

# Il follow-up del neonato pretermine: a piccoli passi verso il futuro



Alessandra Coscia\*, Paola Di Nicola\*\*, Chiara Peila\*

\*SC Neonatologia dell'Università, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

\*\*SC Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

## Introduzione

### Obiettivi del follow-up dei nati pretermine

Il follow-up dei neonati pretermine si pone essenzialmente due obiettivi:

- *clinico-assistenziale*, se l'obiettivo è l'individuazione precoce nel singolo soggetto, sulla base del rischio individuale, di problematiche al fine di poter avviare interventi in grado di modificare la storia naturale della condizione o patologia. La raccolta delle informazioni è relativa alla storia del soggetto e dovrebbe contemplare la descrizione della presenza di fattori di rischio (con particolare attenzione alla storia ostetrica), l'evoluzione nel tempo della condizione clinica, le osservazioni dei familiari, ecc.;
- *di "ricerca"*, quando l'interesse è rivolto all'intera popolazione dei nati pretermine o a sottopopolazioni specifiche considerate globalmente a rischio. Sottopopolazioni che possono essere definite sulla base delle diverse classi di peso o fasce di età gestazionali o di particolari condizioni (SGA, IUGR, anomalie congenite, ecc.). Il campo della ricerca richiede:
  - la raccolta di dati correnti (survey, registri, ecc.) a fini di epidemiologia descrittiva (frequenza degli esiti a distanza in relazione alle caratteristiche della popolazione in studio), o di epidemiologia valutativa (benchmarking o valutazione dell'efficacia delle cure perinatali);
  - studi ad hoc, progettati al fine di validare ipotesi etiopatogenetiche o l'efficacia di interventi terapeutici. Le informazioni raccolte dovranno integrare i dati registrati correntemente.

L'obiettivo clinico-assistenziale è quello di base: a esso si può aggiungere quello di ricerca, con le caratteristiche sopra esplicitate. La nascita pretermine comprende un'ampia fascia di età gestazionali (dalle 22<sup>+0</sup> a 36<sup>+6</sup> settimane) e, conseguentemente, di gravità e complessità clinica, nonché di esiti a breve, media e lunga distanza. Lo sviluppo delle cure perinatali ha compor-

tato, negli ultimi decenni, un'attenzione sempre maggiore per il follow-up strutturato dei nati a età gestazionali minori (solitamente < 30-32 settimane) da parte dei neonatologi (e di altre discipline specialistiche). Non sempre le modalità di organizzazione del follow-up strutturato sono state in grado di integrarsi con l'assistenza del pediatra di famiglia (bilanci di salute e interventi di cura). La mancata integrazione può avere riflessi non secondari sul piano clinico-assistenziale, riducendo le potenzialità derivanti da una collaborazione nella definizione di piani assistenziali. Nel contempo si è verificato un potenziale vuoto di follow-up (nelle due accezioni sopra riportate) per i nati pretermine che non venivano reclutati dal follow-up strutturato. Se questo vuoto potrebbe non aver determinato particolari danni sul piano clinico-assistenziale (è probabile che i soggetti con esiti siano stati comunque individuati e assistiti) ha sicuramente prodotto una mancata informazione sul piano della ricerca (vedi paucità di dati in letteratura). Scopo di queste note è evidenziare una serie di aree in cui potrebbe svilupparsi una collaborazione tra i professionisti che, a diverso titolo, assistono bambini nati pretermine.

### Epidemiologia

L'analisi dell'evento nascita in Italia, attraverso i dati rilevati dal Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP), registra nel 2016 un tasso di nati pretermine del 6,9%

(su 466.707 nati). Se l'analisi è condotta in relazione alle fasce di età gestazionale si registra: 0,3% di nati tra 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> settimane; 0,6% tra 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>, 0,8% tra 32<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> e 5,2% tra 34<sup>+0</sup> e 36<sup>+6</sup>.

I dati relativi ai nati a < 30 settimane EG (e/o di peso neonatale < 1500 g) sono raccolti e analizzati dall'Italian Neonatal Network (INN), registro aderente al Vermont Oxford Network. L'analisi evidenzia un aumento del tasso di sopravvivenza, tra il 2000 e il 2009, dall'85,7% all'87,6%: la riduzione della mortalità si è verificata soprattutto nelle classi di peso 501-750 g e 751-1000 g.

Un importante studio sugli esiti a medio termine è stato condotto in Francia su 5567 soggetti, nati nel 2011 a un'età gestazionale compresa tra 22-34 settimane (EPIPAGE-2).

Lo studio evidenzia, a 2 anni di età corretta, un miglioramento del tasso di sopravvivenza senza disabilità maggiori (motorie o sensoriali) confrontando i dati del 2011 rispetto ai nati nel 1997 (precedente studio EPIPAGE). Per i nati a 22-31 settimane la sopravvivenza senza esiti maggiori passa dal 74,5% del 1997 all'80,5% (il miglioramento maggiore si registra per i nati a 25-26 settimane e, in minor misura, per le età successive) mentre per i nati a 32-34 settimane il tasso passa dal 95,7% al 96,8%. Non si conferma quindi il timore che un aumento della sopravvivenza comporti necessariamente una maggiore frequenza di esiti a distanza.

TABELLA 1. Esiti neuroevolutivi a 2 anni di età corretta secondo le fasce di età gestazionale [fonte EPIPAGE-2, modificato]

Tipo di deficit neuroevolutivo	Età gestazionale (settimane)				
	24-26 (n. 450)	27-31 (n. 2264)	24-31 (n. 2714)	32-36 (n. 885)	
Paralisi cerebrale	totale	6,9%	4,3%	4,6%	1,0%
	grave	0,7%	0,2%	0,3%	0,0%
	media gravità	1,1%	0,8%	0,9%	0,0%
	gravità lieve	5,1%	3,3%	4,6%	1,0%
Uditivo	(sordità uni o bilaterale)	1,4%	0,6%	0,7%	0,5%
Visivo	(cecità uni o bilaterale)	0,7%	0,3%	0,4%	0,2%

Nella **Tabella 1** sono riportati, per lo stesso studio, i dati relativi agli esiti neuroevolutivi (motori e sensoriali) valutati al follow-up a 2 anni di età.

Nella popolazione senza esiti maggiori è stato chiesto ai genitori di compilare un questionario (Ages and Stages Questionnaire, ASQ) per valutare lo sviluppo neurocomportamentale a 2 anni di età corretta (la bassa frequenza di risposta, pari al 59,2%, potrebbe comportare una sovrastima del dato soprattutto per le maggiori età gestazionali). Un punteggio inferiore alla soglia ( $-2SD$  dalla media) si registra nelle diverse aree: abilità comunicative (25,3% per i nati a 22-31 settimane di EG *vs* 17,8% per 32-34 settimane); deficit maggiori della motricità (rispettivamente 10,6% *vs* 5,1%) e della motricità fine (11,2% *vs* 10,5%); difficoltà nel problem solving (11,5% *vs* 10,9%) e nelle relazioni personali-sociali (17,4% *vs* 13,3%).

È necessario tener presente che il rischio di problemi comportamentali e di deficit cognitivi può manifestarsi in età immediatamente prescolare e quello di disturbi dell'apprendimento in età scolare.

L'analisi degli esiti nei nati pretermine dopo le 31 settimane ( $32^{+0}$ - $36^{+6}$ ) presenta maggiori difficoltà, in quanto:

- è minore, rispetto alla popolazione ad alto rischio, il numero di studi che indagano l'associazione tra esposizioni ed esiti;
- nella maggior parte degli studi sono insufficienti le informazioni relative alla storia ostetrica. Questo impedisce di comprendere se un'aumentata frequenza di esiti avversi, rispetto ai nati a termine, sia attribuibile unicamente all'età gestazionale o debba necessariamente tener conto della patologia insorta in epoca fetale (nella metà dei casi il parto dei nati late-preterm avviene con induzione del travaglio o parto cesareo elettivo per condizioni materne e/o fetali). In particolare sarebbe importante analizzare la sottopopolazione dei nati la cui storia evidenzia una restrizione di crescita fetale essendo questa una delle principali ragioni nella decisione di anticipare la data del parto;
- in alcuni casi l'analisi è condotta non distinguendo la popolazione dei moderately-preterm ( $32^{+0}$ - $33^{+6}$  settimane EG) dai late-preterm ( $34^{+0}$ - $36^{+6}$ ); questa modalità potrebbe comportare una sovrastima del rischio per i nati delle età gestazionali maggiori (35-36 settimane). Da sottolineare il ridotto numero di studi che indagano gli esiti nei moderately-preterm.

Stante questi limiti, diversi autori suggeriscono un'associazione tra nascita > 31 settimane di età gestazionale e un mode-

sto aumento di esiti avversi, rispetto alla nascita a termine, sia nell'area motoria sia nelle aree del linguaggio e delle competenze socio-relazionali.

#### Selezione dei soggetti da sottoporre al follow-up

L'approccio teorico alla valutazione dei fattori associati al rischio di esiti a distanza è, per così dire, "dinamico": deve cioè tener conto che sono individuabili delle fasi specifiche e che gli esiti di una fase possono essere, a loro volta, i punti di partenza della successiva. Le fasi individuabili sono due:

- *pre/perinatale*: fattori peculiari di questa fase consistono in: età gestazionale molto bassa (< 28 settimane), peso neonatale estremamente basso (< 1000 g), ritardo di crescita intrauterina (Intra Uterine Growth Restriction, IUGR; o Fetal Growth Restriction, FGR) e/o nascita (Small for Gestational Age, SGA), sofferenza perinatale, anomalie congenite maggiori, infezioni perinatali;
- *postnatale precoce*: fattori associati a un aumentato rischio sono alcune condizioni patologiche sviluppatasi nel corso del ricovero: Bronco Displasia Polmonare (BPD), Retinopatia del Pretermine (ROP), danno neurologico, Enterocolite Necrotizzante (NEC) e intestino corto.

Se il follow-up ha un obiettivo clinico-assistenziale, la decisione se reclutare il soggetto nel programma di follow-up dipende dalla presenza o meno di fattori di rischio sopra esposti, nonché dalla storia clinica perinatale (evidenza di condizioni o patologie che possono evolvere nel tempo). In questo ambito è necessario prevedere una dinamicità nel processo di follow-up; il calendario può tener conto delle tappe fondamentali, ma la frequenza dei controlli, la fine del follow-up o l'eventuale possibilità di reclutamento in epoche successive sono determinate dall'evoluzione della storia clinica (**Box 1**).

Se viceversa il follow-up ha una finalità di ricerca, è necessario definire delle popolazioni secondo un ipotetico grado di rischio. Come già precedentemente esposto, il programma di follow-up previsto dal VON è attuato (secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia) nella maggior parte delle Terapie Intensive Neonatali (TIN) italiane è rivolto ai prematuri con EG < 30 settimane e/o PN ≤ 1500 grammi (**Box 1**).

#### La Metodologia

Qualunque sia l'obiettivo (clinico assistenziale o di ricerca), il follow-up richiede l'adozione dei seguenti principi:

- **multidisciplinarietà**. È fondamentale individuare le figure di riferimento atte

a condurre le valutazioni nelle diverse aree. Nel follow-up relativo alle fasce ad alto rischio i professionisti coinvolti possono essere: neonatologo con competenze neuroevolutive, neuropsichiatra infantile, fisiatra, fisioterapista, psicologo, psicomotricista, oculista, audiologo, neurochirurgo, nutrizionista, pneumologo, ecc.: professionisti che dovrebbero collaborare con il pediatra di famiglia. Nel caso si organizzi un follow-up dei nati a medio rischio (moderately- o late-preterm) e lo si affidi al pediatra di famiglia (nell'ambito dei bilanci di salute?) è necessario facilitare i rapporti tra il pediatra stesso e le figure sopraelencate;

- **approccio "patient e family-centered"**. Nel follow-up deve essere garantita la filosofia assistenziale iniziata in TIN: bambino e famiglia hanno specifiche risorse ed elementi di vulnerabilità, e la specificità deve essere valutata se si vuole individualizzare l'assistenza. La famiglia deve continuare a svolgere (e sempre di più) un ruolo attivo nella gestione del proprio bambino;
- **costruzione di una rete**. Per perseguire questo principio è necessario prevedere quali possano essere, una volta individuata una problematica nel corso del follow-up, i percorsi assistenziali, riabilitativi e terapeutici, coinvolgendo sia i servizi specialistici sia quelli territoriali. Nei casi che richiedano, nel tempo, una costante collaborazione tra diverse figure professionali, è importante definire una figura di riferimento che affianchi la famiglia nel coordinare il piano assistenziale (case manager).

È necessario definire a priori strumenti di raccolta ed eventuale elaborazione dei dati (**Box 1**).

#### La valutazione della crescita

##### Lo sviluppo auxologico nel neonato pretermine

Negli ultimi decenni è aumentata l'evidenza epidemiologica che la crescita e quindi anche la nutrizione dei neonati pretermine può avere un impatto sia sul loro esito neuroevolutivo sia sullo sviluppo di patologie in età adulta. È pertanto fondamentale che il follow-up del nato pretermine (in particolare se VLBW) comprenda un'adeguata valutazione della crescita.

Dai principali studi osservazionali sappiamo che il neonato VLBW (e/o ≤ 32 settimane) è a rischio di bassa statura a distanza.

I dati desunti dallo studio EPIPAGE, condotto in Francia su 1417 nati < 33 settimane, riportano un'incidenza di statura

al di sotto di  $-2$  Standard Deviation Score (SDS) dell'8,3% a 2 anni (5,9% a 5 anni), e tra  $-2$  e  $-1$  SDS del 19,4% a 2 anni (21,2% a 5 anni). Tali percentuali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli di altri studi epidemiologici.

Nello stesso studio viene riportato un trend in miglioramento dell'esito auxologico in età prescolare fra i VLBW nati negli anni Ottanta e quelli nati alla fine degli anni Novanta (incidenza di bassa statura a 5 anni rispettivamente 15% e 5% circa), grazie al miglioramento delle pratiche assistenziali perinatali, strategie nutrizionali comprese.

Le informazioni relative al rischio auxologico nei nati late-preterm sono più scarse. Uno studio, condotto in Giappone, evidenzia che a 3 anni la frequenza di bassa statura ( $-2$  SDS) nei late preterm (5,2% sulla popolazione in studio) è superiore (2,9% a quella registrata nei nati a termine (1,7% a 37-38 settimane EG, 1,2% a 39-41). Tra i soggetti late preterm la frequenza di bassa statura nei nati SGA è nettamente superiore a quella registrata nei nati AGA (9,4% vs 2,2%).

Per comprendere quali fattori possano essere d'aiuto nel predire l'esito auxologico del nato pretermine, come per la valutazione del rischio di altri esiti è necessario considerare le seguenti fasi.

#### La fase prenatale

Al momento della nascita il nato pretermine può già presentare alcune caratteristiche che possono condizionare il suo futuro auxologico. I fattori di rischio individuati nei vari studi epidemiologici sono:

- la gravità della prematurità: il rischio è maggiore per le fasce di età gestazionale più bassa ( $< 29$  settimane);
- la restrizione della crescita fetale (IUGR). In molti studi l'essere SGA alla nascita viene considerato come un "proxy" della restrizione di crescita fetale; tuttavia i termini SGA e IUGR esprimono due concetti diversi, neonatale il primo, fetale il secondo. Un grande equivoco presente nella maggior parte della letteratura è infatti il presupposto che tutti i piccoli per età gestazionale (SGA) abbiano una restrizione della crescita intrauterina (IUGR), ma i neonati SGA sono in realtà un gruppo eterogeneo, comprendente sia soggetti sani costituzionalmente piccoli, sia soggetti che non sono riusciti a raggiungere il loro potenziale genetico di crescita, a causa di una noxa patogena (i veri IUGR);
- la precocità e il grado di gravità della restrizione di crescita fetale. Se la restrizione è precoce e severa porta al coinvolgimento, oltre che della circon-

**TABELLA 2.** Rapporto tra crescita in altezza a 2 e 5 anni in nati  $\leq 32$  settimane di EG [Fonte EPIPAGE, modificato]

ALTEZZA A 2 ANNI	ALTEZZA A 5 ANNI		
	$< -2$ SDS	Tra $-2$ e $-1$ SDS	$> -1$ SDS
$< -2$ SDS	46,6%	39,2%	14,2%
Tra $-2$ e $-1$ SDS	9%	55,2%	35,8%
$\geq -1$ SDS	0,5%	10,1%	89,4%

**TABELLA 3.** Crescita in altezza a 2 e 5 anni in nati SGA versus nati AGA [Fonte EPIPAGE, modificato]

Status alla nascita	ALTEZZA A 2 ANNI		ALTEZZA A 5 ANNI	
	$< -2$ SDS tra $-2$ e $-1$ SDS		$< -2$ SDS tra $-2$ e $-1$ SDS	
AGA (peso o lungh $> -2$ SDS)	7,5%	19%	5,3%	13,6%
SGA (peso o lungh $\leq -2$ SDS)	28	24%	28%	32%

ferenza addominale fetale (e quindi del peso), anche delle altre variabili antropometriche (lunghezza e soprattutto circonferenza cranica), il che comporta un maggior rischio auxologico e neuroevolutivo a distanza.

I soggetti SGA alla nascita, intesi come di peso o lunghezza  $\leq -2$  SDS, hanno un'incidenza di altezza  $\leq -2$  SDS sia a 2 che a 5 anni del 28%, rispetto a quelli definiti AGA il cui rischio è del 7.5 e 5.3%, rispettivamente a 2 e 5 anni.

#### La fase postnatale precoce

La fase postnatale precoce, coincidente con il periodo di ricovero in TIN, è caratterizzata, nel neonato VLBW, dal cosiddetto EUGR (Extra Uterine Growth Restriction), definito come un deficit di crescita postnatale, cioè una "perdita di centili" (peso, e/o lunghezza, e/o circonferenza cranica) dalla nascita al momento della dimissione (o a 36 o a 40 settimane di età postmestruale).

Gli studi riportano dati di incidenza di EUGR molto variabile da centro a centro: tale variabilità è il riflesso della diversa composizione delle popolazioni in esame (es. frequenza di SGA alla nascita), delle diverse carte antropometriche utilizzate e delle differenti strategie nutrizionali.

L'incidenza maggiore di EUGR si riscontra nei neonati con IUGR o SGA e nelle età gestazionali più basse; nei nati  $< 29$  settimane viene riportata un'incidenza globale del 79%. Nella popolazione moderately-preterm o late-preterm l'impatto dell'EUGR è minore.

La morbosità neonatale influenza pesantemente l'incidenza di EUGR: vengono riportati come fattori di rischio associati: la displasia broncopolmonare e l'utilizzo di steroidi, l'enterocolite necrotizzante, la sepsi tardiva. A sua volta l'EUGR è associata a un rilevante rischio auxologico a

distanza e a un aumentato rischio di esiti neuroevolutivi a distanza.

#### La fase del "catch up growth"

Dopo l'iniziale deficit di crescita, i nati pretermine mostrano una tendenza al recupero (cosiddetto "catch up growth") in peso, lunghezza e circonferenza cranica, che inizia generalmente precocemente nei primi mesi di vita e che spesso si completa entro i due anni di vita, ma, in alcuni soggetti, anche più tardivamente nel corso dell'infanzia. Nella popolazione dei nati moderately-preterm o late-preterm il "recupero" è meno difficoltoso.

Anche ammesso che un bambino pretermine abbia un EUGR a 40 settimane postmestruali, se i suoi parametri non scendono sotto  $-1$  SDS a 2-3 mesi di età corretta, lo sviluppo può essere migliore di quello i cui parametri sono al di sotto di tale valore.

Indubbiamente una bassa statura a 2 anni predispone a una bassa statura anche a 5 anni, ma il pattern di crescita fra 2 e 5 anni è ancora estremamente variabile: in questo lasso temporale esistono gruppi di bambini che recuperano ancora, ma anche soggetti che fanno il percorso opposto (Tabella 2).

AGA e SGA alla nascita tendono ad avere un diverso catch up growth: i soggetti AGA alla nascita hanno un maggior recupero sia tra la nascita e i 2 anni, sia tra i 2 e i 5 anni (Tabella 3).

#### L'associazione crescita-outcome neuroevolutivo

Un ampio studio multicentrico ha dimostrato che un maggior recupero in termini di peso e lunghezza tra l'età del termine e i 4 mesi è positivamente, ma modestamente, correlato all'esito neuroevolutivo a 18 mesi. Un successivo aumento in peso a scapito della lunghezza non apporta ulteriori benefici.

Ai fini dell'esito neuroevolutivo è fondamentale considerare il catch up growth della circonferenza cranica: una scarsa crescita è associata a un' aumentata prevalenza di impairment motorio e cognitivo a 3 e 8 anni e a valori di *QI* inferiori in età adulta.

Esistono meno conoscenze sull'effetto della crescita postnatale e sullo sviluppo psicomotorio. Gli scores nella scala Bayley a 2 anni sarebbero maggiormente correlati con la crescita postnatale piuttosto che con il grado di IUGR alla nascita. I bambini SGA con peso < 10° percentile a 2 anni hanno un minor PDI (Psicomotor Developmental Index) rispetto a quelli che presentano un catch up growth, mentre i bambini AGA con catch down growth a 2 anni avevano minori MDI (Mental Developmental Index) e PDI, oltre che una paralisi cerebrale di grado più severo.

Esiti neuroevolutivi sfavorevoli e deficit di crescita postnatale possono essere interpretati come fenomeni che probabilmente condividono comuni fattori nutrizionali e non nutrizionali. Sebbene questi fenomeni non possano essere completamente corretti utilizzando solo interventi nutrizionali, i soli fattori di rischio perinatale e le complicanze neonatali non spiegano completamente l'esito sfavorevole. In effetti, le evidenze più recenti mostrano che attenti interventi nutrizionali, in termini di apporto proteico e di rapporto proteine/energia, possono avere un effetto positivo sullo sviluppo neurologico. Particolare attenzione deve essere prestata alla qualità della crescita: infatti la normale crescita e la regolare differenziazione degli organi sono influenzate più dalla massa magra e dalla crescita lineare che dalla crescita del peso o della massa grassa. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono un'associazione positiva tra crescita in termini di massa magra, ma non di massa grassa, e migliore sviluppo neurologico nell'infanzia.

#### L'associazione crescita-rischio metabolico e cardiovascolare

Se, da un lato, un miglior esito auxologico è stato correlato con un miglior esito neuroevolutivo, dall'altro è stato espresso il dubbio che una rapida crescita durante l'infanzia potesse essere associata allo sviluppo di insulino-resistenza e sindrome metabolica (obesità, diabete di tipo 2, ipertensione, malattia cardiovascolare).

Un'ampia revisione di letteratura condotta da Lapillonne e Griffin ha analizzato i dati relativi agli effetti di IUGR, crescita postnatale e nutrizione postnatale sullo sviluppo di patologia metabolica e cardiovascolare in età adulta, giungendo alla conclusione che la crescita postnatale precoce

(prima dei 12-18 mesi di età corretta) non aumenta il rischio metabolico e cardiovascolare a distanza, mentre maggior cautela va posta nelle età successive.

Il catch up growth precoce in neonati molto pretermine è associata a una percentuale inferiore di grasso corporeo ed è quindi probabile che sia benefica in termini di esito neurologico e non dannosa in termini di conseguenze metaboliche in età adulta. Al contrario, una rapida crescita del peso che si verifichi più tardi durante l'infanzia potrebbe avere un impatto negativo sulla salute in età adulta (diabete, malattie cardiovascolari, ipertensione).

#### Il "piano assistenziale auxologico" del nato VLBW

Sulla base dei dati di letteratura sopra citati, risulta evidente che il follow-up auxologico prevede un accompagnamento nel tempo del singolo bambino e della sua famiglia, ricalibrando la valutazione del rischio (e quindi la comunicazione alla famiglia) nel corso delle diverse tappe del follow-up stesso.

Considerando i fattori di predittivi di bassa statura (Box 2) e collocandoli nel calendario dei controlli, potremmo schematizzare fattori predittivi/segni d'allarme e azioni (Box 3).

L'obiettivo è quello di individuare, alla fine del percorso di follow-up, i bambini da inviare a consulenza auxoendocrinologica, nell'eventualità di esplorare l'indicazione all'uso del GH: è opportuno inviare allo specialista, quindi, i soggetti che ai 3 anni di età corretta hanno un'altezza < 3° percentile, o, ancor più precisamente < -2 SDS.

#### Le carte antropometriche

La corretta valutazione della crescita postnatale dei nati pretermine è di primaria importanza, sebbene la definizione della loro crescita ottimale sia ancora oggetto di controversie. Nel monitoraggio della crescita del pretermine nella pratica clinica, si possono individuare due momenti: dalla nascita all'età equivalente al termine e dopo l'età equivalente al termine.

Le carte antropometriche si suddividono sostanzialmente in due grandi categorie: carte *standard*, che descrivono "come la crescita dovrebbe essere" e carte *reference*, che descrivono "come la crescita effettivamente è". Di fatto, le carte *standard* sono costruite su una popolazione ideale, costituita da bambini sani che vivono in condizioni favorevoli al raggiungimento del loro pieno potenziale genetico di crescita. Al contrario, le carte *reference* si basano su di una popolazione mista, da cui sono esclusi solo i casi francamente patologici.

A oggi, le carte antropometriche disponibili nella pratica clinica sono: carte fetali, carte neonatali, carte di crescita postnatale per nati a termine, carte longitudinali specifiche per nati pretermine. L'ultimo approccio (carte longitudinali specifiche per nati pretermine) è quello teoricamente valido, ma in letteratura e nella pratica clinica non esiste, per il momento, una carta *reference* che risponda ai criteri ideali.

Si è recentemente concluso invece un progetto internazionale multicentrico per la costruzione di uno *standard* prescrittivo per la valutazione della crescita postnatale del nato pretermine (INTERGROWTH-21st).

Nella pratica clinica si possono seguire due diversi approcci:

1 se si segue l'approccio del *reference* (scegliere una carta che descriva la crescita quale "realmente è") si possono utilizzare:

- dalla nascita all'equivalente del termine di gestazione (40 settimane): carte antropometriche neonatali italiane INeS (Italian Neonatal Study) [www.inescharts.com];
- dal termine (40 settimane) in poi: carte CDC 2002 dal termine a 2 anni [www.cdc.gov/Growthcharts], o in alternativa carte CDC 2002 dal termine a 2 anni e successivamente carte italiane SIEDP 2006 dai 2 ai 20 anni [www.siedp.it];

2 se si segue l'approccio dello *standard* (scegliere una carta che descriva la crescita quale "dovrebbe essere") si possono utilizzare:

- dalle 2 settimane di vita ai 6 mesi di età corretta: postnatal growth standards for preterm infants, Intergrowth21 [https://intergrowth21.tghn.org];
- dai 6 mesi di età corretta ai 5 anni: carte WHO da 0 a 5 anni [www.who.int/child-growth/publications].

Il posizionamento dei valori assoluti delle misure antropometriche su una carta di riferimento o l'inserimento in sistemi informatizzati porta alla trasformazione di tali valori in percentili e in standard deviation score (SDS) o z-score. Entrambi rappresentano lo stesso concetto espresso in modalità differente:

- il percentile: una misura al 10° percentile significa che il 10% dei valori di quella variabile sono al di sotto o uguali a quel valore);
- lo SDS è un numero puro che indica di quanto un valore è lontano (in positivo o in negativo) dalla propria media, sempre nella stessa popolazione di riferimento.

L'utilizzo preferenziale del percentile o dello SDS nella valutazione di una variabile antropometrica è discrezionale. È tuttavia consigliabile:

- utilizzare il percentile: nella comunicazione ai genitori e quando si vogliono confrontare carte relative a popolazioni differenti;
- utilizzare lo SDS: nella lettura degli studi, in campo di ricerca e in contesti clinici particolari (es. indicazioni all'uso del GH).

In ogni caso, può essere utile far riferimento al seguente schema di corrispondenza fra i valori di percentile e SDS:

- 3° percentile → SDS: -1,88
- 10° percentile → SDS: -1,28
- 25° percentile → SDS: -0,67
- 50° percentile → SDS: 0
- 75° percentile → SDS: +0,67
- 90° percentile → SDS: +1,28
- 97° percentile → SDS: +1,88

#### Obiettivi nutrizionali

Gli obiettivi nutrizionali per i neonati pretermine dovrebbero essere quelli di promuovere l'alimentazione con latte materno, minimizzare i deficit nutrizionali, affrontare prontamente i deficit quando identificati ed evitare d'altro canto di nutrire eccessivamente o promuovere l'accelerazione della crescita postnatale oltre il normale per l'età postconcezionale. Poiché lo stato nutrizionale dei neonati prematuri varia notevolmente, la creazione di piani di alimentazione personalizzati è l'approccio migliore.

Al momento della dimissione, se un nato pretermine VLBW è alimentato con il latte materno, non ci sono motivi per non continuare anche dopo, rispettando i seguenti requisiti:

- capacità di assumere autonomamente almeno 180 ml/kg/die di latte;
- velocità di crescita nella norma per l'età.

I neonati che pesano meno del previsto per la loro epoca postconcezionale sono quelli a maggior rischio di deficit di crescita a lungo termine e richiedono quindi un'attenzione particolare. Dovrebbe essere sempre promosso l'utilizzo di latte materno, eventualmente fortificato. Se un bambino assume latte artificiale, dovrebbero essere utilizzata una formula pretermine o una speciale formula postdimissione che contiene più proteine, minerali, oligoelementi e LCPUFA rispetto alla formula a termine standard, fino almeno al raggiungimento di 40 settimane postconcezionali (52 settimane secondo altri autori).

Alcuni studi, affrontando gli aspetti qualitativi del processo di crescita, pur non trovando differenze significative in termini quantitativi (g/kg/die o cm/settimana) hanno evidenziato, a favore delle formule

arricchite, una migliore crescita in contenuto minerale osseo o in massa magra.

#### Valutazioni neuroevolutive

##### Obiettivi della valutazione neuroevolutiva

L'esame neurologico è parte fondamentale della qualità delle cure nei programmi di follow-up. Ha l'obiettivo di identificare e definire tempestivamente le anomalie maggiori, consentendo di mettere in atto gli interventi precoci necessari, guidare l'operatore nel comunicare la diagnosi, nell'orientare il sostegno ai genitori, nel programmare l'invio ai servizi territoriali per i bambini con rischio di disabilità o disordini dello sviluppo, condividendo con il pediatra di famiglia i problemi incontrati e le soluzioni possibili.

Obiettivo ulteriore, a partire dai 12 mesi, è quello di identificare gli esiti minori e approfondire l'evoluzione motoria, neuropsicologica e comportamentale del pretermine.

Infine, per i bambini che hanno sviluppato paralisi cerebrale o disabilità maggiori, il team neuroriabilitativo ha il compito di verificare gli interventi terapeutici, fornire indicazioni ai genitori riguardanti la prevenzione dei disordini muscoloscheletrici, condividendo con i servizi territoriali le indicazioni su ausili, autonomia e protesi.

##### Indicatori di Neurodevelopmental Follow-Up Care nel nato pretermine

La valutazione dello sviluppo neuromotorio, sensoriale, cognitivo e comportamentale nel pretermine appare di complessità crescente. La stretta relazione tra comorbidità nutrizionali, respiratorie e neuroevolutive nel grave pretermine rende spesso difficile discernere quanto sia neurologico e quanto sia il risultato degli altri fattori e delle loro interazioni.

La prognosi e l'evoluzione dei segni clinici, ma anche i percorsi di resilienza del bambino e dei genitori risultano non sempre facili da definire, tanto più quanto più basse le età gestazionali.

Per tali motivi i grandi Network di follow-up, American Academy of Pediatrics (AAP), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Vermont Oxford Network (VON) preferiscono esprimersi in termini di "comprehensive neurodevelopmental assessment" che, in relazione alle problematiche specifiche per ogni bambino, include sia l'esame neurologico standard sia la valutazione della funzione motoria, dello sviluppo cognitivo, del linguaggio e del comportamento, la somministrazione di questionari per i genitori, oltre all'esecuzione della RMN, dell'EEG, le indagini biochimiche, genetiche, ecc.

Per valutare gli indicatori di qualità delle cure nel follow-up, un panel di esperti degli stessi network ha definito le aree e i tempi delle valutazioni.

In Italia, come altrove, esiste notevole eterogeneità nella scelta degli strumenti neurologici, per lo scarso confronto tra i centri ma anche per la scarsa evidenza scientifica negli "indicatori" di qualità delle cure nel follow-up.

Anche le figure professionali che praticano l'esame neurologico variano nei diversi Paesi europei e nordamericani (neuropediatra, pediatra, pediatra dello sviluppo, neurologo, fisiatra, terapista occupazionale, fisioterapista, infermiere esperto di intervento precoce, psicologo, ricercatore). Sicuramente la valutazione dello sviluppo psicomotorio del bambino pretermine necessita di pratica ed esperienza, meglio nel contesto di specifici training formativi sulle metodiche che si intende utilizzare.

#### Cosa valutare?

La letteratura distingue disabilità maggiori (major impairment) e minori (minor dysfunction).

Disabilità maggiori:

- paralisi cerebrale moderata o severa con GMFCS  $\geq 2$  (Gross motor function classification system);
- score cognitivi alla Bayley III  $< 70$  e GMFCS  $\geq 2$ ;
- visione con deficit  $< 1/10$  bilaterale;
- deficit uditivo permanente che non permette al bambino di comprendere le direzioni dei messaggi verbali e comunicare nonostante protesi o impianto cocleare.

Disabilità minori:

- disturbi della sfera motoria e posturale: goffaggine, problemi di coordinazione, problemi organizzativi del movimento e del gesto, ma anche anomalie posturali e morfologiche a livello del torace, della colonna vertebrale, degli arti inferiori e del piede, plagiocefalia;
- difficoltà di apprendimento: difficoltà di apprendimento, di organizzazione visuo-spaziale e percettiva;
- disturbi del comportamento: disturbi di regolazione e disordini della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione;
- patologie delle funzioni adattive: disturbi del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione e del controllo sfinterico.

#### Considerazioni sugli strumenti

Secondo B. Vohr, la valutazione neurologica deve valutare e integrare: stati di coscienza, aspetti socio comportamentali, tappe di sviluppo, funzioni e deve tenere

conto delle comorbidità (es. respiratori, nutrizionale, ecc).

La valutazione neurologica classica, che indaga la struttura alla ricerca della lesione, quando la lesione non è ancora visibile, o quando le anomalie non riguardano solo il sistema nervoso centrale (SNC), non sempre è sufficiente a fornire un giudizio prognostico, soprattutto nelle forme meno gravi di paralisi cerebrale e nelle anomalie minori.

L'esame neurologico o neurofunzionale,

nel prematuro, deve pertanto rispondere a diverse esigenze:

- integrare il punto di vista neurologico e funzionale;
- definire il grado di compromissione per pianificare tempestivamente l'intervento (quantità, tipo e intensità);
- utilizzare item dinamici a migliore valenza prognostica;
- considerare le funzioni per restituire ai genitori un quadro prognostico globale;

- prestare particolare attenzione ai criteri di normalità, tenendo conto che la maggior parte dei nostri piccoli pazienti è normale;
- includere classificazioni, essenziali per stratificare popolazioni nei protocolli di ricerca.

✉ [alessandra.coscia@unito.it](mailto:alessandra.coscia@unito.it)

*La bibliografia è consultabile online.*

BOX 1. La raccolta dati	
Obiettivo CLINICO-ASSISTENZIALE	L'obiettivo è quello di registrare i dati necessari a comprendere l'evoluzione della storia clinica del singolo soggetto. È necessario che siano garantite alcune caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- le informazioni devono essere esaustive;</li> <li>- è necessario che sia registrata sia l'osservazione del professionista (esame clinico, esami strumentali o di laboratorio) sia la soggettività dei genitori;</li> <li>- è necessario prevedere sia l'esplicitazione della valutazione e programma (ai singoli controlli) sia le modalità con cui registrare i contributi dei diversi professionisti.</li> </ul>
Obiettivo RICERCA	L'obiettivo è quello di registrare i dati necessari a comprendere le caratteristiche della comunità dei soggetti (popolazione a rischio). È necessario che siano garantite alcune caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- le informazioni devono essere sintetiche: devono costituire degli indicatori relativi a fattori di esposizione (rischio) ed esiti. Necessario porre attenzione alla definizione di indicatori relativi alla storia ostetrica;</li> <li>- la popolazione bersaglio deve essere definita a priori. È opportuno utilizzare categorie già esistenti a livello internazionale (raggruppamenti per età gestazionale o classi di peso);</li> <li>- la definizione del software dovrebbe garantire controlli interni sulla coerenza dei dati immessi;</li> <li>- prevedere un'elaborazione almeno annuale dei dati e la discussione degli stessi con tutti i professionisti coinvolti (utile anche riunione congiunta con gli ostetrici).</li> </ul>

BOX 2. Fattori di rischio di bassa statura a 5 anni nei VLBW		
Fattori	Genetici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altezza materna &lt; 160 cm</li> <li>- Target genetico</li> </ul>
	Perinatali	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Età gestazionale &lt; 29 settimane</li> <li>- Peso e lunghezza alla nascita <math>\leq -2</math> SDS</li> <li>- Morbosità neonatale (BPD, steroidi postnatali, NEC, sepsi tardive)</li> </ul>
	Pattern di crescita Postnatale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravità dell'EUGR</li> <li>- Lunghezza a 3 mesi EC <math>\leq -2</math> SDSS</li> <li>- Altezza e peso a 1 anno EC <math>\leq -2</math> SDS</li> <li>- Peso e/o altezza fra la nascita e i 2 anni ridotti fino a valori <math>\leq -2</math> SDS</li> </ul>

BOX 3. Il piano assistenziale auxologico		
Tempi	Fattori predittivi/segni d'allarme	Azione
Alla nascita	Età gestazionale < 29 settimane Peso e lunghezza < -2 SDS	Valutazione dei dati fetali (gravità e durata IUGR) Cura della nutrizione durante il ricovero
40 settimane	Morbosità neonatale (BPD, steroidi postnatali, NEC, sepsi tardive) Gravità dell'EUGR	Valutazione dei dati di morbosità neonatale Valutazione del pattern di crescita postnatale precoce Cura della nutrizione nel periodo postdimissione
3 mesi EC	Lunghezza < -2 SDS Mancato aumento SDS per la circonferenza cranica	Iniziale comunicazione del rischio auxologico alla famiglia, pur facendo riferimento alla possibilità di catch up growth tardivo
1 anno EC	Bassi valori di SDS per lunghezza e peso (soprattutto lunghezza < 3° percentile) Target genetico sfavorevole (altezza materna < 160 cm)	Calcolo target genetico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- maschi (altezza padre + altezza madre +13)/2</li> <li>- femmine (altezza padre + altezza madre -13)/2</li> <li>- range <math>\pm 5</math> cm</li> </ul> Ricalibrare il rischio sulla base dell'altezza raggiunta e del target genetico
2-3 anni EC	Altezza < -2 SDS Peso e/o altezza fra la nascita e i 2 anni ridotti fino a valori < -2 SDS	Ricalcolare target genetico Valutare l'opportunità di consulenza auxoendocrinologica

- Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230-8
- Asadi S, Bloomfield FH, Harding JE. Nutrition in late preterm infants. *Semin Perinatol* 2019; 22:151160
- Bertino E, Spada E, Occhi L et al. Neonatal anthropometric charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:353–61
- Cacciari E, Milani S, Balsamo A et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29:581–93
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603
- Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2013;162:S7-16
- Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr* 2013;162:S90-100
- Lapillonne A, Bronsky J and ESPGHAN Committee on Nutrition. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:259-70
- Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-7
- Nagasaka M, Morioka I, Yokota T et al. Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study. *Arch Dis Child* 2015;100:250-4
- Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016;33:305-17
- Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F348–F354
- Pierrat V et EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2017;358:j3448
- Task force Società Italiana di Neonatologia sul follow-up del neonato pretermine "Indicazioni sul follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita". 2015
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. *Lancet Glob Health* 2015, 3(11):e681-e691.
- Vohr B. The quest for the ideal neurologic assessment for infants and young children. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:140-2.
- WHO Child Growth Standards—Methods and development. Geneva: World Health Organization 2006
- Young L, Morgan J, McCormick FM, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3