SAGGIO GRATUITO
FUORI CAMPO APPLICAZIONE IVA

Volume 29, Numero 5
Settembre/Ottobre 2007
N. 161
ISSN 0391-5387

LA PEDIATRIA
MEDICA E CHIRURGICA

Medical and Surgical Pediatrics

SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE 45%
ART. 2 COMMA 20/b LEGGE 662/96 - P.T.VICENZA

TASSA RISCOSSA - TAXE PERÇUE - UFFICIO POSTALE VICENZA FERROVIA (ITALY)

Ped. Med.Chir. (Med.Surg. Ped.),2007,29:244-252

Problemi cronici dell'ex prematuro

Chronic sequelae in preterm infants

G. Caramia[1], E. Ruffini

Key words: prematurity, chronic sequelae.

Introduzione

Fin dai tempi più antichi il parto pre-termine era temuto per l'elevata mortalità infantile e, in caso di sopravvivenza del neonato con basso peso,per le conseguenze che ne sarebbero derivate e la fine che avrebbe certamente subito: essere gettato, come i neonati deformi, dal monte Taigeto al tempo dei greci o essere "esposto"cioè abbandonato.Una tale usanza era comunemente accettata dai Greci tanto che persino la mitologia riporta i casi di Eracle, abbandonato dalla madre Alcmena ma poi allattato da Era per intervento di Atena,e di Asclepio, figlio di Apollo, il quale, nato per taglio cesareo, il primo cesareo della storia, era stato nutrito da una capra e allevato dal centauro Chirone in quanto Apollo gli aveva ucciso la madre,la ninfa Coronide, perché infedele[1]. Un comportamento simile era in uso anche nell'epoca romana in quanto lo stato non poteva sostenere delle persone non valide e,in particolare per i maschi, non sufficientemente forti come guerrieri.

Per tali motivi,onde prevenire la nascita di un prematuro,nell'antica Roma,veniva legata una pelle di serpente ai lombi della gravida o veniva posto sul braccio sinistro (ma non sul destro) una particolare pietra,costituita da triossido di ferro, l'aetite:dovevano inoltre essere evitati il corvo e le sue uova, le lucertole e i camaleonti[2].

Le cose,per la mancanza di reali possibilità terapeutiche,non sono cambiate molto per tanti secoli,anche se con l'avvento del Cristianesimo, non raramente questi bambini venivano portati ed "esposti", cioè abbandonati, in quelli che vengono poi chiamati brefotrofi. In tali ambienti, i più robusti che sopravvivevano, assumevano un cognome che si riferiva alla loro origine.

Solo agli inizi del 1800 i prematuri ricoverati all'Ospedale di Port-Royal erano distinti in due gruppi: quelli che pesavano più di sei libre e quelli che pesavano meno, che potevano presentare asfissia, cianosi, ipotermia, edemi ecc. e quindi con minori possibilità di sopravvivenza.Le prime incubatrici fecero la loro comparsa all'Ospedale di Port-Royal solo nel 1880 quando la mortalità dei bambini sotto i 2 kg era superiore al 66%[3].

Solo dopo la fine della seconda guerra mondiale,i bisogni di salute dell'infanzia,hanno subito una reale,progressiva e radicale trasformazione legata all'aumento di conoscenze scientifiche,al rapido sviluppo tecnologico ed economico e al maggior rispetto per l'infanzia.Sono però emerse,con frequenza sempre maggiore nei soggetti prematuri, le problematiche auxologiche, psichiche, intellettive, comportamentali quali irrequietezza, nervosismo, affaticabilità, distraibilità, concentrazione disturbata con scarso apprendimento, ritardo mentale,e le solite alterazioni neuromotorie quali paresi e/o paralisi,per lesione del primo neurone di moto.

Tali manifestazioni patologiche tendono a cronicizzate con i relativi carichi di disabilità e le problematiche connesse all'assistenza che però possono trarre dei vantaggi da appropriate tecniche riabilitative.

I primi studi sistematici sulla evoluzione psicologica del pretermine sono iniziati, negli anni '50-60 giungendo alla conclusione che,nei primi anni di vita, questi soggetti presentano anche una serie di disturbi riguardanti il sonno, l'emotività, l'insicurezza, l'alimentazione, ecc. Fattori ambientali, come il ceto sociale di appartenenza,e l'atteggiamento della madre durante il primo anno di vita del bambino,in particolare l'ansia e l'incongruenza educativa, vengono segnalati come possibili fattori negativi nei successivi problemi di sviluppo del prematuro[4].

1 Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia - Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" - Ancona

Relazione al congresso nazionale "Le malattie croniche nel bambino:integrazione ospedale-territorio",Tavola rotonda:Confronti sul bambino ex-prematuro,Roma 9-10 settembre 2005

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):Giuseppe Caramia - Via E. Toti,1 - 60100 Ancona - tel.071/36938 - cell.335/6166470 - fax 071/36938 - e-mail: caramiagm@libero.it

Negli anni 1965-70 è stata individuata la cosiddetta "sindrome tardiva del prematuro", caratterizzata da turbe delle funzioni prattognosiche e dell'immagine corporea, da instabilità attentiva,scarso controllo emotivo, a volte anche auto-aggressività. In particolare, gli autori mettevano in evidenza nel prematuro, verso il terzo/quarto anno di età, una rigidità degli schemi mentali che impediva di acquisire un'immagine adeguata del proprio schema corporeo e originava difficoltà di apprendimento[5,6]. Secondo alcuni però il limite di questi primi studi era quello di considerare la semplice "condizione di prematurità" come causa di ogni genere di disturbi e difficoltà evolutive, senza considerare che lo sviluppo del nato prematuro può essere influenzato da numerosi fattori. Il destino del prematuro dal punto di vista psicologico, non è tutto deciso ma è anche in funzione dell'ambiente socio-affettivo in cui si trova a vivere: la prematurità,infatti, può rappresentare o no un fattore di disorganizzazione del funzionamento mentale, secondo come l'ambiente reagisce ad esso e riesce ad adattarvisi.
Indagini più recenti, esaminando la relazione esistente tra la qualità delle interazioni precoci madre/bambino prematuro e lo sviluppo successivo del bambino, hanno messo in evidenza che lo stato di prematurità influenza la sua crescita sotto vari aspetti. Infatti il nato pretermine è meno in grado di entrare in contatto con la realtà esterna e di adeguarsi ad essa, anche perché più spesso interessato da lesioni delle strutture nervose cerebrali con ripercussioni neuromotorie,visive,uditive.Inoltre,per il particolare tipo di relazione che si instaura tra il bambino e i genitori,questi sono in difficoltà ad entrare in sintonia con il figlio prematuro, così diverso, sotto tanti aspetti,dai bambini nati a termine, e fornirgli gli stimoli più adeguati alla sua crescita. Spesso i bambini prematuri sono visti come meno sviluppati fisicamente, meno competenti, dal punto di vista cognitivo, meno attivi, meno socievoli, e meno piacevoli.
Esistono infine delle grandi differenze individuali che vanno indagate in modo sistematico per ottenere il miglior risultato sui danni neuromotori, visivi, uditivi, psichici e comportamentali.
Tutto ciò ha posto e pone importanti interrogativi non solo per gli aspetti bioetici ma anche assistenziali,nei quali è direttamente coinvolto,per lunghi anni,il Pediatra di Famiglia.

Evoluzione delle conoscenze

Dopo gli importanti studi su riportati e riguardanti soprattutto l'aspetto della patologia cronica psico-intellettiva del bambino nato pretermine,si è verificata una progressiva e radicale evoluzione delle conoscenze sugli aspetti auxologici-nutrizionali,su quelli respiratori,su quelli renali e su quelli neuropsichici,i più coinvolti nel prematuro e responsabili di gravi patologie croniche, evidenziando inoltre sempre più chiaramente le strette correlazioni esistenti fra di loro.

Per gli importanti aspetti prognostici che assume il peso e la durata della gestazione nel prematuro, sono stati introdotti i termini di basso peso neonatale (LBW: da 1.500-2.500 g), di peso neonatale molto basso (VLBW: da 1.000-1.499 g) e di peso neonatale estremamente basso (ELBW: inferiore a 1.000 g) e, valutando il rapporto peso/età gestazionale, quello di adeguato per l'età gestazionale, quando si colloca fra il 10°-90° percentile nelle tabelle dei pesi (AGA),o piccolo per l'età gestazionale,se il suo peso si colloca al di sotto del 10° percentile (che equivale grosso modo a meno 2 deviazioni standard) per l'età gestazionale nelle tabelle dei pesi (SGA), o grosso per l'età gestazionale se il suo peso si colloca al di sopra del 90° percentile (che equivale grosso modo a più 2 deviazioni standard) nelle tabelle dei pesi (LGA).

Aspetti auxologici-nutrizionali

È noto da tempo che la malnutrizione fetale,oltre ad interferire sullo sviluppo somatico,come appunto avviene nel ritardo di crescita intrauterina,svolge spesso un ruolo importante nella patogenesi della displasia broncopolmonare (DBP) e può aggravare il deficit di antiossidanti che a loro volta possono predisporre o peggiorare la malattia polmonare cronica (CLD)[7-9]. Inoltre il ritardo di crescita intrauterina e neonatale può influenzare lo sviluppo successivo e dar luogo, nel soggetto adulto,a gravi ripercussioni sulla salute che si esprimono nelle ben note patologie croniche degenerative quali aterosclerosi, diabete,insufficienza renale, ipertensione. Per tale motivo alcuni hanno introdotto il concetto del "Programming" cioè della possibilità che turbe nutrizionali, con conseguenze sullo stato auxologico e nutritivo in periodi della vita "sensibili"come quello fetale e neonatale,possono "programmare" la condizione di salute o di malattia del soggetto quando diventerà adulto.
Nell'ottica di indagare alcuni aspetti auxologici del pretermine degli studi hanno evidenziato che i bambini SGA,in particolare se con lunghezza inferiore alla norma e modesto recupero nei primi due anni di vita,hanno una notevole probabilità di avere una altezza da adulti inferiore alla norma[10].
Nel 2003 è stato condotto uno studio longitudinale in un gruppo di 103 maschi e 92 femmine di VLBW con una età gestazionale media di 29.8 settimane, senza danni neurosensoriali,nati dal 1977 e il 1979, confrontandolo con un simile gruppo di neonati di peso normale.I parametri sono stati rilevati alla nascita,al compimento della quarantesima settimana di età gestazionale,a 8 e 10 mesi,e a 8 e 20 anni.Dei VLBW diciannove maschi (18%) e venti femmine (22%) erano piccoli per l'età gestazionale cioè con un peso inferiore al 10° percentile[11].
Dall'indagine è emerso solo un parziale recupero di peso,statura,BMI che però nei VLBW, in particolare nei maschi,sono rimasti inferiori fino a 8 anni.Da tale età fino ai 20 anni è sta-

to osservato un recupero nei vari parametri nelle femmine, che, per l'altezza, avevano già recuperato di più rispetto ai maschi fino a otto anni, raggiungendo a 20 anni una statura molto vicina a quella delle ragazze controllo.I maschi invece a 20 anni hanno presentato peso, statura, e BMI inferiori soprattutto nei soggetti SGA.
Una indagine internazionale pubblicata nel 2003 relativa ai bambini piccoli nati SGA,ha confermato che tali bambini se mantengono una statura inferiore alla 2a DS una volta raggiunti i tre anni non hanno prospettive di recupero e devono essere indagati da un punto di vista endocrinologico per escludere un deficit di GH in quanto l'età ossea in questi soggetti non è molto predittiva circa la loro età definitiva.In questi soggetti la terapia con GH è efficace e deve essere presa in considerazione dopo il 3° anno di vita[12].
Alle stesse conclusioni sono giunti di recente altri autori i quali hanno evidenziato che la terapia con GH anche nei soggetti non carenti di tale ormone, determina una normalizzazione del quadro auxologico, compresa la circonferenza cranica che di solito appare maggiore in tali soggetti.È stata confermata la mancanza di effetti collaterali persistenti di tale terapia anche sui livelli di glicemia dopo la sospensione della cura:sono però opportune ulteriori indagini di conferma[13-15].

Aspetti respiratori

È noto da tempo che i bambini nati pretermine se presentano un distress respiratorio o una displasia broncopolmonare e se abbisognano di assistenza respiratoria, possono andare incontro,per il danno polmonare subito,ad una malattia polmonare cronica (CLD).Tale evento è il risultato di interazioni fra il parenchima particolarmente suscettibile del soggetto e un insieme di altri fattori traumatizzanti quali la somministrazione di ossigeno,la ventilazione meccanica,le infezioni ecc. Nonostante siano stati fatti notevoli progressi sulla patogenesi molti aspetti rimangono ancora oscuri,rimane da chiarire il ruolo dei fattori genetici, e come riportare tutto ciò in un approccio clinico-terapeutico razionale,efficace e definitivo.
Va peraltro rilevato che recentemente è stata evidenziata la comparsa di una CLD anche in prematuri che non hanno presentato un distress respiratorio e quindi senza un iniziale danno acuto polmonare:unico antecedente di un certo interesse in tali soggetti è la concomitante presenza di una corioamnionite materna[16].
Da un'indagine retrospettiva su 2.487 bambini nati dal Gennaio 1992 al Dicembre 1999 senza anomalie congenite, prima della 36a settimana di gestazione,358 (14.4%) classificati come SGA,e 2.008 (80.7%) come AGA è emerso che i pretermine SGA avevano, rispetto agli AGA,una degenza più lunga, una mortalità statisticamente più elevata, un più elevato rischio di sviluppare una CLD, confermando precedenti riscontri[8,9,17] nonostante non vi fosse una differenza nel numero dei giorni in cui è stato necessario l'uso del ventilatore.
Il riscontro del tutto recente di un minore rischio negli SGA di sindrome da distress respiratorio (RDS), segnalato dagli altri autori, si verifica solo se i soggetti hanno una età gestazionale ≥ di 32 settimane e spiegherebbe le discrepanze con precedenti studi che non hanno esaminato i soggetti in base all'età gestazionale. L'evento sarebbe secondario, secondo alcuni, ad una accelerata maturazione polmonare in questa età,dovuta allo stress intra-uterino[18].
Il tentativo di prevenire-curare il danno polmonare precoce e di prevenire quello cronico, espressione di un processo infiammatorio tissutale, rappresenta uno dei primi e più gravosi impegni del neonatologo.Da tempo è stata usata la terapia cortisonica,in particolare il desametazone,per la sua azione antinfiammatoria.A tale terapia,la cui reale efficacia deve ottenere ancora conferme definitive,soprattutto se somministrata precocemente, sono stati però imputati effetti collaterali che creano non poche perplessità circa il momento del suo impiego,i dosaggi e la sua razionalità scientifica.Infatti la valutazione di soggetti in età scolare facenti parte di uno studio in doppio cieco contro controllo,ai quali,onde prevenire la CLD, era stato somministrato desametazone 0,25 mg/kg e.v. ogni 12 ore per una settimana a partire dalle prime dodici ore di vita per grave distress respiratorio e ventilazione meccanica iniziata subito dopo la nascita, ha evidenziato: ridotta statura, ridotta circonferenza cranica,turbe motorie e della coordinazione,livelli più bassi di QI e più evidenti segni di disabilità[19].
Due review della Cochrane del 2003 di Halliday e coll., riportano i dati di due indagini randomizzate e controllate condotte su soggetti pretermine ad alto rischio di danno polmonare, espressione di un processo infiammatorio tissutale. Lo studio era volto ad evidenziare l'efficacia della terapia antinfiammatoria con corticosteroidi, precoce o ritardata, in dosi moderate nel curare il danno polmonare precoce e nel prevenire quello cronico[20,21].
La prima review, che ha preso in esame soggetti pretermine ad alto rischio di danno polmonare trattati precocemente, cioè dopo 7-14 giorni di vita, ha evidenziato una riduzione della durata del tempo di intubazione tracheale,della patologia cronica (CLD) e della mortalità neonatale,ma nessun risultato significativo sulla frequenza del pneumotorace,delle gravi ROP e delle enterocoliti necrotizzanti (NEC). Sono stati invece segnalati importanti effetti collaterali quali ipertensione,iperglicemia,infezioni ecc.Anche se non sono stati segnalati effetti dannosi sullo sviluppo neuropsichico gli studi non sono conclusivi e sono limitati all'età prescolare[20]. Viene pertanto consigliato di limitare il suddetto trattamento a soggetti ai quali non si riesce ad interrompere la ventilazione meccanica e di ridurre la dose e la durata dei cicli di terapia. Questo tenendo anche presente che successivamente, nei VLBW è stato segnalato un miglioramento di alcuni parametri

respiratori (es. aumento della capacità funzionale residua) persino con terapie di breve durata e a dosi modeste (desametazone 1 mg/kg per 7 giorni) per cui andrà definitivamente chiarito se,quando,in quali dosi e per quanto tempo ricorrere alla terapia corticosteroidea[21,22].
La seconda review volta ad indagare se nel pretermine la terapia corticosteroidea ritardata,cioè iniziata dopo la terza settimana di vita, è efficace nel prevenire la CLD, ha evidenziato effetti positivi nel ridurre il tempo di intubazione, la gravità della CLD, l'ulteriore bisogno di terapia con desametazone, l'ossigenoterapia domiciliare senza un evidente incremento delle infezioni,delle enterocoliti necrotizzanti o di emorragie gastrointestinali. Gli effetti collaterali comprendevano solo glicosuria ed ipertensione mentre non sono state evidenziate turbe dello sviluppo neuropsichico.
La casistica alquanto limitata,in soggetti prevalentemente in età prescolare e i possibili effetti collaterali nelle età successive, richiedono però ulteriori studi a conferma di quanto ora riportato e impone prudenza nel ricorso a tale prassi terapeutica che va riservata a soggetti ai quali non si riesce ad interrompere la ventilazione meccanica riducendo il più possibile le dosi e la durata[22].
Una ulteriore conferma dei vantaggi della terapia cortisonica viene però dalla recente indagine di Gross e coll.[23] su prematuri sottoposti a ventilazione meccanica e a terapia con desametazone dalla seconda settimana di vita per 18 o 42 giorni o placebo ed esaminati a 15 anni.I soggetti con risultati migliori sullo sviluppo neuropsichico e sulla funzionalità respiratoria sono stati quelli trattati per 42 giorni.
Del tutto recentemente invece è stata ipotizzata la possibilità che se la terapia corticosteroidea migliora la funzionalità respiratoria può favorire la paralisi cerebrale. Questa ipotetica evenienza potrebbe verificarsi solo se la terapia corticosteroidea viene attuata quando il rischio di CLD è inferiore al 35%:anche in questo caso sono però necessari ulteriori studi per confermare o smentire un simile evento[24].

Aspetti renali

Anche recentemente è stato confermato che la glomerulogenesi, misurata con la conta radiale dei glomeruli, è notevolmente ridotta in tutti i neonati pretermine, rispetto ai neonati a termine,è strettamente e significativamente correlata con l'età gestazionale ($r = 0.87$;$P < 0.001$),ed è ulteriormente inibita nei soggetti che presentano una insufficienza renale[25].
I reni continuano a crescere dopo la nascita nei pretermine ma la glomerulogenesi cessa dopo 40 giorni, come di solito avviene anche nei neonati a termine.
I soggetti che sopravvivono presentano un meccanismo compensatorio che comprende una ipertrofia glomerulare e una proliferazione mesangiale che può condurre ad una iper filtrazione.
Una recente indagine condotta su bambini ELBW nella seconda-terza infanzia ha evidenziato all'ecografia un volume ed una lunghezza normale dei reni ma la creatinina sierica,il grado di filtrazione glomerulare e il trasporto tubulare del fosforo e la clearance della creatinina erano alquanto alterate rispetto ai soggetti con peso normale alla nascita molto verosimilmente per l'alterata glomerulogenesi post natale[26]. Nei soggetti giovani adulti con un ritardo di crescita intra uterina e nati pretermine,è stata inoltre riscontrata una microematuria[27].
Fattori fra loro indipendenti di ulteriore alterazione strutturale e della funzionalità renale sono rappresentati dal tempo di presenza del catetere nell'arteria ombelicale,dal trattamento con furosemide e dalla ventilazione assistita[28].
Il potere di concentrazione e di diluizione delle urine sono più bassi rispetto a quelli del neonato a termine. L'incapacità del rene immaturo ad eliminare gli acidi fissi, che si accumulano per l'uso di latti in polvere a elevato contenuto proteico e come risultato dell'accrescimento osseo, può causare acidosi metabolica tardiva e un ritardo di crescita.Come risultato, sodio e bicarbonato si perdono con le urine per cui può essere necessaria la somministrazione di bicarbonato di sodio per via orale (1-2 mEq/kg/die in 4-6 dosi refratte) per diversi giorni.
Da quanto sopra esposto appare evidente che la funzionalità renale è immatura nel neonato pretermine e che i reni del prematuro vengono a trovarsi in una situazione svantaggiata sia come quantità di parenchima filtrante sia come funzionalità di tale parenchima che può andare incontro, in età neonatale e per cause diverse,a ulteriori danni.
Tutto questo può rappresentare un maggiore rischio e/o una concausa verso una progressiva insufficienza renale in età adulta.

Aspetti neuropsichici

Le patologie neurologiche e psico-comportamentali sono state le prime patologie croniche segnalate anche perché più facilmente evidenziate,ed attualmente le più indagate e trattate per i gravi esiti cronici.
In una indagine relativa al 1996,alcuni autori hanno riportato che il 7% degli ex pretermine presentava un basso peso alla nascita (LBW) e l'1% un peso molto basso (VLBW). La povertà, la scarsa istruzione materna e la nascita da donne non sposate veniva riscontrata nel 25% di tali bambini. Purtroppo però nonostante i considerevoli progressi nella terapia ostetrica e neonatale con evidente incremento nella sopravvivenza rispetto ai 10 anni precedenti,le paralisi cerebrali spastiche da danni del parenchima nervoso si verificava ugualmente nel 7-10% dei LBW ed in particolare negli ELBW a causa della maggior frequenza, in questi soggetti, di emorragia intracerebrale e della leucomalacia periventricolare. Il

più basso QI era infine riscontrato nei neonati da madri più povere[29].

Vohr e coll.[30] nel 2000 hanno evidenziato che su 1.151 bambini con un peso alla nascita estremamente basso (ELBW: 400-1.000 g),all'età di 18-22 mesi, il 25% presentava deficit neurologici, il 37% un ritardo mentale (Bayley II Mental Developmental Index < 70), il 29% aveva un ritardo psicomotorio (Psychomotor Developmental Index < 70) il 9% aveva deficit visivi e l'11% deficit uditivi.

Le compromissioni neurologiche e neurosensoriali, erano maggiori nei soggetti di sesso maschile,in quelli di peso più basso, in quelli con patologia polmonare cronica, e/o con emorragie intraventricolari/periventricolari di grado 3 e 4, e/o con leucomalacia,e/o con enterocolite necrotizzante e in quelli trattati con steroidi per la patologia polmonare cronica[30].

Un'altra indagine condotta in soggetti di 14 anni nati prima della 32a settimana di gestazione, ha evidenziato che l'emorragia peri e/o intraventricolare è responsabile dei vari quadri di paralisi cerebrale e di risultati scolastici scarsi in oltre il 50% dei casi[31] mentre l'enterocolite necrotizzante, quando richiede un intervento chirurgico,si associa frequentemente a ritardo di crescita e a turbe dello sviluppo neuropsichico[32].

Altri studi condotti nel 2000 da ricercatori Inglesi,hanno evidenziato che su 4.000 bambini nati tra la 20a e la 25a settimana di gestazione,quasi l'80 per cento era nato morto o era deceduto prima di essere ricoverato nel reparto di terapia intensiva, poco più del dieci per cento era morto durante il ricovero,e solo l'otto per cento era stato dimesso vivo dall'ospedale.

Inoltre il destino non è stato clemente con chi è sopravvissuto. Due anni dopo infatti, un gruppo di esaminatori, senza conoscere i dati anamnestici dei soggetti, ha valutato lo sviluppo dei circa 300 superstiti.Dalla indagine è emerso che un quarto era gravemente disabile dal punto di vista motorio, incapace di camminare,di rimanere seduto o perfino di controllare il movimento della propria testa,oppure,dal punto di vista cognitivo, incapace di comunicare attraverso qualsiasi forma di linguaggio, anche quello dei gesti, oppure cieco o colpito da una sordità che non poteva essere corretta dagli apparecchi acustici.

Altri 70 bambini avevano handicap definiti minori:camminavano con molta difficoltà, oppure si nutrivano a stento, pur usando entrambe le mani, oppure erano colpiti da ritardo mentale.Secondo gli studiosi, solo metà dei bambini sopravvissuti, che rappresenta soltanto il 4% di tutti i parti avvenuti prima della 25a settimana di gestazione, a due anni non mostra deficit fisici e mentali. In un'altra indagine condotta sempre nel 2000 su bambini di peso estremamente basso (ELBW) nati negli ultimi 40 anni, la ROP severa ha determinato la cecità nel 2-11% dei sopravvissuti e il 50% di questi presentava altre disabilità e limitazioni funzionali ed evolutive multiple[33].

Gli stessi autori due anni dopo hanno evidenziato che nei primi 3 anni gli ELBW presentavano frequentemente patologie di tipo neurologico,cognitivo e comportamentale.Il grado di disabilità neurosensoriale era imputabile alla paralisi cerebrale nel 9-26%, alla cecità nell'1-15%,alla turbe dell'udito nello 0-9%,e a ritardo mentale (MDI < 70) nel 6-42%.

Le limitazioni funzionali in età prescolare erano di natura motoria nel 5-27%,di auto-gestione nel 5-30%,e comunicativa nel 5-22%.In età scolare oltre il 50% presentava difficoltà dell'attenzione,della memoria,del linguaggio,dell'apprendimento.In età adolescenziale le attività motorie erano limitate nel 13-32% e le attitudini lavorative erano limitate nel 27-71% dei soggetti[34].

In una indagine condotta in Australia su 298 bambini ELBW in età scolare di otto anni nati nel 1991-1992, gli indici di comprensione verbale,i test di lettura,di aritmetica e il QI erano statisticamente inferiori a quelli dei soggetti normali[35].Vi erano inoltre difficoltà nel potere di attenzione,negli aspetti educativi e comportamentali di questi soggetti[36]. Tali riscontri sono stati confermati in una indagine canadese su soggetti di peso inferiore a 800 g nati fra il 1981 e il 1986 evidenziando le loro non poche difficoltà nell'inserirsi nel mondo lavorativo[37].

Va inoltre segnalato che i deficit potrebbero peggiorare con il passare degli anni in quanto in un gruppo di pazienti esaminati una prima volta a 8 anni e poi a 14-15 anni è stato riscontrato un peggioramento dell'evoluzione neuropsichica.Non è noto però quanto sia dovuto ad un vero deterioramento delle funzioni e quanto all'estrinsecazione di una patologia già preesistente[38].

Una indagine volta a rilevare il ruolo delle condizioni socioeconomiche sullo sviluppo neuropsico- motorio di bambini ELBW, ha evidenziato capacità cognitive e di linguaggio migliori nei soggetti appartenenti a classi sociali più elevate senza però variazioni degli scorse motori e del QI[39].

Nel tentativo di formulare una prognosi più precisa circa la qualità evolutiva dei soggetti ELBW alcuni studiosi hanno voluto verificare gli effetti prognostici di alcune patologie quali la displasia broncopolmonare (BPD),i quadri ultrasonografici di danno cerebrale e la grave retinopatia del pretermine (ROP),una volta raggiunta l'età di 18-mesi,in 910 soggetti ELBW con un peso compreso fra i 500 e i 999 g. ricoverati in 32 unità intensive neonatali di Canada, Stati Uniti, Australia, Nuova Zelanda,e Hong Kong fra il 1996 e il 1998. Ciascuna delle condizioni patologiche su riportate, che sono quelle più spesso riscontrate in tali pazienti, era ugualmente ed indipendentemente correlata con una maggior frequenza di morte tardiva o di danni neurosensoriali[40]. Inoltre in una vasta casistica di 6.093 ELBW è stato statisticamente evidenziato che anche le infezioni neonatali, frequenti complicazioni in tali soggetti, si associano a danni di vario tipo quali paralisi cerebrale, turbe dello sviluppo neuropsichico, visivo e della crescita[41].

Con l'aumentata sopravvivenza degli ELBW e il diffondersi degli accertamenti ecografici cerebrali,si è voluto indagare il significato prognostico di tale metodica.Da una recente indagine è emerso che il 30% degli ELBW con una ecografia cerebrale normale aveva poi evidenziato una paralisi cerebrale e un ritardo nello sviluppo neuropsichico. I fattori di rischio che si associano a tale risultato, sono il pneumotorace, una ventilazione meccanica prolungata, e condizioni familiari socioeconomiche e culturali svantaggiate[42,43].
Più favorevole anche se ancora alquanto incerto sembra essere invece il destino del pretermine di basso peso (1.050-2.450 g) in quanto alcuni AA riportano,in un gruppo di soggetti di peso compreso fra 1.050-2.450 g un normale sviluppo neuropsichico in età scolare,se non hanno presentato della patologia significativa in epoca neonatale,mentre altri in pazienti simili riportano turbe nello sviluppo neuropsichico (linguaggio, abilità motorie) anche se non gravi per cui consigliano adeguati follow-up per evidenziare i deficit ed iniziare un trattamento di recupero prima che il bambino venga inserito nella scuola[44,45].

Considerazioni conclusive

Da quanto sopra esposto,appare evidente che i problemi cronici dell'ex prematuro rappresentano una patologia emersa da poco che merita particolare attenzione sia in ambito preventivo che terapeutico. Va inoltre rilevato che il parto pretermine ha registrato un notevole incremento negli ultimi anni,complica l'8-10% di tutte le gravidanze ed è tra le cause maggiori,sia della mortalità perinatale,sia di disturbi auxologici, respiratori, renali e neurologici e sensoriali ai danni del neonato, patologia cronica di notevole gravità nella quale è oggi, con maggior frequenza, coinvolto anche il Pediatra di Famiglia che ha il compito di sovrintendere, per tutta l'età evolutiva,allo stato generale del suo assistito4[6,47]. Negli ultimi anni il miglioramento dell'assistenza ostetrica e neonatale ha dato luogo ad una diminuzione della mortalità perinatale e ad un costante aumento nella sopravvivenza di tali bambini soprattutto a partire dagli anni '90.
Per la mortalità si è infatti passati,per i nati di peso inferiore a 800 grammi,da una sopravvivenza del 20% nel 1980 a quasi il 70%.Anche nei nati prima della 25a settimana di gestazione la sopravvivenza è migliorata ma è gravata da una prognosi molto incerta.Infatti per tali neonati ancora oggi la morte interviene in oltre il 90% dei casi prima della dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale. Del 7% che arriva all'età di 2 anni e mezzo,la metà sviluppa disabilità,spesso di grado severo, mentre solo il rimanente 50% sopravvive oggi senza sequele. Va però rilevato che questi bambini normali in età prescolare,possono sviluppare,in seguito,turbe comportamentali,disturbi dell'apprendimento,difficoltà di coordinazione.
Per quanto attiene ai disturbi neuropsichici, nei piccoli che alla nascita pesano intorno a un chilogrammo,quelli dell'apprendimento superano il 50% mentre oscillano dal 10 al 26% le disabilità motorie,dal 5% al 15% i disturbi visivi,dal 6% al 30% il ritardo cognitivo.
A questi quadri patologici, ad elevato impegno assistenziale pluri-specialistico e ad impatto imponente sulla qualità della vita del bambino e della sua famiglia, vanno aggiunti i frequenti quadri, ugualmente impegnativi, di patologia dell'apparato respiratorio, renale,visivo,acustico e dello stato nutrizionale.
Quest'ultimo riscontro viene ad assumere un'importanza sempre maggiore in quanto un mancato recupero nella crescita in un'epoca sensibile della vita quale quella neonatale, espressione di un deficit nutrizionale,si associa con una certa frequenza,in età neonatale e nell'adulto a malattie cronico-degenerative metaboliche e cardiovascolari[48-50].
Accanto ai notevoli successi assistenziali e clinici ottenuti in pochi decenni si è passati dal concetto di sopravvivenza a quello di salvaguardia della qualità della vita per cui,per questi bambini, il vero obiettivo oggi è cercare di prevenire le sequele, e quindi migliorare la qualità della vita, e non più o non solo,quello di migliorare le possibilità di sopravvivenza.
Sorge quindi ovvia la domanda: come migliorare l'assistenza ostetrica,perinatale e neonatale per realizzare una prevenzione dei fattori di rischio che portano al danno cerebrale e alle strategie terapeutiche?
Le cause che conducono al parto pretermine e,da questo frequentemente al danno cerebrale, polmonare e neurosensoriale, sono note solo in parte e necessitano di ulteriori approfondimenti perchè possano essere messe a punto strategie preventive in grado di ridurre sia l'incidenza della prematurità soprattutto di grado elevato, che si associa frequentemente ad emorragia intracerebrale ed a leucomalacia,sia gli esiti sfavorevoli.
Per ottenere tali risultati importanti appaiono le ricerche condotte con la RMN tri-dimensionale sul volume dei vari costituenti dell'encefalo,(corteccia, nuclei della base,liquido cefalorachidiano), sulle lesioni della sostanza bianca, alterazioni tanto più evidenti quanto più breve è l'età gestazionale del pretermine[51], e sulla biologia dello sviluppo dell'encefalo che permetteranno di capire la patogenesi della patologia cronica neurosensoriale.
Tali studi chiariranno inoltre se,quando e quanto la sopravvivenza dei VLBW ed in particolare degli ELBW si associa ad un aumento dei soggetti disabili e quale influenza può avere il taglio cesareo anche nei LBW[52-55].
Sarà comunque indispensabile potenziare i presidi riabilitativi, quelli educativi scolastici ed un adeguato sostegno alle famiglie con il costante coinvolgimento del Pediatra di Famiglia[56,57].
Il prematuro e l'ex prematuro continuano pertanto ad essere un problema, le disabilità infantili così frequentemente asso-

ciate a parto pretermine rappresentano disturbi cronici che oltre a coinvolgere la qualità della vita del bambino,della sua famiglia e della società tutta,pongono importanti interrogativi anche sotto il profilo bioetico e notevoli problemi nella comunicazione della prognosi del piccolo prematuro ai genitori.

Attualmente infatti al momento della nascita spesso non vi sono strumenti efficaci per stabilire e comunicare ai genitori, quale sarà il destino del loro bambino.Spetta però al medico e a tutta l'equipe assistenziale, il compito di informarli, al momento opportuno, sulle possibili conseguenze che una vita con disabilità può comportare da un punto di vista emozionale,economico e sociale, adottando uno stile di comunicazione che lasci spazio alla decisione e alle emozioni individuali di ogni coppia, sempre nel rispetto dei diritti del bambino e dei suoi bisogni di una amorevole assistenza in quanto,anche per i bambini più piccoli,l'incapacità a comunicare verbalmente non equivale ad incapacità emozionale di interreagire. Tutto ciò fa venire alla mente Seneca quando affermava: "La durata della vita fa parte delle cose che non ci appartengono. Dipende però da noi vivere e, nell'ottica del nostro lavoro, far vivere con pienezza tutto il tempo che ci viene assegnato".Dalla interazione fra il piccolo assistito e l'equipe che gli presta le cure emergerà chiaramente se vengono fornite solo delle prestazioni scientificamente corrette o quell'insieme di "Cure" che trasformano la medicina in una Nobile Arte.

BIBLIOGRAFIA

[1] Fanos V, Corridori M,Cataldi L.
Il bambino nell'antica Grecia.
In:Pueri,Puerorum,Pueris (eds).Miti,storia e credenze sui bambini. Ed.Agora,Lecce 2003;5:58.

[2] Corridori M, Fanos V, Cataldi L.
Il parto nell'antica Roma.
In:Pueri,Puerorum Pueris (eds).Miti,storia e credenze sui bambini. Ed.Agora,Lecce 2003;9:121.

[3] Huard P, Lappane R.
Histoire illustrée de la puériculture.
Ed Roger Da Costa, Paris 1979;6:121-123.

[4] Dreyfus Brisac C,Lezine I,Berges J.
The development of the premature infant after 2 years. psychological, neurologic and electroencephalographic interrelations.
Rev Neuropsychiatr Infant 1964;12:283-334.

[5] Berges J, Lezine I,Harrison A,Boisselier F.
The delayed syndrome of the premature.Research on its significance.
Rev Neuropsychiatr Infant 1969;17:719-779.

[6] Parmelee AH Jr, Minkowski A,Saint-Anne Dargassies S,Dreyfus-Brisac C,et al.
Neurological evaluation of the premature infant.A follow-up study.
Biol Neonate 1970;15:65-78.

[7] Frank L,Sosenko IR.
Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia.
Am Rev Respir Dis 1988;138:725-729.

[8] Bernstein IM,Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A,et al.
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.

[9] Lal MK,Manktelow BN, Draper ES, Field DJ.
Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation:a population-based study.
Pediatrics 2003;111:483-487.

[10] Luo ZC,Albertsson-Wikland K,Karlberg J.
Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age.
Pediatrics 1998;102:E72.

[11] Hack M,Schluchter M,Cartar L,Rahman M,et al.
Growth of very low birth weight infants to age 20 years.
Pediatrics 2003;112:e30-38.

[12] Lee PA,Chernausek SD, Hokken-Koelega AC,Czernichow P.
International small for gestational age advisory board consensus development conference statement:management of short children born small for gestational age.
Pediatrics 2003;111:1253-1261.

[13] Hokken-Koelega AC,De Waal WJ, Sas TC,Van Pareren Y.
Small for gestational age (SGA):endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment.
J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17S3:463-469.

[14] Arends NJ, Boonstra VH,Hokken-Koelega AC.
Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age.
Pediatrics.2004;114:683-690.

[15] Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M.
Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3584-3590.

[16] Choi CW, Kim BI, Koh YY, Choi JH,et al.
Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants.
Pediatr Int 2005;47:72-79.

[17] Reiss I,Landmann E,Heckmann M,Misselwitz B,Gortner L.
Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age.
Arch Gynecol Obstet 2003:269:40-44.

[18] Sharma P, McKay K,Rosenkrantz T, Hussain N.
Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants.
BMC Pediatrics 2004;4:9.

[19] Yeh TF, Lin YJ, Lin HC,Huang CC,et al.
Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity.
N Engl J Me.2004;350:1304-1313.

[20] Halliday HL,Ehrenkranz RA,Doyle LW.
Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for

preventing chronic lung disease in preterm infants.
Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD001144.

[21] Halliday HL,Ehrenkranz RA,Doyle LW.
Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants.
Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD001145.

[22] McEvoy C,Bowling S,Williamson K,McGaw P, et al.
Randomized, double-blinded trial of low-dose dexamethasone:II. Functional residual capacity and pulmonary outcome in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia.
Pediatr Pulmonol 2004;38:55-63.

[23] Gross SJ,Anbar RD, Mettelman BB.
Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease.
Pediatrics 2005;115:681-687.

[24] Doyle LW, Halliday HL,Ehrenkranz RA,Davis PG, et al.
Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants:effect modification by risk for chronic lung disease.
Pediatrics 2005;115:655-661.

[25] Rodriguez MM,Gomez AH,Abitbol CL,Chandar JJ, et al.
Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants.
Pediatr Dev Pathol 2004;7:17-25.

[26] Rodriguez-Soriano J,Aguirre M,Oliveros R,Vallo A.
Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants.
Pediatr Nephrol 2005;20:579-584.

[27] Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, et al.
Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation.
J Am Soc Nephrol 2005;16:2762-2768.

[28] Ojala R,Ala-Houhala M,Ahonen S,Harmoinen A,et al.
Renal follow-up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F28-F33.

[29] Msall ME,Bier JA,LaGasse L,Tremont M,et al.
The vulnerable preschool child:the impact of biomedical and social risks on neurodevelopmental function.
Semin Pediatr Neurol 1998;5:52-61.

[30] Vohr BR,Wright LL,Dusick AM,Mele L,et al.
Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994.
Pediatrics 2000;105:1216-1226.

[31] van de Bor M,den Ouden L.
School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period.
Semin Perinatol 2004;28:295-303.

[32] Hintz SR, Kendrick DE,Stoll BJ,Vohr BR,et al.
Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis.
Pediatrics 2005;115:696-703.

[33] Msall ME,Tremont MR.
Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants.
Clin Perinatol 2000;27:381-401.

[34] Msall ME,Tremont MR.
Measuring functional outcomes after prematurity:developmental impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability.
Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:258-272.

[35] Anderson P, Doyle LW.
Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s.
JAMA 2003;289:3264-3272.

[36] Anderson PJ, Doyle LW.
Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s.Victorian Infant Collaborative Study Group.
Pediatrics 2004;114:50-57.

[37] Grunau RE,Whitfield MF, Fay TB.
Psychosocial and academic characteristics of extremely low birth weight (< or = 800 g) adolescents who are free of major impairment compared with term-born control subjects.
Pediatrics 2004;114:e725-e732.

[38] O'Brien F, Roth S,Stewart A,Rifkin L,et al.
The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence.
Arch Dis Child 2004;89:207-211.

[39] Kilbride HW,Thorstad K,Daily DK.
Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings.
Pediatrics 2004;113:742-747.

[40] Schmidt B,Asztalos EV,Roberts RS,Robertson CM,et al.
Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms.
JAMA 2003;289:1124-1129.

[41] Stoll BJ, Hansen NI,Adams-Chapman I, Fanaroff AA,et al.
Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection.
JAMA 2004;292:2357-2365.

[42] Laptook AR,O'Shea TM,Shankaran S,Bhaskar B,et al.
Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound:prevalence and antecedents.
Pediatrics 2005;115:673-680.

[43] Walsh MC,Morris BH,Wrage LA, Vohr BR,et al.
Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes.
J Pediatr 2005;146:798-804.

[44] Roccella M,Salonia G, Caponetto C,Romano G, et al.
Neuropsychological profiles in preterm low birth weight children.
Minerva Pediatr 2004;56:97-107.

[45] Pietz J, Peter J, Graf R,Rauterberg-Ruland I,et al.
Physical growth and neurodevelopmental outcome of non handicapped low-risk children born preterm.
Early Hum Dev 2004;79:131-143.

[46] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA,Samara M,et al.
Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.
N Engl J Med 2005;352:9-19.

[47] Christou H,Brodsky D.
Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants.
J Intensive Care Med 2005;20:76-87.

[48] Lucas A.
Early diet and later outcome in premature babies.
Atti X Congr Int Bambino:Progetto salute 1993:44-51.

[49] Lucas A.
Programming by early nutrition:an experimental approach.
J Nutr 1998;128:401S-406S.

[50] Lucas A.
Long-term programming effects of early nutrition:implications for the preterm infant.
J Perinatol 2005;25:S2-S6.

[51] Inder TE,Warfield SK,Wang H,Huppi PS,et al.
Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants.
Pediatrics 2005;115:286-294.

[52] Hansen BM,Greisen G.
Is improved survival of very-low-birthweight infants in the 1980s and 1990s associated with increasing intellectual deficit in surviving children?
Dev Med Child Neurol 2004;46:812-815.

[53] Wilson-Costello D, Friedman H,Minich N, Fanaroff AA,et al.
Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s.
Pediatrics 2005;115:997-1003.

[54] Deulofeut R,Sola A,Lee B,Buchter S,et al.
The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams.
Obstet Gynecol 2005;105:525-531.

[55] International School of Neurological Sciences.
15th Annual Symposium of the Child Neurology Section, San Servolo-Venice, Italy, June 17-18, 2005.
J Child Neurol 2005;20:539-544.

[56] Litt J,Taylor HG, Klein N, Hack M.
Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions.
J Learn Disabil 2005;38:130-141.

[57] Hack M,Taylor HG, Drotar D, Schluchter M,et al.
Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s.
JAMA 2005;294:318-325.