendere la descrizione delle immagini più *oggettiva* possibile, garantendo la validità dell'esame nel tempo e la confrontabilità dello stesso anche tra operatori diversi. Il referto deve fornire non solo la dettagliata descrizione delle immagini relative all'organo e/o apparato che si sta valutando (encefalo, rachide, polmone, addome, apparato muscolo-scheletrico), ma anche e soprattutto una conclusione diagnostica che renda il referto comprensibile. E' esperienza comune quella di leggere referti ecografici redatti in maniera eccessivamente stringata o che forniscono descrizioni dalle quali è impossibile dedurre una patologia corrispondente. Mentre si è arrivati a stilare linee guida che indirizzano nell'esecuzione dell'ecografia neonatale, il linguaggio e la modalità della refertazione sono state quasi esclusivamente delegate al singolo operatore, con il risultato che esiste un'ampia variabilità di espressione. Questa apparente libertà si traduce in molti casi nella scarsa possibilità di capire realmente quanto scritto in un referto, inoltre spesso la descrizione di quanto osservato non viene completato dalla diagnosi, almeno presunta, con il risultato di un esame non sempre utilizzabile. Va sottolineato come ben difficilmente l'iconografia consente di valutare a posteriori la presenza di immagini non descritte, mal documentate e/o mal interpretate; è opportuno anche considerare che la documentazione iconografica allegata, molto spesso, non è effettuata su pellicola e non presenta caratteristiche di conservazione nel tempo, rendendo problematica la rivalutazione a posteriori. Sarebbe auspicabile che nella stesura del referto ci fosse una minor variabilità sia nella veste grafica che nel contenuto, al fine di rendere questo documento più facilmente leggibile e comprensibile. Un referto ordinato, equilibrato, chiaro, comprensibile e rispettoso della sequenzialità clinico-anamnestica può rappresentare anche la miglior tutela medico-legale per il neonatologo.

### PLAGIOCEFALIA POSIZIONALE: VALUTAZIONE CLINICA E INDAGINI DIAGNOSTICHE

A. Porta,<sup>1</sup> M.L. Magnani,<sup>2</sup> L. Parola,<sup>1</sup> A. Chiara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Pediatria, Neonatologia e Patologia Neonatale, Presidio Ospedaliero di Magenta (MI), A.O. Ospedale Civile di Legnano

(MI); <sup>2</sup>U.S.C. di Pediatria e Neonatologia, A.O. della Provincia di Pavia, Ospedali di Voghera e Broni-Stradella (PV)

### Introduzione

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. Molto importante è il ruolo del pediatra durante le prime visite di controllo, in quanto deformità cranio-facciali trascurate possono comportare a deformazioni permanenti e necessitanti talvolta di approcci terapeutici multidisciplinari.

### Metodi

A partire dal 1992, con la diffusione della raccomandazione a porre neonati e lattanti a dormire in posizione supina per prevenire casi di morte improvvisa, si è constatato un progressivo incremento di casi di PP. Con gli anni a venire si è assistito all'utilizzo di svariate metodiche per la quantificazione di tale problema (misurazioni antropometriche, tomografia assiale computerizzata); a tutt'oggi, tuttavia, l'osservazione clinica costituisce la metodica più efficiente, semplice ed affidabile per una corretta valutazione.

### Risultati

Le indagini strumentali utilizzate in passato per la diagnosi di PP (radiografia del cranio e tomografia assiale computerizzata), volte soprattutto a differenziare tale condizione clinica dalla craniostenosi, risultano a tutt'oggi obsolete e di utilità molto scarsa. L'unica valutazione strumentale potenzialmente utile e priva di rischi per il neonato potrebbe essere una ecografia cerebrale transfontanellare: attraverso tale metodica può essere infatti valutata con accuratezza l'asimmetria delle strutture craniche, dovuta alla deformità della calotta cranica, in assenza di alterazioni morfo-strutturali del parenchima cerebrale (Figura 1).



Figura 1. Plagiocefalia posizionale in scansione coronale posteriore.

### Conclusioni

Pur non essendo disponibili, a tutt'oggi, linee guida circa il trattamento della PP, una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento, preceduti da un adeguato counseling familiare e fisioterapeutico, ne influenzano positivamente la prognosi. Nella maggior parte dei casi, infatti, sia le misure preventive che un adeguato trattamento fisioterapico risultano sufficienti e soddisfacenti. Il pediatra



di famiglia gioca un ruolo fondamentale e strategico nella diagnosi e nell'outcome della PP. Un mancato riconoscimento e/o un non corretto trattamento potrebbero comportare a problematiche anche gravi, necessitanti di presa in carico specialistica a livello neurochirurgico, maxillo-faciale o chirurgico plastico.

#### Bibliografia

1. Kluba S, Lypke J, Kraut W, et al. Preclinical pathways to treatment in infants with positional cranial deformity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1171-5.
2. Pogliani L. Il ruolo del pediatra nelle plagiocefalie posizionali. *Atti del Convegno Le craniostenosi*. Crema, 2012, pag. 1-4.
3. Pogliani L, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti G.V. Positional plagiocephaly: what the pediatrician needs to know. A review. *Child Nerv Syst* 2011;27:1867-76.
4. American Academy of Pediatrics, Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. Positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992;89:1120-6.

### SEPSI PRECOCE DA *ESCHERICHIA COLI* IN NEONATO A TERMINE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

A. Porta, A. Avanzini, M. Bellini, R.M. Crossignani, F. Bareggi, L. Parola

*U.O. di Pediatria, Neonatologia e Patologia Neonatale, P.O. di Magenta (MI), A.O. Ospedale Civile di Legnano (MI)*

#### Introduzione

La sepsi neonatale precoce (EOS) costituisce un grave problema per i neonati ricoverati nei reparti di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, in particolar modo per i neonati pretermine. Il principale agente eziologico di EOS è lo *Streptococcus beta emolitico* di gruppo B (GBS). Con gli anni si è tuttavia assistito ad un incremento dei casi di sepsi precoce da *Escherichia coli* (*E. coli*), caratterizzata da una peggiore prognosi ed un maggiore tasso di mortalità.

#### Metodi

Maschio, nato alla 41<sup>a</sup> settimana di gestazione dopo gravidanza normodecorsa. Tampone vaginale materno negativo per GBS. Parto distocico per applicazione di ventosa ostetrica. APGAR: 8 al primo minuto, 9 dopo 5 minuti di vita. In seconda giornata il piccolo è stato sottoposto ad accertamenti nel sospetto di infezione per comparsa di inappetenza, acrocianosi ed aspetto sofferente, con riscontro di importante incremento degli indici di flogosi (PCR 18 mg/dL, v.n. <5 mg/dL). È stata immediatamente intrapresa duplice terapia antibiotica con ampicillina+sulbactam 75 mg/kg tre volte al giorno associata a netilmicina 3 mg/kg due volte al giorno, previa esecuzione di esami colturali (rachicentesi ed emocoltura).

#### Risultati

Entrambi gli esami colturali eseguiti all'esordio hanno dato esito positivo per *E. coli*, sensibile a tutti i farmaci testati nell'antibiogramma. Entrambe le colture sono state ripetute a distanza di 24 ore, con esito negativo. La terapia antibiotica con aminoglicoside è stata proseguita per 5 giorni, mentre ampicillina+sulbactam è stata proseguita per 14 giorni totali. Clinicamente, il piccolo ha presentato ipereccitabilità per 48 ore circa dall'esordio, risoltesi nei successivi giorni di degenza. Una ecografia cerebrale eseguita inizialmente ha mostrato la presenza di immagini con sfumata iperecogenicità endodurale, ridotta e scomparsa ai controlli successivi. Anche un ECG eseguito inizialmente ha mostrato la presenza di figure di tipo *onda aguzza* ad espressione centrale, risoltesi ai controlli successivi. Il piccolo è stato dimesso una volta terminato completamente il ciclo di terapia antibiotica, con un quadro neuro-comportamentale adeguato all'età, e con un programma di follow-up neurologico ed audiologico.

#### Conclusioni

*E. coli* costituisce a tutt'oggi la principale causa di EOS nei neo-

nati prematuri e di peso molto basso alla nascita. Nei neonati a termine risulta secondo, in termini di incidenza, a GBS. L'infezione da *E. coli* risulta complessivamente molto severa, avendo una maggior probabilità di impegno meningo-encefalico, un maggior tasso di mortalità ed una prognosi più sfavorevole. Un rapido riconoscimento di segni e sintomi clinici e una tempestiva diagnosi e terapia sono fondamentali per una guarigione senza sequele. Ancora aperta è la discussione sulla possibilità che un estensivo utilizzo di antibiotici per la profilassi dell'infezione da *Streptococcus* possa far emergere ceppi di *E. Coli* antibiotico resistenti.

### MASSA CERVICALE GIGANTE: COUNSELING, EX-UTERO-INTRAPARTUM TREATMENT, STRATEGIA CHIRURGICA

A. Morandi,<sup>1</sup> G. Farris,<sup>1</sup> F. Ciralli,<sup>2</sup> M.R. Colnaghi,<sup>2</sup> A.M. Fagnani,<sup>1</sup> P. Matassa,<sup>2</sup> L. Napolitano,<sup>3</sup> R. Fogliani,<sup>4</sup> L. Pignataro,<sup>5</sup> F. Mosca,<sup>1</sup> E. Leva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Chirurgia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>2</sup>U.O.C. di Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>U.O.C. di Anestesia e Rianimazione Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>4</sup>U.O.S. di Diagnosi Prenatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>5</sup>U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

#### Background

Le masse cervicali giganti, frequentemente rappresentate da linfangiomi, possono essere cause di un'ostruzione delle vie aeree alla nascita, mettendo in pericolo la vita del neonato. Tali patologie vengono frequentemente diagnosticate in epoca prenatale, esigendo già a partire dal counseling un'adeguata strategia gestionale multidisciplinare. Le opzioni terapeutiche prevedono la possibilità di effettuare sia trattamenti sclerosanti sia asportazione chirurgica, primaria o secondaria, individualizzando la gestione su ogni piccolo paziente.

#### Caso clinico

Durante l'ecografia prenatale alla 29esima settimana di un feto da madre primigravida viene diagnosticata una voluminosa massa laterocervicale multilobulata (48x38 mm) con coinvolgimento del mediastino superiore. Alla RMN fetale viene posto il sospetto di linfangioma cistico che impronta e disloca la trachea ed impegno nello stretto toracico superiore. Al follow-up strumentale la massa mostra notevole incremento dimensionale (93x4x48 mm) con comparsa di polidramnios e versamento pleurico sinistro. Viene pertanto avviato un counseling multidisciplinare che porta alla decisione di programmare una procedura *ex-utero-intrapartum-treatment* (EXIT). Durante tale procedura il paziente viene intubato con successo. Dopo adeguata stabilizzazione neonatale e a seguito di una valutazione polispecialistica chirurgica viene eseguito intervento chirurgico di asportazione totale della massa in 13<sup>a</sup> giornata di vita. Il paziente veniva veniva estubato in 9<sup>a</sup> giornata post-operatoria. L'esame istologico confermava il sospetto di linfangioma cistico. Al follow-up clinico e radiologico il paziente si presenta in buone condizioni generali, libero da malattia.

#### Conclusioni

Sin dalla diagnosi prenatale, la creazione precoce di una strategia clinico-chirurgica multidisciplinare condivisa, la creazione di un EXIT team e la definizione di un adeguato iter terapeutico in centri dedicati permettono di garantire una gestione sicura ed efficace per le masse cervicali giganti, al fine di migliorarne l'outcome in termini di mortalità e morbidità.

**SKIN TO SKIN. PICCOLI SCALATORI E PICCOLI SEDENTARI**

L. Moiraghi, M. Braga, L. Luppichini, M. Liotta, G. Tamburini, S. Arena

U.O. di Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Gruppo Multimedica, Milano

Nel documento UNICEF, definito: *Standard per le buone pratiche per gli ospedali*, queste pratiche se attuate agiscono come incentivanti e favorevoli l'allattamento materno. Il contatto pelle a pelle (*skin to skin*), sembra esserne fattore determinante.

**Obiettivo del lavoro**

Valutare il successo di allattamento al seno in relazione alla pratica dello *skin to skin* entro due ore di vita. Disponibili i soli dati preliminari, fino al primo controllo dopo la dimissione (Tabella 1).

**Tabella 1. Popolazione oggetto di studio.**

Momento di rilevazione	Latte	Skin to skin, n (%)		Statistica
		Sì	No	
Ricovero	LM	81 (71,7%)	47 (60,7%)	$\chi^2=2,72$ P=0,25
	Misto	31 (27,4%)	30 (38%)	
	LF1	1 (0,9%)	1 (1,3%)	
Dimissione	LM	75 (66,4%)	54 (69,6%)	$\chi^2=3,09$ P=0,21
	Misto	37 (32,7%)	23 (29,1%)	
	LF1	1 (0,9%)	1 (1,3%)	
Primo controllo	LM	79 (69,9%)	55 (70,1%)	$\chi^2=0,17$ P=0,91
	Misto	32 (28,3%)	21 (27,3%)	
	LF1	2 (1,8%)	2 (2,6%)	

LM, latte materno; LF1, latte di formula 1.

**Materiali e Metodi**

E' stato selezionato un periodo di due mesi (dal 01.10.2014 al 31.11.2014) in cui non è stato possibile applicare la pratica *skin to skin* nei neonati da cesareo. Popolazione caratterizzata da due gruppi di neonati: no *skin to skin* (nati da cesareo n. 78) vs *skin to skin* (nati da parto eutocico n.113) che potevano essere inclusi nella popolazione. Esclusi dalla popolazione, tutti i neonati che avevano le seguenti caratteristiche: allattati artificialmente per scelta materna; E.G.≤37 sett.; P.N.≤2.500 g; sottoposti ad assistenza rianimatoria alla nascita; altri motivi integrazione (Tabella 2). Correlazione dei due gruppi, con il successo di allattamento al seno nei periodi considerati: i) durante il ricovero; ii) alla dimissione; iii) al primo controllo clinico dopo la dimissione; iv) al controllo clinico al mese di vita; v) controllo al terzo mese di vita (epoca in cui il lattante non ha ancora iniziato lo svezzamento. Inclusione nel gruppo allattamento esclusivo al seno, di neonati che assumevano una quantità di latte formulato ≤30 mL, prima considerati nell'allattamento misto. Non considerando tale quantità significativa ai fini dell'apporto nutritivo.

**Tabella 2. Motivi di integrazione.**

Motivi di integrazione	Skin to skin (n)	
	Sì	No
Richiesta materna	18	13
Calo ponderale >10%	14	18
Ittero con FT	4	3
Ipoglicemia	7	4
Difficoltà di allattamento	6	4

**Risultati**

Non è evidente una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi considerati. Si conferma la difficoltà a gestire l'allattamento materno in relazione alla pratica della dimissione precoce mamma/neonato. Nella maggior parte dei casi, in seconda giornata di vita il neonato è ancora in calo ponderale e la montata latte non ancora arrivata. Abbiamo avuto in un anno due casi di convul-

sioni neonatali per ipoglicemia in seconda giornata di vita in assenza di fattori di rischio materni prenatali e/o neonatali. Al primo controllo dopo la dimissione, anche se non statisticamente significativo al momento, sembra esservi una stabilità della percentuale di neonati allattati con formulato, mentre si evidenzia un lieve recupero a favore degli allattati al seno provenienti da neonati integrati con formula.

**Conclusioni**

I nostri risultati hanno avvalorato i dati già presenti in letteratura. Alla dimissione dal reparto non vi è nessuna differenza statisticamente significativa tra la percentuale di neonati allattati al seno nei due gruppi *skin to skin* vs no *skin to skin*. Conferma che non è il contatto pelle a pelle a favorire l'allattamento materno, ma la tempistica di messa in atto della prima poppata valida. Conferma che il successo dell'allattamento al seno è da attribuire ad altre dinamiche, secondo noi importantissimo è il percorso di accompagnamento durante il ricovero e dopo la dimissione dal reparto. In relazione alla segnalazione in letteratura di episodi di collasso neonatale con decesso durante le prime due ore di vita, non correlate alla presenza di fattori di rischio perinatali, presso la nostra struttura la pratica dello *skin to skin* nelle prime due ore post-partum è stata ripresa. Con una maggiore cautela, ed attraverso l'applicazione di una griglia di rilevazione dei parametri vitali che comprende saturazione e F.C. (attraverso saturimetro transcutaneo). Consapevoli del benefico effetto di questa pratica sulla serenità del rapporto mamma bambino/a. Da segnalare una obbligatoria maggiore cautela per la dimissione precoce in relazione a patologie che potrebbero non essere evidenti subito alla nascita.

**PRESENTAZIONE ATIPICA DI UN'ERNIA DIAFRAMMATICA**

L. Moiraghi, M. Braga, G. Brugnoli, M. Liotta, L. Luppichini, G. Tamburini, M. Tchipeva, S.M. Arena

U.O. di Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Gruppo Multimedica, Milano

**Caso clinico**

SG nasce a termine da parto eutocico dopo gravidanza fisiologica (diagnostica prenatale non eseguita). Alla nascita parametri vitali ed obiettività clinica nella norma. Apgar 10/10. Peso adeguato. Viene dimesso in 3° giornata in allattamento materno ben avviato, calo ponderale fisiologico (-270 gr dalla nascita). SaO2 pre e post-duttali 100%. Alvo canalizzato. Non vomiti. Bilirubina capillare 12,9 mg/dL. Al controllo post-dimissione in 6° giornata di vita riscontro di ittero a bilirubina indiretta (bilirubina tot. 20,5 mg/dL; Ht 69%) e calo ponderale (-40 gr in 3 giorni). Buone condizioni generali. Obiettività nella norma. Suzione valida al seno. Non vomiti ne rigurgiti. Alvo canalizzato. Non segni di distress respiratorio. Si ricovera ed inizia FT e terapia infusionale con SG5%. Equilibrio acido-base nella norma, PCR negativa. A 5 ore dal ricovero comparsa di vomito biliare e di iniziale distress respiratorio per cui è stato posto in termoculla con ossigeno a flusso libero (FiO2 max 30%) e sondino naso-gastrico a caduta. Alvo aperto con feci normocoliche. Addome piano, trattabile. All'oscultazione del torace riscontro di peristalsi alla base polmonare di sx. Si effettua RX torace-addome che evidenzia addome disabitato e polmone sx visualizzabile solo fino alla 4° costa. Si richiede RX in proiezione L-L che evidenzia quadro radiologico indicativo di ernia diaframmatica latero-posteriore sx.

**Discussione**

L'ernia diaframmatica costituisce l'8% delle malformazioni congenite. È la conseguenza di un anormale sviluppo del diaframma durante la vita embrionale caratterizzato, nella maggior parte dei casi, dalla persistenza del canale pleuro-peritoneale posterolaterale (ernia di Bochdalek) attraverso il quale i visceri addominali possono erniare nel torace. Nel 90% dei casi il difetto è localizzato a sinistra. L'intestino tenue è l'organo che più frequentemen-

te è dislocato in torace. Quando la sintomatologia si presenta subito dopo la nascita l'ernia diaframmatica costituisce una patologia acuta più facile da individuare mentre le forme ad esordio più tardivo sono più subdole. Le forme neonatali (*Early CDH*) si presentano solitamente subito dopo la nascita o nei primi giorni di vita ed esordiscono tipicamente con sintomatologia respiratoria ingravescente. Solo nel 7% dei casi sono associati sintomi gastrointestinali. Le forme più tardive (*Late CDH*) si manifestano dopo il mese di vita e nel 65% dei casi presentano all'esordio sintomi gastrointestinali spesso associati a sintomi respiratori. L'entità e l'epoca d'insorgenza della sintomatologia sono correlate con le dimensioni della porta erniaria, nei difetti più estesi o bilaterali l'erniazione avviene in epoca fetale e può determinare un quadro di ipoplasia polmonare con una mortalità ancora oggi elevata. Nel nostro caso il sintomo d'esordio è stato la comparsa di ittero a bilirubina indiretta che nel neonato può essere riconducibile ad un rallentamento del transito intestinale e quindi ad aumentato circolo entero-epatico. Solo in seguito si è avuta comparsa di sintomi suggestivi di un quadro occlusivo associati a sintomatologia respiratoria. Il reperto auscultatorio e la radiografia del torace sono stati dirimenti.

### **RUOLO DELL'IMAGING NEL MANAGEMENT DELL'OSTEOMIELEITE NEONATALE IN PRE-TERMINE: CASO CLINICO**

S. Pesenti,<sup>1</sup> C. Villa,<sup>1</sup> M. Maino,<sup>2</sup> C. Valentino,<sup>3</sup> S. Sironi,<sup>1</sup> G. Mangili,<sup>2</sup> C. Poggiani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>U.O. di Patologia Neonatale e T.I.N., A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>3</sup>U.O. di Radiologia, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>4</sup>U.O. di Patologia Neonatale, Istituti Ospitalieri, Cremona

#### **Introduzione**

L'osteomielite infantile è una patologia rara che coinvolge comunemente gli arti inferiori, di solito a sede metafisaria. La causa più comune è l'infezione ematogena da batteri aerobi. I dati di laboratorio generalmente non sono specifici, mentre è essenziale per la diagnosi e il trattamento l'esame culturale microbiologico, che tuttavia non sempre è positivo. Le tecniche di diagnostica per immagini utili a confermare la presenza del processo infettivo sono radiografia, ecografia e risonanza magnetica. Spesso la radiografia è sufficiente, ma va ricordato che nelle prime fasi della malattia ha bassa sensibilità e può risultare negativa (reperti evidenti solo dopo 5-7 giorni). L'ecografia è facilmente accessibile e non espone il paziente a radiazioni ionizzanti. La RM è la metodica più sensibile e specifica permettendo di individuare segni di flogosi già in fase precoce (72 h dall'instaurarsi dell'infezione). La scelta della metodica diagnostica più appropriata è fondamentale per impostare la terapia adeguata ed evitare esiti.

#### **Caso clinico**

Neonata prematura, nata da taglio cesareo a 29W, peso 1153 g, Apgar 0 a 1' e 5 a 5'; intubata e ricoverata in TIN, con successivo decorso clinico favorevole. A 8 settimane insorgono iperpiressia, tachipnea e segni di infezione agli esami di laboratorio; a 48h si evidenzia lesione cutanea vescicolare all'avambraccio destro, che viene incisa con fuoriuscita di materiale purulento. Nel sospetto di sepsi si imposta terapia antibiotica empirica sistemica ad ampio spettro (Vancomicina+amikacina) e topica (sulfametossazolo+trimetoprim). La radiografia è negativa. L'emocoltura giunge positiva (batteri Gram- e *Staphylococcus Aureus*): viene confermata l'eziologia infettiva e quindi prosegue la terapia in atto. In XI giornata, comparsa di arto superiore destro flaccido con assenza di motilità spontanea, dolorabilità dell'articolazione scapolo-omerale e persistente fuoriuscita di pus dalla nota lesione cutanea. L'esame ecografico evidenzia area iperecogena della testa omerale destra: si sospetta un processo osteomielitico e si decide per un approfondi-

mento con RM. La RM rileva una raccolta ascessuale nel canale midollare della diafisi prossimale e nell'epifisi prossimale dell'omero destro, con estensione del processo infettivo alla capsula articolare dell'articolazione scapolo-omerale. Confermato il quadro di osteomielite, viene chiesto parere Ortopedico per la prosecuzione dell'iter terapeutico.

#### **Conclusioni**

Il successo del management dell'osteomielite in età neonatale richiede una diagnosi accurata e tempestiva. L'esame ecografico è di facile e immediata esecuzione e dovrebbe essere pertanto considerato come prima indagine sin dall'insorgenza del quadro clinico, vista la bassa sensibilità dell'Rx. La RM è specifica e sensibile, conferma il processo infettivo osteoarticolare e ne mostra l'estensione in modo dettagliato.

### **PARALISI ISOLATA DEL FACCIALE A RISCONTRO NEONATALE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO**

F. Ferrante, S. Argirò, M. Bray, E. Dusi, C. Marazzini, A. Prudenziati, P. Marangione

U.O. di Neonatologia e Patologia Neonatale, Casa di Cura S. Pio X, Milano

La paralisi del facciale a riscontro neonatale presenta un'incidenza tra 1,8 e 7,5 per mille<sup>1</sup> nati vivi e può essere isolata o parte di sindromi malformative complesse (Moebius, Goldenhar o CHARGE).

#### **Caso clinico**

G.L. nasce alla 39<sup>a</sup> sett. e.g. da taglio cesareo per mancata progressione in gravidanza normodecorsa da madre primigravida, primipara. PN 2820g (AGA), buon adattamento alla vita neonatale (Apgar 9-10), pH di funicolo 7,35. Alla nascita riscontro di lagofthalmia destra e deviazione della rima labiale destra in assenza di altri segni neurologici o di malformazioni maggiori evidenti. Nelle prime ore di vita si osserva progressivo miglioramento tanto che a 24 ore il neonato presenta quasi completa chiusura della palpebra destra in sonno. Durante la degenza a completamento diagnostico vengono eseguiti visita neurologica (che conferma la paralisi del nervo facciale destro periferica isolata in assenza di altri segni neurologici), PEU (nella norma) e visita oculistica (non lesioni corneali). A 5 giorni viene eseguita RMN encefalo che evidenzia modesto sanguinamento subdurale lungo la convessità parietooccipitale temporale bilaterale e lungo la tenda tentoriale in assenza di lesioni parenchimali. Alla dimissione a 6 giorni di vita, si osserva in sonno completa chiusura dell'occhio destro senza deviazione della rima labiale, mentre in pianto permane incapacità alla chiusura dell'occhio e deviazione della rima labiale (Figura 1). A due mesi di vita permane parziale incapacità alla chiusura dell'occhio in pianto, con normalità della rima labiale.



**Figura 1. Caso clinico alla dimissione a 6 giorni di vita.**



## Discussione

Il caso presentato di paralisi del facciale risulta essere un caso isolato e non associato ad una quadro sindromico complesso. Diverse sono le ipotesi patogenetiche: alcuni autori adducono la causa della lesione alla pressione che il promontorio sacrale materno esercita sul forame stilomastoideo da cui fuoriesce il nervo facciale (come nell'utilizzo del forcipe), altri si riferiscono ad una possibile compressione della parte ossea sovrastante il segmento verticale del canale facciale durante la progressione nel canale del parto. In uno studio retrospettivo di Laing e colleghi,<sup>2</sup> in 53 neonati con paralisi isolata alla nascita la percentuale di fattori di rischio per parto traumatico (primiparietà, PN > 3500g e utilizzo del forcipe) è analoga a quella della popolazione generale, a sostegno del fatto che il danno non deriva da un trauma da parto ma da una lesione che si stabilisce prima nel canale del parto. Dall'altro lato, Hughes e colleghi,<sup>3</sup> in una popolazione di 164 neonati con traumi postpartum al capo o al collo, descrivono 15 casi di paralisi del facciale. In questa popolazione si osserva una maggiore incidenza dei fattori di rischio per trauma da parto rispetto alla popolazione di controllo mentre la paralisi risulta essere significativamente più presente in pazienti che riportano lesioni multiple al capo e al collo. Per quanto riguarda l'outcome, i casi isolati descritti in letteratura mostrano in genere un recupero completo della funzionalità in un tempo variabile compreso tra 5 giorni e 4 mesi. Duval,<sup>4</sup> analizzando l'outcome di 28 neonati con paralisi isolata, osserva che 21 vanno incontro a completa risoluzione entro i 4 mesi indipendentemente dalla gravità dell'esordio e senza la necessità di terapia medica o chirurgica. Il caso presentato in base alla storia ostetrica e neonatale è annoverabile tra le paralisi del facciale isolate, non associate a traumatismi da parto. In questi casi è importante assicurare i genitori sia riguardo l'origine del trauma nervoso sia riguardo la prognosi in genere positiva.

## Bibliografia

1. Terzis J, Anesti K. Developmental facial paralysis: a review. *J Plastic Reconstr Aenes Surg* 2011;64:1318-33.
2. Laing JH, Harrison DH, Jones BM, Laing GJ. Is permanent congenital facial palsy caused by birth trauma? *Arch Dis Child* 1996;74:56-8.
3. Hughes CA, Harley EH, Milmo G, Bala R, Martorella A. Birth trauma in the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:193-9.
4. Duval M, Daniel SJ. Facial nerve palsy in neonates secondary to forceps use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:634-6.

## OSTEOMIELE DELLA SCAPOLA

R. Pignataro, G. Leone, G. Carrera

U.O. di Patologia Neonatale, A.O. della Provincia di Lodi, Lodi

A.R. nata alla 35 w di gestazione con P.N. di 2970 gr, dopo gravidanza decorsa con diabete gestazionale non trattato. Fisiologico adattamento cardio-respiratorio alla vita extrauterina. All'età di 36 ore per il riscontro di poliglobulia e iperbilirubinemia sono state praticate terapia infusione via cannula venosa periferica posta sul braccio destro e fototerapia per 96 h. A 8 gg di vita, la piccola, in crescita ponderale e in pieno benessere, ha presentato scarsa reattività, difficoltà ad alimentarsi e unico picco febbrile con TA 38°C. Considerata la negatività degli indici di flogosi e la spontanea risoluzione delle manifestazioni cliniche nel corso della stessa giornata di insorgenza, pur in presenza di un'emocultura positiva per stafilococco aureo non è stata avviata subito terapia antibiotica, che è stata intrapresa con Vancomicina ev dopo la positività della seconda emocultura e la comparsa di edema della spalla e pseudoparalisi dell'arto superiore dx. La radiografia della spalla è risultata nella norma; l'ecografia ha mostrato iperecogenicità dei tessuti molli senza alterazioni a livello articolare. All'età di 12 giorni, parallelamente al miglioramento del quadro clinico della spalla dx, si osservava la comparsa di un'importante tumefazione con iperemia cutanea, calor e dolore a livello della caviglia-dorso del piede dx con quadro ecografico di iperecogenicità

dei tessuti molli. Dopo 8 giorni di terapia antibiotica, emocromo e PCR sono risultati nella norma, mentre l'emocultura ha documentato ancora crescita di Stafilococco aureo. In considerazione di ciò e della persistenza di un lieve interessamento della spalla dx venivano eseguiti ulteriori accertamenti tra cui l'ecocardio e l'eco addome, risultati nella norma, e la scintigrafia total body che mostrava una modesta ipercaptazione dell'osteotropo solo a carico della scapola di destra compatibile con un'osteomielite. La piccola è stata quindi trattata con amoxicillina clavulanata ev in associazione a rifampicina per os, come sinergico, per 2 settimane ottenendo così la completa risoluzione del quadro clinico e la negativizzazione dell'emocultura. La terapia è proseguita per un'ulteriore settimana dopo la dimissione. Al follow up regolare accrescimento ponderale e normalità del quadro clinico. L'osteomielite neonatale è rara (circa 1-3 per mille nati ricoverati in TIN). Fattori favorenti sono prematurità, manovre invasive, cateteri centrali a lunga permanenza e RDS. La localizzazione ossea fa seguito alla diffusione ematogena dei germi, nella maggior parte dei casi Gram positivi, soprattutto Stafilococco e Streptococco. Nel 75% dei casi sono interessate le ossa lunghe; nel restante 25% la localizzazione è a livello delle ossa corte o piatte e spesso si ha un interessamento multifocale. Non abbiamo trovato in letteratura casi di localizzazione isolata alla scapola. Il gold standard per la diagnosi è rappresentato dalla RMN con sequenza T2 e STIR con una sensibilità del 97%, specificità del 90% e valore predittivo positivo dell'83% mentre la scintigrafia mostra una sensibilità variabile dall'84 al 100% e una specificità del 70-95% nei diversi studi ma nel neonato può dare falsi negativi (ipofissazione in regioni di fisiologica ischemia ossea) o falsi positivi (iperfissazione a livello metafisario per abbondante vascolarizzazione). L'ecografia può risultare utile per diagnosticare il coinvolgimento delle parti molli e delle articolazioni.

## UTILITÀ DELL'ECOGRRAFIA POLMONARE IN UN CASO DI VERSAMENTO PLEURICO

C. Testolin, S. Depoli, A. Mele, F. Scimone, V. Fasolato, L. Bernardo

S.C. di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia, P.O. Macedonio Melloni, A.O. Fatebenefratelli ed Ofalmico, Milano

C.T. (EG 28°+6 settimane), nato da TC urgente per trasfusione fetofetale, ha presentato alla nascita quadro di RDS di 2° trattato con surfattante e ventilazione per 12 ore e quindi nCPAP per 3 giorni. Successivo decorso regolare con posizionamento di PICC in 5° giornata. In 11° gg improvviso peggioramento delle condizioni generali (letargia) associato a distress respiratorio. Viene sospesa la nutrizione enterale (90 mL/kg/die di latte materno - latte di banca fortificato al 4%), eseguiti emocultura (negativa) ed indici di flogosi (negativi), iniziata terapia antibiotica a largo spettro, viene intubato e posto in HFOV con FiO2 0,50. L'Rx torace mostrava disomogenea ipodiafania dell'emitorace destro (CVC in sede corretta) con minore trasmissione delle vibrazioni a destra per cui veniva eseguita ecografia cardiaca clinica (nella norma), ed ecografia polmonare clinica che evidenziava presenza di versamento omogeneo, diffuso dalla base fino a campo medio dello stesso emitorace, con atelettasia del polmone. Si procedeva quindi a chiusura del CVC e somministrazione di NPT attraverso vena periferica; toracentesi estemporanea sotto guida ecografica con fuoriuscita di 25 mL di liquido chiaro-citrino (glucosio 491 mg/dL; protidi 0,1 g/dL; trigliceridi 7 mg/dL. Esame colturale: negativo) compatibile con NPT in corso. Dopo il drenaggio rapido miglioramento della dinamica respiratoria con possibilità dopo 16 ore di estubazione e di passaggio in respiro spontaneo in aria. Le ecografie polmonari successive hanno evidenziato completa risoluzione del versamento senza più atelettasia.

## Discussione

Il versamento pleurico in un neonato è un evento relativamente

raro (5,5/10.000) e la corretta identificazione dell'eziologia permette una adeguata terapia.<sup>1</sup> Si distinguono versamenti congeniti (38% casi) dovuti a chilotorace congenito (19%), idrope fetale (14%) e scompenso cardiaco congestizio (5%) mentre il versamento acquisito (62% dei casi) è da chilotorace post-chirurgia toracica (24%), da polmonite – empiema (19%), da stavaso del PICC (14%) o da stravaso del catetere ombelicale venoso (5%).<sup>2,3</sup> Si definisce chilotorace quando la composizione chimica<sup>4</sup> è: trigliceridi >110 mg/dL, conta cellulare >1.000/uL e linfociti >80%. La prevalenza dello stravaso da NPT è stimata 0,05-1,1%.<sup>5</sup> Il meccanismo fisiopatologico include: i) perforazione del vaso durante la procedura di posizionamento del catetere; ii) passaggio retrogrado del catetere dentro il dotto linfatico; iii) erosione della vena; iv) danno iperosmolare endoteliale con aumentata permeabilità vascolare. Nella letteratura spesso il catetere venoso è ben posizionato nella vena cava e non vi è evidenza di perforazione.<sup>1,3-5</sup> Questo caso evidenzia come l'ecografia polmonare possa fornire sia dati etiologici (presenza di versamento con assenza di polmonite o segmentazione o disomogeneità ecografica) sia ha permesso di eseguire una procedura con maggiore sicurezza ed inoltre ha monitorizzato l'evoluzione nelle ore e giorni successivi, potendo evitare pericolose esposizioni radiologiche al neonato.

#### Bibliografia

1. Shih YT, Su PH, Chen JY, et al. Common etiologies of neonatal pleural effusion. *Pediatrics and Neonatology* 2011;52:251-5.
2. Shetty SK, Butler M. Pleural effusion in a neonate. *BMJ Case Reports* 2011.
3. Rocha G, Fernandes P, Rocha P. Pleural effusions in the neonate. *Acta Paediatr* 2006;95:791.
4. Büttiker V, Fanconi S, Burger R. Chyllothorax in children. *Chest* 1999;116:682-7.
5. Been JV, Degrauwe PLJ. Pleural effusion due to intra-abdominal extravasation of parenteral nutrition. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1033-5.

#### UN CASO DI ITTERO PROTRATTO A BILIRUBINA INDIRETTA AD EZIOLOGIA MULTIPLA

S. De Poli, S. Di Chio, S. Lozupone, C. Testolin, V. Fasolato, L. Bernardo

*S.C. di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia, P.O. Macedonio Melloni, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano*

Descriviamo un caso di ittero protratto a bilirubina indiretta. H.H., nato a 39 s.g. da PE, gravidanza normodecorsa, Apgar 10/10, PN: 3920 AGA. In seconda giornata riscontro di iperbilirubinemia con necessità di fototerapia per 11 giorni (valore massimo di bilirubina: 22,8 mg/dL). Alimentazione con formula. Gli accertamenti ematochimici (indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, coagulazione, emocromi seriati con HT sempre stabile, G6PD, gruppo 0 positivo, test di Coombs diretto negativo) sono risultati negativi. L'ecografia addome ha riscontrato emorragia surrenalica monolaterale a destra (riassorbitasi spontaneamente in follow up). Le indagini genetiche hanno documentato negatività per le mutazioni del gene UGT1A1 associate alla S. di Crigler-Najjar, mentre il bambino è risultato portatore in omozigote della mutazione del promotore del gene UGT1A1 associato alla S. di Gilbert. Il controllo della funzionalità tiroidea ha documentato ipertireotropinemia (valore massimo: 12 mcU/mL) in presenza di negatività del test di screening. In follow up riduzione del TSH, ormoni tiroidei liberi sempre normali. Condizioni cliniche e sviluppo neurologico sempre adeguati. Le forme di ittero protratto possono essere causate dall'aumento della bilirubina non coniugata e della bilirubina coniugata. Tra le cause di ittero protratto a bilirubina non coniugata vi sono la prematurità, l'ittero da latte materno, il deficit di G6PD, la MEN Rh o ABO, l'ipotiriodismo congenito non diagnostico, l'infezione delle vie urinarie, la Sindrome di Gilbert e la Sindrome di Crigler-Najjar. L'ittero colestatico è una delle più comuni cause di ittero protratto,

e le cause più comuni nel primo mese di vita sono l'atresia delle vie biliari e l'epatite neonatale; il 5-15% dei casi è dovuto al deficit congenito di alfa-1-antitripsina. Nella S. di Gilbert l'iperbilirubinemia è causata da una ridotta attività della glucuronosil-transferasi (UGT), con ridotta captazione della bilirubina con conseguente ridotta coniugazione della bilirubina e quindi ridotta escrezione biliare della bilirubina. L'entità del deficit enzimatico, (20-70%) determina la diversa espressione clinica e gravità sintomatologica (ittero). La trasmissione è autosomica recessiva. Ciò comporta livelli di bilirubina di poco sopra la norma che possono aumentare momentaneamente in condizioni come digiuno, ingestione di alcool, stress, febbre, infezioni, aumento dell'attività fisica. Se la quantità di bilirubina è elevata (maggiore di 2.5 mg/dL), si può manifestare l'ittero. L'emorragia della ghiandola surrenale in epoca neonatale è un evento relativamente raro, (9/1000 in studi eseguiti con screening ecografico). Il fattore predisponente è la ipervascolarizzazione della surrenale (specie a destra) in età neonatale, con relativa inadeguatezza del deflusso venoso (brevità della vena surrenalica e pressione relativamente elevata in cava inferiore). Il caso clinico rappresenta un caso di ittero protratto (seppur per un periodo inferiore ai 14 giorni) ad eziologia multipla, in cui le due componenti eziologiche (emorragia surrenalica e Sindrome di Gilbert) hanno contribuito alla persistenza dell'ittero. Riteniamo che, in casi selezionati, prevalentemente di razza asiatica, sia necessario in caso di ittero persistente anche per un periodo inferiore ai 14 giorni avviare eseguire un'ecografia surrenalica e l'analisi genetica per escludere la presenza di Sindrome di Gilbert o a Sindrome di Crigler-Najjar.

#### PARALISI BILATERALE DELLE CORDE VOCALI: IL RUOLO DELL'ATTESA

A. Proto, A. Brunelli, G. Chiesa, S. Fiocchi, I. Gatelli, R. Restelli, S. Martinelli

*S.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

Arianna nasce a termine da parto eutocico complicato da importante distocia di spalla. Ventilazione in sala parto con Neopuff per circa 2 minuti per scarsa attività respiratoria spontanea e bradicardia, con buona ripresa dei parametri vitali; Apgar 6/8. Fin dai primi minuti di vita presenza di dispnea e asimmetria della gabbia toracica e, a poche ore di vita, comparsa di marcato corange e tirage con tendenza all'ipercapnia, che hanno richiesto intubazione e ventilazione meccanica. Durante la degenza eseguiti seriati studi delle vie aeree con laringo-tracheoscopia che hanno evidenziato persistente paralisi bilaterale delle corde vocali in adduzione senza altre anomalie anatomiche e funzionali associate (RMN encefalo e rachide cervicale, EMG del nervo laringeo ricorrente negative, regolare progressione delle competenze neurologiche). Falliti diversi tentativi di estubazione della piccola per importante dispnea inspiratoria nonostante terapia steroidea sistemica e inalatoria; dopo un periodo di stenting delle vie aeree con TET e filtro a condensatore igroscopico supportata da trattamento osteopatico con manipolazioni del rachide cervicale, la piccola è stata definitivamente estubata in 43ª giornata di vita con progressiva riduzione dello stridore, alla dimissione presente solo sotto pianto, ripresa graduale dell'alimentazione per via orale e concomitante risoluzione della postura viziata del collo in opistotono. Dimessa in 80ª giornata di vita, a 4 mesi e mezzo di vita, eseguito nuovo controllo in fibroscopia con riscontro di iniziale ripresa della mobilità laringea bilateralmente. La paralisi delle corde vocali è una causa frequente di disfonìa nella popolazione infantile, rappresentando il 10-22% delle anomalie laringee e la seconda causa di stridore neonatale dopo la laringomalacia. L'eziologia è principalmente riconducibile ad interventi, in particolare cardiocirurgici, patologie neurologiche o cause idiopatiche e le complicanze includono problemi respiratori, alterazioni della voce, difficoltà alimentari che possono essere più o meno

importanti a seconda che la paralisi sia mono o bilaterale e la gravità della sintomatologia può essere tale da richiedere una tracheotomia o una gastrostomia (69 e 50.1% rispettivamente nei casi di paralisi bilaterale). In letteratura sono riportati lunghi tempi di ripresa, fino a 3 anni (in media 8 mesi), considerando che la risoluzione strumentale, confermata dalla laringoscopia, precede quella clinica, rappresentata dalla scomparsa della sintomatologia. In considerazione del costante, seppur lento, miglioramento clinico della piccola Arianna è stato quindi mantenuto un approccio attendista, ma con costante monitoraggio della sintomatologia respiratoria anche dopo la dimissione. Tuttavia la gravità e la persistenza delle manifestazioni cliniche legate alla paralisi delle corde vocali devono essere attentamente valutati al fine di offrire al neonato le terapie e gli interventi appropriati a ridurre la morbidità della patologia.

## Bibliografia

1. Jabbour J, Martin T, Beste D, Robey T. Pediatric vocal fold immobility. Natural history and the need for long-term follow-up. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:428-33.
2. Garcia-Lopez L, Penorrocha-Teres J, Perez-Ortín M, et al. Acta Otorrinolaringoiatria Espanola 2013;64:283-8.

## TERAPIA CON MILRINONE IN NEONATO ESTREMAMENTE PRETERMINE CON IPERTENSIONE POLMONARE ALLA NASCITA

B. Caruselli, G. Ciraci, A. Lo Presti, C. Malorgio, M. Rana, R. Romoli, D. Merazzi

U.O.C. di Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Valduce, Como

BS nasce alla 25<sup>+4</sup> sett. di gestazione con taglio cesareo d'emergenza per distacco di placenta e alterazioni del tracciato in presenza di rottura delle membrane (pPROM) dalla 24<sup>+2</sup> sett. E' stata eseguita profilassi steroidea per RDS. Alla nascita P 590 g; L 31,5 cm; CC 26 cm. Apgar a 1'=6; a 5'=7; buone condizioni generali, FC>100/m' e presenza di attività respiratoria per cui si sostiene il respiro spontaneo con la sola PEEP e si trasferisce in TIN in nCPAP (FiO<sub>2</sub> 0,30). In reparto peggioramento del quadro respiratorio con grave crisi di bradicardia e desaturazione. Inizia ventilazione meccanica in SIPPV ma persiste la grave ipossia con normocapnia anche in ventilazione ad alta frequenza oscillatoria (HFOV). A 2 ore di vita dopo somministrazione di Surrattante (200 mg/kg) la neonata in SIPPV necessita di FiO<sub>2</sub> 1; PIP 36; MAP 20; pH 7,25; pCO<sub>2</sub> 31; pO<sub>2</sub> 18. A 3 ore di vita si somministra II dose di Surrattante (100 mg/kg) senza alcun miglioramento clinico. Si esegue ecografia cardiaca che mostra la presenza di shunt bidirezionale al livello del Dotto Arterioso e rigurgito in tricuspidale. A 3 ore di vita inizia terapia con Milrinone (attacco 0,75 µg/kg/m' per 3 ore, poi 0,2 µg/kg/m'). Dopo circa 30 minuti dall'inizio del Milrinone dapprima si verifica stabilizzazione delle saturazioni periferiche e poi progressivo miglioramento dell'ossigenazione che consente di ridurre drasticamente i parametri ventilatori. A 9 ore di vita neonata in SIPPV con PIP 19; FiO<sub>2</sub> 0,21; MAP 8, si sospende Milrinone. In 3° giornata dopo un ciclo di terapia con Indometacina per la presenza di PDA (con shunt sin-dx) si estuba e prosegue assistenza respiratoria in nCPAP bilevel. A 31 sett. pm sospende nCPAP e prosegue con O<sub>2</sub> in culla (35-40%). A 33 sett. visto il persistere di elevato fabbisogno di ossigeno con quadro radiologico di Broncodisplasia (BPD) inizia terapia diuretica con Furosemide. A 34 settimane improvviso peggioramento clinico con ipossia che richiede ventilazione meccanica e somministrazione di iNO. Iniziale buona la risposta all'iNO (25 ppm) ma nei giorni successivi netto peggioramento della BPD con associato cuore polmonare cronico caratterizzato da grave insufficienza cardiorespiratoria, edema diffuso, oligo anuria e tachicardia. Inizia terapia con Digitale con scarsa risposta clinica. All'insufficienza cardio-respiratoria si

associa emorragia cerebrale intraparenchimale che nei giorni successivi evolve in idrocefalo triventricolare. Le condizioni generali progressivamente si aggravano con deterioramento delle funzioni vitali ed in particolare della funzionalità renale che resiste ai vari trattamenti farmacologici (diuretici, amine vasoattive, fenoldopam). A 38 sett. avviene il decesso in un quadro di insufficienza multiorgano.

## Conclusioni

Il Milrinone è un inibitore della PDE3 che migliora l'inotropismo e riduce il post-carico; sembra costituire una possibilità terapeutica nell'Ipertensione Polmonare Neonatale (PPHN) per le sue proprietà vasodilatatrici sul circolo polmonare. Non abbiamo trovato riscontro in letteratura dell'uso del Milrinone in neonati ELBW con PPHN alla nascita.

## BRADICARDIA IN NEONATI A TERMINE: FARE O NON FARE? LA NOSTRA ESPERIENZA

M.C. Villa, D. Messina, M. Nuara, M. Bonini, A. Kantar, C. Lovati

U.O. di Neonatologia e Pediatria, Policlinico San Pietro di Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

## Introduzione

La bradicardia neonatale è definita come una frequenza cardiaca inferiore ai 90 bpm nella prima settimana di vita. Spesso si verifica per adattamento cardiocircolatorio fisiologico delle prime giornate di vita, ma può essere conseguenza di alterazioni patologiche cardiache (blocco atrio-ventricolare, Sindrome del QTc lungo, aritmie atrio-ventricolari, ecc.), infezioni, disturbi metabolici, sofferenza neonatale. Può inoltre associarsi ad alterazioni respiratorie (apnee, distress). Il riscontro di bradicardia in un neonato anche a termine è quindi un segno da considerare attentamente dal punto di vista diagnostico.

## Materiali e Metodi

Abbiamo valutato 20 neonati presso il nostro Ospedale di e.g. ≥32 settimane, nel quinquennio 1/11/09-31/10/2014, dimessi con diagnosi di bradicardia neonatale, associata o meno ad altre diagnosi, su un totale di 4417 nati. Per bradicardia neonatale è stato considerato il riscontro prolungato di FC <90bpm per almeno 24 ore. Abbiamo valutato alcuni parametri neonatali quali la presenza di cofattori associati o meno al riscontro di bradicardia, i valori di FC registrati, gli accertamenti eseguiti e gli esiti ottenuti.

## Risultati

Tutti i nostri 20 neonati con bradicardia erano nati a termine, in nessuno è stato riscontrato soffio cardiaco. In 8 casi la FC minima registrata è stata <70 bpm, i restanti hanno avuto FC minima compresa tra 70 e 90 bpm. In soli 2 casi la bradicardia è risultata associata a desaturazione in presenza sia di distress respiratorio che di infezione, non apnee. Altri 3 casi hanno avuto bradicardia associata ad infezione, 2 dei quali non avevano fattori di rischio infettivo neonatale (in tot 5 casi di infezione/20 casi di bradicardia, pari al 25%). In 3 casi la bradicardia era associata a sofferenza perinatale isolata. 12 casi hanno avuto bradicardia senza altre patologie associate, la loro degenza media è stata di 5 giorni. Tutti i neonati hanno effettuato l'ECG (che in nessun caso ha mostrato esiti patologici) e un controllo degli esami ematici (elettroliti, calcio, PCR, indici di sofferenza). In 16 casi è stato eseguito ECG-Holter 24h per bradicardia persistente, risultati nella norma e in 10 di questi è stato eseguito anche controllo ecocardiografico che non ha evidenziato patologie cardiache in nessun caso.

## Conclusioni

La bradicardia nei primi giorni di vita spesso è segno di adattamento cardiocircolatorio fisiologico alla vita extrauterina, ma in alcuni casi



può essere l'unica spia di una patologia neonatale, non solo di tipo cardiologico, ma in particolare, secondo la nostra esperienza, di tipo infettivo. Il riscontro di bradicardia può comportare un aumento dei tempi di degenza anche in neonati a termine sani. L'esecuzione di accertamenti ematici e dell'ECG è essenziale come screening diagnostico iniziale. Accertamenti di secondo livello (Holter ECG24h, ecocardiogramma) sono da valutare caso per caso nell'ottica di ottimizzare le risorse diagnostiche e i tempi di degenza.

## IMPLEMENTAZIONE DELLA SCALA EDIN IN UNA UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE: STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

G. Raffaeli, B. Befani, G. Cristofori, M.T. Russo, I. Amodeo, A. Griggio, S. Gulden, F. Mosca

*U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano*

### Introduzione

È noto che il dolore neonatale prolungato provoca effetti avversi a lungo termine sullo sviluppo neuro-cognitivo. Il suo riconoscimento è il presupposto di una corretta gestione sedoanalgesica del neonato in TIN. La scala EDIN è una scala algometrica unidimensionale, che valuta 5 parametri comportamentali (espressione facciale, movimenti del corpo, qualità del sonno, qualità del contatto, consolabilità). Tuttavia questa scala può non essere adeguata a valutare il dolore nel neonato pretermine, come dimostrato da studi retrospettivi<sup>1</sup> e come percepito nella pratica clinica quotidiana.

### Scopo

Obiettivi del presente studio sono: i) valutare in modo prospettico se una modifica di questa scala (EDIN6), che tiene conto della età post-concezionale, migliora la valutazione del dolore in TIN; ii) raccogliere il giudizio del personale infermieristico sulla EDIN6.

### Metodi

Si tratta di uno studio prospettico di coorte, condotto presso la TIN della Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano dal Novembre 2013 per un periodo di 4 mesi. Il dolore prolungato è stato rilevato per ogni neonato ricoverato, almeno una volta ogni 8 ore, impiegando la scala EDIN nei primi due mesi di studio (T1) e la scala sperimentale EDIN6 nei successivi due mesi (T2). La EDIN6 prevede uno score basale aggiuntivo di 2, 1, 0 per neonati con PCA di 25-32, 33-37 e >37 settimane, rispettivamente. Per entrambe le scale, maggiore è lo score, più elevato è da considerarsi il livello di stress/dolore del paziente. Per score >6 è richiesto un intervento aggiuntivo, farmacologico e non, di analgesia. È stato inoltre proposto a tutto il personale (70 infermieri) un questionario strutturato, atto a misurare le criticità di EDIN e EDIN6, e la percezione di corrispondenza tra osservato clinico e misurato.

### Risultati

Sono state registrate 15960 scale su un totale di 333 neonati ricoverati. Nel tempo T1 sono stati valutati 195 neonati e 8693 schede (1734 nel gruppo PCA 25-32, 4335 nel gruppo PCA 33-37, 2624 nel gruppo PCA >37); nel tempo T2 138 neonati e 7267 schede (1472 nel gruppo PCA 25-32, 2606 nel gruppo PCA 33-37, 3189 nel gruppo PCA >37). La frequenza di score > 6 è significativamente aumentata con l'impiego della EDIN6: in T1 52 rilevazioni su 8693 (0.6%) e 117 su 7267 (1.6%) in T2 ( $P=0.001$ ). L'analisi dei risultati per classi di PCA conferma tale differenza esclusivamente nei prematuri (0.9 vs 3.3%,  $P=0.001$  in PCA 25-32; 0.2% vs 0.9%,  $P=0.001$  in PCA 33-37; 0.9% vs 1.2%,  $P=0.26$  in PCA >37). L'adeguatezza della scala per PCA più basse è stata

giudicata da media a molto alta nel 13.4% degli intervistati in T1 e nel 71.4% in T2 ( $P<0.001$ ).

### Conclusioni

L'introduzione della variabile PCA modifica la distribuzione dei punteggi della EDIN nei prematuri, migliorando la possibilità di diagnosi e trattamento del dolore. Tale risultato è confermato dalla percezione soggettiva del personale infermieristico.

### Bibliografia

1. Ancora G, Mastrocola M, Bagnara C, et al. Influence of gestational age on the EDIN score: an observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009;94:35-8.

## PROBLEMI RELATIVI ALLA NUTRIZIONE DEL NEONATO LATE PRETERM DURANTE LA DEGENZA

N. Liotto, P. Roggero, M.L. Gianni, P. Piemontese, F. Taroni, L. Morlacchi, O. Amato, F. Mosca

*U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano*

### Introduzione

Il numero di neonati *late preterm* è drasticamente aumentato negli ultimi due decenni raggiungendo fino al 70% delle nascite premature. È noto dalla letteratura come i neonati *late preterm* abbiano un rischio aumentato sia in termini di mortalità che di morbidità rispetto ai nati a termine.

### Obiettivo

Lo scopo del presente studio è di valutare la prevalenza di difficoltà nell'assunzione di latte durante la permanenza in ospedale in una coorte di neonati *late preterm* e di identificare i fattori che contribuiscono maggiormente a tali difficoltà.

### Metodi

È stato condotto uno studio monocentrico osservazionale. I criteri di inclusione sono stati: nascita da 34+0/7 a 36+6/7 settimane di età gestazionale (EG). Le caratteristiche di base (peso alla nascita, EG, essere di peso adeguato o piccolo per età gestazionale, gemellarità e sesso) e le difficoltà nell'alimentazione (necessità di nutrizione parenterale, supporto infusionale e utilizzo di sondino naso gastrico) sono stati raccolti dalla cartella medica informatizzata. I dati sono espressi come media±deviazione standard o come percentuale (%). È stata condotta un'analisi di regressione logistica per identificare le variabili indipendenti associate con la presenza di difficoltà nell'alimentazione.

### Risultati

Sono stati arruolati un totale di 1768 neonati *late preterm* ( $n=359$  di 34 settimane di EG,  $n=571$  di 35 settimane di EG,  $n=838$  di 36 settimane di EG) nati presso la nostra Unità Operativa negli anni 2011-2012-2013. Il peso medio alla nascita era  $2404\pm419$  g. Tra i pazienti arruolati 468 erano gemelli, 869 erano maschi, 451 erano di basso peso per l'età gestazionale (SGA). Sono state registrate difficoltà nell'assunzione di latte in 592 bambini: 78 hanno necessitato di nutrizione parenterale, 598 di supporto infusionale e 46 di sondino naso gastrico. All'analisi di regressione logistica l'essere nati di peso <2000 g, l'età gestazionale pari a 34 settimane, l'essere maschio e l'essere SGA risultavano essere indipendentemente associati ad un maggior rischio di sviluppare difficoltà nell'alimentazione (OR=8.3, 95% 5.4-12.9,  $P<0.0001$ ; OR=4.7, 95% 3.5-6.3,  $P<0.0001$ ; OR=1.3, 95% 1.03-1.66,  $P=0.02$ ; OR=1.4, 95% 1.0-2.1,  $P=0.04$ ).

### Conclusioni

I dati ottenuti dal presente studio confermano che i nati *late preterm* presentano un maggior rischio di difficoltà legati alla nutrizione durante la degenza, soprattutto se maschi, nati di basso peso ed età gestazionale.

## OUTCOME NEONATALE PRECOCE DEI NEONATI ESPOSTI A CHEMIOTERAPIA IN UTERO PER PATOLOGIA TUMORALE MATERNA

S. Passera, S. Pisoni, G. Scarfone, F. Peccatori, S. Noli, A. De Carli, I. Sirgiovanni, L. Bassi, F. Dessimone, M. Fumagalli, F. Mosca

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

### Introduzione

Circa 0.1% delle gravidanze è complicato dall'insorgenza di tumore maligno materno. Il trattamento chemioterapico in gravidanza è dibattuto per le possibili complicanze sul feto. Dati recenti supportano la sicurezza della chemioterapia dalla 14 settimana di età gestazionale (EG), mostrando l'assenza di alterazioni fetali gravi in termini di teratogenicità, sviluppo cardiaco e cognitivo a lungo termine. Tra le complicanze neonatali più frequenti sono descritte il ritardo di crescita intrauterino e la prematurità, in particolare quella tardiva (*late preterm*).

### Obiettivo

Valutare l'outcome neonatale a breve termine dei nati da madri affette da patologia tumorale e sottoposte a chemioterapia in gravidanza.

### Metodi

Tutti i nati dal 1/06/2012 al 31/12/2014 presso la Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, da madri con patologia tumorale e sottoposte a chemioterapia in gravidanza, sono stati arruolati prospetticamente alla nascita, previo consenso dei genitori. Sono state raccolte informazioni riguardo alle caratteristiche e comorbidità neonatali. Durante il ricovero neonatale sono stati eseguiti accertamenti ematici (emocromo, biochimica e prove di coagulazione), ecografia cerebrale ed addominale, ECG ed ecocardiografia.

### Risultati

Sono stati arruolati 16 neonati; la Tabella 1 mostra le caratteristiche e le comorbidità neonatali. Il 56% (9/16) dei neonati sono a termine, il 25% (4/16) sono *late preterm* e il 18% (3/16) hanno EG <34 settimane (solo uno EG<30). Il parto pretermine è stato programmato per permettere la prosecuzione delle cure materne, eccetto in due casi in cui vi è stato rispettivamente grave scadimento delle condizioni materne (EG=27) e PPRM (EG=33). L'ecografia cerebrale è normale in tutti i casi tranne uno (EG=27) nel quale è stata riscontrata un'emorragia della matrice germinativa. Non sono state rilevate alterazioni del tracciato ECG e dell'ecocardiografia convenzionali. Gli esami ematochimici hanno evidenziato in 4/16 neonati un'alterazione degli indici epatici (GGT e AST), in assenza di sintomatologia e correlati ecografici addominali. Non sono stati osservati casi di mielodipressione. Un solo neonato è stato dimesso con allattamento materno esclusivo; tale dato è dovuto alla necessità di ripresa delle cure materne dopo il parto.

Tabella 1. Caratteristiche e comorbidità neonatali.

Caratteristiche	Peso neonatale (g) <sup>o</sup>	2660 (1200-3400)
	EG (settimane) <sup>o</sup>	36.5 (27-38)
	Parto spontaneo, n (%)	6 (37)
Comorbidità, n (%)	Peso <2500 g	6 (37)
	SGA	9 (56)
	Apgar <5 a 5'	0
	Ricovero in Patologia Neonatale	3 (18)
	Distress respiratorio	3 (18)
	Ipoglicemia	0
	Iperbilirubinemia (trattata con fototerapia)	2 (12)
	Infezione perinatale	1 (6)

EG, età gestazionale; SGA, *small for gestational age*. <sup>o</sup>Valori espressi come mediana (*range*).

### Discussione

Il nostro studio, seppur limitato a pochi casi, mostra che i nati da madri sottoposte a chemioterapia in gravidanza, presentano un buon adattamento alla nascita e che le comorbidità neonatali sono riconducibili principalmente alla prematurità. Confrontando i risultati ottenuti con quelli di una popolazione di 22 neonati precedentemente seguiti presso la nostra struttura, sovrapponibili per criteri di inclusione, è emerso che l'EG mediana al parto è aumentata (da 35 a 36.5 settimane). La riduzione della prematurità, prevalentemente a carico dei *late preterm* (da 73 a 25%), si associa alla riduzione di ventilazione non invasiva (da 32 a 12.5%), fototerapia (da 23 a 12%) e ipoglicemia (da 23% a 0). Tale risultato è verosimilmente conseguente alla sempre maggior sicurezza sul feto dei protocolli chemioterapici utilizzati in gravidanza. L'alterazione riscontrata degli indici epatici merita ulteriori approfondimenti mediante l'analisi dei fattori di rischio prenatali (patologia materna, chemioterapia). L'interesse scientifico riguarda tuttavia gli esiti a lungo termine di questi bambini; per questo motivo il nostro Centro partecipa un progetto multicentrico europeo sulla valutazione dello sviluppo neurocomportamentale e cardiologico a distanza.

## SEVERE BLEEDINGS IN NEWBORN: A FACTOR VII DEFICIENCY. CASE REPORT

K. Cattivelli,<sup>1</sup> C. Distefano,<sup>1</sup> L. Bonetti,<sup>2</sup> S. Testa,<sup>3</sup> A. Laiolo,<sup>4</sup> A. Plebani,<sup>1</sup> C. Poggiani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Clinica Pediatrica, Università di Brescia;* <sup>2</sup>*U.O. di Pediatria Aziendale, Istituti Ospitalieri di Cremona;* <sup>3</sup>*Centro Trombosi ed Emostasi, Istituti Ospitalieri di Cremona;* <sup>4</sup>*U.O. di Patologia Neonatale, Istituti Ospitalieri di Cremona*

### Background

Inherited factor VII (FVII) deficiency is a rare autosomal recessive bleeding disorder, deriving from mutations in the FVII gene on chromosome 13. Clinical presentation is heterogeneous and bleeding severity is not directly related to FVII coagulant activity (FVIIc) levels. Patients experiencing early major bleedings are classified as severe cases of the disease. Treatment options are: fresh frozen plasma (FFP), plasma complex concentrates (PCCs), plasma-derived FVII (pdFVII) and recombinant activated FVII (rFVII).

### Case description

A male newborn experienced epistaxis and hematemesis during the second day of life. He was born from Egyptian consanguineous parents after physiological pregnancy. Routine coagulation screening discovered the presence of isolated significant increase in the prothrombin time (PT) value. FVII was therefore checked, with evidence of severe FVIIc deficiency (2%). During his first two months of life he presented many other hemorrhagic episodes. At first he presented recurrent tongue bleedings and an atraumatic dorsal hematoma of 3x1 cm. Then he presented two other gastrointestinal bleedings: melena the 25<sup>th</sup> day of life and hematemesis the 40<sup>th</sup> day of life. Intravenous rFVII was administered in these two occasions at the dose of 90 mcg/kg. In the 46<sup>th</sup> day of life he also had macrohematuria, treated with rFVII at the dose of 20 mcg/kg. Anemia was rapidly corrected twice with red blood cells transfusion. Prophylactic treatment with rFVII at the dose of 30 mcg/kg/twice a week was started, in order to prevent further major bleedings. Patient's parents were also screened for coagulation abnormalities. Mother's tests were unremarkable while father's tests showed prolonged PT and mild reduction of the FVIIc (38%). Genetic tests are currently ongoing.

### Conclusions

FVII deficiency is an uncommon heritable bleeding disorder with variable clinical presentation. Multifocal spontaneous bleedings associated with prolonged PT value should raise the suspicion of

this rare disease. Prophylactic rFVII administration is mandatory in severe cases to avoid life-threatening bleedings. Awareness of this condition is therefore crucial, in order to establish prompt diagnosis and treatment.

### CROUZON SYNDROME: A CASE REPORT

C. Distefano,<sup>1</sup> K. Cattivelli,<sup>1</sup> F. Comes,<sup>2</sup> P. Cavalli,<sup>3</sup> R. Delmiglio,<sup>2</sup> A. Plebani,<sup>1</sup> C. Poggiani<sup>2</sup>

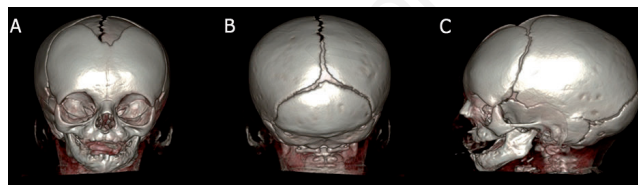
<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Clinica Pediatrica, Università di Brescia;* <sup>2</sup>*U.O. di Pediatria Aziendale, Istituti Ospitalieri di Cremona;* <sup>3</sup>*Servizio di Genetica Medica, Istituti Ospitalieri di Cremona*

#### Introduction

Crouzon Syndrome is a rare craniofacial dysostosis with an incidence of 16/1.000.000 patients, accounting for 4.8% of all craniosynostosis. Transmission is autosomal dominant and in 60% of patients tested were identified mutations in the gene encoding the receptor for fibroblast growth factor (FGFR2). It is characterized by the premature fusion of one or more cranial sutures with a highly variable phenotypic appearance to mild forms until severe forms. The diagnosis of Crouzon Syndrome is made through the combination of clinical suspicion and genetic confirmation. Early intervention is crucial to the management of this disorder.

#### Case report

A 5-month- male (L.C.) was admitted to our Clinic for growth delay. At the moment to admission he was in good health. At first physical exam proptosis, exophthalmos with orbital hypertelorism and maxillary hypoplasia was noted. Mother reported that exophthalmos was already present at birth. He had a normal neonatal course and neurological development. All laboratory investigations were normal. Clinical characteristics were suggestive for Crouzon syndrome and further investigation were made. At the cerebral ultrasonography brain had correct development and no sign and symptoms of intracranial hypertension were present. CT 3D was performed and demonstrated premature fusion of metopic suture and normal appearance of the bilateral coronal and lambdoid sutures and sagittal suture (Figure 1A, B). Mandibular prognathism and shallow orbits were also described (Figure 1C). Hands and feet XR were normal and no butterfly vertebrae and fusion of posterior elements were demonstrated. Genetic sequencing support clinical suspicion of Crouzon Syndrome identifying FGFR2 mutation. Neurosurgery and maxillofacial assessments are ongoing.



**Figure 1.** Bilateral coronal, lambdoid and sagittal sutures (A and B), and mandibular prognathism and shallow orbits (C).

#### Discussion

Crouzon Syndrome is the most common craniosynostosis and it is characterized by the premature fusion of one or more cranial sutures. Early bicoronal synostosis is the most common in Crouzon syndrome, followed by frontosphenoidal sutures and the sphenothmoidal synchondrosis with characteristic exophthalmos and midface hypoplasia. L.C. presented only metopic suture fusion and in literature only a few cases are described. Exophthalmos is the earliest and most common aspect of the syndrome and in our patient was present at birth. Crouzon Syndrome can be diagnosed through fetal ultrasound in the third trimester. Using measuring ratios of intraocular distance *versus* gestational age and or biparietal diam-

eter, the exophthalmos can be diagnosed. L.C. actually present a mild form of the disease. However early intervention is crucial to the management of this disorder. Treatment requires a myriad of surgical, medical and psychosocial interventions with multidisciplinary approach. Our case underlines the importance to be familiar to this rare sinostosis in order to prevent misdiagnosis or delayed surgical treatment.

### SITO FRAGILE 22Q16: UNA POSSIBILE ASSOCIAZIONE CON REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

E. Palumbo, C. Novarini, N. Lopez, C. Biondi, D. Guseinova, S. Khachaturian, G. Pellegrini

*U.O. di Pediatria e Patologia Neonatale, P.O. di Sondrio, A.O. della Valtellina e della Valchiavenna*

A.F., maschio, nato da parto eutocico a 38 settimane di età gestazionale, dopo gravidanza normodecorsa; buon adattamento neonatale (Apgar 9/10). Peso 3460 g, lunghezza 50 cm, circonferenza cranica 33 cm. All'esame obiettivo riscontro di dismorfismi facciali caratterizzati da micrognatismo, bocca piccola, ipotelorismo, occhi infossati, naso a ponte, cute secca; restante obiettività, in particolare neurologica, nella norma. In seconda giornata di vita riscontro di soffio sistolico 2/6 in mesocardio per cui viene eseguito ecocardio con evidenza di lieve difetto interatriale con piccolo shunt sn-dx. Eseguita ecografia cerebrale ed addominale, nella norma. Nel corso del primo mese di vita allattamento esclusivo al seno, normale incremento ponderale. Dopo sei settimane di vita comparsa di frequenti rigurgiti, spesso abbondanti, sia durante che lontano dai pasti ed episodi di pianto inconsolabile, associati ad inarcamento del tronco; eseguito controllo ecografia addome, nella norma; esami ematici di routine, nella norma, urinocoltura negativa. Nel sospetto clinico di reflusso gastro-esofageo inizia terapia con ranitidina e domperidone, ma dopo tre settimane di trattamento persistono i sintomi ed il piccolo presenta calo ponderale; viene quindi sospeso il trattamento ed iniziata terapia a base di esomeprazolo, con già dopo due settimane di terapia completa regressione della sintomatologia e ripresa del normale incremento ponderale. L'esame clinico confermava i dismorfismi facciali già evidenziati alla nascita per cui viene eseguito cariotipo con riscontro in tutte le cellule di sito fragile 22q16. Il sito fragile 22q16 è una rara sindrome (prevalenza 1:800.000 nati vivi) caratterizzata da dimorfismi facciali, tra i quali quelli di più frequente riscontro sono rappresentati dal micrognatismo, l'ipotelorismo e naso a ponte. Frequente il riscontro di cute secca, mentre raramente (circa 5%) si può associare a lieve ritardo psico-motorio. Solitamente non si associa a malformazioni d'organo, tranne per il possibile riscontro di lievi anomalie cardiache, come i difetti interatriali ed interventricolari, ma in letteratura è segnalata la possibile associazione (circa 10% dei casi) con importante reflusso gastro-esofageo, spesso non responsivo al tradizionale trattamento con ranitidina e domperidone. Il riscontro di reflusso gastro-esofageo in soggetti con dismorfismi facciali deve, quindi, porre il sospetto di tale alterazione genetica.

### LA SINDROME DI MARCUS GUNN: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Palumbo, C. Biondi, C. Novarini, N. Lopez, D. Guseinova, S. Khachaturian, G. Pellegrini

*U.O. di Pediatria e Patologia Neonatale, P.O. di Sondrio, A.O. della Valtellina e della Valchiavenna*

P.C., maschio, nasce a 39 settimane di età gestazionale, da parto cesareo programmato per posizione podalica; buon adattamento neonatale, parametri antropometrici nella norma. L'esame clinico evidenzia un piccolo emangioma in sede frontale ed una evidente macrodattilia del II dito del piede destro con l'esame radiografico che svela a livello del dito una ipertrofia delle sue parti molli associata a modesta ipertrofia anche della falangi corrispondenti, in



assenza di alterazioni osteo-strutturali focali. Eseguita ecocardiografia cerebrale e cerebrale, con esito nella norma. Nei mesi successivi il bambino presenta sempre delle buone condizioni generali, allattato al seno, crescita regolare. A sei mesi di vita giunge in PS in quanto i genitori da circa una settimana riferiscono dei movimenti anomali, da loro descritti come dei *tic*, a carico della palpebra superiore di destra: l'osservazione clinica del bambino evidenzia come tali movimenti insorgano esclusivamente in seguito a movimenti della bocca, in particolare la masticazione, ponendo quindi il sospetto, poi confermato da successivo consulto oculistico, di sindrome di Marcus Gunn. Tale sindrome rappresenta uno dei più classici casi di innervazione aberrante o paradossa, in cui un muscolo (in questo caso l'elevatore della palpebra superiore) è innervato da un nervo ad esso non destinato. Clinicamente si caratterizza per il riflesso di Jaw Winking che consta in una momentanea e spiccata retrazione della palpebra superiore conseguente ad una stimolazione del muscolo pterigoideo dello stesso lato; a questa reazione segue un rapido ritorno alle condizioni basali o addirittura ad una chiusura della rima palpebrale più accentuata. Il fenomeno quindi si verifica principalmente masticando, ma anche succhiando, aprendo la bocca, muovendo la mandibola, sorridendo e tirando fuori la lingua. Si tratta quindi di una forma di ptosi congenita a trasmissione autosomica dominante che costituisce il 5% delle ptosi congenite; è monolaterale, senza differenza di lato. Patologia oftalmologiche associate: ambliopia (50%), strabismo (45%), anisometropia (25%), paralisi retto superiore (20%), sporadicamente (<2% dei casi) nistagmo congenito, distrofia corneale, emangioma capillare della palpebra. Al momento non esiste una terapia farmacologica in grado di risolvere questo disturbo, ma nelle forme più gravi si può ricorrere al trattamento chirurgico: resezione unilaterale dell'elevatore palpebrale o tarsiectomia secondo Fasanella-Servat. Il letteratura non vi sono al momento segnalazioni di una possibile associazione di tale sindrome con presenza di angiomi e macrodattilia.

### **MENINGOENCEFALITE NEONATALE: E SE FOSSE UN VIRUS?**

A. Poloniato, G. Garbetta, R. Rovelli, M. Bove, V.B. Biffi, P. Corsin, M.P. Ferrarello, G.M. Tronconi, M. Fomasi, M. Di Frenna, C.M. Damia, G. Barera

*U.O. di Pediatria e Neonatologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano*

#### **Caso clinico**

L.S. nasce a termine da taglio cesareo elettivo. APGAR 10/10. Peso: 3920 gr; lunghezza: 51.3 cm; CC: 37.0 cm. Decorso neonatale fisiologico. Si segnala fratello maggiore affetto da gastroenterite acuta. In 5<sup>a</sup> giornata accesso in Pronto Soccorso per inappetenza e rialzo febbrile. All'esame obiettivo presentava discrete condizioni generali, colorito roseo con sfumatura itterica, pianto lamentoso, iporeattività allo stimolo e ipotonia assiale. Fontanella anteriore normotesa, riflessi neonatali normoevocabili. Restante obiettività nella norma. Si ricoverava e si procedeva ad esecuzione di rachicentesi che mostrava elevata cellularità (prevalenza di granulociti neutrofili) con esame batterioscopico negativo. Venivano eseguiti esami culturali e virologici su sangue e liquor. Agli esami ematochimici indici infiammatori sostanzialmente negativi (GB 15200/mmc e PCR 7,4 mg/L). In attesa degli esiti si impostava terapia antibiotica con ampicillina, netilmicina e ceftazidime, associata a terapia antivirale con aciclovir. Gli esami virologici evidenziavano la presenza di enterovirus ad alta carica sia su plasma (>10.000.000 copie/mL) che su liquor (42.079 copie/mL), mentre gli esami culturali risultavano negativi. Alla luce di tale esito veniva sospesa la terapia in corso. A supporto veniva effettuata terapia con emoderivati (plasma fresco congelato e piastrine) per piastrinopenia e screscio degli indici di coagulazione. Gli esami virologici ripetuti pre-dimissione documentavano una netta riduzione della carica virale su plasma (1645 copie/mL) e su liquor (664

copie/mL) con progressiva riduzione della cellularità al chimico fisico. Gli accertamenti clinici, neurologici e strumentali escludevano la presenza di reliquati a breve termine. E' stato programmato follow-up neurologico a lungo termine.

#### **Conclusioni**

Gli *Enterovirus* sono una famiglia appartenente ai Picornavirus (virus a RNA). L'incidenza delle infezioni neonatali è del 13%, correlata con lo stato socio-economico. La trasmissione può avvenire per passaggio transplacentare, intrapartum o post natale mediante meccanismo oro-fecale. L'interessamento del sistema nervoso centrale è comune nei neonati con *sepsis like syndrome* e sembra coinvolgere circa il 50% dei neonati infetti. È quindi raccomandabile l'esecuzione di rachicentesi con esame chimico-fisico liquorale e PCR per enterovirus in tutti i casi di positività su sangue e nei casi con febbre ed irritabilità con o senza convulsioni in cui non sia emersa evidenza di altro agente infettivo. L'infezione è solitamente autolimitante e non richiede trattamento specifico salvo terapie di supporto. È in fase di studio un farmaco antivirale mirato, il pleconaril, capace di integrarsi nel capside virale e impedire l'attacco ai recettori. Tale farmaco non è attualmente disponibile in Italia.

### **UNA FRATTURA DA NON SOTTOVALUTARE**

M. Bove,<sup>1</sup> E. Grechi,<sup>1</sup> A. Poloniato,<sup>1</sup> R. Rovelli,<sup>1</sup> G. Garbetta,<sup>1</sup> V.B. Biffi,<sup>1</sup> P. Corsin,<sup>1</sup> S. Rabbiosi,<sup>1</sup> M.P. Ferrarello,<sup>1</sup> G.M. Tronconi,<sup>1</sup> M. Fomasi,<sup>1</sup> C.M. Damia,<sup>1</sup> M. Di Frenna,<sup>1</sup> C. Baldoli,<sup>2</sup> S.M.G. Natali,<sup>3</sup> G. Barera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Pediatria e Neonatologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>U.O. di Neuroradiologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>U.O. di Neurologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

#### **Caso clinico**

L.P. nasce a termine da parto eutocico dopo gravidanza spontanea normodecorsa. APGAR 8/9. Peso: 2950 g; lunghezza: 52 cm; circonferenza cranica: 34.5 cm. Alla nascita riscontro di craniomalcia con cefaloematoma in sede parietale ed occipitale, ptosi palpebrale destra e midriasi omolaterale come da interessamento del III nervo cranico. Capelli crespi, a *lana d'acciaio* (*kinky hair*). Si effettuavano quindi esami ematici che mostravano Vitamina D ai limiti inferiori di norma. Ceruloplasmina e cupremia ridotte. Il dosaggio degli acidi organici urinari risultava nella norma. La TC e la RMN encefalo documentavano aspetto assottigliato della teca cranica, fratture scomposte con importante affondamento a livello occipitale e parietale bilaterale ed impronta sulla superficie posteriore del cervelletto, con riduzione degli spazi liquorali attorno al tronco encefalico. Il completamento con studio Angio-RM mostrava la presenza di aspetto tortuoso ed allungato dei vasi del poligono di Willis (*kinky vessels*). Nel sospetto di Sindrome di Menkes (MD) veniva eseguito sequenziamento del gene ATP7A e sua analisi quantitativa con riscontro di mutazione c.1355\_1356delTA, p.Val452Glyfs\*16. In accordo con i dati della letteratura è stata intrapresa a 20 giorni di vita terapia con rame istidinato e trattamento fisioterapico precoce. Nel *follow-up* si è assistito ad un'evoluzione favorevole delle fratture, in assenza di effusioni subdurali ed idrocefalo. Dal punto di vista neurologico si segnala difficoltà nella suzione per cui ha necessitato di alimentazione mediante sondino naso-gastrico tuttora in corso e ritardo dell'acquisizione delle tappe dello sviluppo neuromotorio con controllo del capo a 6 mesi e della posizione seduta a 10 mesi. Collateralmente il piccolo ha sviluppato diverticoli vescicali in assenza di episodi di IVU e trombosi venosa della giugulare sinistra, ectasica, trattata con eparina a basso peso molecolare.

#### **Conclusioni**

La sindrome di Menkes (MD) è un disturbo del metabolismo del rame, caratterizzato da progressivo deterioramento neurologico ed

anomalie del connettivo. L'incidenza stimata alla nascita è 1/300.000 in Europa. La MD è legata al cromosoma X recessiva e dovuta a mutazioni del gene ATP7A (Xq21.1), che codifica per una proteina di trasporto del rame, l'alfa polipeptide-ATPasi. La prognosi è sfavorevole con mortalità durante la prima età adulta. L'assunzione precoce di rame-istidina per via parenterale può modificare la progressione della malattia. Nel nostro caso stiamo assistendo ad una evoluzione neurologica favorevole rispetto ai casi descritti in letteratura. In considerazione della clinica e dell'aumentato valore di cupremia, seppure dopo terapia, è ipotizzabile una parziale funzione del gene. Ulteriori informazioni circa la correlazione tra mutazione e quadro clinico potranno derivare dallo studio funzionale mediante coltura di fibroblasti e analisi dell'RNA.

## TUMORE CARDIACO NEONATALE: IL BUON ESITO DI UN APPROCCIO CONSERVATIVO

I. Picciolli,<sup>1</sup> A. Mayer,<sup>1</sup> A.M. Colli,<sup>2</sup> F. Schena,<sup>1</sup> G. Francescato,<sup>1</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano; <sup>2</sup>U.O. di Cardiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

### Caso clinico

Neonato con riscontro prenatale di massa di grosse dimensioni a livello del setto interventricolare (SIV), ostruente l'efflusso sinistro e destro, interpretabile come rabdomioma o fibroma. RMN encefalo fetale normale. A.B. nasce a 36 settimane di EG da parto spontaneo. Apgar 9/10 a 1/5 minuti, PN 2810 gr. Al controllo ecocardiografico postnatale conferma di massa intracardiaca interessante il SIV di 18mmx17mm, con appendice pedunculata e prolassante nella valvola aortica, determinante ostruzione aortica di grado severo e rigurgito moderato. Negative le indagini per sclerosi tuberosa (RMN encefalo, eco cerebrale ed addome, visita oculistica e indagine genetica). Le dimensioni della massa e l'assenza di un piano di clivaggio non hanno permesso di optare per una soluzione chirurgica. A.B. ha sempre mantenuto il compenso cardiaco sia pur con piccole dosi di furosemide per dispnea da sforzo e non ha mai presentato episodi aritmici. Dimesso a 42 giorni di vita con cardiomonitor domiciliare e sottoposto a stretto follow-up cardiologico, la massa si è mantenuta di dimensioni invariate e progressivamente sempre meno ostruente gli efflussi, mentre il rigurgito aortico è progressivamente peggiorato anche se non ancora di interesse chirurgico attuale.

### Discussione

L'incidenza dei tumori cardiaci in età neonatale varia dallo 0,027 allo 0,49%. I più comuni sono il rabdomioma, il fibroma e il teratoma. Le forme maligne (rabdomiosarcoma) sono molto rare. I casi con diagnosi prenatale meritano un attento monitoraggio ecografico per il rischio di scompenso cardiaco fetale, aritmie e morte endouterina. Le complicanze neonatali associate dipendono da sede e dimensioni della massa. Il rabdomioma e il fibroma solitamente si sviluppano a livello del setto IV e possono causare ostruzione emodinamicamente significativa e talora critica o aritmie iper o ipocinetiche. Il teratoma si sviluppa generalmente a livello pericardico e può complicarsi con versamento pericardico fino al tamponamento. La presenza di patologie genetiche sottostanti quali sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, sindrome di Gorlin-Goltz e sindrome di Beckwith-Wiedemann deve essere esclusa. L'approccio terapeutico dipende dal tipo di tumore (i rabdomiomi regrediscono spontaneamente a differenza dei fibromi e teratomi), e dalle conseguenze emodinamiche o aritmiche. Nel nostro caso le dimensioni del tumore hanno *forzato* un atteggiamento conservativo che si è rivelato vincente malgrado un iniziale impegno emodinamico da ostruzione ventricolare sinistra. Ad oggi la mancata regressione delle dimensioni del tumore rende più verosimile la diagnosi di fibroma rispetto a quella di rabdomioma, benché la certezza diagnostica sia solo istologica.

## IL MASSAGGIO NEONATALE COME STRUMENTO DI SALUTE E BENESSERE PER NEONATO E GENITORI

F. Filighera, C. Angelini, M. Scarabelli, A. Chiara

U.S.C. di Pediatria e Neonatologia, A.O. della Provincia di Pavia, Ospedali di Voghera e Broni-Stradella (PV)

*Lo scorrere di tutta la vita inizia con la reciproca interazione tra genitore e neonato* (Bowlby)

Negli ultimi 40 anni vari studi hanno cercato di capire in che modo gli esseri umani sviluppano i rapporti con i propri simili: è emerso che questa capacità viene appresa fin dall'inizio della vita umana e quanto sono fondamentali i primi legami affettivi sviluppati dal bambino per integrarsi poi correttamente nella società. *Attaccamento* e *bonding* sono due termini utilizzati per descrivere due fenomeni in connessione reciproca, coinvolti nella creazione del rapporto iniziale tra il bambino e chi si prende cura di lui (*care-giver*). Il *bonding* solitamente prende avvio nel periodo immediatamente successivo alla nascita, ma può avere inizio già durante la gravidanza, quando la mamma comincia ad instaurare un forte legame con il nascituro comunicando con lui attraverso la voce e il tatto. Questa prima relazione di attaccamento ha grande importanza per il bambino perché diventa il modello più significativo per tutti i futuri rapporti della sua vita: il modo con cui il bambino impara a stabilire le relazioni con gli altri ha le sue radici nella prima esperienza di rapporto con la propria madre o con chi si prende cura di lui nei primi giorni di vita. L'attaccamento genitore-bambino è la dinamica di base dell'esistenza umana. Il *massaggio infantile* può influire positivamente sul processo di attaccamento e può essere un valido strumento per creare e mantenere i legami affettivi in qualunque situazione; può inoltre aiutare i genitori a rimuovere gli ostacoli che impediscono o disturbano l'attaccamento al loro bambino. Durante il massaggio, infatti, tutti i cinque sensi entrano in gioco: i genitori e il piccolo si guardano, si toccano, sentono e riconoscono il reciproco odore, si ascoltano, si parlano, in un continuo scambio di sensazioni positive che generano benessere per entrambi. Nel nostro Centro si insegna ai genitori il massaggio neonatale quale strumento efficace per promuovere la salute e il benessere del bambino e dei genitori. Nella nostra esperienza abbiamo constatato come il massaggio sia stato fondamentale per l'instaurarsi del legame madre-figlio anche nei casi più difficili: ad esempio nella sindrome ansioso-depressiva materna, condizione in cui la donna si trova a vivere un profondo senso di insicurezza ed inadeguatezza nei confronti del suo piccolo e tende pertanto a delegare ad altri l'accudimento del neonato. Anche quando la nascita è prematura o il neonato di basso peso l'attaccamento del genitore al suo bambino può essere ostacolato dalla permanenza in culla termica: in questi casi favorire il contatto con il proprio bambino distoglie l'attenzione dalla preoccupazione per la salute del piccolo (stato di stress) e aiuta ad instaurare e recuperare il legame *interrotto*. Tutto ciò si traduce in molteplici effetti positivi per il neonato: riduzione dei comportamenti di *evitamento*, diminuzione del pianto, miglioramento del ritmo sonno-veglia ed un più rapido recupero del peso, ma anche per il genitore il quale trova sicurezza nella propria capacità di fare qualcosa di positivo per il suo bambino, creando con lui un legame d'amore che durerà tutta la vita.

## PANIPOPITUITARISMO CONGENITO E SEGNO NEURORADIOLOGICO DEL DENTE MOLARE: COINCIDENZA O POSSIBILE ASSOCIAZIONE?

G. Garbetta,<sup>1</sup> A. Poloniato,<sup>1</sup> R. Rovelli,<sup>1</sup> M. Bove,<sup>1</sup> V.B. Biffi,<sup>1</sup> P. Corsin,<sup>1</sup> M.P. Ferrarello,<sup>1</sup> G.M. Tronconi,<sup>1</sup> M. Fomasi,<sup>1</sup> C. Baldoli,<sup>2</sup> S.M.G. Natali,<sup>3</sup> S. Martinelli,<sup>4</sup> G. Barera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia e Patologia Neonatale, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>U.O. di Neuroradiologia, Istituto

Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>U.O. di Neurologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>4</sup>U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

## Introduzione

Riportiamo il caso di un neonato con sospetta sindrome di Vâradi-Papp (Orofaciodigitale VI), appartenente ai disordini correlati alla sindrome di Joubert (JSRD): tale spettro di patologie si caratterizza per mutazioni in geni codificanti proteine del cilio primario o del centrosoma, una trasmissione prevalentemente autosomica recessiva ed una incidenza stimata di 1:80.000 nati vivi.

## Caso clinico

M.A., nato alla 38°SG da gravidanza complicata dal riscontro alla 30°SG di malformazione cerebrale tipo Dandy-Walker, ipoplasia della mascella, epatomegalia, idronefrosi destra, micropene. Apgar 6 al 1° minuto, 7 al 5° minuto. Peso alla nascita 3095 g, lunghezza 46 cm, CC 34 cm. All'esame obiettivo riscontro di diametro biparietale ridotto, ipertelorismo, fronte bombata, labiopalatoschisi, esadattilia, ambiguità dei genitali con marcato micropene e gonadi di piccole dimensioni palpabili alla radice scrotale. Dalla nascita ha presentato difficoltà alla suzione con necessità di alimentazione tramite sondino naso-gastrico, transitoria ipertermia e alterazioni del respiro con apnee centrali e respiro periodico. Per il riscontro di genitali ambigui eseguiva cariotipo, risultato maschile normale, ed ecografia addome che documentava la presenza di testicoli nel sacco scrotale. Nell'ipotesi di Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, veniva eseguito dosaggio di 7-deidrocolesterolo, risultato negativo. Lo screening malformativo evidenziava coloboma retinico. Negativa l'indagine array-CGH. La RM encefalo mostrava un quadro malformativo complesso, caratterizzato da aplasia peduncolo-adenoipofisaria con probabile neuroipofisi ectopica e sospetta ipoplasia ottico chiasmatica, ipoplasia del verme cerebellare configurante il *segno del dente molare* (MTS) (ampliamento del 4° ventricolo, fossa interpeduncolare profonda, dimorfismo dei peduncoli cerebellari superiori). Alla TAC encefalo evidenza di grossolano sperone osseo occipito-mesiale, conferma di ampia labiopalatoschisi con dimorfismo delle fosse nasali e assenza del cavo sellare. I dosaggi ormonali confermavano il quadro di panipopituitarismo, per cui veniva intrapresa terapia sostitutiva multipla con idrocortisone i.m., L-tiroxina e ormone della crescita con miglioramento del quadro clinico generale. Nel caso riportato la simultanea presenza del MTS, di anomalie orofacciali e di polidattilia orientava verso la possibile diagnosi di sindrome di Vâradi-Papp, per cui è stata eseguita indagine genetica mirata del gene TMEM216, attualmente in corso.

## Conclusioni

Il riscontro neuroradiologico del MTS in un neonato con un quadro malformativo complesso risulta suggestivo per JSRD ed implica la necessità di un corretto inquadramento genetico ed un mirato studio della regione ipotalamo-ipofisaria, al fine di identificare precocemente un eventuale panipopituitarismo ed impostare una tempestiva terapia sostitutiva.

## UN CASO PARTICOLARE DI DERMATITE A ESORDIO NEONATALE

M. Pozzi, A. Borghesi, L. Decembrino, L. Bollani, M. Stronati  
S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva,  
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

B.M. è nata a 37 settimane + 4 gg di E.G. da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. PN: 3655, APGAR: 10/10 a 1', 10/10 a 5', regolare adattamento perinatale, allattamento materno esclusivo. A 18 giorni di vita è condotta alla nostra attenzione per dermatite caratterizzata da lesioni papulo-vescicolo-pustolose su base eritematosa, chiazze cutanee infiltrate e lesioni impetiginizzate, diffusa a tutto il corpo. Nel sospetto di una dermatite impetiginizzata si eseguono tamponi cutanei per batteri e miceti (negativi) e si intraprende terapia antibiotica topica e parenterale dopo valutazione dermatologica.

L'anamnesi materna è silente per infezioni TORCH. Nei giorni successivi si assiste a parziale miglioramento del quadro cutaneo con risoluzione della componente impetiginizzata. Per la persistenza delle lesioni di base si eseguono: dosaggio IgE totali (30,3 kU/L), triptasi (nei limiti), RAST per il latte (negativo). La crescita ponderale è stentata, pur continuando ad essere allattata al seno. Dopo 14 giorni si evidenzia un'importante eosinofilia (GB 21450/mm<sup>3</sup>; E 12300/mm<sup>3</sup>), confermata in aumento al controllo successivo (E 20600/mm<sup>3</sup>). Lo striscio di sangue periferico conferma il quadro di leucocitosi con ipereosinofilia. Compare linfadenomegalia diffusa e organomegalia. Il quadro cutaneo, la linfadenomegalia e l'ipereosinofilia suggeriscono trattarsi di una Sindrome di Omenn (OS). Gli accertamenti immunologici evidenziano un numero elevato di linfociti T CD3+ con fenotipo memory attivato e una totale assenza dei linfociti B. La biopsia cutanea reperta: *presenza di infiltrati perivascolari ed interstiziali superficiali, prevalentemente linfocitocitari evidenziati da focole paracheratosi... L'immunoreazione per antigene CD30... ha evidenziato la presenza di elementi positivi*. L'analisi genetica mostra una delezione omozigote del gene RAG1 che conferma la S. di Omenn. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche rappresenta l'unica possibilità di cura definitiva. In attesa di donatore HLA identico la piccola rimane in isolamento, trattata con infusioni periodiche di immunoglobuline, profilassi antifettiva e terapia steroidea topica. A tre mesi di vita verrà comunque sottoposta a trapianto aploidentico dalla madre con esito positivo. La OS è una malattia infiammatoria con eritrodermia, desquamazione, alopecia, diarrea cronica, ritardo di crescita, linfadenopatia ed epato-splenomegalia, associata a immunodeficienza combinata grave (SCID). La maggior parte dei casi presenta mutazioni ipomorfiche nei geni RAG1 e RAG2. Benché si tratti di una sindrome rara, può comparire anche in epoca neonatale, quindi il sospetto deve essere formulato in presenza di un quadro clinico e di laboratorio compatibile. La diagnosi precoce permette infatti una corretta gestione del paziente ed di intraprendere un percorso terapeutico trapianto logico. Recenti dati della letteratura supportano la fattibilità di uno screening neonatale per la diagnosi di SCID.

## Bibliografia

1. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1082-6.
2. Gaspar HB, Hammarstrom L, Mahlaoui N, et al. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol* 2014;34:393-7.

## SCREENING AUDIOLOGICO IN NEONATI AFFETTI DA LABIOSCHISI, PALATOSCHISI E LABIOPALATOSCHISI

S. El Oksha, C. Frattini, C. Gualdi, A. Lops, E. Stefanoni,  
G. Banderali

U.O. di Neonatologia e Patologia Neonatale, Ospedale San Paolo, Università di Milano

## Obiettivo dello studio

Valutare i risultati dello screening audiologico in neonati affetti da schisi del palato per identificare il percorso audiologico più idoneo.

## Materiali e Metodi

14 neonati affetti da labioschisi, labiopalatoschisi e palatoschisi nati presso l'U.O. di Neonatologia dell'Ospedale San Paolo di Milano dal 1° Gennaio 2013 al 30 Settembre 2014 sono stati sottoposti a screening audiologico mediante otoemissioni acustiche evocate (OAE) eseguite dalla 3° giornata di vita. Tutti i neonati affetti da schisi del palato sono stati sottoposti ad ABR (potenziali evocati uditivi ricerca soglia) e timpanogramma (risultato sempre di tipo B).

## Risultati

Lo studio degli ABR per via aerea ha evidenziato una soglia uditiva maggiore (soprattutto dalla parte della schisi nei casi di schisi



monolaterale del palato) con una differenza di circa 40-60 dB e una I onda allungata ripetuto ai range di normalità (Tabella 1). Gli ABR per via ossea sono risultati nella norma. La correzione della schisi ha determinato la normalizzazione degli ABR per via aerea.

**Tabella 1. Risultati dello studio.**

Tipologia di difetto	Esito OAE	
Labioschisi monolaterale (3/14)	3/3 PASS bilateralmente	0/3 FAIL
Labiopalatoschisi monolaterale (5/14)	1/5 PASS bilateralmente	4/5 FAIL dal lato della schisi
Labiopalatoschisi completa (5/14)	0/5 PASS	5/5 FAIL bilateralmente
Palatoschisi (1/14)	1/1 PASS bilateralmente	0/1 FAIL

OAE, otoemissioni acustiche evocate.

### Discussione

Gli ABR studiano la trasmissione del suono a partire dall'orecchio esterno fino alle vie acustiche centrali. Il tracciato è costituito dalla I onda (chiocciola), III onda (nervo acustico) e V onda (tronco encefalico); un ritardo di una di queste onde consente una diagnosi di sede. La valutazione audiologica comprende la misurazione della soglia uditiva per via aerea e per via ossea. La soglia uditiva per via aerea si valuta inviando all'orecchio uno stimolo acustico; un innalzamento della soglia può derivare da un difetto localizzato in qualsiasi parte dell'apparato uditivo. Nei pazienti affetti da palatoschisi la muscolatura del palato molle che contribuisce alla mobilità della tuba non si inserisce correttamente, non consentendone la corretta apertura ad ogni atto deglutitorio. Questo facilita l'alterazione pressoria e l'accumulo di secrezioni nell'orecchio medio, cui consegue un innalzamento della soglia uditiva. I pazienti presentano una I onda ritardata localizzando il difetto a livello dell'orecchio medio. L'udito per via ossea si esamina ponendo a contatto con la mastoide del paziente un vibratore osseo che stimola direttamente l'orecchio interno permettendo di valutare l'integrità dell'orecchio interno, dell'VIII nervo e delle vie acustiche centrali. I pazienti affetti da schisi del palato presentano ABR eseguiti per via ossea nella norma.

### Conclusioni

Le otoemissioni acustiche non rappresentano un metodo di screening audiologico appropriato nei pazienti affetti da schisi del palato a causa del difetto anatomico presentato che determina un deficit uditivo di tipo trasmissivo. I neonati affetti da schisi del palato, anche qualora presentino esito favorevole allo screening eseguito mediante OAE, necessitano di approfondimento audiologico con studio dei potenziali evocati uditivi e di un adeguato follow-up otorinolaringoiatrico.

### NEONATO CON PAROTITE ACUTA SUPPURATIVA: UN CASE REPORT

V. Scelsa, C. Pederiva, G. Banderali, E. Riva

U.O. di Neonatologia, Ospedale S. Paolo, Milano

#### Introduzione

La parotite acuta è un'infezione rara in epoca neonatale con una prevalenza di 3.8/10000 in Italia. In letteratura sono stati descritti 32 casi di Parotite Neonatale Suppurativa (NSP) negli ultimi 35 anni; quelli descritti sono per lo più associati ad infezione da *Staphylococcus aureus*. Nel 2011 è stato pubblicato su *International Journal of Infectious Diseases* un case report relativo ad una NSP da *Pseudomonas aeruginosa* in un neonato pre-termine (35 settimane di età gestazionale) di 20 giorni di vita.

#### Caso clinico

Neonato di 28 giorni giunto in pronto soccorso per inappetenza e

comparsa di tumefazione parotidea sinistra insorta acutamente, in apparente benessere. Negati traumi facciali. Unicogenito, nato a 37 settimane di età gestazionale da parto eutocico spontaneo dopo gravidanza fisiologica. Peso alla nascita 3500 g; Apgar 10-10, periodo neonatale fisiologico, allattamento con latte materno 'tirato'. Screening neonatale negativo. Accrescimento ponderale regolare; caduta del cordone ombelicale a circa 10 giorni di vita. All'esame obiettivo, buone condizioni generali, vigile e reattivo; roseo, apiretico. Fontanella anteriore piana, tono e riflessi adeguati. Cute del volto integra, normoidratata. In regione pre-auricolare sinistra tumefazione di circa 1 cm di diametro, di consistenza duro-elastica, apparentemente dolente alla palpazione, secrezione purulenta dal dotto di Stenone omolateralmente, lieve moniliassi al cavo orale, obiettività cardio-toraco-addominale non significativa. Gli esami ematici hanno mostrato modesto aumento degli indici di flogosi (PCR 22,4 mg/l, leucociti 13840/uL, neutrofili 48.5%), funzionalità epatica, renale ed elettrolitica nei limiti della norma; l'ecografia della ghiandola parotidea sinistra ha documentato volume aumentato rispetto alla ghiandola controlaterale, ad ecogenicità disomogenea, con lesioni ipodense riferibili a linfonodi reattivi, quadro compatibile con flogosi ghiandolare. E' stato ricoverato presso la Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo di Milano e, previa esecuzione di esami culturali, è stata iniziata terapia antibiotica con ampicillina e gentamicina endovena. L'esame culturale del pus ed il tampone nasale sono risultati positivi per *Pseudomonas aeruginosa* sensibile alla gentamicina in corso. Graduale risoluzione della tumefazione sia clinicamente sia ecograficamente; non alterazioni della struttura ghiandolare. Non sono state documentate infezioni virali (EBV, CMV, virus della parotite, Parvovirus) né deficit immunologici primitivi.

### Conclusioni

Ad oggi non sono emersi particolari fattori di rischio perinatali o post-natali per infezione, né evidenti alterazioni anatomiche della struttura ghiandolare predisponenti; resta comunque da approfondire l'aspetto immunologico ed eventuali patologie associate (accertamenti già programmati nel follow up clinico).

### BUON USO DELLA PROTEINA C REATTIVA IN NEONATOLOGIA

D. Merazzi,<sup>1</sup> P. Brunati,<sup>2</sup> B. Caruselli,<sup>1</sup> G. Ciraci,<sup>1</sup> A. Lo Presti,<sup>1</sup> C. Malorgio,<sup>1</sup> M. Rana,<sup>1</sup> R. Romoli,<sup>1</sup> D. Lietti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Valduce, Como; <sup>2</sup>U.O.C. del Laboratorio di Analisi, Ospedale Valduce, Como

#### Premessa

Le infezioni neonatali, ed in particolare la malattia invasiva da *Streptococcus Agalactiae* (GBS), rappresentano ancora oggi una sfida aperta in tutti i punti nascita. La possibilità di identificare precocemente i segni di infezione biochimici è da sempre una priorità per i neonatologi. La disponibilità di test ad alta affidabilità, di facile utilizzo al letto del paziente con minime quantità di sangue (point-of-care) è diventata di uso corrente. Il dosaggio della Proteina C Reattiva (CRP) ha modificato l'approccio metodologico al problema delle infezioni neonatali ed ha contribuito sicuramente al loro contenimento.

#### Obiettivo dello studio

Valutare se la disponibilità di un test rispetta i criteri di utilizzo secondo i principi della medicina basate sulle evidenze e delle qualità delle cure.

#### Materiali e Metodi

Abbiamo registrato e analizzato l'uso della CRP micrometodo (Point of Care) dal 01.01.10 al 31.12.14. E' stato individuato come indicatore il numero di esami effettuati per ogni mese riferito al numero dei nati e trasformato in percentuale (n CRP/ n nati).

## Risultati

In questi 5 anni abbiamo decisamente ridotto il consumo di test di CRP effettuati al nido. Nel primo semestre del 2010 (primo mese di analisi Marzo) la percentuale di CRP è stata superiore al 75% (con picco del 90% a Marzo 2010). È stato pertanto rivisto il protocollo dell'uso della CRP e a fine anno ci si è attestati attorno al 60%. Nel 2011 si è scesi al 40% e al 25% nel 2012 confermando la maggior aderenza al protocollo di reparto. La pubblicazione del protocollo americano del CDC ha indotto a rivedere ulteriormente le indicazioni locali e dal 2013 il tasso di uso della CRP è sceso sotto il 10% dei nati. I dati precisi sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1. Risultati dello studio.**

Anno	CRP effettuate (n)	Nati (n)	CRP/nati (%)
2010	816	1378	59,2
2011	498	1295	38,5
2012	337	1332	25,3
2013	127	1296	9,8
2014	115	1286	8,9

CRP, proteina C reattiva.

## Conclusioni

La registrazione sistematica dei test effettuati ha reso possibile la revisione del protocollo in uso e ci ha permesso di essere tempestivi nel modificare il nostro comportamento in rapporto alle conoscenze scientifiche. Ci ha reso più consapevoli nell'esecuzione di un test di laboratorio e del suo significato e più aderenti all'algoritmo diagnostico definito alla luce dei dati di letteratura. Abbiamo, inoltre decisamente ridotto le cause di dolore in ambito neonatale effettuando meno prelievi e abbiamo rivalutato l'importanza dell'osservazione clinica senza dover prolungare il periodo di degenza né abbassare la guardia nei confronti delle infezioni neonatali. In compenso abbiamo ridotto i cicli di terapia antibiotica *inutili* e contenuto i costi del test.

## SINDROME DI PALLISTER-KILLIAN IN NEONATO DI ORIGINE AFRICANA

E. Sala,<sup>1</sup> D. Martinelli,<sup>1</sup> A. Cereda,<sup>2</sup> C. Poggiani,<sup>3</sup> G. Mangili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O di Patologia Neonatale e T.I.N., A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>2</sup>U.O di Genetica Clinica, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>3</sup>U.O di Patologia Neonatale, Istituti Ospitalieri, Cremona

Mouhamed è nato a termine presso altro Ospedale da parto eutocico *precipitoso* alla 36 w EG, con un peso di 3240 gr. Alla nascita per depressione moderata dei parametri vitali (Apgar 5 al 1° minuto) ha richiesto in sala parto rianimazione con maschera e pallone. A 5 e 10 minuti l'Apgar è stato di 7 per il permanere di ipotonia generalizzata. All'esame obiettivo presentava tratti grossolani del volto, ipertelorismo, impianto basso delle orecchie, attaccatura alta anterolaterale dei capelli presenti in chiazze rade specie nelle regioni temporali, macchie corneali biancastre, palatoschisi, discromie cutanee agli arti e al tronco confluenti in chiazze, criptorchidismo bilaterale con micropene. Il neonato è stato trasferito presso il nostro reparto per ulteriori accertamenti e iniziale distress respiratorio. Ricoverato in TIN ha mantenuto buoni parametri cardiosaturimetrici in respiro spontaneo senza ossigeno. È stata effettuata ecografie encefalo che ha evidenziato un quadro malformativo complesso con parziale agenesia e lipoma del corpo calloso, confermato anche alla RMN cerebrale. La valutazione oculistica ha mostrato ipertelorismo e microftalmia OS con anomalie del collaretto irideo, papille ipoplasiche e fundus ipopigmentato. L'ecocardiogramma e l'EEG sono risultati normali. Per la presenza di palatoschisi è stata effettuata impronta palatale e posizionata placchetta otturatrice. In considerazione del quadro clinico sono state eseguite indagini citogenetiche che hanno

mostrato cariotipo normale (46 XY) su sangue periferico e su fibroblasti cutanei da biopsia effettuata su cute sana. Il cariotipo effettuato da biopsia cutanea eseguita su cute ipocromica è invece risultato patologico con riscontro di 2 linee cellulari di cui una, riscontrata in 14 metafasi, con esasomia 12p per la presenza di 2 isocromosomi per il braccio corto del cromosoma 12 e una linea cellulare a cariotipo maschile normale riscontrata su 6 metafasi. Tale anomalia genetica è risultata compatibile con la Sindrome di Pallister Killian. Tale sindrome è una malattia rara (incidenza inferiore a 1 su 10.000 nati) che colpisce con uguale frequenza i 2 sessi. Risulta evidente fin dalla nascita ed è caratterizzata da ipotonia, malformazioni cranio-facciali (come predentemente descritto) e sviluppo di ritardo psico-motorio e cognitivo con possibile comparsa di crisi convulsive. L'anomalia cromosomica che causa la malattia è solitamente una tetrasomia del braccio corto del cromosoma 12 che si può riscontrare solo nei cromosomi della cute, mentre il cariotipo su sangue periferico è solitamente normale, per questo è necessario riconoscere la sindrome da un punto di vista clinico per indirizzare l'indagine citogenetica. Non ci risultano riportati in letteratura altri casi di Sindrome di PK in neonati di origine africana.

## UN CASO COMPLICATO DI FIGLIO DI MADRE DIABETICA

G. Natalè, G. Rulfi, E. Villa, B. Barbarini, R. Barachetti, I. Mauro, M. Barbarini

U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Sant'Anna, Como

Descriviamo il caso clinico di P.E. nato alla 33+1 settimane da taglio cesareo per alterazione del tracciato cardiotocografico; madre con diabete mellito insulino-dipendente, segnalati polidramnios e macrosomia in gravidanza. Profilassi RDS completa. Apgar 4-7-8. Non disponibile esame istologico della placenta. Alla nascita per depressione cardiorespiratoria è stato necessario avviare ventilazione manuale con NeoPuff e maschera per alcuni minuti. pH funicolare 7,08, EB-10. L'acidosi metabolica si è risolta rapidamente, non necessità di trattamento ipotermico per assenza dei criteri di inclusione. L'assistenza respiratoria è proseguita con Precision Flow (FiO2 max 0,3) per tre giorni. A circa un'ora di vita per ipoglicemia severa (9 mg/dL), senza sintomatologia clinica associata, venivano eseguiti due boli di soluzione glucosata seguiti da infusione in continuo (apporto di glucosio max 10 g/kg/die) per i primi sei giorni di vita con normalizzazione dei valori glicemici. All'ecocardiografia si evidenziava ipertrofia cardiaca concentrica del ventricolo sinistro (diametro 13 mm, spessore SIV 5 mm, parete posteriore 4 mm) senza ostruzione all'efflusso ventricolare e funzione sistolica globale regolare; il ventricolo destro appariva di normali dimensioni cavitari con ipertrofia della parete libera (3 mm). La pressione arteriosa è sempre rimasta nei limiti della norma; per diuresi inizialmente contratta con conseguente iponatriemia è stato necessario avviare terapia diuretica. L'obiettività neurologica è stata caratterizzata inizialmente da ipotonia assiale, con suzione poco coordinata e pianto scarsamente modulato; è stato pertanto eseguito EEG che documentava presenza di anomalie parossistiche multifocali senza correlato clinico. È stata quindi intrapresa terapia con fenobarbitale con conseguente remissione dell'attività critica elettrica. La RMN encefalo evidenziava la presenza di multiple lesioni focali della sostanza bianca con particolare distribuzione nel territorio delle vene midollari profonde in sede periventricolare anteriore, in assenza di trombi evidenti. Le lesioni riscontrate, nel nostro caso, alla RMN in sede frontale anteriore si differenziano dalla classica leucomalacia periventricolare, che si osserva preferenzialmente a livello peritrigonale e a livello della sostanza bianca più profonda. Inoltre, le suddette lesioni risultano difficilmente correlabili, vista la peculiare distribuzione, sia all'insulto ipoglicemico che alla sofferenza perinatale. Sono stati osservati altri casi simili in letteratura sia in neonati prematuri che a termine, il meccanismo eziopatogenetico è ad oggi ancora in fase di studio. L'*outcome* neurologico nel nostro caso è comunque buono.

## UN CASO DI FLOPPY INFANT

I. Mauro, P. Bini, C. Pagliotta, G. Rulfi, B. Barbarini, A. Pagliaro, M. Barbarini

*U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Sant'Anna, Como*

Descriviamo il caso clinico di M.A., nato a termine da gravidanza normodecorsa insorta da ovodonazione. Cariotipo fetale maschile normale. Alla nascita i parametri auxologici documentavano peso, lunghezza e circonferenza cranica ai limiti superiori di normalità. Buon adattamento alla vita extrauterina ma per la presenza di grave ipotonia e scarsa suzione al biberon il piccolo veniva trasferito in terapia intensiva. Al primo esame obiettivo inoltre si riscontravano macrocefalia senza chiare note dismorfiche e testicoli non palpabili nel canale inguinale. Per la persistenza dell'ipotonia venivano eseguiti esami ematochimici, risonanza encefalo, EEG, amminocidi ematici ed urinari ed acidi organici urinari, tutti risultati nella norma. La visita oculistica documentava presenza di cataratta congenita bilaterale. Durante la degenza si assisteva a graduale miglioramento della suzione con persistenza di quadro di ipotonia. La cataratta veniva operata nel primo mese di vita, con residuo glaucoma bilaterale, trattato con terapia locale. Il bambino veniva dimesso con una crescita staturo-ponderale nella norma. A circa 8 mesi di vita si documentava graduale rallentamento della velocità di crescita. Per tale motivo è stato eseguito controllo degli esami ematochimici e dell'esame urine che documentavano acidosi metabolica compensata ed acidosi tubulare renale, proteinuria, fosfatemia e calciuria. Veniva ripetuto il dosaggio urinario degli amminocidi che documentavano amminoaciduria. In considerazione della presenza di ipotonia, cataratta congenita ed acidosi tubulare renale si pone diagnosi di sindrome di Lowe. La sindrome di Lowe (o sindrome oculo-cerebro-renale) è una malattia causata da ridotta attività dell'inositolo-polifosfato 5-fosfatasi (OCRL-1) codificata dal gene OCRL. Possono essere affetti solo i maschi, poiché la malattia è trasmessa in modalità X-linked. La diagnosi si pone innanzitutto in base al sospetto clinico: in soggetti di sesso maschile che presentano cataratta congenita bilaterale, ipotonia grave neonatale, ritardo dello sviluppo psicomotorio ed alterazioni del trasporto tubulare renale prossimale con bicarbonaturia, fosfatemia, amminoaciduria e proteinuria a basso peso molecolare. Il quadro renale si manifesta tuttavia solo dopo alcuni mesi di vita ed è gradualmente progressiva fino alla glomerulosclerosi con all'insufficienza renale. La diagnosi definitiva si ottiene tramite analisi dell'attività enzimatica OCRL-1 a livello dei fibroblasti e test molecolare per valutare mutazioni a carico del gene OCRL. Il nostro paziente all'età di un anno presenta un quadro di quasi completa cecità; non riesce a mantenere la posizione seduta con scarsa interazione ambientale. Assume regolarmente bicarbonati per bocca e la crescita è migliorata. L'esame molecolare è al momento in corso.

## UN CASO DI MALATTIA METABOLICA A RAPIDA EVOLUZIONE

G. Rulfi, E. Villa, A. Castiglione, B. Barbarini, R. Barachetti, G. Natalè, M. Barbarini

*U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, A.O. Sant'Anna, Como*

O.D. nato a 39+1 settimane EG da parto eutocico, gravidanza normodecorsa, primigravida, genitori non consanguinei, anamnesi familiare non significativa. Alla nascita: peso 3000 g, ipotono generalizzato e pianto debole, Apgar 8-9. A poche ore di vita comparsa di episodi di desaturazione con necessità di ossigenoterapia sospesa dopo circa 24 ore. Gli accertamenti emogasanalitici mostravano acidosi metabolica, iperlattacidemia con ammoniemia nella norma. In considerazione della persistenza della sintomatologia neurologica (ipotono generalizzato ingravesciente, motricità spontanea assente, iporeattività, suzione inefficace, pianto poco modulato) sono stati avviati i seguenti accertamenti: esami ematici di routine nella norma; amminocidi plasmatici ed urinari, acilcarnitine, acidi organici urinari: nella norma (controlli seriati);

dosaggio su LCR: acido lattico 2972 micromol/L (vn 800-2100), acido piruvico 330 micromol/L (vn 45-135); screening malattie perossisomiali negativo; RMN encefalo (10 giorni di vita) con aumento ventricoli laterali e terzo ventricolo, assottigliamento del corpo calloso, riduzione dello spessore della sostanza bianca posteriormente con picco di acido lattico all'esame spettroscopico; RMN encefalo (30 giorni di vita) con estesa alterazione di segnale di tipo malacico, con grave perdita di sostanza bianca nelle regioni posteriori; progressione dell'atrofia cortico-sottocorticale sovratentoriale nelle regioni temporo-parieto-occipitali; irregolare alterazione di segnale ai nuclei della base, talami ridotti di volume, assottigliamento del corpo calloso; EEG mostra anomalie epilettiformi multifocali in sede posteriore e frontale bilateralmente; potenziali evocati uditivi francamente patologici; lo studio conduzione motoria e sensitiva mostra anomalie aspecifiche con sospetto quadro neuropatico assonale; valutazione oculistica nella norma; cariotipo e FISH nella norma. A completamento è stata eseguita biopsia muscolare e cutanea. È stata avviata terapia con Vitamina B2 (25 mg/die). Il decorso clinico è stato caratterizzato da rapido e progressivo deterioramento neurologico (crisi convulsive farmacoresistenti) e cardiaco: a circa 60 giorni di vita riscontro di cardiomiopatia con ipertrofia biventricolare, dilatazione atriale sinistra e lieve ostruzione all'efflusso sinistro con rialzo degli enzimi cardiaci. Per comparsa di crisi di bradipnea ed ipoventilazione è stata intrapresa assistenza respiratoria. Le condizioni cliniche sono rapidamente peggiorate fino all'exitus avvenuto a 98 giorni di vita. Le indagini molecolari eseguite su biopsia muscolare e cutanea hanno evidenziato riduzione dell'attività dei complessi della catena respiratoria con subunità a codificazione mitocondriale (deficit a carico del complesso I-III-IV).

## IL NEONATO PICCOLO PER L'ETÀ GESTAZIONALE: È VERAMENTE UTILE LO SCREENING ECOGRAFICO?

M.G. Nedbal, V. Manfredini, S. Guffanti, D. Di Fluri, M. Micanti, R.M. Rezzonico

*U.O. di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale, P.O. di Rho, A.O. G. Salvini, Garbagnate Milanese*

### Introduzione

La *Consensus* pubblicata nel 2007 dalla European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), Growth Hormone Research Society (GRS) e Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) definiscono piccoli per età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA) i nati con lunghezza e/o peso inferiori a 2DS rispetto alla media per sesso ed età gestazionale. Diversa per significato clinico è la definizione di IUGR (Intrauterine Growth Retardation), diagnosi ostetrica, basata su valutazioni ecografiche seriate e sul riscontro di un ritardo o di un arresto della crescita del feto. Tale condizione è conseguenza di patologie di origine materna, placentare e/o fetale e può comportare anomalie nello sviluppo degli organi interni quali reni ed encefalo e un incremento della morbilità e della mortalità neonatali. Ai fini del raggruppamento omogeneo della diagnosi, il neonato *piccolo per l'età gestazionale con segni di malnutrizione* richiede un approfondimento diagnostico con ecografie dell'apparato urinario e dell'encefalo. Scopo dello studio è stato valutare l'incidenza di anomalie ultrasonografiche renali e cerebrali in una popolazione di neonati SGA con segni di malnutrizione nati presso il nostro ospedale e con valutazioni ecografiche fetali di reni ed encefalo normali. Tra gennaio 2013 e novembre 2014 sono stati valutati 57 neonati (1,8% del totale dei nati), di cui 32 maschi (56,1%) e 25 femmine (43,8%), di età compresa tra le 36 e le 40 G.E., di peso neonatale <10<sup>o</sup> percentile per età gestazionale, parità e sesso e con *segni di malnutrizione* (pelle sottile e secca o scarso tessuto sottocutaneo). Sono stati esclusi dall'analisi i neonati IUGR e tutti i neonati con patologia cromosomica e/o malformativa diagnosticate in epoca fetale. Le indagini ultrasonografiche di encefalo e apparato urinario non hanno mostrato alcuna anomalia significativa nella popolazione



considerata. Solo tre neonati (5,2%) hanno ripetuto un controllo a distanza per il riscontro di una modesta pielectasia renale < 5 mm da considerarsi parafisiologica.

### Considerazioni

Anche se manca in letteratura l'evidenza di un incremento del rischio di anomalie macroscopiche a carico di reni e/o encefalo nei nati SGA, l'esecuzione delle ecografie, renale e cerebrale, è prevista dal percorso diagnostico-assistenziale. La letteratura, tuttavia, segnala in questa popolazione un aumento del rischio di sviluppare ritardo motorio ed intellettivo, così come comorbidità dell'età adulta quali diabete tipo II e ipertensione arteriosa.<sup>1-4</sup>

### Conclusioni

La popolazione SGA con segni di malnutrizione da noi descritta in questo studio è limitata. Dai nostri dati risulta che il monitoraggio ecografico post-natale ha una sensibilità sovrapponibile all'indagine ecografica prenatale per l'identificazione di anomalie o malformazioni a carico dell'apparato urinario o dell'encefalo. Patologie ad insorgenza tardiva segnalate in letteratura in questa particolare popolazione non sono diagnosticabili con valutazioni ultrasonografiche effettuate precocemente, ma richiedono un follow-up a lungo termine.

### Bibliografia

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Consensus statement: trattamento del bambino nato piccolo per l'età gestazionale fino all'età adulta. Consensus statement delle società internazionali di endocrinologia pediatrica e della Growth Hormone Research Society. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006-2007;92:804-10.
2. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, et al. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. Bone 2009;45:142-9.
3. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. Lancet 2001;357:413-9.
4. de Rooy LJ, Hawdon JM. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. Pediatrics 2002;109:E42.

### UN CASO DA SBRIGLIARE

E. Brazzoduro,<sup>1</sup> V. Manfredini,<sup>1</sup> C. Giovanettoni,<sup>1</sup> M. Micanti,<sup>1</sup> D. Di Fluri,<sup>1</sup> M. Nedbal,<sup>1</sup> S. Guffanti,<sup>1</sup> M.E. Borsani,<sup>2</sup> B. Bescapè,<sup>2</sup> R.M. Rezzonico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale, P.O. di Rho, A.O. G. Salvini, Garbagnate Milanese; <sup>2</sup>Servizio di Riabilitazione e Fisioterapia, P.O. di Rho, A.O. G. Salvini, Garbagnate Milanese

La piccola A.D. nasce da gravidanza gemellare monocoriale monoamniotica complicata da trasfusione feto-fetale trattata con laserterapia a 18 s.g. Il taglio cesareo è eseguito a 32+3 s.g. per iniziale travaglio di parto. Alla nascita, la bambina presenta gigantismo dell'arto inferiore sinistro, che appare edematoso e congesto, con multiple incisure cutanee circolari che interessano la gamba fino all'articolazione tibio-tarsica (Figure 1 e 2). La valutazione ortopedica, inoltre, descrive un'inversione mediale del piede con predominanza dei muscoli flessori plantari e assenza di movimento di dorsi flessione, in quadro di possibile sofferenza del nervo sciatico popliteo. Alla valutazione con ecodoppler, i flussi arteriosi e venosi appaiono conservati. Durante il ricovero A.D. viene sottoposta a fisiochinesiterapia (FKT), mostrando una graduale riduzione dell'edema tissutale ed il completo recupero della motilità spontanea dell'arto interessato e del trofismo muscolare (Figura 3).

### Considerazioni

La sindrome della banda amniotica, o complesso da rottura dell'amnios, è caratterizzata da un insieme di lesioni congenite, asimmetriche e polimorfe, che interessano prevalentemente gli arti, ma anche

le regioni cranio-facciale e toraco-addominale. L'incidenza varia da 1/3000 a 1/15000 nati vivi e il carattere sporadico di tale sindrome permette di escluderne l'ereditarietà. La patogenesi è controversa: secondo la più accreditata *teoria esogena*, una rottura precoce dell'amnios a corion intatto causa la formazione di bande amniotiche costringenti, aderenti alla superficie corporea fetale. La gravità delle lesioni che le briglie determinano è proporzionale alla profondità del solco di costrizione che può ostruire i ritorni venosi e i flussi arteriosi, causando la necrosi dei tessuti a valle. Sul piano clinico, è possibile osservare da semplici incisure della cute, ad amputazioni complete o parziali delle estremità, malformazioni della parete addominale (laparoscisi, onfalocoele, estrofia vescicale, agenesia renale, ernia diaframmatica), fino a quadri di anencefalia. La prognosi per i neonati che sopravvivono dipende sia dalla gravità delle lesioni fetali che della precocità degli interventi di *debridement* effettuati in utero e/o alla nascita. Tali interventi, anche chirurgici, sono tanto più efficaci quando più precocemente effettuati per decomprimere le strutture vascolo-nervose interessate.



Figura 1. Aspetto alla nascita.



Figura 2. Aspetto alla 3a giornata di vita.

### Conclusioni

Nel caso da noi descritto, l'identificazione di normali flussi arteriosi e venosi ha permesso di mantenere un atteggiamento non invasivo e di monitorare la riduzione dell'edema linfatico ed il ripristino del trofismo tissutale. La FKT, iniziata precocemente, nelle prime giornate di vita, ha contrastato le alterazioni posturali e favorito la risoluzione del quadro di sofferenza nervosa inizialmente segnalato. La prosecuzione di un adeguato follow-up rende impre-

scindibile la valutazione elettromiografica che valuti l'adeguatezza della conduzione nervosa.



Figura 3. Controllo a 70 giorni.

#### Bibliografia

1. Barros M, Gorgal G, Machado AP, et al. Revisiting amniotic band sequence: a wide spectrum of manifestations. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:51-6.
2. Moran SL, Jensen M, Bravo C. Amniotic band syndrome of the upper extremity: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:397-407.

#### OSTEOPENIA DEL PRETERMINE: RIFLESSIONI DA UN CASO

V. Manfredini,<sup>1</sup> C. Giovanettoni,<sup>1</sup> M. Micanti,<sup>1</sup> D. Di Fluri,<sup>1</sup>  
E. Brazzoduro,<sup>1</sup> M. Nedbal,<sup>1</sup> S. Guffanti,<sup>1</sup> P. Bini,<sup>2</sup> R.M. Rezzonico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale, P.O. di Rho, A.O. G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI); <sup>2</sup>U.O. di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale, A.O. Sant'Anna, Como

M.L. nasce a 26 s.g. Durante la degenza riceve un ciclo di terapia con diuretici (idroclorotiazide e spironolattone) ed uno con idrocortisone. La nutrizione parenterale è sospesa in 27<sup>a</sup> giornata e l'enterale lentamente incrementata con latte materno fortificato. Dalla 1<sup>a</sup> settimana la piccola riceve colecalciferolo (800 IU/die). Le valutazioni seriate del calcio e del fosforo plasmatici ( $Ca_p$ ,  $P_p$ ) ed urinari ( $Ca_u$ ,  $P_u$ ) risultano ai limiti di norma, mentre si osserva un lento incremento della fosfatasi alcalina (FA), che non supera 500 U/L. La bimba è dimessa in 77<sup>a</sup> giornata, con indicazione alla fortificazione del latte materno e alla prosecuzione della vitamina D. Al controllo, 15 giorni dopo, si evidenziano valori elevati di FA sierica (869 U/L), di  $Ca_u$  (rapporto  $Ca_u/Cr_u$  1.4) e di riassorbimento tubulare del fosfato [TRP =  $1 - (P_u/P_p * Cr_p/Cr_u) * 100$ ], che risulta >90%, con ridotti livelli di  $Ca_p$  (8.6 mg%) e di  $P_p$  (3.5 mg/dL). La mamma riferisce di aver proseguito allattamento esclusivo al seno e sospeso la fortificazione, che viene subito reintrodotta con supplementazione addizionale di calcio ione (50 mg QID) e sodio fosfato monobasico di-idrato (156 mg QID). Dopo 15 giorni, si osservano diminuzione della FA (476 U/L), normalizzazione di  $Ca_u$  (rapporto  $Ca_u/Cr_u$  0.5),  $P_u$  (TRP 85%),  $Ca_p$  (9.7 mg%) e  $P_p$  (5.6 mg%).

#### Considerazioni

L'osteopenia del prematuro è una patologia frequente nella popolazione ELBW (55% dei nati <1500 gr), causata da inadeguati apporti di calcio e fosforo, dagli effetti indesiderati di diuretici e cortisonici e dalla prolungata immobilizzazione. La diagnosi certa è radiologica, ma i segni all'RX compaiono quando la densità

minerale ossea è ridotta dal 20 al 40%. Il dosaggio dei *markers* del metabolismo osseo ( $Ca$ ,  $P$  e FA) è uno strumento di facile accessibilità per monitorare la comparsa e l'evoluzione della malattia. Un'escrezione urinaria di fosforo nella norma, confermata da TRP tra 80 e 90% e da un rapporto  $Ca_u/Cr_u \leq 0,6$ , suggerisce apporti adeguati di entrambi gli elementi, la cui quota in eccesso viene eliminata con le urine. In condizioni carenziali, come nel neonato prematuro con osteopenia, il TRP risulta aumentato fino al 100% e il fosforo è completamente riassorbito dalle urine. Collateralmente, anche in presenza di ridotti valori di calcemia, si osserva ipercalcemia paradossale ( $Ca_u/Cr_u > 0,6$ ), conseguente a mancata deposizione di calcio, per carenza di fosforo, nei cristalli di idrossi-apatite ossea. La FA nel neonato con osteopenia è aumentata,  $\geq 500$  U/L. Valori  $\geq 900$  U/L associati ai suddetti reperti e, in particolare, ad una riduzione del  $P_p < 1.8$  mmol/L (5.5 mg%) hanno mostrato sensibilità e specificità diagnostiche elevate (100 e 70%) per osteopenia associata ad alterazioni radiografiche.

#### Conclusioni

La prevenzione dell'osteopenia del prematuro richiede un precoce intervento nutrizionale, con una particolare attenzione agli apporti di calcio e fosforo forniti in parenterale, durante la fase di transizione tra questa e la nutrizione enterale esclusiva e in fase di dimissione. La fortificazione del latte materno, il cui contenuto in  $Ca$  e  $P$  è insufficiente per il nato pretermine, deve costituire parte integrante delle terapie volte a limitare lo sviluppo di malattia. Il monitoraggio dei *markers* del metabolismo osseo (Tabella 1) è imprescindibile prima e dopo la dimissione e costituisce un attendibile strumento diagnostico.

Tabella 1. Stime dei principali *marker* del metabolismo osseo su siero ed urine nel neonato prematuro con osteopenia.

Marker	Valori
Fosfatasi alcalina (U/L)	>500
Calcio <sup>o</sup> /creatinina <sup>U</sup>	>0,6
TRP <sup>o</sup> (%)	>95
Fosforo (mg%)	<5,5

<sup>o</sup>Valori ottenuti su urine spot; <sup>U</sup>riassorbimento tubulare del fosfato =  $1 - (P_u/P_p * Cr_p/Cr_u) * 100$ .

#### Bibliografia

1. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use Alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:157-63.
2. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009;14:35-20.
3. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr*. 2008;97:407-13.

#### UN NUOVO CASO DI TRASLOCAZIONE CROMOSOMICA

F.F. Varsalone,<sup>1</sup> R. Maffioli,<sup>1</sup> C. Murachelli,<sup>1</sup> F. Nociforo,<sup>1</sup>  
A. Selicorni,<sup>2</sup> A. Auriemma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia e T.I.N., A.O. Bolognini, Seriate (BG);  
<sup>2</sup>U.O. di Genetica Clinica Pediatrica, A.O. San Gerardo, Monza

#### Introduzione

La monosomia distale del braccio corto del cromosoma 10 è caratterizzata da un fenotipo variabile a seconda della dimensione deleta. La delezione può coinvolgere solo la banda terminale 10p15 o estendersi verso il centromero alle bande 10p14 o 10p13. La monosomia distale 10p origina di solito de novo o può associarsi a traslocazioni parentali. La diagnosi differenziale si pone con la Sindrome da delezione 22q11 e con altre cause di ipoparatiroidismo. I soggetti con duplicazione terminale del braccio lungo del cromosoma 1 (1q43-q44) presentano: macrocefalia (in presenza di duplicazione che include il gene AKT3), bozze frontali, ipertelorismo, ampio ponte nasale, narici e ali del naso piccole, filtro corto, labbro superiore prominente. Ciascuna delle singole anomalie osservate si caratterizza per: ritardo di sviluppo psicomotorio, difficoltà alimentari, ipocalce-



mia, sordità, ipotonìa, anomalie/ritardo del linguaggio, cardiopatie, dismorfismi facciali, infezioni ricorrenti, possibile presenza di macrocefalia o microcefalia e insorgenza di epilessia.

### Caso clinico

Nata a 38 settimane e 4 giorni da taglio cesareo per presentazione podalica, dopo gravidanza normodecorsa. Peso 2680 g (4°centile), lunghezza 49 (45°cent.) e circonferenza cranica 37 (99°centile). Neonato piccolo per l'età gestazionale. APGAR 10/10. Primogenita; genitori non consanguinei. Anamnesi familiare negativa. Perinatalità nella norma. A 28 giorni di vita giunge alla nostra osservazione inviata dal Pronto Soccorso pediatrico per iperpiressia, gastroenterite, pianto flebile e rifiuto dell'alimentazione. Se ne è disposto il ricovero per gli accertamenti e le cure del caso. All'esame obiettivo: buone condizioni cliniche generali, obiettività cardio-respiratoria e addominale nella norma, pianto valido. Presenza di note dismorfiche: epicanto bilaterale, bozze frontali prominenti, narici e ali del naso piccole, microretrognazia, labbra sottili e a V rovesciata, rima buccale piccola, filtro corto, labbro superiore prominente, impianto basso delle orecchie, lieve ipotonìa degli arti e del capo.

### Esami ematochimici e strumentali eseguiti

#### Ecografia encefalo

Ventricoli laterali ampi, asimmetrici. Grosso coagulo intraventricolare sinistro non iperecogeno (per le sue caratteristiche non sembra di recente formazione). III-IV ventricolo regolari. Strutture mediane in asse regolari. Non evidenti franche lesioni parenchimali. Dopo 11 giorni: ventricolo megalia sinistra. Non più evidenziabile coagulo nel ventricolo laterale sinistro né quota ematica nel corno occipitale sinistro.

#### Elettroencefalogramma

Ad 1 mese di vita: modesta asimmetria dell'attività elettrica per minore organizzazione e prevalenza di anomalie lente in emisfero di sinistra. Non aspetti irritativi. A 7 mesi di vita: in veglia attività ritmica non fisiologica per l'età a espressione centro anteriore con frammiste isolate *sharp*, maggiormente evidenti a sinistra. Buona l'organizzazione e la differenziazione dell'elettrogenesi cerebrale in sonno.

#### Risonanza magnetica encefalo

Esiti di pregressa emorragia intraventricolare con coagulo residuo nella cella media sinistra; qualche piccolo screscio emorragico in alcuni solchi cerebrali. Dubbia qualche minuta iperintensità del segnale a livello del ponte. Aspetto *introflesso* del chiasma ottico nel muso del III ventricolo e l'ipofisi protrude dal cavo sellare, che ha dimensioni ridotte. Il corpo calloso è assottigliato, soprattutto posteriormente, con ridotto spessore della sostanza bianca. Asimmetria ventricolare per dilatazione *ex vacuo* del sinistro. Strutture della linea mediana in asse.

#### Ecocardiogramma

Aneurisma del setto interatriale, piccolo difetto interatriale (1,9 mm) con lieve shunt sinistro-destro).

#### Cariotipo su sangue periferico

Cariotipo a 46 cromosomi femminili normale: non si osservano anomalie di numero o struttura.

#### Array CGH

Delezione terminale del braccio corto del cromosoma 10 (10p15.3-p14) di circa 6,8 Mb e duplicazione terminale di circa 11,8 Mb del braccio lungo del cromosoma 1 (1q43-q44) risultante in trisomia parziale del braccio lungo del cromosoma 1 e monosomia parziale del braccio corto del cromosoma 10.

#### Nella norma

AABR, fundus oculi, ecografia reni e vescica, esami ematochimici (TSH; fT3, fT4, PTH, vit. D, Calcio, Fosforo).

### Discussione

Dimessa dalla nostra U.O. dopo 21 giorni: buone condizioni cliniche generali, suzione valida, lieve ipotonìa degli arti, discreto controllo del capo, motilità spontanea povera, poco coordinata e a scatti (più evidente agli arti inferiori). Avviato *follow up* ambulatoriale multidisciplinare. A 53 settimane di età postmestruale (EPM) la valutazione

della motilità spontanea ci ha permesso di evidenziare l'assenza di movimenti di Fidgety, assenza che è stata confermata a 57 settimane di EPM. Tale valutazione ha permesso l'inizio di un precoce trattamento fisioterapico (a 4 mesi di vita). Ad oggi (12 mesi di vita) la piccola presenta: peso e lunghezza al 50°centile e circonferenza cranica al 90°centile, buon controllo del capo, migliorata motilità degli arti superiori che, tuttavia, si presentano prevalentemente addotti sul piano d'appoggio. Dentizione adeguata. Mantiene posizione seduta autonoma per brevi istanti ed in estrema cifosi, non rotola, discreta interrelazione, afferra gli oggetti proposti e li porta alla bocca solo dopo ripetuti tentativi. No deambulazione autonoma né linguaggio adeguato all'età. No epilessia.

### Conclusioni

In letteratura non sono, ad oggi, descritti casi di traslocazione cripotica t (1;10). La prognosi per le singole mutazioni è variabile e dipende dai difetti associati. Sono in corso indagini genetiche sui genitori per verificare se questo doppio squilibrio quantitativo di materiale genetico possa derivare da uno scambio di materiale presente in forma bilanciata in uno dei genitori o se, invece, si tratta di una mutazione *de novo*.

### DELEZIONE INTERSTIZIALE DEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA 13: CASO CLINICO

R. Maffioli, F.F. Varsalone, C. Serlenga, F. Nociforo, C. Bellan, A. Auriemma

U.O. di Neonatologia e T.I.N., A.O. Bolognini, Seriate (BG)

#### Introduzione

Le delezioni interstiziali del braccio lungo del cromosoma 13 (13q) sono correlate con diversi fenotipi, a seconda della dimensione e della posizione della regione deleta. Le principali caratteristiche cliniche sono ritardo mentale e di crescita, dismorfismi cranio-facciali, difetti congeniti vari e aumentata predisposizione ai tumori (i pazienti in cui il gene RB1 è contenuto nella regione deleta presentano un rischio più elevato di retinoblastoma).

#### Caso clinico

Nata a 41 settimane e 3 giorni da parto eutocico, di peso adeguato all'età gestazionale, dopo gravidanza normodecorsa. Quintogenita; genitori non consanguinei. Anamnesi familiare negativa. APGAR 10/10. Peso 3450 g (<50°centile), L 50 cm (<50°centile), c.c. 34 cm (<50°centile). All'esame obiettivo: soffio olosistolico 3/VI, ipotonìa del capo, riflesso di Moro scarsamente evocabile, tremori spontanei, ipoplasia della falange distale del terzo e quarto dito piede sinistro. A due ore vita ipoglicemia corretta dopo somministrazione di soluzione glucosata 10% e.v.

Eseguiti esami ematochimici e strumentali:

Ecografia encefalo: corpo calloso dismorfico con morfologia *sui generis* e apparente assottigliamento della porzione posteriore. Minima quota ematica intraventricolare bilaterale.

RMN encefalo: moderato dismorfismo del ponte. Speculare ipersignale della sostanza bianca paraventricolare da sofferenza tissutale. Dismorfismo del corpo calloso con netto assottigliamento dello splenio. Scarsa visualizzazione del segnale dei fasci corticospinali delle corone radiate in T1 con ridotto spessore nelle regioni posteriori da perdita di sostanza.

Ecocardiogramma: difetto intraventricolare muscolare sottoaortico e pervietà fossa ovale con shunt sx-dx.

Cariotipo e CGH Array: 46 XX, delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 13 (13q14.3q31.1) estesa per circa 29 Mb (non contenuto il gene RB1).

Nella norma: AABR, fundus oculi, ecografia reni e vescica, screening metabolico di I° livello, indagini infettivologiche (complesso TORCH).

A due mesi di vita dimessa dalla nostra U.O.: buone condizioni cliniche generali e buona suzione, ipotonìa assiale seppur in miglioramento, accenno a riflesso di Moro, motilità spontanea povera e



poco coordinata, aggancio visivo non costante e pianto monotono. Ad oggi (10 mesi di vita) il follow up clinico e neurologico evidenzia: regolare incremento staturale-ponderale (<50°centile), discreta interrelazione, modesta ipotonia agli arti inferiori con motilità prevalentemente a scatto, posizione seduta solo in estrema cifosi per pochi istanti; persiste pianto monotono.

### Conclusioni

Lo studio dei geni coinvolti nella delezione della nostra paziente ha permesso di individuare la presenza di due geni (DIAFH3 e EDNRB) le cui mutazioni sono associate a deficit uditivo cognitivo, elevata frequenza di ritardo psicomotorio e cognitivo e scarso accrescimento staturale-ponderale. Nella nostra paziente la delezione è insorta de novo (analisi citogenetica dei genitori nella norma).

### GESTIONE CON OUTCOME FAVOREVOLE DI UN CASO DI TERATOMA SACROCOCCIGEO GIGANTE IN UN NEONATO PRETERMINE

S. Aversa,<sup>1</sup> C. Zambelloni,<sup>1</sup> V. Spinoni,<sup>1</sup> E. Pezzotti,<sup>1</sup> R. Borrelli,<sup>1</sup> G. Boroni,<sup>2</sup> D. Alberti,<sup>2</sup> G. Chirico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia e T.I.N., Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Università di Brescia; <sup>2</sup>U.O. di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Università di Brescia

Si riporta il caso di un neonato pretermine di 33 settimane di età gestazionale, nato presso altro presidio ospedaliero con diagnosi prenatale di teratoma sacrococcigeo e ploidramnios e giunto alla nostra osservazione per la prosecuzione delle cure. Il bambino pesava alla nascita 4280 grammi a causa della voluminosa massa e ha necessitato di rianimazione in sala parto. Dopo aver stabilizzato il neonato e ricoperto la massa con garze sterili impregnate di soluzione fisiologica per la presenza di escoriazioni, egli è stato trasferito presso il nostro Centro. In vista del trattamento chirurgico, in prima giornata di vita il neonato è stato intubato, ventilato meccanicamente e sottoposto a nutrizione parenterale totale e terapia antibiotica dopo reperimento di accesso venoso centrale. La RMN ha evidenziato voluminoso teratoma sacrococcigeo (19,1x10,6x18,7cm) a prevalente sviluppo esofitico (tipo I), con componente intrapelvica lambente l'ampolla rettale. In seconda giornata di vita, verosimilmente anche a causa dell'importante citolisi, il neonato ha presentato severa iperpotassiemia, insufficienza renale, aritmie ventricolari a QRS larghi in assenza di ritmo sinusale con corrispettivo ecocardiografico di grave discinesia ventricolare sinistra, setto interventricolare paradossale e insufficienza mitro-tricuspidale severa, per cui sono stati necessari plurimi tentativi di cardioversione farmacologica (con amiodarone e lidocaina) ed elettrica e correzione della diselettrolitemia. Lo stesso giorno il neonato ha sviluppato una coagulazione intravascolare disseminata che ha necessitato di trasfusioni di plasma e crioprecipitato. Nella giornata seguente, il paziente è stato sottoposto a intervento di asportazione della voluminosa massa sacrococcigea con successiva ricostruzione di cute e sottocute. In sala operatoria il neonato ha presentato momenti di instabilità clinica e ha necessitato di supporto rianimatorio e somministrazione di emazie e plasma per mantenere adeguati parametri vitali e compensare le perdite ematiche. L'esame istologico ha evidenziato un reperto di teratoma immaturo di III grado con aggregati epatocitari e strutture ghiandolari di tipo enteroidi, talora ad aggregazione lobulare, reminiscenti il polmone fetale. Dopo l'intervento chirurgico si è assistito a progressiva normalizzazione della funzionalità renale e a miglioramento delle condizioni generali con estubazione dopo circa 72 ore e parametri vitali stabili in assenza di supporto farmacologico e trasfusionale. La RMN post-intervento ha dato esito negativo per residui macroscopici. La prematurità e le caratteristiche istologiche e biologiche non ponevano indicazione a chemioterapia. I livelli sierici di alfa-fetoproteina, elevati nei primi giorni, si sono presto drasticamente ridotti fino a normalizzazione. Quelli di beta-gonadotropina corionica sono risultati sempre nella norma. Il paziente è stato dimesso in buone condizioni dopo 46 giorni ed è attualmente sottoposto a follow-up.

### EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE IN UTERO AGLI ANTIDEPRESSIVI E ANTIPSICOTICI. LA NOSTRA ESPERIENZA CLINICA IN DUE NEONATI

F. Nociforo, C. Murachelli, C. Bellan, M. Felice, R. Maffioli, A. Auriemma

U.O. di Neonatologia e T.I.N., A.O. Bolognini, Seriate (BG)

### Introduzione

Il numero di donne in gravidanza in trattamento con antidepressivi è in costante aumento e sono sempre maggiori i casi clinici riportati in letteratura con lo scopo di definire gli effetti di questi farmaci. Sono presenti invece pochi dati relativi agli antipsicotici. AIFA riporta Le Raccomandazioni del Working group pediatrico in relazione all'esposizione in utero di antidepressivi. È stato segnalato nella rete nazionale di Farmacovigilanza un caso di sindrome da astinenza neonatale da paroxetina+aloperidolo insorta nelle prime ore di vita con cianosi, respiro assente, ipotono generalizzato e bradicardia. Altri due casi di due gemelli nati alla 33 settimana di gestazione, che presentavano anche un'anomalia cardiovascolare congenita e dismorfismo della faccia. AIFA segnala altre anomalie congenite associate alla paroxetina. Riportiamo 2 casi clinici.

### Caso clinico 1

Nata a termine da parto spontaneo, gravidanza normodecorsa. Alla nascita buoni i parametri vitali ma assenza di pianto spontaneo e difficoltosa evocabilità dello stesso. La neonata presentava ripetuti episodi di sbadiglio sin dai primi minuti di vita. Trasferita in TIN in osservazione. All'anamnesi materna riscontro di assunzione di paroxetina ad alto dosaggio per tutta la gravidanza. Durante le prime 24 ore di vita, la neonata ha presentato sopore, scarsa risposta alla stimolazione tattile e pianto evocabile dopo prolungata stimolazione. A 24 ore si è assistito ad un miglioramento dello stato di vigilanza con normalizzazione del ritmo sonno/veglia e comparsa di pianto spontaneo.

### Casi clinico 2

Nato a termine di gravidanza normodecorsa da parto spontaneo. Anamnesi materna positiva per assunzione di aloperidolo durante tutta la gravidanza. Intubato alla nascita per depressione dei parametri vitali. Trasferito presso la nostra TIN, dopo 8 ore sospesa ventilazione meccanica. Durante la prima settimana di vita ha presentato ipertono assiale e ipereccitabilità per cui ha eseguito accertamenti neurologici e tossicologici risultati nei limiti.

### Conclusioni

Il rischio in epoca neonatale una sintomatologia più o meno grave, dovuti agli effetti serotoninergici o alla loro sospensione è oggi più conosciuta, lo è meno nel caso degli antipsicotici. Al fine di garantire un'adeguata assistenza è opportuna una comunicazione attenta degli operatori ostetrici allo staff neonatologico che informato, provveda ad un'attenta sorveglianza. Il neonatologo ha l'importante compito di segnalare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura le reazioni avverse osservate per incrementare la conoscenza degli effetti di tali farmaci assunti in gravidanza.

### UN CASO DI UROSEPSI DI DIFFICILE GESTIONE IN UN NEONATO PREMATURO CON UROPATIA MALFORMATIVA

L. Pugni,<sup>1</sup> G. Araimo,<sup>1</sup> S. Vallasciani,<sup>2</sup> S. Testa,<sup>3</sup> S. Perniciaro,<sup>1</sup> M. Casartelli,<sup>1</sup> E. Leva,<sup>4</sup> G. Ardissoni,<sup>3</sup> G. Manzoni,<sup>2</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Neonatologia e T.I.N., Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano; <sup>2</sup>U.O.S.D. di Urologia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>U.O.C. di Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>4</sup>U.O.C. di Chirurgia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

### Caso clinico

GD nasce a 33 sett. di EG con TC urgente per ascite fetale da sospetta rottura vescicale. PN 2100 g. Riscontro a 32 sett. di EG di idroureteronefrosi bilaterale, megavescica e oligoidramnios. Si esegue alla nascita cateterizzazione vescicale; la cistografia minzionale mostra una vescica di piccola capacità senza segni di rottura della parete, RVU di alto grado a sinistra e dilatazione dell'uretra posteriore, compatibile con diagnosi di valvola dell'uretra posteriore (VUP). All'ecografia dell'addome modica ascite, idroureteronefrosi e iperecogenicità del parenchima renale bilateralmente. Nei primi giorni di vita il neonato presenta poliuria ingravescente, con significativo calo ponderale, e rialzo della creatinina sierica. In 11<sup>a</sup> giornata di vita si assiste ad un peggioramento acuto: cute grigia, letargia, apnee, rialzo della PCR, anemia, neutropenia, coagulopatia, acidosi metabolica, marcata leucocituria. L'emocultura e l'urocoltura eseguite risulteranno positive per *Pseudomonas aeruginosa*. Si instaura terapia antibiotica con meropenem e vancomicina e di supporto con bicarbonati ed emoderivati. Rapida evoluzione in un quadro di shock settico con necessità di ventilazione invasiva e supporto inotropo. Considerata la gravità del quadro e la persistenza di grave iperlattacidemia, si eseguono 2 exanguinotrasfusioni nell'arco di 24 h. Il quadro evolve in MOF con comparsa di epatopatia e anuria non responsiva a diuretici e vasodilatatori renali. In 4<sup>a</sup> giornata dall'esordio della sepsi, per anuria persistente e incremento ponderale del 46%, si procede a trattamento con emofiltrazione continua veno-venosa (CVVH) (2 cicli della durata di 24 h ciascuno), con decremento ponderale e successiva ripresa della diuresi. Il quadro clinico gradualmente migliora e gli indici di laboratorio si normalizzano. In 53<sup>a</sup> giornata di vita si esegue cistouretroscopia con resezione endoscopica delle valvole (con lama fredda). GD viene dimesso a 75 gg di vita, in buone condizioni generali, con una funzionalità renale normalizzata (creatinina 0.24 mg/dL) e senza sequele neurologiche.

### Discussione

Le VUP sono la più frequente patologia congenita ostruttiva del tratto urinario, interessando l'1-2 per 10.000 nati vivi di sesso maschile, e una causa frequente di IRC in età pediatrica. Alla nascita è necessario garantire un corretto drenaggio vescicale mediante posizionamento di cistostomia sovrapubica o di catetere vescicale transuretrale. Confermata la diagnosi con cistouretrografia, si pone la difficile scelta di quale metodica chirurgica utilizzare e del timing adeguato. Nonostante esistano descrizioni di pazienti di basso peso alla nascita trattati ad un'età media di 15 gg con metodiche ablative non scevre da rischi di lesioni uretrali, attualmente la tecnica standard rimane l'utilizzo di resettoscopia a lama fredda, ma gli strumenti disponibili presuppongono un diametro uretrale sufficiente. Si rende pertanto necessaria, in un neonato di basso peso, la permanenza iniziale di un catetere vescicale o cistostomico, con conseguente rischio di infezione da patogeni nosocomiali. L'evoluzione di una patologia quale l'urosepsi da *P. aeruginosa* può essere drammatica in un neonato prematuro, come nel nostro caso. Una tecnica invasiva di uso non comune in epoca neonatale come la CVVH deve essere considerata come trattamento *rescue* in caso di MOF con anuria refrattaria.

### CATETERISMO VESCICALE NEONATALE TRANSURETRALE NEL MASCHIO: TROPPO CORTO, TROPPO LUNGO?

S. Vallasciani,<sup>1</sup> G. Cristofori,<sup>2</sup> A. Berrettini,<sup>1</sup> D.G. Minoli,<sup>1</sup> M. Colnaghi,<sup>2</sup> L. Pagni,<sup>2</sup> F. Mosca,<sup>2</sup> G. Manzoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.S.D. di Urologia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>2</sup>U.O.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

### Introduzione

Nella cura del neonato critico è spesso necessario posizionare un catetere vescicale trans-uretrale per il monitoraggio della diuresi o

per la decompressione vescicale. I presidi oggi disponibili sono soprattutto cateteri tipo Nelaton in PVC oppure quelli in silicone tipo Foley con palloncino in punta che garantisce l'ancoraggio. Nel maschio, l'incorretto posizionamento di entrambi può portare a complicanze che vengono qui descritte. Verranno illustrate anche le modalità per evitare tali complicanze.

### Materiali e Metodi

Dall'istituzione dell'UOSD di Urologia Pediatrica nel 2009, siamo stati chiamati in consulenza presso la TIN del nostro Policlinico in 5 occasioni per problemi legati a cateteri vescicali trans-uretrali in soggetti di sesso maschile. In quattro casi si trattava di cateteri tipo Foley il cui palloncino era stato incorrettamente gonfiato nell'uretra bulbare prossimale. Nel quinto caso si trattava di un neonato trasferito da un altro Centro per l'impossibilità di rimuovere il catetere trans-uretrale tipo Nelaton, dovuta alla formazione di un nodo intra-vescicale dello stesso. Nel primo gruppo, è stato sufficiente riposizionare un catetere trans-uretrale tipo Foley con il palloncino gonfiato in vescica e mantenuto per 10 giorni; alla rimozione non osservata alcuna difficoltà alla minzione. Dopo un adeguato training, negli ultimi 18 mesi non si sono osservati ulteriori episodi simili. Nel caso del nodo intra-vescicale, è stato necessario ricorrere ad una cistotomia di minima (impossibile la via endoscopica trans-uretrale) per la rimozione del catetere.

### Discussione

Le complicanze legate ad un incorretto posizionamento di un catetere vescicale trans-uretrale sono poco frequenti ma richiedono un'adeguata gestione. Nel caso di gonfiamento scorretto del palloncino a livello dell'uretra, è necessario prima di tutto localizzare correttamente la posizione del palloncino onde evitare ulteriori lesioni traumatiche, quindi è sufficiente riposizionare un nuovo catetere per un periodo sufficiente a garantire una spontanea ricostituzione del lume uretrale. Invece, in presenza di un nodo intra-vescicale, in considerazione del ridotto e delicato lume uretrale, vanno evitate pericolose manovre endoscopiche ma utilizzata la rimozione chirurgica con una cistotomia. La lunghezza dell'uretra del neonato maschio è in media di 5 cm.<sup>1</sup> Come evidenziato nei casi qui presentati, le complicanze possono essere specifiche per ogni tipo di catetere: nel caso dei cateteri tipo Nelaton (o sondini naso-gastrici), il rischio è di generare un nodo intra-vescicale per un eccessivo inserimento del catetere. Per quanto riguarda invece i cateteri di tipo Foley, le lesioni uretrali da gonfiamento del palloncino in uretra sono dovute ad una insufficiente e scorretta introduzione.

### Conclusioni

L'adeguata conoscenza delle corrette tecniche del cateterismo trans-uretrale nel maschio sono indispensabili per evitare le complicanze. La sinergia tra il neonatologo e l'urologo pediatrico ha permesso la riduzione di queste complicanze e la corretta gestione delle stesse quando si sono presentate.

### Bibliografia

1. Smith AB, Adams LL. Insertion of indwelling urethral catheters in infants and children: a survey of current nursing practice. *Pediatric Nurs* 1998;24:229-34.

### HEART RATE CHARACTERISTICS INDEX SCORE: È UTILE NEL PREDIRE LA SEPSI NEONATALE?

L. Pagni,<sup>1</sup> A. Ronchi,<sup>1</sup> B. Bizzarri,<sup>1,2</sup> C. Pietrasanta,<sup>1</sup> G. Araimo,<sup>1</sup> B. Ghirardi,<sup>1</sup> M.C. Casciati,<sup>1</sup> S. Pernicari,<sup>1</sup> M. Casartelli,<sup>1</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano; <sup>2</sup>U.O.C. di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università di Roma la Sapienza

### Introduzione

La sepsi è, ad oggi, una delle cause principali di morbidità e di mor-

talità neonatale. Purtroppo, la diagnosi precoce di sepsi è difficile nel neonato, sia per la aspecificità dei segni clinici iniziali sia per l'insufficiente accuratezza diagnostica dei biomarkers comunemente utilizzati. L'osservazione che alterazioni della frequenza cardiaca, in termini di ridotta variabilità e decelerazioni transitorie, possono essere presenti nelle ore che precedono la comparsa dei segni clinici di sepsi, ha portato a sviluppare un sistema di monitoraggio che, acquisendo in continuo dal monitor collegato al paziente i dati sulla frequenza cardiaca ed elaborandoli con algoritmi matematici, calcola in continuo un punteggio (*HRC index score*), che riflette la variabilità nella frequenza cardiaca e la presenza di decelerazioni. È stato riportato da alcuni autori che il monitoraggio dell'*HRC index score* è utile nella diagnosi precoce di sepsi e può ridurre il tasso di mortalità nei VLBW.

### Scopi

Valutare l'accuratezza diagnostica dell'*HRC index score* nella diagnosi precoce di sepsi neonatale; e valutare l'eventuale associazione tra un *HRC index score* elevato ed eventi clinici avversi.

### Materiali e Metodi

Studio prospettico osservazionale, condotto presso la T.I.N. della Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano da marzo a novembre 2014. È stato utilizzato un monitor HeRO duet (*Medical Predictive Science Corporation*, USA) che posizionato tra due postazioni letto consente il monitoraggio contemporaneo di due pazienti. Per tutti i pazienti monitorati, sono stati rilevati i punteggi HeRO misurati, gli episodi di sepsi, accertata o clinica, e altri eventi clinici avversi (NEC, perforazione intestinale, peggioramento respiratorio, decesso) verificatisi durante il periodo di monitoraggio. Un punteggio HeRO >2 è stato considerato indicativo di un rischio più elevato di sepsi, come riportato in letteratura.

### Risultati

Sono stati sottoposti a monitoraggio 15 neonati (EG media 31 sett., DS 6; PN medio 1580 g, DS 1017) per un totale di 290 giorni di monitoraggio. Sei neonati hanno manifestato una sepsi tardiva, accertata in 4 casi e clinica in 2. In 5/6 neonati (83.3%), il punteggio HeRO nelle 24 ore precedenti la comparsa dei segni clinici (tempo T-1) era >2 (media 3.7), in tutti i neonati il punteggio HeRO era >2 (media 4.6) al momento dell'insorgenza dei segni clinici di sepsi. In questi neonati il punteggio HeRO medio era 1.4 nei periodi di benessere. Oltre agli eventi settici, 7 eventi avversi sono stati osservati nei neonati sottoposti a monitoraggio: 2 perforazioni intestinali isolate e 5 peggioramenti respiratori. Il punteggio HeRO era >2 al T-1 in entrambi i casi di perforazione intestinale (media 2.7) e nel 60% dei casi (3/5) di peggioramento respiratorio (media 2.6). Al di fuori degli episodi settici e degli eventi avversi considerati, è stato registrato un punteggio HeRO >2 solo in 2 neonati pretermine clinicamente instabili.

### Conclusioni

I nostri dati, anche se preliminari, confermano l'utilità dell'*HRC index score* nella diagnosi precoce di sepsi neonatale, essenziale per un trattamento tempestivo. Tuttavia, considerata la specificità non elevata del sistema di monitoraggio, è fondamentale un suo utilizzo *ragionato* al fine di evitare una terapia antibiotica inappropriata.

### REAZIONE LEUCEMOIDE NEONATALE: POSSIBILE ESPRESSIONE DI GRAVE INFIAMMAZIONE INTRAUTERINA

L. Pagni,<sup>1</sup> C. Pietrasanta,<sup>1</sup> L. Maffei,<sup>1</sup> A. Ronchi,<sup>1</sup> D. Merlo,<sup>2</sup> V. Primache,<sup>3</sup> S. Binda,<sup>3</sup> L. Alberti,<sup>4</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano; <sup>2</sup>U.O.C. di Anatomia Patologica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano; <sup>4</sup>Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

### Caso clinico

BP nasce a 25<sup>+5</sup> settimane di EG con taglio cesareo urgente per travaglio inarrestabile da madre in terapia antibiotica da 48 ore per innalzamento della PCR (3 mg/dL) e leucocitosi neutrofila (13.160 GB/mm<sup>3</sup>, neutrofili 94%). Tampone vaginale materno negativo. Profilassi steroidea completata 48 ore prima del parto. PROM 6 ore prima del parto. Alla nascita neonata iporeattiva, aspirazione dalla trachea di liquido tinto di meconio, intubazione tracheale e trasferimento in TIN. Peso alla nascita 850 g. Apgar: 6 a 1' e 8 a 5' di vita (intubata). Gli accertamenti ematici eseguiti a un'ora di vita mostrano spiccata leucocitosi (64.310 GB/mm<sup>3</sup>, neutrofili 90%), GR e PLT nei limiti di norma, PCR negativa, emocoltura negativa; non segni clinici di infezione. Nei giorni successivi si assiste ad un progressivo aumento del numero di leucociti: 119.520/mm<sup>3</sup> in 2<sup>a</sup> giornata, 134.040/mm<sup>3</sup> in 3<sup>a</sup> giornata, fino al valore massimo di 174.000/mm<sup>3</sup> (90% neutrofili) in 4<sup>a</sup> giornata; non altre alterazioni ematochimiche. Lo striscio periferico mostra elementi mieloidi immaturi misti (promielociti, mielociti, metamielociti), in assenza di blasti. Cariotipo: 46XX, normale. Esami virologici per infezioni congenite del gruppo TORCH negativi. Non viene instaurato alcun trattamento ad eccezione di moderata iperidratazione (quoziente idrico di 160 mL/kg/die). A partire dalla 5<sup>a</sup> giornata di vita, si osserva una progressiva riduzione del numero di leucociti, con normalizzazione in 14<sup>a</sup> giornata di vita. L'esame istologico della placenta evidenzia un quadro di corioamnionite Grado 3 Stadio 3 secondo la classificazione di Redline, con interessamento dei vasi cordonali (funisite). In considerazione della risoluzione spontanea della leucocitosi, si pone diagnosi di reazione leucemoide transitoria del neonato. BP necessita di ventilazione meccanica per 11 giorni, quindi di ventilazione non invasiva per sviluppo di un quadro di BPD che, all'età post-concezionale di 41 settimane, richiede ancora assistenza ventilatoria con nasocannule ad alto flusso. Un episodio di sepsi a 4 settimane di vita, ROP 2° stadio, non IVH.

### Discussione

Si definisce reazione leucemoide neonatale una conta leucocitaria >50x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> o un numero di neutrofili >10 DS per l'età (>30x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> nelle prime 60 ore di vita e >15x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> dalle 60 ore ai 28 giorni di vita). L'incidenza riportata in letteratura varia tra l'1.3 e il 5.3%. È nota l'associazione con prematurità, anomalie cromosomiche (trisomia 21), infezioni, anemia severa, utilizzo di steroidi prenatali. Alcuni autori hanno dimostrato che la reazione leucemoide neonatale si associa a corioamnionite, verosimilmente a causa dell'elevato livello plasmatico di G-CSF secondario allo stato infiammatorio intrauterino. Il meccanismo patogenetico sarebbe pertanto diverso da quello indotto dai corticosteroidi. Gli stessi studi riportano un aumentato rischio di outcome avversi (sepsi, IVH, BPD) nei neonati con corioamnionite e associata reazione leucemoide. Nel caso descritto, è emerso un quadro istologico di grave corioamnionite con funisite. È possibile che il coinvolgimento del sistema immunitario fetale, documentato dalla presenza di funisite, abbia contribuito alla severità del disturbo ematologico. Il riscontro di una reazione leucemoide in un neonato estremamente prematuro deve suggerire la presenza di una grave infiammazione intrauterina.

### ANOMALIE TRANSITORIE DELLA MIELOPOIESI NELLA SINDROME DI DOWN: ANALISI DI DUE CASI CLINICI

F.P. Pellegrini,<sup>1</sup> A. Bossi,<sup>1</sup> P. Wagner,<sup>1</sup> I. D'Amico,<sup>1</sup> S. Scarlino,<sup>1</sup> G. Bianchi,<sup>1</sup> M. Marinoni,<sup>2</sup> L. Nespoli,<sup>2</sup> M. Agosti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria del Verbano, A.O. Filippo Del Ponte, Università dell'Insubria, Varese; <sup>2</sup>U.O. di Clinica Pediatrica, A.O. Filippo Del Ponte, Università dell'Insubria, Varese



### Abstract

La sindrome di Down (SD), o trisomia 21, rappresenta la più frequente forma di aneuploidia nel genere umano. I neonati affetti da SD sono a maggior rischio di sviluppare anomalie transitorie della mielopoiesi (Transient Anomalies of Myelopoiesis, TAM). Nella maggior parte dei casi le TAM si risolvono spontaneamente nel giro di 3 mesi circa. In circa il 20-30% dei pazienti si manifesta entro 4 anni dall'esordio una forma di leucemia megacarioblastica acuta (LMA-M7). La base fisiopatologica delle TAM sembra essere dovuta all'effetto combinato della mutazione del gene GATA1 (localizzato sul cr. X) e della trisomia 21. La LMA-M7 sembra evolvere da un clone TAM che ha acquisito ulteriori mutazioni. Lo spettro delle manifestazioni cliniche varia da forme asintomatiche a forme con interessamento multi-organo. La terapia delle TAM, considerando la sua frequente e spontanea regressione, si basa sul trattamento chemioterapico con Citarabina esclusivamente nelle forme sintomatiche severe.

### Caso 1

Il primo caso descritto è quello di S.F. nato alla 31<sup>+2</sup> sett. di e.g. da taglio cesareo (TC) urgente per quadro di sospetta idrope fetale. Per note dismorfiche tipiche della SD è stato eseguito cariotipo risultato maschile con trisomia pura del cr.21 (47,XY,+21). Dopo stabilizzazione ventilatoria mediante intubazione e ventilazione meccanica, è stato effettuato un controllo della crasi ematica che evidenziava una franca leucocitosi (GB:65000/mmc) con quota di blasti pari al 45% e piastrinopenia (PLT: 71000/mmc); il profilo coagulativo e la funzionalità epatica e renale risultavano nella norma e l'ecografia dell'addome escludeva la presenza di epato-splenomegalia. L'analisi citofluorimetrica risultava compatibile con TAM e la ricerca di mutazioni del gene GATA1 risultava negativa. Ai successivi controlli si è assistito a progressiva normalizzazione della crasi ematica. Attualmente S.F. ha 12 mesi, effettua regolari controlli presso la nostra Clinica che risultano nella norma.

### Caso 2

Il secondo caso è quello di L.R. nato alla 38<sup>+1</sup> sett. di e.g. da TC in pre-cesarizzata, dopo gravidanza caratterizzata da idronefrosi fetale bilaterale e riscontro di translucenza nucale superiore al 95<sup>o</sup>ile. L.R. ha presentato buon adattamento extrauterino; il cariotipo è risultato maschile con trisomia pura del cr.21 (47,XY,+21). Agli esami ematochimici si evidenziava franca leucocitosi (GB: 32150 → 48040/mmc) con quota di blasti pari a 19 → 50% con piastrinopenia (11000/mmc), lieve allungamento di INR e aPTT e normalità della funzionalità epatica e renale. All'ecografia dell'addome assenza di epato-splenomegalia. L'analisi immunofenotipica risultava compatibile con TAM e l'analisi citogenetica sui blasti periferici evidenziava un mosaicismo costituito da una linea 47,XY,+21 e una seconda linea (20%) con trisomia costituzionale e delezione del braccio lungo del cr.16. La ricerca di mutazioni del gene GATA1 risultava negativa. Nei successivi giorni di degenza si assisteva a spontanea normalizzazione della crasi ematica. Attualmente L.R. ha 13 mesi, effettua regolari controlli che risultano nei limiti di norma ad eccezione di una lieve piastrinopenia. I neonati con SD devono effettuare stretti e periodici controlli clinico-laboratoristici al fine di evidenziare un'eventuale insorgenza di TAM, tale follow-up deve proseguire nei successivi 4 anni in considerazione della possibile insorgenza di forme leucemiche secondarie.

### Bibliografia

1. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-8.
2. Malinge S, Israeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-28.
3. Gamis AS, Smith FO. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol* 2012;159:277-87.
4. Kazuki Y, Yakura Y, Abe S, et al. Down syndrome-associated haema-

topoiesis abnormalities created by chromosome transfer and genome editing technologies. *Sci Rep* 2014;4:6136.

### EVOLUZIONE E PERCORSO DIAGNOSTICO DI UN CASO DI SCROTO ACCESSORIO ASSOCIATO A NEOFORMAZIONE PERINEALE

F. Tandoi,<sup>1</sup> S. Ramirez,<sup>2</sup> V. Carito,<sup>1</sup> A. Pozzi,<sup>2</sup> L. Reali,<sup>3</sup> M. Agosti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neonatologia, T.I.N. e Pediatria Verbano - Dipartimento Materno-Infantile, A.O. di Varese; <sup>2</sup>U.O. di Radiologia, Dipartimento Materno-Infantile, A.O. di Varese; <sup>3</sup>U.O. di Urologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, A.O. di Varese

Lo scroto accessorio è considerato la più rara anomalia scrotale congenita.<sup>1</sup> Questa malformazione consiste in tessuto scrotale ectopico presente sia nel perineo o altrove, senza presenza di testicoli al suo interno,<sup>2,3</sup> in aggiunta ad uno scroto normalmente sviluppato. Lo scroto accessorio è stato osservato isolatamente o in associazione con altre anomalie anorettali/urogenitali.<sup>1</sup> In un case report di S. Chatterjee, sono state ipotizzate le basi embriologiche dello scroto accessorio associate ad un lipoma perineale. I casi descritti in letteratura sono circa 30. L'associazione con un lipoma perineale, nei casi riportati è di circa 80%.<sup>4</sup> MM nasce a termine (41+2 settimane) da parto eutocico. Peso adeguato alla nascita (3240 g). Gravidanza normodecorsa; nessuna segnalazione di anomalie della regione perineale all'ecografia prenatale. All'esame obiettivo alla nascita veniva riscontrato piccolo scroto accessorio (ca. 1,5 cm) paramediano destro e una neoformazione peduncolata in prossimità dell'orifizio anale di circa 28 mm in posizione mediana (Figure 1 e 2).



**Figura 1. Aspetto della malformazione: si apprezzano distintamente lo scroto accessorio (disabitato) e la neoformazione peduncolata. L'orifizio anale è normoposizionato e pervio.**

Le condizioni generali del neonato apparivano soddisfacenti e stabili. Veniva effettuata ecografia scrotale che confermava gli aspetti morfologici dell'anomalia: il piccolo scroto sovrannumerario non presentava al suo interno struttura testicolare. Il contenuto della formazione peduncolata appariva a contenuto ipoavascolare in prima ipotesi da riferire ad amartoma. Il sacco scrotale principale appariva normoconformato e le strutture testicolari erano normoformate e normoposizionate. Venivano inoltre eseguite eco cuore, eco addome, eco encefalo senza riscontro di anomalie associate degli organi

viscerali. In considerazione degli aspetti prevalentemente chirurgici dell'anomalia, veniva consultato urologo pediatra, la cui valutazione non poneva indicazioni al trattamento chirurgico in urgenza. Il successivo decorso è stato regolare consentendo la dimissione in data 10/08/2014 in condizioni di benessere. È stato quindi avviato il *follow-up* urologico e della diagnostica per immagini. Si assisteva, nel contempo, ad un incremento di dimensioni della neoformazione; lo scoto accessorio manteneva sostanzialmente le stesse dimensioni. Lo studio dimensionale ecografico, condotto nei mesi di Settembre e Novembre 2014 mostrava effettivamente un aumento delle dimensioni dei diametri della neoformazione (Figura 3). Peraltro anche nello studio Doppler della neoformazione, se inizialmente erano visualizzabili piccoli spot vascolari, ai controlli successivi veniva individuata una struttura vascolare in fase di organizzazione con vasi di dimensioni crescenti (Figura 4). Sebbene la letteratura descriva le neoformazioni associate a scroto sovranumerario come prevalentemente benigne,<sup>4</sup> le caratteristiche morfologiche e vascolari di questa lesione erano di dubbia interpretazione per cui veniva posta indicazione all'intervento chirurgico di asportazione e alla successiva valutazione anatomopatologica.

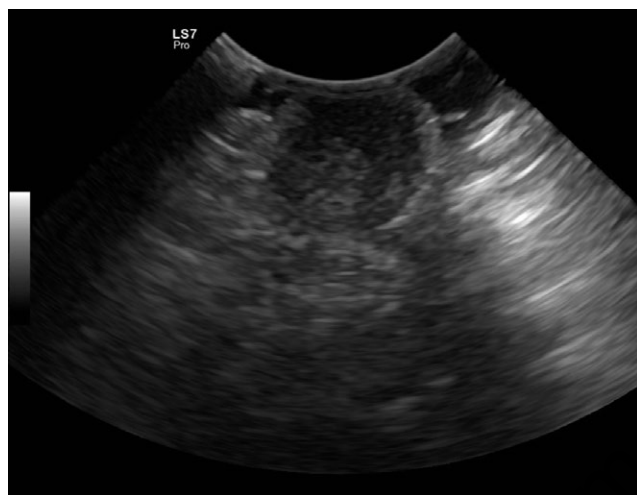


Figura 2. Aspetto ecografico dello scroto sovranumerario che appare disabitato.

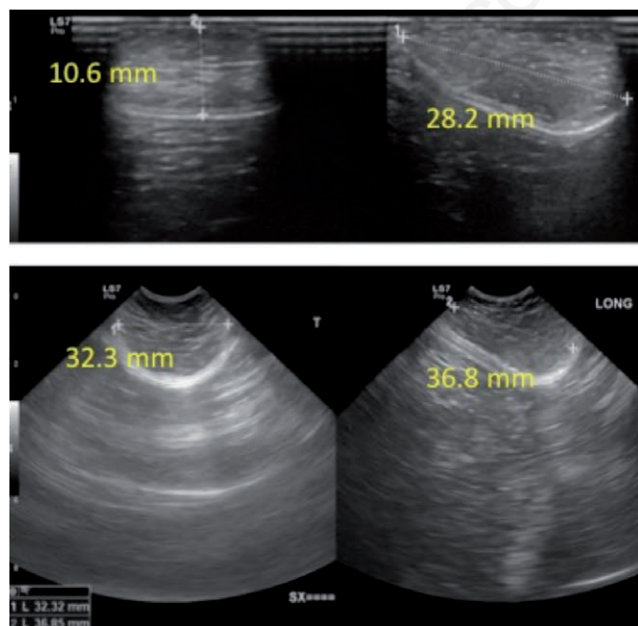


Figura 3. Evoluzione dimensionale della neoformazione nel corso del *follow-up*.

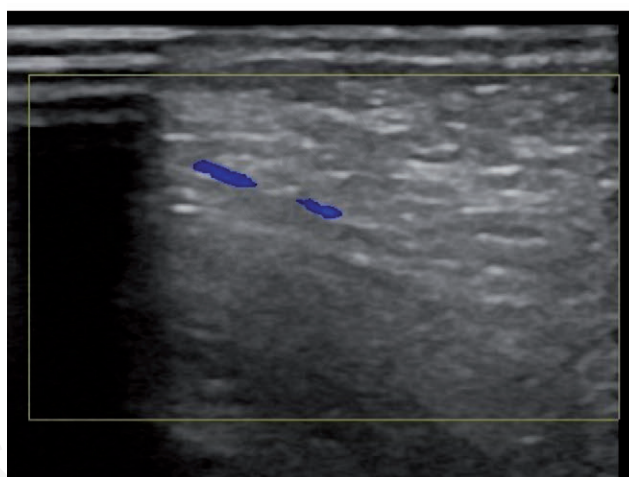
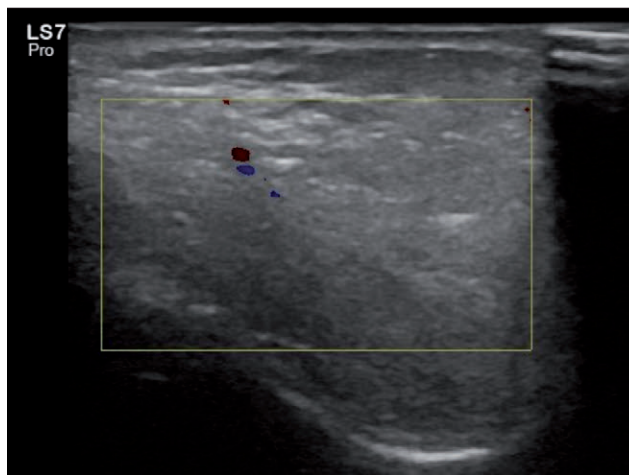


Figura 4. Organizzazione vascolare nell'ambito della neoformazione.

#### Bibliografia

1. Budhiraja S, Pandit SK. Accessory scrotum. *Urologia Internationalis* 1999;63:210-211.
2. Harada M, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M. A case of accessory scrotum with perineal lipoma. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2009;62:e108-e109.
3. Kolandaivelu G, Seeniraj K, Bose JC, Rajagopal P. Accessory scrotum. *British Journal of Urology* 1987;59:363.
4. Sule JD, Skoog SJ, Tank ES. Perineal lipoma and the accessory labio-scrotal fold: an etiological relationship. *J Urol* 1994;151:475-7.



# La Pediatria Medica e Chirurgica

## Medical and Surgical Pediatrics

### ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

La Pediatria Medica e Chirurgica-Medical and Surgical Pediatrics pubblica articoli originali nel campo della ricerca, dell'osservazione clinica e di laboratorio e rassegne pertinenti alle discipline mediche e chirurgiche di interesse pediatrico. Vengono pubblicati anche editoriali (su invito del Direttore), articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore e recensioni di libri. Tutti i manoscritti vengono esaminati ed approvati dai Revisori. Vengono pubblicati contributi in italiano e in inglese.

I contributi a La Pediatria Medica e Chirurgica-Medical and Surgical Pediatrics devono essere inediti e non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste, anche in lingue diverse (in caso contrario, gli Editori dovranno esserne informati con una nota aggiunta nei Commenti per gli Editori).

I manoscritti accettati possono andare incontro ad una revisione editoriale e, se necessario, a riduzioni della lunghezza, comunque concordate con gli Autori. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni e delle opinioni espresse negli articoli. Il contenuto degli articoli deve conformarsi alla normativa vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di pubblicazione di fotografie di pazienti, è necessaria una dichiarazione di consenso alla pubblicazione da parte del paziente o dei genitori/tutori.

#### Norme generali per l'elaborazione dei manoscritti

Il manoscritto deve avere ampi margini e doppia spaziatura. Le pagine e ogni riga devono essere numerate partendo dal titolo. Qualsiasi difformità rispetto alle istruzioni influirà negativamente sui tempi di valutazione e/o pubblicazione.

Il manoscritto deve essere strutturato come segue:

1. La prima pagina deve contenere:
    - a) titolo in italiano e in inglese
    - b) nome completo e cognome degli Autori
    - c) istituzioni di appartenenza
    - d) titolo abbreviato
    - e) parole chiave (non più di 6)
    - f) indirizzo per la corrispondenza con: nome dell'Autore a cui inviare la corrispondenza; indirizzo; telefono; fax; casella di posta elettronica
  2. La seconda pagina deve contenere:
    - a) informazioni circa il contributo di ogni partecipante allo studio (<http://www.icmje.org/#author>)
    - b) dichiarazione di eventuali conflitti di interesse
    - c) ulteriori informazioni (eventuali finanziamenti ricevuti per l'esecuzione dello studio, presentazioni a conferenze, ecc.)
  3. Riassunto di massimo 250 parole in Italiano e corrispondente Abstract in Inglese.
  4. Testo suddiviso in:
    - a) Introduzione
    - b) Materiali e Metodi
    - c) Risultati
    - d) Conclusioni
  5. Ringraziamenti
  6. Bibliografia
- I riferimenti bibliografici devono essere redatti secondo lo stile *Vancouver*: essi vengono identificati nel testo con numeri arabi in apice riportati in ordine di citazione. Riferimenti a comunicazioni personali o materiale non pubblicato potranno essere inclusi nel testo (es. Wright 2011, comunicazioni personale/materiale non pubblicato), ma non nella bibliografia.
- I riferimenti bibliografici dovranno essere redatti come segue:
- i) potranno essere citati soltanto i primi 3 autori. Se il lavoro ha più di 3 autori occorre citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro ha 4 autori, è possibile citarli tutti
  - ii) si richiede di usare la lettera maiuscola solo per la prima parola del titolo, il resto deve essere scritto in minuscolo
  - iii) i titoli delle riviste devono essere citate in forma abbreviata senza puntini. Per un uso corretto delle abbreviazioni delle riviste si consiglia di visitare i seguenti siti:
    - a) ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>)
    - b) Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>)
    - c) Lista di Medline ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt))
  - iv) l'anno di pubblicazione dovrà seguire il titolo della rivista abbreviato
  - v) evitare la citazione del mese e del giorno di pubblicazione
  - vi) citare solo il volume (non il fascicolo)
  - vii) le pagine dovranno essere abbreviate (es. 569-71)

Esempi di citazioni:

- rivista: Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, et al. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1880-6.
- libro: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders; 1987.
- capitolo di libro: Schelle JM, Koch TK. Neurologic abnormalities of the newborn. In: Berg BO. *Child neurology. A clinical manual*. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. pp 219-29.
- atti di congressi: Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ed. *Genetic programming. EuroGP 2002: Atti della 5a Conferenza Europea sulla Programmazione Genetica*, 2002 Aprile 3-5, Kinsdale, Irlanda. Berlino: Springer; 2002. pp 182-91.

7. Tabelle/Grafici, con spiegazioni adeguate, numerate con numeri arabi e citate consecutivamente nel testo
8. Figure, con spiegazioni adeguate, numerate con numeri arabi e citate consecutivamente nel testo. Le figure dovranno avere una adeguata risoluzione (300 dpi per le figure a colori e 600 dpi per quelle in bianco e nero). Una didascalia per ogni figura dovrà essere riportata in fondo al testo e non all'interno della figura stessa.

In tutto il testo, le abbreviazioni dovranno essere riportate con nome completo+abbreviazione tra parentesi [es. mieloma multiplo (MM)] la prima volta che sono citate; successivamente si dovrà usare la sola abbreviazione.

#### Norme per le rubriche

1. Editoriali (circa 1000 parole, abstract/riassunto non richiesto). Vengono commissionati dal Direttore o dal Comitato Editoriale come brevi considerazioni su temi di attualità.
2. Articoli di aggiornamento/ rassegna (max 5000 parole, abstract/riassunto di max 250 parole, dalle 40 alle 100 referenze bibliografiche, 3/5 tabelle e/o figure). Usualmente, sono commissionati dal Direttore o dal Comitato Editoriale. Dopo una breve introduzione, tali articoli si concentreranno sugli aggiornamenti più recenti nel campo di ricerca analizzato e ne riassumeranno la letteratura. Non è previsto un format particolare per questi articoli; le parti principali del lavoro dovranno essere introdotte da brevi titoli.
3. Articoli originali (max 500 parole, abstract/riassunto di max 350 parole, max 50 referenze bibliografiche, 3/5 tabelle e/o figure). Sono lavori che apportano contributi nuovi e scientificamente validi in ogni campo della pediatria, in ambito ospedaliero, universitario, di base, della ricerca applicata e di base. Tali articoli dovranno essere suddivisi in Abstract/Riassunto, Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Discussione, Conclusioni e Bibliografia. È concesso un massimo di 10 autori; ulteriori autori dovranno essere elencati in una Appendice ad hoc.
4. Casi clinici (circa 2000 parole, abstract/riassunto di max 150 parole, max 20 referenze bibliografiche, 3 tabelle e/o figure). Sono pubblicati solo se apportano informazioni nuove ed utili.
5. Lettere al Direttore (circa 800 parole). Sono testi brevi, che devono far riferimento ad articoli pubblicati negli ultimi 12 mesi o a situazioni e problemi di interesse pediatrico. Se riferite ad articoli pubblicati, copia della lettera verrà inviata agli Autori dell'articolo e ne verrà pubblicato il relativo commento.
6. Recensioni di libri (abstract/riassunto e bibliografia non richiesti). La Direzione si riserva di recensire brevemente i libri di argomento pertinente eventualmente proposti.

### COME SOTTOMETTERE L'ARTICOLO

Per sottoporre un articolo a La Pediatria Medica e Chirurgica-Medical and Surgical Pediatrics, occorre:

- Registrarsi come Autore al seguente indirizzo: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/user/register>  
Invitiamo a registrarsi anche come Lettore e Revisore
- Scaricare le linee guida per gli autori e attenersi ad esse durante la redazione dell'articolo: [http://www.pagepress.org/files/guidelines\\_authors.pdf](http://www.pagepress.org/files/guidelines_authors.pdf)  
Linee guida specifiche per la rivista sono disponibili al seguente indirizzo: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/about/submissions#authorGuidelines>
- Consultare le nostre Politiche Editoriali e la nostra Politica per il Conflitto di Interessi qui: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/about/editorialPolicies#custom-0>
- Effettuare il log in al sito con le credenziali ricevute via mail al momento della registrazione
- Seguire la procedura guidata di sottomissione del lavoro.

### MODALITÀ DI GESTIONE DEL MATERIALE INVIATO

Gli articoli vengono valutati dal Comitato Editoriale e/o dai Revisori. Per tutti i dettagli riguardanti la politica di revisione degli articoli, si prega di visitare il seguente indirizzo: <http://www.pagepressjournals.org/index.php/pmc/about/submissions#authorGuidelines>  
Gli Autori riceveranno una risposta sull'accettazione o meno del manoscritto entro 4-6 settimane dalla data di sottomissione, con inclusa una copia anonima delle valutazioni dei Revisori. Ogni articolo viene valutato da almeno due Revisori indipendenti.

In caso di accettazione, gli Autori riceveranno le bozze di stampa da correggere e rispedire in tempi rapidi. Ogni ritardo influirà negativamente sui tempi di pubblicazione. Sarà possibile richiedere ristampe degli articoli pubblicati. Ogni riproduzione in toto o anche parziale di materiale pubblicato deve venire espressamente autorizzata dalla Direzione.

#### Lista di controllo

Come parte del processo editoriale, agli autori si richiede di accertarsi della conformità del proprio lavoro a tutti i punti sottoelencati:

1. L'articolo non è stato precedentemente pubblicato né è stato sottoposto ad altra rivista (in caso contrario, gli Editori dovranno esserne informati con una nota aggiunta nei Commenti per gli Editori).
2. L'articolo è in formato OpenOffice, MicrosoftWord.
3. L'articolo non è un plagio.
4. L'articolo ha doppia spaziatura; usa carattere Times New Roman dimensione 12; usa il corsivo anziché la sottolineatura o le virgolette; le figure e le tabelle sono alla fine del testo.
5. In tutto il testo, le abbreviazioni dovranno essere riportate con nome completo+abbreviazione tra parentesi [es. mieloma multiplo (MM)] la prima volta che sono citate; successivamente si dovrà usare la sola abbreviazione.



# La Pediatria Medica e Chirurgica

## *Medical and Surgical Pediatrics*

6. La bibliografia è conforme alle linee guida della rivista.
7. Gli Autori hanno dato il proprio consenso informato alla riproduzione fotografica di immagini di pazienti.
8. Il contenuto degli articoli deve conformarsi alla normativa vigente in materia di etica della ricerca (ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors: <http://www.icmje.org/>).

### POLITICA AD ACCESSO APERTO E PRIVACY

PAGEPress applica la Licenza Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 (CC BY-NC 3.0) a tutti gli articoli pubblicati.

Le pubblicazioni ad accesso aperto rispettano le seguenti condizioni:

1. L'Autore/gli Autori e il detentore/i detentori del copyright garantiscono a tutti gli utenti il diritto di accesso libero, irrevocabile e mondiale, e la licenza di copiare, usare, distribuire e diffondere il lavoro pubblicamente e di creare materiale derivato. Tale materiale potrà essere distribuito attraverso qualsiasi mezzo digitale per qualsiasi scopo responsabile non lucrativo, soggetto ad una corretta attribuzione di copyright, e usato per scopi personali in un numero limitato di copie a stampa.
2. Una versione completa del lavoro e tutti i materiali supplementari, inclusa una copia del permesso come sopra indicato, sono immediatamente depositati dopo pubblicazione in formato elettronico in almeno uno dei database online supportati da un'istituzione accademica, società scientifica, agenzia governativa che promuove l'archiviazione del materiale scientifico ad accesso aperto.

Per ulteriori dettagli si rimanda al seguente indirizzo: <http://www.pagepressjournals.org/index.php/pmc/about/submissions#copyrightNotice>

PAGEPress garantisce la privacy dei propri utenti. La politica di protezione dei dati personali è consultabile qui: <http://www.pagepressjournals.org/index.php/pmc/about/submissions#privacyStatement>

### COSTI DI PUBBLICAZIONE

Il costo di pubblicazione per singolo articolo in *La Pediatria Medica e Chirurgica-Medical and Surgical Pediatrics* è di EUR 300,00 + IVA 22% (se applicabile). Tale prezzo copre i costi di revisione, editing, pubblicazione (anche in HTML), inclusione dell'articolo nei principali database ad accesso aperto.

I pagamenti possono essere effettuati tramite:

- PayPal: <http://www.pagepress.org/paypal.html>
- Bonifico bancario intestato a *PAGEPress Srl*, presso Banca Popolare di Sondrio. BIC/SWIFT: *POS012109H*. IBAN: *IT85Y0569611301000005086X83*
- Carta di credito: [www.pediatrmedchir.org/public/credit\\_card.pdf](http://www.pediatrmedchir.org/public/credit_card.pdf)
- Assegno inviato tramite servizio postale a PAGEPress Publications, via Giuseppe Belli 7, 27100 Pavia, Italy

Per ogni tipo di pagamento si dovrà specificare: 1. nome della rivista; 2. numero identificativo dell'articolo; 3. primo autore.

Tutti i dettagli di pagamento sono disponibili al seguente indirizzo: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/pages/view/payments>

Le richieste di ristampe e arretrati devono essere inviate al seguente indirizzo: [marketing@pagepress.org](mailto:marketing@pagepress.org)

