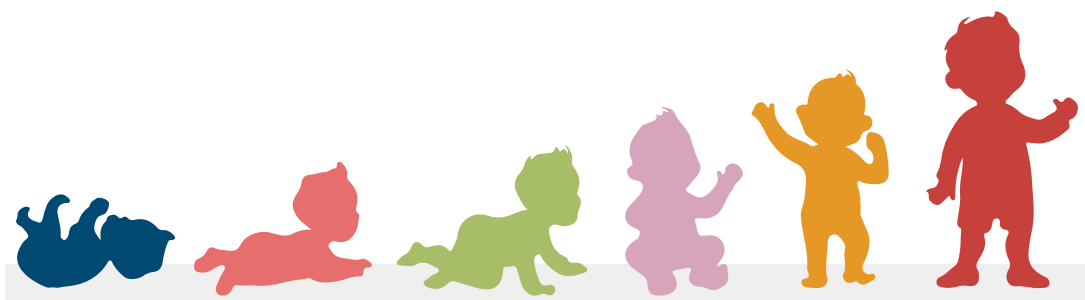


Task force sul Follow-up del neonato pretermine



Il Follow-up del Neonato **PRETERMINE** I primi sei anni di vita



A CURA DI

Francesca Gallini

Monica Fumagalli

Domenico M. Romeo

IdeaCpaEditore

A CURA DI

Francesca Gallini
Monica Fumagalli
Domenico M. Romeo

PROMOSSO DA

Fabio Mosca, Past-President SIN
Luigi Orfeo, Presidente SIN
Consiglio Direttivo SIN
Istituto Superiore di Sanità

Il Follow-up del Neonato PRETERMINE I primi sei anni di vita

Con la collaborazione di:

Gruppo di Studio SIN Neurologia e Follow-up
Monica Fumagalli

Gruppo di Studio SIN Auxologia Perinatale
Luigi Gagliardi

Gruppo di Studio SIN Nutrizione e Gastroenterologia Neonatale
Francesco Cresi

Gruppo di Studio SIN Pneumologia Neonatale
Camilla Gizzi

Gruppo di Studio SIN Cardiologia Neonatale
Iuri Corsini

Gruppo di Studio SIN Care Neonatale
Paola Cavicchioli

Gruppo di Studio SIN Organi di Senso
Gabriella Araimo

Istituto Superiore di Sanità
Maria Luisa Scattoni

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Elisa Fazzi

Vivere ONLUS

**Il Follow-up del Neonato Pretermine.
I primi sei anni di vita.**

Copyright © 2022 iDeaCpa Editore, Roma
Prima Edizione: 2022

ISBN 978-88-946318-7-6

Realizzazione editoriale: **iDea Congress s.r.l.**
www.ideagroupinternational.eu
info@idea-group.it

Progetto grafico: Valeria Mendicino

Stampa: **Yoo Print srl**
Via G. Mazzini 34, 20060 Gessate (MI)

Task force sul Follow-up del neonato pretermine

Gruppo di Studio SIN Neurologia e Follow-up

Monica Fumagalli
Francesca Gallini
Nadia Battajon
Odoardo Picciolini
Fabrizio Ferrari

Gruppo di Studio SIN Auxologia Perinatale

Luigi Gagliardi

Gruppo di Studio SIN Nutrizione e Gastroenterologia Neonatale

Alessandra Coscia
Francesco Cresi
Luca Maggio

Gruppo di Studio SIN Pneumologia Neonatale ed Esperti in Pneumologia

Camilla Gizzi
Maria Luisa Ventura
Eugenio Baraldi
Renato Cutrera

Gruppo di Studio SIN Cardiologia Neonatale

Iuri Corsini

Istituto Superiore di Sanità

Maria Luisa Scattoni
Francesca Fulceri

Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Domenico M. Romeo
Elisa Fazzi
Andrea Guzzetta
Antonella Costantino

Altri collaboratori

Roberto Bellù
Paola Lago
Eugenio Maria Mercuri
Giovanni Vento
Rinaldo Zanini

INDICE

PREFAZIONI

INTRODUZIONE

A. IL PROGRAMMA OPERATIVO DEL FOLLOW-UP

1. Obiettivi e Popolazione 27
A. Coscia, M. Fumagalli, F. Gallini
2. Standard Organizzativi 33
F. Gallini, M. Fumagalli, N. Battajon, A. Coscia, R. Zanini

B. AREA DI VALUTAZIONE AUXOLOGICA

3. Il rischio auxologico 41
A. Coscia
4. Le definizioni: IUGR – EUGR – Catch up growth 47
E. Bertino, L. Gagliardi, M. Del Pistoia, G. Maiocco
5. Strumenti e metodi di valutazione auxologica 53
F. Giuliani
6. Centili, z-score, velocità di crescita: utilizzo e ricadute pratiche 57
L. Gagliardi, M. Del Pistoia, E. Spada
7. Strumenti e metodiche di valutazione della qualità della crescita 61
M.L. Gianni

C. AREA DI VALUTAZIONE NUTRIZIONALE

8. La nutrizione nei primi anni di vita 69
*F. Cresi, L. Maggio, A. Aceti, M. Baldassarre,
A. Coscia, L. De Sanctis, L. Ilardi, N. Liotto*
9. Il bambino con bisogni speciali 87
*F. Cresi, L. Maggio, A. Aceti, M. Baldassarre,
A. Coscia, L. De Sanctis, L. Ilardi, N. Liotto*

D. AREA DI VALUTAZIONE DEL NEUROSVILUPPO

10. Obiettivi e timing del Follow-up del Neurosviluppo 101
*A. Costantino, O. Picciolini, A. Guzzetta, E. Fazzi,
F. Ferrari, D.M. Romeo*

11.	Sviluppo Neuromotorio <i>F. Ferrari, O. Picciolini, E. Pede, F. Sini, C. Velli, D.M. Romeo</i>	105
12.	Funzioni Cognitive e Funzionamento Adattivo <i>E. Fazzi, S. Orcesi, S. Micheletti, P. F. Ajmone, L. Gardon, O. Picciolini, C. Squarza, M. Mallardi, D. M. Romeo</i>	129
13.	Valutazione delle Funzioni Esecutive e degli Apprendimenti scolastici <i>E. Fazzi, S. Orcesi, S. Micheletti, E. Arpi, A. Costantino</i>	139
14.	Valutazione della Funzione Visiva <i>E. Fazzi, J. Galli, D. Ricci, L. Orazi, D. Lepore</i>	145
15.	Valutazione delle Funzioni Uditive e del Linguaggio <i>R.M. Santarelli, N. Battajon, C. Bechini, G. Araimo</i>	157
16.	Valutazione dell'area del Comportamento e delle Competenze Sociali <i>A. Costantino, E. Arpi, P.F. Ajmone, F. Monti</i>	175
17.	L'intervento abilitativo a sostegno dello sviluppo neuropsicomotorio <i>C. Artese, C. Fontana, P. Strola</i>	181
E. AREA DI VALUTAZIONE NEUROSTRUMENTALE		
18.	Neuroimmagini <i>M. Fumagalli, F. Triulzi, L. Ramenghi</i>	187
19.	Elettroencefalografia ed elettroencefalografia ad integrazione d'ampiezza <i>F. Ferrari, R. Dilena</i>	195
F. AREA DI VALUTAZIONE CARDIORESPIRATORIA		
20.	Valutazione cardiorespiratoria del neonato alla dimissione <i>M.L. Ventura, C. Gizzi, C. Rigotti, D. Doni, M. Savoia</i>	201
21.	Valutazione cardiorespiratoria del neonato al Follow-up <i>E. Zannin, L. Grappone, I. Corsini, M. Savoia, D. Doni</i>	213
G. AREA DI VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA		
22.	Valutazione della qualità della vita in rapporto allo stato di salute nel neonato pretermine <i>F. Gallini, D.U. De Rose</i>	221

H. VACCINAZIONI E IMMUNOPROFILASSI

23. Vaccinazioni 229
N. Battajon
24. Immunoprofilassi dell'infezione da VRS 233
D.U. De Rose, A. Dotta

I. CALENDARIO DEI CONTROLLI

25. Calendario dei controlli 239
F. Gallini, M. Fumagalli

L. FAMIGLIA E FOLLOW-UP

26. Cure della famiglia 245
P. Cavicchioli, N. Battajon
27. Il supporto psicologico alla famiglia "prematura":
triade madre-padre-bambino 249
M. Mallardi, L. Monti, D.P.R. Chieffo
28. Le associazioni dei genitori 253
M. Ceccatelli Collini, M. Bruscaignin

M. INTEGRAZIONE FOLLOW-UP E TERRITORIO

29. Rapporti con i servizi territoriali 259
O. Picciolini
30. I rapporti con il pediatra di famiglia 261
S. Gangi, O. Picciolini, M. Picca

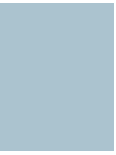
N. IL FOLLOW-UP E LA RICERCA

31. Il Follow-up dei nati pretermine: tra clinica e ricerca 267
M. Cuttini
32. Le Istituzioni e il Follow-up nella ricerca: network NIDA 283
M.L. Scattoni, F. Fulceri, A. Caruso, M. Micai
33. L'INNSIN Follow-up network 289
F. Gallini, M. Fumagalli

APPENDICE

AUTORI E COLLABORATORI

PREFAZIONE



Prefazioni

Il Follow-up del neonato pretermine è da sempre parte integrante dell'attività dei nostri reparti di Terapia Intensiva Neonatale. Sappiamo, infatti, che la prematurità non è un evento estemporaneo ma una malattia cronica che potrà manifestarsi nel tempo in modo più grave quanto più la nascita sarà stata precoce. Pertanto la nostra assistenza non può terminare al momento della dimissione ma necessariamente continua nel tempo con un rapporto clinico e affettivo con i piccoli pazienti e le loro famiglie.

Ebbene, dalla loro comparsa nel 2015, le *"Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita"* sono state un prezioso compagno di viaggio per tutti i neonatologi italiani ed in particolare per coloro che nei nostri reparti si sono occupati in modo specifico di Follow-up.

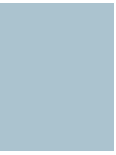
Furono realizzate grazie al lavoro della "Task force sul Follow-up del neonato pretermine" promossa dalla Società italiana di Neonatologia e composta principalmente dagli esperti del Gruppo di Studio di Neurologia e Follow-up.

Oggi un gruppo di lavoro molto più allargato grazie al contributo di tanti gruppi di studio della nostra società ed alla collaborazione della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, dell'Istituto Superiore di Sanità e delle associazioni dei genitori ha realizzato una nuova edizione che non vuole essere solo un aggiornamento della precedente ma un vero e proprio manuale di riferimento per chi con passione e competenza si occupa in Italia del Follow-up dei neonati pretermine. Un testo arricchito di nuovi capitoli e con una precisa indicazione verso un orizzonte temporale più ampio dei controlli non più limitati ai primi tre anni ma prolungati fino ai 6 anni di vita dei piccoli pazienti.

Il ringraziamento mio personale e della Società Italiana di neonatologia va a tutti coloro che in due anni di lavoro hanno contribuito a questa realizzazione, con una menzione particolare per i curatori dell'opera Francesca Gallini, Monica Fumagalli e Domenico Romeo.

Luigi Orfeo

Presidente SIN



È con grande piacere che vi presento questo volume dedicato al Follow-up del neonato pretermine, che costituisce una tappa importante del percorso che la SIN ha intrapreso da anni per promuovere lo sviluppo dei Servizi di Follow neonatale e garantire una adeguata assistenza anche dopo la dimissione. L'eccellenza delle cure offerte ai neonati prematuri e/o a rischio nella fase acuta in terapia intensiva deve proseguire dopo la dimissione attraverso i servizi e i programmi di Follow-up, mirati alla precoce identificazione delle anomalie di sviluppo e all'attuazione di interventi precoci individualizzati, con il fine ultimo di migliorare la qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie. La complessità dei neonati dimessi dalle nostre terapie intensive rende sempre più necessari Servizi di Follow-up multidisciplinari, integrati con i Servizi di Neuropsichiatria infantile e con i Pediatri di Famiglia.

Questo manuale è la naturale evoluzione del lavoro iniziato nel 2015 con la pubblicazione delle *"Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita"*, a cura del Gruppo di Studio di Neurologia e Follow-up e del Gruppo di Studio di Auxologia Perinatale della SIN, che si proponeva, tra l'altro, *"di migliorare l'organizzazione dei Servizi di Follow up in ambito nazionale, rendere omogenei i criteri diagnostici e le valutazioni e creare una banca dati nazionale utilizzabile nell'ambito della ricerca"*.

Il grande apprezzamento ricevuto da questa pubblicazione ha indotto a pensare, nel 2020, a un suo aggiornamento nell'ambito di un progetto più ambizioso di estensione delle indicazioni fino ai primi 6 anni di età, allargandone il "raggio d'azione" anche agli aspetti auxologici e respiratori.

I risultati dell'*Indagine conoscitiva Nazionale sui Servizi di Follow-up del neonato pretermine e/o a rischio*, condotta nel 2019, insieme alla definizione degli Standard Organizzativi di una Rete Nazionale di Servizi di Follow-up, definiti nel recente *Libro Rosso*, hanno fornito nuove conoscenze e creato i presupposti per questo così importante e ricco documento, che appassiona nella lettura e sorprende per la ricchezza dei contenuti e per il rigoroso approccio metodologico.

Nel 2021, in qualità di Presidente della SIN, insieme con il C.D., abbiamo attivato una *Task Force* dedicata a questo progetto strategico per la SIN, composta non solo dai rappresentanti dei diversi GdS della SIN coinvolti nel Follow-up del neonato a rischio, ma anche dai colleghi identificati dalla Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e dall'Istituto Superiore di Sanità con il coinvolgimento di numerosi esperti delle singole aree di valutazione e la attenta partecipazione dell'Associazione dei Genitori "Vivere Onlus". Questa pubblicazione costituisce una grande occasione di stimolo per migliorare i nostri Servizi di Follow-up, uniformandone le modalità di valutazione e di intervento, fornendo a tutti i Centri di Follow-up strumenti condivisi per la valutazione dello sviluppo dei neonati pretermine, basati sulle evidenze più recenti.

Si è trattato di un lavoro enciclopedico, reso possibile solo dalla passione, dalla competenza e dall'impegno straordinari di Francesca Gallini, Monica Fumagalli e Domenico Romeo, a cui va il mio grandissimo ringraziamento e apprezzamen-

to per aver portato a termine un'opera di importanza strategica per la SIN, che accompagnerà i neonatologi nel loro lavoro quotidiano e nell' interazione con le Istituzioni, per dare maggior peso, riconoscimento e risorse ai Servizi di Follow-up. L'ultimo passo di questo percorso dedicato al Follow-up del neonato pretermine sarà l'attivazione, a breve, del registro INNSIN Follow-up, uno strumento fondamentale per raccogliere dati omogenei sullo sviluppo a distanza dei neonati pretermine e fotografare la realtà italiana, presupposto per la realizzazione di progetti di miglioramento delle cure.

È per me quindi un piacere, come Past-President della Società Italiana di Neonatologia, invitarvi alla lettura e consultazione di questo volume che, ne sono certo, diventerà presto uno strumento insostituibile per migliorare le cure neonatali.

Fabio Mosca

Past President SIN

Il libro "Il Follow-up del Neonato Pretermine. I primi sei anni di vita" rappresenta un importante riferimento per chiunque si occupi di neonati pretermine dopo la dimissione dai reparti di Neonatologia, in particolare per i Servizi di Follow-up, ma ci auguriamo che possa essere utile anche per i Pediatri di Famiglia che si occupano spesso della continuità assistenziale dei neonati sul territorio e del rapporto con le loro famiglie.

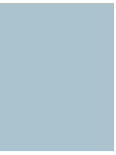
Le precedenti *"Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita"* del 2015 sono state opportunamente aggiornate ed integrate con una nuova sezione che riguarda il bambino da tre a 6-7 anni, in considerazione del dato epidemiologico e scientifico, sempre più rilevante, dell'aumentata prevalenza di numerose problematiche cliniche e neuropsichiatriche ad esordio precoce, tra cui i disturbi del neurosviluppo che rappresentano sicuramente una quota molto rilevante e che risultano raddoppiati in termini di incidenza nell'ultimo decennio (dato SINPIA, Giornata Nazionale per la promozione del neurosviluppo 2022). Si rende necessaria pertanto la condivisione di iniziative istituzionali e scientifiche sempre più coordinate e sinergiche tra i professionisti che si occupano dei neonati e bambini in questa importante età della vita dal punto di vista neurobiologico. La sorveglianza delle popolazioni ad alto rischio è un ambito nel quale l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, è da anni fortemente impegnato sia attraverso iniziative istituzionali che progetti di ricerca. E' per questo che abbiamo accettato di partecipare con entusiasmo e interesse all'ideazione e stesura di questo testo, che consolida la stretta collaborazione tra ISS e SIN in atto ormai da alcuni anni. L'Indagine conoscitiva Nazionale sui Servizi di Follow-up del neonato pretermine e/o a rischio del 2019 ha mostrato i punti di forza e le criticità dei servizi, sottolineando l'importanza del potenziamento delle risorse strutturali ed umane per garantirne un funzionamento ottimale e della condivisione di Standard Organizzativi. La pubblicazione del report è stata una grande occasione di confronto e di collaborazione multidisciplinare con la SIN, che è proseguita anche attraverso l'aggiornamento delle presenti Raccomandazioni sul Follow-up del neonato pretermine. La collaborazione con la Task force ha portato a produrre un testo ampio, articolato e forse per alcuni versi anche complesso, che però risulta di facile consultazione e speriamo venga utilizzato dai neonatologi e pediatri ospedalieri e di famiglia del Servizio Sanitario Nazionale.

Riteniamo fondamentale la diffusione di queste raccomandazioni nei tavoli istituzionali di cui SIN e ISS fanno parte affinché divengano presto buone prassi applicabili nella pratica clinica.

Ringraziamo i curatori del libro Francesca Gallini, Monica Fumagalli e Domenico Romeo con cui da anni condividiamo gli intenti e le prospettive scientifiche e progettuali future per migliorare l'assistenza e la qualità di vita dei neonati e delle loro famiglie.

Maria Luisa Scattoni

*Servizio di coordinamento e supporto alla ricerca,
Istituto Superiore di Sanità*



INTRODUZIONE



Introduzione

Francesca Gallini, Monica Fumagalli

La prosecuzione delle cure dopo la dimissione dalla TIN, la valutazione degli outcome clinici a breve e lungo termine, gli interventi precoci e l'analisi dell'efficacia a lungo termine di nuovi approcci terapeutici-assistenziali nella gestione del neonato pretermine in Terapia Intensiva neonatale, rappresentano i principali obiettivi dei programmi di Follow-up e configurano una nuova frontiera clinica, strettamente collegata alla ricerca, per le Strutture di Neonatologia e per i Dipartimenti Materno Infantili.

La necessità di un protocollo condiviso di gestione dei neonati dopo la dimissione e di una organizzazione il più possibile omogenea del Follow-up a livello nazionale, ha fatto sì che nel 2015 la prima "Task Force sul Follow-up del neonato pretermine", all'interno della Società Italiana di Neonatologia (SIN), redigesse le *"Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita"*. L'obiettivo di queste prime Indicazioni era proprio quello di rendere omogenei i criteri diagnostici, le valutazioni e gli interventi terapeutici in ambito nazionale, oltre che formare adeguatamente gli operatori sanitari che intervengono nella gestione del bambino pretermine e della sua famiglia dopo la dimissione. Le Indicazioni del 2015 riguardavano esclusivamente i primi tre anni di vita, anche se si concludevano con l'intenzione di prolungarle fino all'inizio dell'età scolare nella loro successiva revisione.

Dopo quattro anni dall'uscita delle Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine è stata condotta una Survey sui Servizi di Follow-up in Italia (2019), promossa dalla SIN in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, per verificare l'effettivo stato di organizzazione del Follow-up in Italia e l'adesione alle Indicazioni pubblicate nel 2015. All'indagine ha aderito l'85% delle TIN italiane e, dalle risposte ottenute, abbiamo potuto trarre importanti informazioni sullo stato attuale di organizzazione del Follow-up in Italia.

Il quadro complessivo del Follow-up del neonato pretermine in Italia è risultato positivo e consolidato. La valutazione longitudinale dei bambini nati pretermine, relativamente alle aree di rischio più note e documentate dalla letteratura scientifica, è risultata diffusa capillarmente fino ai 2-3 anni di vita, in particolare per quanto riguarda l'area neuromotoria e neurosensoriale, la crescita e la nutrizione e la funzione respiratoria. Meno capillare è apparsa la valutazione delle aree emergenti, quali i disturbi dello spettro autistico, i disturbi di linguaggio e di comportamento. Anche la multiprofessionalità dell'équipe è risultata essere una condizione diffusa e generalizzata. Restano però diverse aree di criticità. In primo luogo, la strutturazione di un network stabile tra servizi di Follow-up e con gli altri servizi e professionisti che entrano nel percorso di presa in carico dei bambini che manifestano disturbi dello sviluppo correlati alla nascita pretermine è ancora molto iniziale e richiede una decisa implementazione.

In secondo luogo, sono ancora pochi i servizi che riescono ad effettuare il Follow-up fino all'ingresso del bambino a scuola, come sarebbe invece auspicabile. È stata

inoltre evidenziata una rilevante difficoltà nel garantire la presenza stabile del neuropsichiatra infantile nell'ambito dell'équipe multiprofessionale e una presa in carico tempestiva e di adeguata intensità degli utenti e delle famiglie da parte dei servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza.

Da quest'analisi dettagliata dei risultati della Survey del 2019 è emersa chiaramente la necessità di revisionare e aggiornare le Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine.

Questa nuova edizione, che è il risultato di due anni di lavoro di una Task Force dedicata della SIN, nasce insieme alla pubblicazione del "Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale" redatto nel 2021 dalla Società Italiana di Neonatologia. Il Libro Rosso dedica infatti una sezione specifica agli standard organizzativi dei servizi/attività di Follow-up in Italia, ispirati in parte anche alle recenti linee guida europee stilate nel 2017 (NICE) e agli standard europei di cura, del 2018 (EFCNI 2).

Le nuove Indicazioni sul Follow-up del neonato prematuro presentano tre aspetti innovativi di particolare rilievo.

Il primo è rappresentato dalla Task Force, allargata rispetto al gruppo di lavoro del 2015, con coinvolgimento di altri Gruppi di Studio della SIN, oltre quelli originari di Neurologia neonatale e Aurologia, e della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, nonché di nuove figure professionali pediatriche, quali pediatri pneumologi. Non da ultimo vogliamo sottolineare il ruolo di collaborazione attiva e di supporto dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il secondo aspetto innovativo è l'estensione temporale delle indicazioni per il Follow-up fino a 6 anni di età.

È noto infatti che la valutazione entro i tre anni del bambino intercettano primariamente le disabilità maggiori, mentre per l'identificazione delle anomalie minori (motorie, cognitive, comportamentali) è necessario prolungare la valutazione almeno fino all'inizio dell'età scolare. Inoltre, i dati di letteratura relativi all'andamento temporale degli outcome dei neonati pretermine, hanno evidenziato una minore prevalenza di esiti motori gravi come la paralisi cerebrale e di gravi deficit cognitivi, mentre sempre più frequenti risultano i disturbi del neurosviluppo (comportamentali, delle competenze sociali, disturbi nella sfera degli apprendimenti scolastici e delle funzioni esecutive) che si manifestano più tardivamente nell'infanzia e che pertanto richiedono un Follow-up a lungo termine, almeno fino ai 6-7 anni.

L'ultimo aspetto innovativo del manuale è l'introduzione, all'interno dei Servizi di Follow-up, della distinzione in due Livelli, sia sul piano Organizzativo che Clinico-Diagnostico.

I Livelli *Organizzativi*, come già auspicato nel Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale del 2021, fanno riferimento a differenze tra i Servizi di Follow-up sulla base della complessità delle prestazioni da erogare, degli obiettivi e programmi di ricerca e dell'effettiva disponibilità nei singoli centri di servizi ultraspecialistici.

I Livelli *Clinico-Diagnostici* fanno invece riferimento ai controlli che i soggetti inclusi nel Follow-up devono effettuare: i controlli previsti nel Livello Clinico-Diagnostico *Screening* sono da effettuarsi in tutti i bambini inclusi nel programma di

Follow-up, mentre i controlli previsti nel Livello Clinico-Diagnostico *Specialistico* sono da effettuarsi solo nei bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico o che fanno parte di specifici progetti di ricerca. Nelle diverse Aree di Valutazione viene specificato quando è necessario che vengano eseguiti i controlli previsti nel Livello *Specialistico*.

Il risultato non è più un “libretto” sul Follow-up, come ormai molti, affettuosamente, chiamano le “vecchie” Indicazioni del 2015, ma un vero e proprio Manuale, che speriamo possa essere di valido aiuto e supporto agli operatori sanitari che operano in questo campo, ai piccoli prematuri che crescono e ai loro familiari.



A

**IL PROGRAMMA
OPERATIVO
DEL FOLLOW-UP**

A

Obiettivi e Popolazione

Alessandra Coscia, Monica Fumagalli, Francesca Gallini

Obiettivi

Il Follow-up dei neonati VLBW si pone essenzialmente due obiettivi:

1. **clinico-assistenziali**, se ci si rivolge al singolo soggetto, sulla base del rischio individuale di sviluppare una serie di problematiche a distanza. L'obiettivo ultimo è l'individuazione precoce di tali problematiche al fine di poter avviare interventi in grado di modificare la storia naturale della condizione o patologia (es. invio agli specialisti per la prosecuzione del percorso diagnostico-assistenziale o per l'intervento riabilitativo precoce). La raccolta delle informazioni è relativa alla storia del soggetto e dovrebbe contemplare la descrizione della presenza di fattori di rischio, l'evoluzione nel tempo della condizione clinica, le osservazioni dei familiari, ecc (vedi APPENDICE Box 1)
2. **di "ricerca"**, quando l'interesse è rivolto all'intera popolazione di neonati molto pretermine o a sottopopolazioni specifiche considerate globalmente a rischio (vedi Capitolo 31).

Sostanzialmente, si può affermare che l'obiettivo clinico-assistenziale è comunque quello di base: ad esso si può aggiungere quello di ricerca. Sia che ci si trovi in ambito esclusivamente clinico-assistenziale, sia che ci si trovi in campo di ricerca, è fondamentale un'adeguata raccolta dati: obiettivi, dataset e strumenti di raccolta ed elaborazione vanno decisi a priori, prima di avviare un programma di Follow-up, in quanto il recupero di dati a posteriori è più difficile e l'attendibilità è minore. È inoltre assolutamente raccomandabile prevedere una discussione periodica dei dati con i professionisti dedicati all'assistenza e al programma di Follow-up.

Epidemiologia

Secondo il report sui dati CedAP 2019, i nati < 32 settimane e/o < 1500 grammi in Italia risultano essere lo 0,9% dei nati vivi, quelli < 28 settimane lo 0,3%[1].

I dati relativi agli esiti a breve, medio e lungo termine sono derivabili dagli studi epidemiologici condotti su ampie coorti di nati < 32 settimane (es. EPIPAGE-2, condotto in Francia) [2,3,4], da studi di coorte condotti sui nati di bassissima età gestazionale (in particolare EPICURE, condotto nel Regno Unito, NICHD negli USA), [5,6] oltre che da lavori di metanalisi [7,8] e da registri internazionali quali il Vermont Oxford Network [9,10].

Per quanto riguarda gli outcome a breve termine, i dati desumibili dalla coorte EPIPAGE-2 (2205 nati in Francia nel 2011, di età gestazionale 22-34 settimane) riportano un aumento dei tassi di sopravvivenza rispetto alla coorte EPIPAGE del 1997, dal 44.1% al 51% per la fascia di età gestazionale 22-26 settimane, e dal 87.7% al 94.3% per la fascia 27-31 settimane [2]. Anche la sopravvivenza senza morbidità severa alla dimissione è aumentata (dal 15.4% al 26.3% per la fascia di età gestazionale 22-26 settimane, e dal 68.4% al 79.6% per la fascia 27-31 settimane). Come riportato da uno studio condotto su un'ampia casistica USA, i miglioramenti più consistenti si sono verificati a carico dell'incidenza di enterocolite necrotizzante (NEC) e di infezioni correlate all'assistenza (ICA), mentre la frequenza di displasia broncopolmonare (BPD) non è cambiata in modo significativo [11].

La popolazione più critica risulta essere quella dei nati di età gestazionale < 25 settimane, per cui non si è assistito ad un sostanziale miglioramento della sopravvivenza e degli outcome a breve termine [12].

L'aumentata sopravvivenza solleva il problema di valutare gli outcome a medio e lungo termine, oltre che di verificare l'efficacia degli interventi perinatali.

I dati cumulativi relativi agli outcome neuroevolutivi valutati al Follow-up a 2 e 5.5 anni della coorte EPIPAGE-2 [3,4] sono stati riassunti nelle Tabelle 1 e 2. I risultati sono esposti per fasce di età gestazionale.

Outcome	Esiti neuroevolutivi (%)		
	24-26 sett. EG	27-31 sett. EG	Totale
Sopravvivenza senza disabilità moderato-severa	62.3	90.3	80.5
Paralisi cerebrale	8.6	4.9	5.4
Deficit visivo			
- cecità	0.7	0.3	0.4
- uso di occhiali	9.1	6.7	7.0
Deficit uditivo			
- sordità	1.4	0.6	0.7
ASQ* score con valore sotto soglia	50.2	40.7	47.8
- comunicazione	33.9	24.1	25.3
- movimenti grossolani	16.6	9.7	10.6
- movimenti fini	12.1	11.0	11.2
- problem solving	12.8	11.3	11.5
- sfera personale/sociale	24.9	16.3	17.4
Lessico povero (<10° centile)	45.0	32.0	

Tabella 1: Esiti neuroevolutivi a 2 anni di età corretta, per fasce di età gestazionale, tra i soggetti sopravvissuti dello studio EPIPAGE-2 (modificato da: Pierrat V et al. BMJ 2017 [3], e Charkaluk M-L et al. J Pediatr 2019 [12])

*ASQ: Ages and Stages Questionnaire

1. Obiettivi e Popolazione

Outcome	Esiti neuroevolutivi (%)	
	24-26 sett. EG	27-31 sett. EG
Disabilità neuroevolutiva		
- severa	11.9	6.7
- moderata	15.8	12.0
- lieve	38.5	35.7
- nessuna	33.7	45.5
Paralisi cerebrale	12.4	5.9
Disabilità visiva		
- moderata/severa	1.8	1.0
QI		
- punteggio 66-78	15.2	11.1
- punteggio <66	9.7	5.4
Disturbi comportamentali (score >90° centile)	12.0	10.6
Disturbi della coordinazione (score < 5° centile)	18.8	8.5
Supporto scolastico (di qualsiasi tipo)	27.3	13.9
Intervento riabilitativo (almeno 1 tipo)	51.9	33.3

Tabella 2: Esiti neuroevolutivi a 5.5 anni di età per fasce di età gestazionale, tra i soggetti sopravvissuti dello studio EPIPAGE-2 (modificato da: Pierrat V. et al. BMJ 2021 [4])

Come desumibile dalle tabelle, i rischi neuroevolutivi comprendono un'ampia gamma di disturbi, da quelli motori e sensoriali, ai problemi comportamentali, ai deficit cognitivi e nell'area del linguaggio [12], che sono alla base dei disturbi dell'apprendimento in età scolare.

Dallo studio EPIPAGE-2 si desume che il rischio di outcome neuroevolutivo sfavorevole risulta maggiore nelle età gestazionali più basse: tali dati sono confermati dagli studi condotti specificatamente sui neonati di età gestazionale estremamente bassa (EPICure, NICHD) [5,6]. L'NICHD riporta, in una casistica di 2930 bambini <27 settimane nati tra il 2013 e il 2016, al Follow-up a 22-26 mesi di età corretta, una frequenza di 29.3% di deficit neuroevolutivo moderato e di 21.2% di deficit severo. Il rischio di deficit neuroevolutivo è inversamente proporzionale all'età gestazionale. Gli esiti suddivisi per singola settimana di età gestazionale sono riportati in tabella 3 [6]. Oltre ai dati relativi agli outcome neuroevolutivi esposti, il lavoro di Bell [6] sulla casistica NICHD riporta, in questa popolazione, un'alta percentuale di ricoveri post-dimissione (49.9%) e di necessità di ausili per la mobilità (15.4%) o di altri dispositivi di supporto (14.9%).

A. Il programma operativo del Follow-up

A

Outcome			Esiti neuroevolutivi (%)				
			22 sett. EG	23 sett. EG	24 sett. EG	25 sett. EG	26 sett. EG
Score Bayley III	cognitivo	<70 70-84	25.8 19.4	23.9 28.8	20.9 25.9	12.5 22.9	8.3 22.9
	linguaggio	<70 70-84	22.6 35.5	39.2 26.2	32.5 28.5	21.7 30.7	18.3 27.4
	motorio	<70 70-84	23.3 26.7	29.1 31.3	22.8 28.0	12.5 25.1	9.6 20.5
Paralisi cerebrale	- lieve		25.8	14.1	12.9	7.7	6.9
	- moderata		12.9	9.3	7.1	3.3	2.9
	- severa		9.7	8.6	3.7	3.2	2.1
Livello GMFCS	- 1		35.3	28.7	26.7	18.1	15.6
	- 2 o 3		16.1	13.5	9.9	5.3	4.2
	- 4 o 5		9.7	7.6	3.9	3.3	2.2
Visione	- necessità di lenti		16.1	26.0	16.6	12.4	7.9
	- cecità (1 occhio)		3.2	0.7	0.5	0.1	-
	- cecità (2 occhi)		9.7	2.8	1.6	1.4	0.9
Udito	- deficit		3.3	4.9	2.9	2.3	2.4
	- impianto cocleare		-	2.8	2.3	2.2	2.9

Tabella 3: Esiti neuroevolutivi a 22-26 mesi di età corretta in nati 22-26 settimane, nel periodo 2013-2016 (modificato da Bell EF et al. JAMA 2022 [6])

Alcune sottopopolazioni risultano a particolare rischio neuroevolutivo, in particolare i soggetti affetti da BPD, che presentano, nella casistica EPIPAGE-2 [13], una frequenza di ASQ score sotto soglia del 55.3% (vs il 39.5% dei non affetti), con deficit in tutti gli ambiti (competenze comunicative, motricità grossolana, motricità fine, personale/sociale).

Tra i nati < 32 settimane con sospetta restrizione di crescita intrauterina (IUGR) e/o disturbi ipertensivi materni della coorte EPIPAGE-2, quelli con Absent o Reverse Flow prenatale in arteria ombelicale (ARED) presentano un rischio circa 11 volte maggiore di disabilità neuromotoria e/o sensoriale moderato/severa a 2 anni di età corretta rispetto a quelli con flussimetria normale o solo lievemente patologica [14].

Tra i nati < 32 settimane da gravidanza bigemina compresi nello studio EPIPAGE-2 non si sono invece riscontrate differenze significative in termini di outcome neuroevolutivo tra i gemelli mono- e bicoriali [15].

Selezione dei soggetti

Sempre dai dati di letteratura appena riportati derivano informazioni riguardanti i fattori associati ad un aumentato rischio di esiti a distanza, informazioni utili a guidare i professionisti nella scelta delle categorie o dei singoli soggetti da sottoporre a Follow-up. L'approccio teorico alla valutazione dei fattori associati al rischio è, per così dire, "dinamico", deve cioè tener conto che sono individuabili delle fasi specifiche e che gli esiti di una fase sono anche i punti di partenza della successiva.

Le fasi individuabili, per schematizzare, sono due:

1. pre/perinatale

Fattori peculiari di questa fase consistono in:

- ◊ nascita a bassissima età gestazionale,
- ◊ peso neonatale estremamente basso (< 1000 grammi),
- ◊ presenza di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) e/o nascita SGA,
- ◊ sofferenza perinatale,
- ◊ malformazioni,
- ◊ infezioni perinatali.

2. postnatale precoce (periodo del ricovero in TIN)

Fattori associati ad un aumentato rischio in questa fase sono tutte quelle condizioni patologiche sviluppatasi nel corso della permanenza in TIN (BPD, ROP, danno neurologico, NEC e intestino corto).

Se nella fase precedente è limitato lo spazio di intervento neonatologico (se non nel contributo a valutare il timing del parto), in questa fase, invece, dovrebbe essere preso in considerazione il peso degli interventi (es. nutrizione, ventilazione, farmacoterapia, ecc)

Se il Follow-up è rivolto a categorie di soggetti, è evidente come sia necessario definire "popolazioni a rischio" e un calendario condiviso.

In questo caso riteniamo indispensabile sottoporre a Follow-up, come target minimo, i pretermine con una EG < 28 settimane e/o PN < 1000 grammi, secondo le indicazioni di Vohr [13] e Vermont Oxford Network Follow-up; riteniamo invece raccomandabile prevedere un programma di Follow-up rivolto ai pretermine con EG < 32 settimane e/o PN ≤ 1500 grammi, secondo quanto riportato negli Standard Organizzativi dell'Assistenza Perinatale della SIN [14] pubblicati nel 2021.

Se invece il Follow-up è rivolto ai singoli soggetti, la decisione se reclutare o meno il soggetto anche di EG > 32 settimane e/o PN > 1500g nel programma di Follow-up, dipende dalla presenza o meno di fattori di rischio sopra esposti. In questo ambito è necessario prevedere una dinamicità nel processo di reclutamento; 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.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Direzione Generale della Digitalizzazione del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica - Ufficio di Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2019
2. Ancel P-Y et al. 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(3):230-238
3. Pierrat V et al. 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:j344
4. Pierrat V et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021;372:n741
5. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies, *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961
6. Bell EF et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248-263
7. Ding S et al. A meta-analysis of neurodevelopmental outcomes at 4–10 years in children born at 22–25 weeks gestation. *Acta Pædiatrica*. 2019 108, 1237–1244
8. Chevallier M, et al. Mortality and significant neurosensory impairment in preterm infants: an international comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;0:F1–F7
9. Horbar JD, Carpenter JH, Badge GJ. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129;1019-1026
10. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003, *Neonatology* 2010;97:329–338
11. Lee HC et al. Survival Without Major Morbidity Among Very Low Birth Weight Infants in California. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20193865
12. Charkaluk M-L et al. Association of Language Skills with Other Developmental Domains in Extremely, Very, and Moderately Preterm Children: 117 EPIPAGE 2 Cohort Study. *J Pediatr* 2019; 208:114-120
13. Tréluyer L et al. Bronchopulmonary Dysplasia and Risk of Developmental Delay: An EPIPAGE-2 Cohort Study. *Neonatology*. 2022;119(1):124-128
14. Delorme P et al. Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: EPIPAGE-2 prospective population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 557–565
15. Tosello B et al. The impact of chorionicity on pregnancy outcome and neurodevelopment at 2 years old among twins born preterm: the EPIPAGE-2 cohort study. *BJOG* 2021 Jan;128(2):281-291

Standard Organizzativi

*Francesca Gallini, Monica Fumagalli, Nadia Battajon,
Alessandra Coscia, Rinaldo Zanini*

Il Follow-up del neonato pretermine si fonda su un complesso e articolato sistema organizzativo, che pianifica le diverse attività e coordina gli interventi dell'equipe multidisciplinare e multiprofessionale.

Ogni servizio/attività di Follow-up deve definire un preciso programma operativo che stabilisca:

- ◇ i soggetti da includere
- ◇ i controlli da eseguire
- ◇ i metodi di valutazione da impiegare
- ◇ i tempi per effettuare i diversi controlli
- ◇ le strutture, le sedi e gli operatori dei diversi settori specialistici
- ◇ le modalità di collaborazione con il pediatra di famiglia ed i servizi territoriali
- ◇ le modalità di supporto ai genitori
- ◇ le modalità di raccolta ed archiviazione dei dati
(cartella di Follow-up)

È necessario identificare un responsabile clinico ed un responsabile della ricerca, che in alcuni casi possono anche essere la stessa persona, con il compito di:

- redigere protocolli - eventualmente condivisi con altri servizi/attività di Follow-up - e procedure assistenziali e organizzative relativi all'attività di Follow-up
- redigere un report - anche in condivisione con altri servizi/attività di Follow-up - a cadenza prestabilita (semestrale o annuale) dei risultati del proprio Follow-up che permetta di:

- ◇ verificare l'efficacia e l'efficienza del Follow-up stesso
- ◇ valutare l'efficacia delle cure perinatali e di nuove terapie
- ◇ identificare eventuali cause di esiti sfavorevoli.

Una buona organizzazione interna potrà sicuramente aumentare l'efficacia del Follow-up valutata in termini di soddisfazione delle famiglie, miglioramento degli outcome e riduzione del drop out. Quest'ultimo parametro di valutazione è sicuramente molto importante se consideriamo il ruolo centrale che nell'ultimo decennio il Follow-up ha assunto negli studi di coorte e nei trial randomizzati controllati.

Standard organizzativi

Gli standard organizzativi del Follow-up sono stati recentemente descritti nel “Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale” redatto nel 2021 dalla Società Italiana di Neonatologia, e vengono di seguito riportati.

I complessi programmi di Follow-up multiprofessionali dovrebbero essere coordinati dai centri TIN, dotati delle competenze e di tutto il substrato multispecialistico necessario. Oltre all'attività assistenziale, i centri che erogano il Follow-up possono svolgere attività di formazione e di ricerca.

Per garantire un adeguato e accurato Follow-up è necessario che la struttura:

- ◇ segua almeno 50 bambini a rischio /anno (se numerosità inferiore si raccomanda di attivare una rete di collaborazione fra più servizi)
- ◇ sia dotata di un'attività di segreteria per la programmazione e gli aspetti amministrativi
- ◇ garantisca la raccolta strutturata dei dati in forma cartacea e digitale

È necessario siano presenti o coinvolte le seguenti figure professionali:

- ◇ équipe multidisciplinare e multiprofessionale, coordinata dal neonatologo/pediatra, affiancato dal neuropsichiatra infantile, fisiatra, psicologo, neuropsicomotricista, fisioterapista, logopedista, infermiera
- ◇ consulenti specialistici: oculista, otorino/audiologo, cardiologo pediatra, pneumologo, chirurgo pediatra, ortopedico, gastroenterologo pediatra, nefrologo pediatra, endocrinologo pediatra, genetista, nutrizionista, neurologo, neurochirurgo
- ◇ pediatra di famiglia (e successivamente medico di medicina generale) e strutture territoriali (servizi per l'età evolutiva, strutture convenzionate etc)

Ribadendo l'importanza per i servizi di Follow-up non solo di diagnosticare nei primi anni di vita le disabilità maggiori, ma anche di identificare le anomalie che si manifestano successivamente, e che hanno un grande impatto sulla qualità della vita dei bambini, è necessario prolungare la valutazione almeno fino all'età dei 6 anni.

a. Organizzazione in due Livelli Organizzativi

Sulla base della complessità delle prestazioni da erogare, sugli obiettivi e programmi di ricerca e sull'effettiva disponibilità nei singoli centri di servizi ultraspecialistici, si possono definire due Livelli Organizzativi dei servizi di Follow-up sottolinea che le funzioni del Livello *Specialistico* devono comprendere quelle del Livello *Screening*.

Il Livello Organizzativo 1

- ◇ Sostiene programmi di Follow-up sino ai 6 anni di età con valutazione di base nei principali ambiti specifici (ad esempio motorio, neurocognitivo, comportamentale, neurosensoriale)
- ◇ Partecipa alla costituzione di una rete territoriale di supporto

2. Standard Organizzativi

- ◇ Sostiene in modo strutturato la presa in carico della genitorialità e la valutazione della Qualità di vita di genitori e bambini (Quality of life - QoL)
- ◇ Partecipa al Network INNSIN Follow-Up

Il Livello Organizzativo 2

- ◇ Sostiene programmi di Follow-up fino ai 6 anni di età e oltre (età adolescenziale)
- ◇ Sostiene prestazioni specialistiche in aree specifiche (ad esempio neurocognitiva, comportamentale, neurosensoriale, endocrinologia per deficit di crescita, pneumologia e cardiologia per broncodisplasia grave etc)
- ◇ Sostiene e coordina percorsi di ricerca clinica monocentrici e multicentrici, in tutti gli ambiti specifici del Follow-up
- ◇ Sostiene percorsi di formazione rivolti a tutti i professionisti sanitari coinvolti

Nello specifico le aree di valutazione raccomandate nei due livelli sono di seguito riportate:

Livello 1

- ◇ Crescita staturale-ponderale e nutrizione
- ◇ Sviluppo neuromotorio
- ◇ Profilo cognitivo
- ◇ Abilità di linguaggio
- ◇ Funzione visiva
- ◇ Funzione uditiva
- ◇ Funzionalità cardiovascolare
- ◇ Funzionalità respiratoria
- ◇ Valutazione del rapporto madre-bambino
- ◇ Regolazione comportamentale ed emotiva
- ◇ Consulenza alla genitorialità
- ◇ Fragilità sociale
- ◇ Rischio psicopatologico
- ◇ Speciali bisogni scolastici
- ◇ Competenze relazionali e sociali
- ◇ Qualità di vita e stato di salute

Livello 2

- ◇ Prolungamento del Follow-up auspicabile fino all'età adolescenziale
- ◇ Applicazione di tecniche di indagini più specifiche in tutte le aree di valutazione
- ◇ Valutazione funzioni esecutive, problematiche comportamentali, disturbi apprendimento
- ◇ Valutazione auxologica/endocrinologica nella scarsa crescita
- ◇ Valutazione audiologica (oltre lo screening) nella ipoacusia per applicazione di protesi acustiche e/o impianti cocleari
- ◇ Valutazione funzione visiva per ipovisione e percorso dedicato
- ◇ Valutazione cardiologica nelle situazioni di ipertensione polmonare

- (es. terapia farmacologica)
- ◇ Valutazione funzionalità respiratoria nelle BPD (es. spirometrie)
 - ◇ Valutazione neuroradiologica/ neurochirurgica specialistica di approfondimento

b. Standard strutturali e tecnologici

Nel “Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale” vengono indicate nel dettaglio anche le caratteristiche strutturali e tecnologiche richieste in un servizio di Follow-up.

Spazi strutturali:

- ◇ Sala d'attesa attrezzata
- ◇ Ambulatorio visite pediatriche
- ◇ Ambulatorio visite specialistiche
- ◇ Ambiente per colloquio per i genitori

Tecnologia appropriata in relazione al livello del piano di Follow-up:

- ◇ Bilancia
- ◇ Statimetro/metro
- ◇ Carte antropometriche
- ◇ Plicometro
- ◇ Tavolo/tappeto per valutazione neuromotoria
- ◇ Ecografo
- ◇ Servizio di neurofisiologia
- ◇ Servizio di neuroradiologia
- ◇ Servizio di Spirometria e/o prove di funzionalità respiratoria
- ◇ Test di valutazione quoziente di sviluppo
- ◇ Test di valutazione cognitiva
- ◇ Test di valutazione motoria
- ◇ Test di valutazione funzionale
- ◇ Test di valutazione del linguaggio
- ◇ Test per la valutazione neuropsicologica e delle funzioni esecutive
- ◇ Test per la valutazione abilità visuo-percettive
- ◇ Questionario per comportamento
- ◇ Questionario per qualità della vita percepita
- ◇ Questionario per i genitori
- ◇ Strumento di scoring conclusivo generale o per domini

c. Competenze e formazione del personale

Nel “Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale” viene indicata nel dettaglio anche la formazione, in termini di competenze tecniche e non-tecniche, richiesta al personale che opera in un servizio di Follow-up.

A. Formazione specifica per competenze tecniche:

- ◇ Conoscere e approfondire le problematiche dello sviluppo neonatale/pediatrico
- ◇ Riconoscere precocemente segni di alterazioni/disarmonie dello sviluppo per una precoce presa in carico abilitativa
- ◇ Valutare la crescita e gli apporti nutrizionali
- ◇ Valutare e affrontare le problematiche cardiorespiratorie
- ◇ Identificare gli indicatori/strumenti più appropriati per un confronto tra professionisti e la rete delle TIN
- ◇ Formazione sull'approccio family-centered

B. Formazione specifica per competenze non-tecniche:

- ◇ Comunicazione e ascolto dei genitori/caregiver
- ◇ Acquisizione e miglioramento delle capacità e sensibilità di intercettazione delle situazioni a rischio sociale e dei fattori protettivi con particolare attenzione alla valutazione del rapporto neonato-genitore
- ◇ Acquisizione e miglioramento delle capacità e sensibilità di intercettazione delle situazioni a rischio di depressione perinatale materna e paterna
- ◇ Promozione e sostegno all'allattamento materno
- ◇ Miglioramento della capacità di lavoro in équipe tra tutte le componenti professionali coinvolte nel processo assistenziale tramite anche gli sviluppi della continuità assistenziale tra territorio l'ospedale

d. Livelli Clinico-Diagnostici delle valutazioni nel Follow-up

Nel contesto di questo libro vengono inoltre definiti due Livelli Clinico-Diagnostici delle valutazioni effettuate nei servizi di Follow-up:

- ◇ Livello Clinico-Diagnostico *Screening* che include le valutazioni clinico-diagnostiche che devono essere effettuate in tutti i bambini arruolati nel Follow-up, indipendentemente dal livello organizzativo del servizio di Follow-up.
- ◇ Livello Clinico-Diagnostico *Specialistico* che include le valutazioni clinico-diagnostiche specialistiche riservate ai bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico o che fanno parte di specifici progetti di ricerca. Nelle diverse Aree di Valutazione viene specificato quando è necessario che vengano eseguiti i controlli previsti nel Livello *Specialistico*, in genere in base o al quadro clinico alla dimissione oppure al risultato dei test di valutazione clinico-diagnostico effettuati nel Livello *Screening*. Anche il forte sospetto clinico dello specialista di una anomalia importante nella traiettoria di sviluppo del bambino rappresenta un criterio per eseguire controlli previsti nel Livello *Specialistico*.

B

**AREA DI VALUTAZIONE
AUXOLOGICA**

Il rischio auxologico

Alessandra Coscia

Negli ultimi decenni è aumentata l'evidenza epidemiologica di come la crescita e lo stato nutrizionale dei nati pretermine abbiano un impatto sia sul loro outcome neuroevolutivo che sulla salute in età adulta. È pertanto fondamentale che il Follow-up comprenda un'adeguata valutazione della crescita.

I neonati molto pretermine e/o VLBW sono a rischio di deficit di crescita a breve e lungo termine. Circa l'80% mostra un *catch up growth* durante i primi 2 anni di vita, con percentili in altezza adeguati al potenziale genetico tra i 6 e i 12 mesi di vita. A 2-3 anni circa l'80% ha valori di peso e altezza nei limiti della norma, ma mediamente inferiori a quelli dei loro pari nati a termine. Dopo i 2-3 anni di età, la crescita in altezza è correlata all'altezza dei genitori [1].

La caratteristica peculiare è il *catch up growth* tardivo, che secondo i più recenti studi perdura fino al raggiungimento dell'età adulta.

I dati desunti dallo studio EPIPAGE, condotto in Francia su 1417 nati < 33 settimane EG [2] riportano, all'età di 2 anni, un'incidenza di statura al di sotto di -2 SDS dell'8.3%, e tra -2 e -1 SDS del 19.4%, e, all'età di 5 anni, un'incidenza di statura al di sotto di -2 SDS del 5.9%, e tra -2 e -1 SDS del 21.2%. Sempre nello studio EPIPAGE viene comunque riportato un trend in miglioramento dell'outcome auxologico in età prescolare fra i nati negli anni '80 e quelli nati alla fine degli anni '90 (incidenza di bassa statura a 5 anni rispettivamente 15% e 5% circa), grazie al miglioramento delle pratiche assistenziali perinatali, strategie nutrizionali comprese.

Il rischio auxologico è particolarmente alto nei neonati estremamente pretermine (<26 settimane EG).

I dati relativi alle misure antropometriche in età adulta (19 anni), provenienti dalla coorte EPICure (nata nel 1995) mostrano come i soggetti < 26 settimane EG abbiano in media un'altezza inferiore di 4 cm, un peso inferiore di 6.8 kg e una circonferenza cranica più piccola di 1.5 cm rispetto ai controlli nati a termine. Rispetto ai controlli, crescono più velocemente in peso (0,06 DS all'anno) e in circonferenza cranica (0,04 DS), ma senza recupero in altezza: a causa del recupero di peso tra 6 e 19 anni, il BMI risulta significativamente più alto (+0,32 DS) [3].

Paragonando la coorte del 2006 (EPICure 2) con quella del 1995 (EPICure) sono stati osservati miglioramenti in termini di peso, altezza e indice di massa corporea, ma non in termini di circonferenza cranica [4].

Fattori predittivi di outcome auxologico

Per comprendere quali fattori possano essere d'aiuto nel predire l'outcome auxologico, come per la valutazione del rischio di altri outcome, l'approccio teorico prevede di considerare delle fasi, così sintetizzabili:

a. Fase perinatale

Al momento della nascita il nato molto pretermine e/o VLBW 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 auxologico è maggiore per le età gestazionali più basse (< 29 settimane EG) [1,2,5]
- ◇ L'essere SGA (Small for Gestational Age) alla nascita o esser andato incontro a IUGR (IntraUterine Growth Restriction). Purtroppo la distinzione fra le due entità (SGA/IUGR) non è facile e 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.
- ◇ La precocità e il grado di gravità dello IUGR stesso. Uno IUGR precoce e severo porta, oltre che al coinvolgimento della circonferenza 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 [6]. Anche all'interno della coorte degli Extremely Preterm, il peso per l'età gestazionale è un fattore predittivo per altezza e circonferenza cranica a tutte le età, indicando che la crescita fetale ha un effetto importante sull'outcome auxologico fino all'età adulta [3].

b. Fase postnatale precoce

La fase postnatale precoce, coincidente con il periodo di degenza in TIN, è particolarmente influenzata dalla tipologia e dal grado di morbidità (NEC, intolleranza alimentare, lunga durata della TPN, difficoltà di alimentazione, distress respiratorio, sepsi tardiva, IVH grave, broncodisplasia, utilizzo di corticosteroidi, osteopenia della prematurità). Per i suddetti motivi, l'obiettivo di assicurare un tasso di crescita postnatale che si avvicini al tasso di crescita intrauterino è lungi dall'essere raggiunto. Pertanto, la maggior parte dei soggetti di questa popolazione sperimenta una restrizione di crescita extrauterina (ExtraUterine Growth Restriction o Postnatal Growth Failure), che risulta fortemente associata alla morbidità e la cui gravità condiziona l'outcome auxologico a distanza.

c. Fase postdimissione e 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 [7]. Un *catch up growth* tardivo in altezza fra i 2 e i 5 anni è stato riportato per le popolazioni dello studio EPIPAGE [2] e dello studio EPICure [8].

Tuttavia, studi più recenti, che analizzano i dati di crescita fino all'età adolescenziale e adulta, mostrano la possibilità di un *catch up growth* ancora più tardivo, che copre l'intero arco dell'infanzia fino all'età adulta [1,9].

AGA e SGA alla nascita tendono ad avere un diverso pattern di crescita e quindi un diverso *catch up growth*: presi nel loro insieme, i soggetti AGA alla nascita (peso o lunghezza > -2SDS), tendono ad avere un maggior recupero sia tra la nascita e i 2 anni, sia tra i 2 e i 5 anni, mentre gli SGA, oltre a presentare un minor recupero tra la nascita e i 2 anni, tendono in misura minore, rispetto agli AGA, a presentare un *catch up growth* fra i 2 e i 5 anni [2]. Ferguson et al hanno dimostrato, in una coorte di nati pretermine AGA, un *catch up growth* molto tardivo, soprattutto nelle basse età gestazionali (< 29 settimane EG), che permette di raggiungere un'altezza finale simile a quella dei controlli a termine [9].

Nonostante i nati SGA presentino globalmente un minor e più tardivo recupero, è necessario tener conto che anche nel caso degli AGA sono possibili pattern di crescita sfavorevoli, senza recupero dopo la fase di EUGR [1].

Nei neonati SGA, lo Z-score della lunghezza a 12 mesi di età corretta risulta essere un fattore di rischio per mancato *catch up growth* a 3 anni di vita [10].

In studi recenti, anche tra i neonati pretermine con ritardo di crescita fetale (IUGR o FGR) è stato segnalato un recupero, principalmente in termini di peso, tra i 4,5 e i 12,5 anni [11].

L'associazione crescita-outcome neuroevolutivo

Ampi studi multicentrici hanno riportato un'associazione tra deficit di crescita postnatale e outcome neuroevolutivo sfavorevole [12,13]. L'outcome neuroevolutivo sfavorevole e il deficit di crescita postnatale possono essere interpretati come fenomeni che probabilmente condividono fattori comuni, nutrizionali e non nutrizionali. Sebbene questi fenomeni non possano essere completamente corretti utilizzando solo interventi nutrizionali, i soli fattori di rischio perinatali e le complicanze neonatali non spiegano completamente l'esito [13].

Un peso < 3° centile a 6, 12 e 24 mesi di età corretta è risultato significativamente associato a bassi punteggi MDI (< 85 e < 70) nella scala Bayley [14].

Lo studio di Ramel e coll ha dimostrato che anche la crescita lineare influenza lo sviluppo neuroevolutivo: per ogni punto di Z-score in lunghezza a 4 e 12 mesi di età corretta si ha un vantaggio di 4 punti nelle abilità neurocognitive valutate a 24 mesi [15].

Un ampio studio multicentrico [16] ha dimostrato che un maggior recupero in termini di peso e lunghezza tra l'età del termine e i 4 mesi era positivamente, ma modestamente correlato all'outcome neuro-evolutivo a 18 mesi.

Ai fini dell'outcome neuroevolutivo è inoltre fondamentale considerare il *catch up growth* non solo in termini di peso e di lunghezza, ma anche e soprattutto in termini di circonferenza cranica: una scarsa crescita in termini di circonferenza

cranica è associata ad un'aumentata prevalenza di impairment motorio e cognitivo a 3 e 8 anni e a valori di QI inferiori in età adulta [17].

In particolare, è stato dimostrato che ridotte dimensioni della circonferenza cranica a 3 mesi di età corretta sono associate a esiti neuroevolutivi sfavorevoli nella prima infanzia [12,18]. Anche nel gruppo EPICure (nati <26 settimane EG), bassi valori di Z-score della circonferenza cranica erano correlati con QI e punteggi di rendimento inferiori in ogni età, anche dopo aggiustamento per presenza di lesioni cerebrali, sesso ed età gestazionale e dopo aver escluso i soggetti con grave disabilità motoria [3].

Se, da un lato, un miglior outcome auxologico è stato correlato con un miglior outcome 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) [7]. Sotto questo punto di vista, particolare attenzione deve essere prestata alla qualità della crescita: la crescita e la differenziazione degli organi sono influenzate più dalla massa grassa libera e dalla crescita lineare che dal peso o dalla crescita della massa grassa [14,15]. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono un'associazione positiva tra la crescita in termini di massa magra, ma non di massa grassa, e un migliore sviluppo neurologico [19]. Il *catch up growth* precoce (prima dei 12-18 mesi dell'età corretta) nei neonati molto pretermine è associato a una percentuale inferiore di grasso corporeo ed è quindi probabile che sia benefica in termini di esito neurologico [20] e non dannosa in termini di rischio metabolico e cardiovascolare in età adulta [17,21,22]. Al contrario, una rapida crescita di peso che si verifica più tardi durante l'infanzia potrebbe avere un impatto negativo sulla salute in età adulta (diabete, malattie cardiovascolari, ipertensione).

Un'ampia revisione di letteratura condotta da Lapillonne e Griffin nel 2013 [17] ha analizzato i dati riportati in letteratura, relativi agli effetti di IUGR, crescita postnatale e nutrizione postnatale sullo sviluppo di patologia metabolica e cardio-vascolare in età adulta, giungendo alla conclusione che la crescita postnatale precoce (fino a 6 mesi-1 anno circa) non aumenta il rischio metabolico e cardiovascolare a distanza, mentre maggior cautela va posta nelle età successive.

In conclusione, ottenere un adeguato *catch up growth* post-dimissione precoce, nel primo anno di vita, risulta fondamentale al fine di un outcome auxologico e neuroevolutivo ottimale. In particolare, esiste una "finestra" ideale dopo la dimissione, fino al 2°-3° mese di età corretta, durante la quale probabilmente c'è un certo spazio di azione per promuovere una migliore crescita e quindi un miglior outcome in termini di salute globale [23].

Nel Box 1, in APPENDICE, sono riassunti i fattori di rischio predittivi di bassa statura a 5 anni nel nato VLBW [1,2].

Il "piano assistenziale auxologico" del nato VLBW

Sulla base dei dati di letteratura sopra citati, risulta evidente che il Follow-up auxologico, come per gli altri campi del Follow-up, consiste in un percorso dinamico,

che 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.

Le misurazioni dei parametri auxologici andrebbero effettuate più frequentemente in prossimità delle dimissioni (ogni 1-2 settimane fino a 4-6 settimane) e successivamente possono essere dilazionate (ogni 1-2 mesi) se la crescita è normale, o mantenute frequenti se la crescita non è soddisfacente. Va tenuta in considerazione l'età corretta fino a 24 mesi per il peso, fino a 40 mesi per l'altezza, fino a 18 mesi per la circonferenza cranica.

Riprendendo i fattori predittivi di bassa statura e collocandoli nel calendario dei controlli, potremmo schematizzare fattori predittivi/segni d'allarme e azioni (vedi APPENDICE Box 2). Gli obiettivi sono di individuare, nel corso del Follow-up, i bambini da inviare a consulenza specialistica (auxo-endocrinologica) e di poter dare alla famiglia indicazioni sugli stili di vita sani. Punti nodali e alcuni punti critici relativi alle indicazioni all'utilizzo dell'ormone della crescita sono riportati in APPENDICE, nel Box 3.

Bibliografia

1. da Silva Boguszewski MG, de Andre Cardoso-Demartini A. Growth and growth hormone therapy in short children born preterm hormone. *European Journal of Endocrinology* 2017;176:R111–R122
2. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I and the EpiPAGE Study Group. 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
3. Ni Y, Beckmann J, Gandhi R et al. Growth to early adulthood following extremely preterm birth: the EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 September 01;105(5):496–503
4. Ni Y, Lancaster R, Suonpera E et al. Growth in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; Jul 13:fetalneonatal-2020-321107
5. Bertino E, Coscia A, Boni L et al. Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities. *Early Hum Dev*. 2009;85(6):339-347
6. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):501-514
7. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ et al. Growth of preterm born children. *Horm Res*. 2008;70(6):319-328
8. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, et al. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F108-114
9. Ferguson EC, Wright NP, Gibson AT, et al. Adult height of preterm infants: a longitudinal cohort study. *Arch Dis Child* 2017;102:503–508.
10. Arai S, Sato Y, Muramatsu H, Yamamoto H, et al. Nagoya Collaborative Clinical Research Team. Risk factors for absence of catch-up growth in small for gestational age very low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2019 Sep;61(9):889-894
11. Beukers F, Rotteveel J, van Weissenbruch MM et al. Growth throughout childhood of children born growth restricted. *Arch Dis Child* 2017;102:735–741

12. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261
13. Franz AR, Pohlandt F, Bode H et al. Intrauterine, early neonatal and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123:e101–e109.
14. Chien H-C, Chen C-H, Wang T-M et al. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation. *Pediatrics and Neonatology* 2018;59; 168e-175e
15. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL et al. The Relationship of Poor Linear Growth Velocity with Neonatal Illness and Two-Year Neurodevelopment in Preterm Infants. *Neonatology* 2012;102:19–24
16. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(4):e899-906
17. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding Preterm Infants Today for Later Metabolic and Cardiovascular Outcomes. *J Pediatr* 2013;162:S7-16
18. Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N et al. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Pædiatrica* 2013;102:883–888
19. Scheurer JM, Zhang L, Plummer E et al. Body Composition Changes from Infancy to 4 Years and Associations with Early Childhood Cognition in Preterm and Full-Term Children. *Neonatology* 2018;114:169–176.
20. Raaijmakers A, Jacobs L, Rayyan M et al. Catch-up growth in the first two years of life in Extremely Low Birth Weight (ELBW) infants is associated with lower body fat in young adolescence. *PLOS ONE* March 9, 2017, 1-15
21. Embleton ND, Korada M, Wood CL et al. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child* 2016;101:1026–1031
22. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P et al. Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers. *Acta Pædiatrica* 2015;104:e119–e123
23. Cooke RJ. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2010;65:85-95

Le definizioni: IUGR-EUGR-Catch up growth

Enrico Bertino, Luigi Gagliardi, Marta Del Pistoia, Giulia Maiocco

IntraUterine Growth Restriction

Il termine IUGR (IntraUterine Growth Restriction) indica una restrizione della crescita intrauterina legata ad una deviazione rispetto alla curva di crescita attesa, riconosciuta con almeno due consecutive valutazioni ecografiche prenatali [1] che può portare o meno alla nascita di un neonato di basso peso per l'età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA). Si parla quindi di IUGR per feti che presentano un tasso di crescita inferiore rispetto all'atteso, considerando il loro potenziale di crescita.

Spesso i termini IUGR e SGA sono utilizzati come sinonimi, e nella pratica clinica la diagnosi di SGA costituisce un proxy della diagnosi di IUGR. In realtà però si tratta di concetti diversi, poiché la definizione di SGA è una definizione puramente statistica, mentre quella di IUGR si riferisce ad una problematica clinica – materna, placentare o del feto stesso. Il neonato SGA ha dimensioni corporee inferiori ad un determinato “valore-soglia” (Media -2DS, 3°, 5° o 10° Centile) per l'età gestazionale della popolazione di riferimento: la definizione di SGA è per sua natura trasversale (cross-sectional), e non prende in considerazione la crescita intrauterina del feto. Pertanto, la definizione di SGA non permette di distinguere tra feti sani nati fisiologicamente piccoli e feti che hanno avuto una limitazione della crescita (quindi IUGR). Allo stesso modo, feti nati con un peso superiore al centile “soglia” di riferimento (Appropriate for Gestational Age, AGA) potrebbero non aver raggiunto il loro potenziale di crescita e pertanto avere comunque un maggior rischio di morbidità perinatale [2]. Indipendentemente dalle dimensioni alla nascita, un neonato con IUGR necessita di un Follow-up auxologico, neuroevolutivo e metabolico a lungo termine.

La restrizione di crescita intrauterina può essere classificata in base alle misurazioni antropometriche [3] in:

1. IUGR simmetrica (tipo 1): 20-30% dei casi. È una riduzione di crescita armonica e simmetrica che si verifica generalmente nelle prime 20 settimane di gravidanza, durante la fase di iperplasia cellulare. I feti mostrano una riduzione della circonferenza cranica, della circonferenza addominale e della lunghezza del femore. Il meccanismo patogenetico è legato alla presenza di fattori che determinano un insulto al potenziale di crescita del feto: le cause principali sono anomalie cromosomiche, malformazioni congenite gravi e infezioni, in particolare da TORCH[2].

2. IUGR asimmetrica (tipo 2): 70-80% dei casi. Si realizza soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza (dopo la 32°-33° settimana di gestazione) ed è causata principalmente da insufficienza utero-placentare con inadeguata nutrizione del feto (fumo, anomalie placentari, ipertensione, malattie croniche materne). La biometria ecografica mostra una riduzione della circonferenza addominale con normali o poco ridotti valori della circonferenza cranica, del diametro biparietale e della lunghezza del femore[4]. La circonferenza addominale è la più gravemente compromessa con conseguente riduzione del peso del neonato alla nascita.

La condizione di IUGR può essere causata da fattori materni (età, stato socioeconomico disagiato, malattie croniche, infezioni, etc.), placentari (trombofilia, vasculopatie, infarti multipli dei vasi placentari, arteria ombelicale unica, inserimento velamentoso del cordone ombelicale, infezioni placentari, etc.) o fetali (alterazioni cromosomiche, anomalie congenite, gemellarità, etc) [2]. Naturalmente la diagnosi precoce di IUGR è auspicabile per poter ottenere i migliori esiti neonatali possibili, anche se a oggi manca ancora pieno consenso circa tipo e timing ottimale del monitoraggio prenatale della crescita[5]. Senza dubbio per la diagnosi di IUGR, e per distinguere quest'ultimo dal feto piccolo costituzionale, informazioni rilevanti possono venire dall'integrazione dei dati biometrici con quelli della flussimetria doppler prenatale: utilizzando il doppler infatti la circolazione materna, placentare e fetale possono essere valutate contemporaneamente. Le arterie uterine forniscono un'immagine del circolo materno, mentre l'arteria ombelicale (umbilical artery, UA) e l'arteria cerebrale media (middle cerebral artery, MCA) danno informazioni sul circolo fetale. Le anomalie riscontrate nei feti IUGR a livello dell'arteria ombelicale includono un'aumentata resistenza vascolare e un flusso telediastolico assente o invertito. La dilatazione dell'arteria cerebrale media è invece considerata una manifestazione tardiva di IUGR, rappresentando un tentativo di compensare l'ipossia.

Una stadiazione è stata proposta utilizzando insieme la biometria fetale (expected fetal weight, EFW, abdominal circumference, AC), lo studio doppler, il volume di liquido amniotico, e parametri clinici. Tale stadiazione è applicabile a qualsiasi età gestazione ed è così classificata:

- ◇ stadio 0: EFW o AC < 10°centile; doppler UA e MCA normale
- ◇ stadio 1: EFW o AC < 10°centile; doppler UA o MCA anormale
- ◇ stadio 2: EFW o AC < 10°centile; doppler UA con flusso assente o invertito
- ◇ stadio 3: EFW o AC < 10°centile; doppler del dotto venoso con flusso assente o invertito.

Basandosi poi sull'indice di liquido amniotico, ogni IUGR può essere classificato come A (< 5 cm) o B (≥ 5 cm).

ExtraUterine Growth Restriction

Il concetto di restrizione di crescita extrauterina (ExtraUterine Growth Restriction, EUGR) fa riferimento a uno scarso accrescimento durante il primo periodo di vita del neonato pretermine, generalmente vissuto in TIN. L'EUGR è conosciuto anche con espressioni sinonime come postnatal growth failure o retardation, in-hospital growth restriction, postnatal growth faltering, preterm growth restriction, etc, e rappresenta una condizione frequente nel neonato molto pretermine (nato prima delle 32 settimane EG).

L'EUGR è determinato sia da fattori nutrizionali che da fattori non nutrizionali; definire il ruolo specifico di ciascuna causa risulta difficile, e molte agiscono simultaneamente. In ogni caso, meno del 50% della variazione di crescita postnatale può essere direttamente attribuita all'apporto energetico e proteico; un ruolo importantissimo è quindi conferito alle comorbilità, alle relative terapie in atto e allo stress ambientale, che convogliano il dispendio energetico verso la riparazione dei tessuti invece che nella crescita [6].

L'EUGR può essere valutato sulla base del peso (principalmente), della circonferenza cranica e della lunghezza, sempre in riferimento ad una appropriata carta antropometrica. In letteratura sono molteplici le carte utilizzate nella valutazione dell'EUGR, per lo più reference nazionali [7] o carte miste [8]. Tuttavia, questo tipo di carte potrebbe non essere la scelta migliore per valutare la crescita postnatale. Ad oggi, la raccomandazione secondo cui la curva di crescita dei neonati pretermine debba sovrapporsi a quella del feto in utero è stata messa in discussione da numerosi autori, e per il monitoraggio dell'EUGR può essere di grande utilità la pubblicazione delle carte Intergrowth-21st specifiche per la crescita dei neonati pretermine [9].

Un altro punto critico è rappresentato dall'ampia eterogeneità di definizioni utilizzate in letteratura per descrivere l'EUGR: ciò infatti rende il confronto tra studi più debole e il valore clinico dell'EUGR difficile da stimare. Sostanzialmente è possibile suddividere le definizioni in due categorie:

1. Definizioni trasversali o statiche: identificano un cut-off in centili o Z-score (Standard Deviation Score, SDS), per la variabile antropometrica in esame, sotto il quale il soggetto è considerato EUGR. Solitamente si considera EUGR il neonato che si trovi sotto il 3° o 10° centile o sotto -1, -1.5, -2, -2.5 o -3 Z-score alla dimissione, oppure alle 36/40 settimane di età postmestruale.
2. Definizioni longitudinali o dinamiche: calcolano il ΔZ -score (cioè la differenza in Z-score) tra misurazioni antropometriche effettuate in un determinato lasso di tempo e considerano EUGR il soggetto che ha perso più di un determinato numero di SDS. Solitamente si considera EUGR il neonato che abbia perso più di 1 o 2 SDS dalla nascita alla dimissione, oppure alle 36/40 settimane di età postmestruale.

Sebbene le definizioni trasversali siano storicamente le più utilizzate in letteratura, si è assistito negli ultimi anni ad un'inversione di tendenza; d'altronde è chiaro che la definizione trasversale – proprio per la sua natura statica – non è la più ap-

propriata a descrivere un processo dinamico come l'accrescimento, e non dovrebbe quindi essere impiegata per la diagnosi di EUGR. Inoltre, la definizione trasversale non prende in considerazione la proporzionalità della crescita e il potenziale genetico: la probabilità di essere valutati EUGR secondo tale definizione è diversa in nati SGA, AGA e LGA (large for gestational age) [10].

Rimane aperta la questione di come considerare il fisiologico calo ponderale post-natale, principalmente dovuto alle variazioni del bilancio idrico, e il successivo recupero del peso della nascita. Infatti, dopo il calo ponderale, il peso dei pretermine si assesta in media a -0,8 Z-score rispetto al peso alla nascita [11] e, nei pretermine relativamente sani, la crescita segue un centile approssimativamente parallelo a quello osservato nelle curve di riferimento: potrebbe pertanto non essere appropriato aspettarci un ritorno agli Z-score di nascita nelle prima settimana di vita [10]. Per questo, alcuni autori propongono di escludere il periodo di calo ponderale e attribuire lo z-score di partenza circa ai 14 giorni di vita: si definirà EUGR il neonato che abbia perso più di 1 z-score dai 14 giorni alle 36 settimane di età post mestruale (EUGR post loss) [12,13].

I neonati con EUGR presentano delle analogie con i neonati a termine SGA e IUGR e per questo motivo condividono con loro molte complicanze auxologiche, neurologiche e metaboliche. La condizione di EUGR si può associare a bassa statura [14], tanto più quanto la restrizione extrauterina interessa dalla lunghezza del neonato [15]. Invece, quando la restrizione avviene a carico soprattutto della circonferenza cranica, l'EUGR è stata associata ad un outcome neuroevolutivo sfavorevole [13,16]. Infine, studi recenti mostrano un outcome metabolico peggiore (pressione sistolica e diastolica superiori e maggior produzione di biomarker infiammatori) in età prepubere nei bambini che hanno presentato EUGR [17]. Dunque identificare i neonati EUGR può aiutare il neonatologo nell'ottimizzazione degli apporti nutrizionali e nella pianificazione di un attento Follow-up, per mitigare gli esiti sfavorevoli a distanza.

Catch up growth

Il *catch up growth* (crescita di recupero) è un fenomeno tipico della pediatria in cui un organismo in crescita, dopo un periodo in cui la crescita è stata rallentata (ad es, per malnutrizione, malattie metaboliche, o IUGR) tende a ritornare al suo centile originario quando la causa del rallentamento è stata rimossa. Come descritto da Prader (1978), consiste in un'immediata accelerazione della crescita (con velocità di crescita sopra i limiti superiori), seguita da una decelerazione progressiva fino a che il canale di crescita originale viene di nuovo raggiunto.

Da notare che il *catch up growth* indica propriamente una crescita maggiore di quella attesa sulla base del fenomeno statistico della "regressione alla media", e per quantificarla è utile utilizzare le misure espresse come Z-score [18].

Una sintesi delle definizioni è presentata nel Box 4, in APPENDICE.

Bibliografia

1. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, et al. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3977-3987.
2. Sharma D, Sharma P, Shastri S et al. Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Oct;30(19):2263-2275.
3. Nardoza LM, Caetano ACR, Zamarian ACP et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295(5): 1061-1077
4. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; 36(2): 86-98
5. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14;10:67-83.
6. Embleton, N. E., Pang, N. & Cooke, R. J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107:270-273
7. Bertino E, Milani S, Fabris C, et al. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. (2007) 92:7-10.
8. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. (2013) 13:59.
9. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015.3:681-691
10. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *J Perinatol*. 2020. 40:704-714
11. Rochow N, RaJa P, Lui K et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants *Pediatr Res*, 2016;79:870-9
12. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S et al. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study et al., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 Jan;99(1):F34-40
13. Maiocco G, Migliaretti G, Cresi F et al. Evaluation of Extrauterine Head Growth From 14-21 days to Discharge With Longitudinal Intergrowth-21st Charts: A New Approach to Identify Very Preterm Infants at Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment. *Front Pediatr*. 2020 Nov 19;8:572930
14. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M et al. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatrica*, 2019 Jan;108(1):112-117
15. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood *Eur J Pediatr* 2015 Jan;174(1):33-41
16. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E et al. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. *Acta Paediatrica* 2016 May;105(5):501-7
17. Ordóñez-Díaz MD, Perez-Navero JL, Flores-Rochas K et al. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children *Front Pediatr*. 2020 Apr 21;8:180
18. Cameron N, Preece MA, Cole TJ. Catch-up growth or regression to the mean? Recovery from stunting revisited. *Am J Hum Biol* 2005 17:412-417

Strumenti e metodi di valutazione auxologica

Francesca Giuliani

Di seguito vengono illustrati gli strumenti e i metodi appropriati per la rilevazione dei parametri auxologici.

Peso

Il peso del neonato e del lattante va valutato preferibilmente mediante l'utilizzo di bilance elettroniche. Il bambino (neonato o lattante che sia) deve essere posizionato sulla bilancia nudo, la bilancia va accesa e va effettuata una tara che consente l'azzeramento dopo aver posto un lenzuolino sul piatto. La lettura della misura va effettuata quando il numero indicato dal display è fisso, ed è approssimata a 5 grammi o al grammo più vicino a seconda dei modelli.

Circonferenza Cranica

La misurazione della circonferenza cranica va effettuata rilevando la circonferenza massima occipito-frontale mediante nastro centimetrato di materiale inestensibile posto sulle ossa frontali al di sopra delle arcate sopraorbitarie, poi passato intorno al capo alla stessa altezza sui due lati e posteriormente, in corrispondenza del punto più sporgente dell'occipite. La lettura è approssimata all'ultimo millimetro completato.

Lunghezza/Altezza

Lo strumento di misurazione più adeguato fino ai 2 anni per la valutazione della lunghezza vertice-tallone nel bambino è l'infantometro di Harpenden. Il bambino va posto in posizione supina all'interno del telaio, collocato su un piano rigido. Il primo operatore deve assicurare la testa del neonato a contatto con il centro del piano fisso, tenendo, con entrambi gli indici, le spalle del neonato a contatto con il piano d'appoggio. Il capo va posizionato in modo che la linea che unisce l'orbita con il padiglione auricolare sia perpendicolare al piano d'appoggio. Dopo essersi assicurati che il bambino si trovi in asse, il secondo misuratore deve distendere le gambe del bambino esercitando una leggera pressione sulle ginocchia e far scorrere il carrello fino a contatto con la pianta del piede esercitando una certa pressione (vedi Figura 1). La misura è approssimata all'ultimo millimetro completato. È accettabile l'utilizzo di altri infantometri, purché tecnicamente affidabili, costruiti con la parte mobile che scorre su doppia rotaia ed approssimati al millimetro.

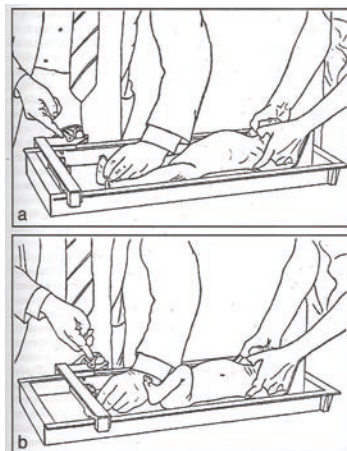


Figura 1: Metodica di misurazione della lunghezza

Dopo i due anni di età può avvenire il passaggio alla misurazione della statura verticale, tramite statimetro.

Il bambino viene posto in piedi con le punte leggermente divaricate, con ginocchia e caviglie unite, e viene aiutato da un operatore a mantenere nuca, spalle, natiche, polpacci e caviglie a contatto della barra verticale.

Il secondo operatore invece deve tenere una mano sotto il mento del bambino e assicurarsi che lo sguardo sia dritto davanti a lui mentre avvicina la barra orizzontale dello statimetro (vedi Figura 2). Si deve tener conto che nel passaggio da un tipo di misurazione ad un'altra ci può essere una differenza di 1-2 cm. È importante ricordare che i metodi di misura devono essere standardizzati.

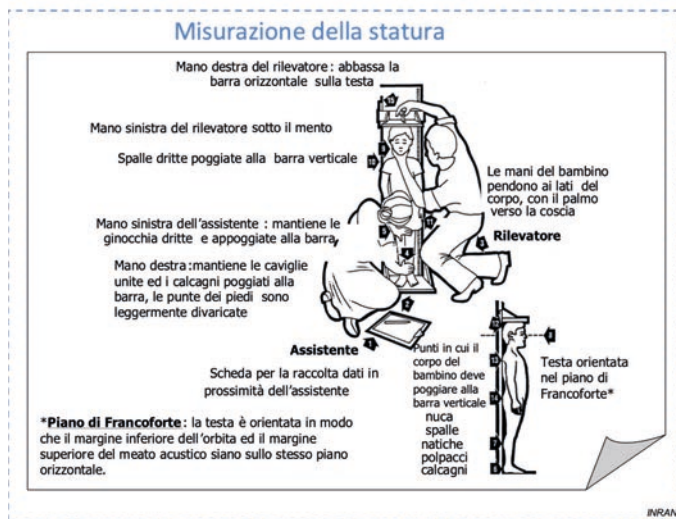


Figura 2: Metodica di misurazione della statura

Le misure devono essere rilevate con strumenti precisi e accurati e con tecniche standard in accordo con le raccomandazioni internazionali per evitare o almeno cercare di diminuire l'errore sistematico di misurazione (vedi Box 5 e 6, in APPENDICE) [1]. Materiale didattico e moduli di e-learning per l'antropometria neonatale sono disponibili sul sito <https://intergrowth21.tghn.org>

Le carte antropometriche

La corretta valutazione della crescita postnatale dei nati pretermine VLBW 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 individuano i seguenti momenti, con le relative carte antropometriche (per le definizioni vedi Box 7 in APPENDICE):

- ◇ Valutazione antropometrica alla nascita, da effettuare con le carte antropometriche trasversali neonatali italiane INeS (Italian Neonatal Study) [2] www.inescharts.com
- ◇ Valutazione auxologica con carte longitudinali specifiche per i pretermine dalle due settimane di età [3] fino ai sei mesi di età corretta, durante la degenza e dopo la dimissione, con gli standard longitudinali postnatali per i pretermine del progetto internazionale INTERGROWTH-21st (INTERGROWTH-21st Preterm Postnatal Standards) [4]
- ◇ Valutazione dopo i sei mesi di età corretta con gli standard per i nati a termine longitudinali WHO da 0 a 5 anni [5] www.who.int/child-growth/publications

La novità principale rispetto alle precedenti raccomandazioni risiede nella possibilità di utilizzare uno standard prescrittivo specifico per i neonati pretermine, risultato di un progetto internazionale multicentrico, che ha condotto una valutazione longitudinale, nel tempo, di una coorte di neonati pretermine, con metodologia studiata in modo tale da rispondere ai criteri ideali per la costruzione di tali carte [6-8].

Le curve di crescita dei pretermine di questo studio hanno il loro completamento ideale nelle curve OMS da 0 a 5 anni pubblicate nel 2006 [9]: dai sei mesi di età corretta i centili degli INTERGROWTH-21st Preterm Postnatal Standards si interfacciano armoniosamente con le carte WHO. Con il pacchetto INTERGROWTH-21st/WHO la crescita può essere monitorata dal terzo mese di gestazione fino ai cinque anni di età, indipendentemente da etnia, localizzazione geografica, età gestazionale alla nascita [10].

Le Preterm Postnatal Growth Charts sono disponibili come centili e come z-scores, divise per genere. Copie delle tabelle e dei grafici, il calcolatore online, materiali di studio e corsi di e-learning per il corretto utilizzo delle carte sono disponibili all'indirizzo <https://intergrowth21.tghn.org>.

In sintesi

Quali carte utilizzare per la valutazione auxologica dei pretermine?

- ◇ Per valutare la “posizione” del neonato alla nascita, usare le carte antropometriche neonatali trasversali INeS (Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Sep;51(3):353-61)
- ◇ Per valutare la crescita del neonato, fino a 6 mesi di età postnatale usare le Carte antropometriche longitudinali Intergrowth-21st specifiche per i pretermine (Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health* 2015, 3(11):e681-e691)
- ◇ Per valutare la crescita del neonato (lattante), dopo i 6 mesi usare le Carte antropometriche WHO (Acta Paediatrica volume 95 april 2006 supplement 450)

Bibliografia

1. Cameron N. Measuring techniques and instruments. In: Nicoletti I, Benso L, Gilli G, eds. *Physiological and pathological auxology*. Firenze, EDIZIONI Centro Studi Auxologici, 2004.
2. 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;51:353-361
3. Cole TJ, Wright CM, Williams AF, RCPCH Growth Chart Expert Group. Designing the new UK-WHO growth charts to enhance assessment of growth around birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 May;97(3):F219-22
4. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health* 2015;3:e681-91
5. www.who.int/child-growth/publications
6. Bertino E, Di Nicola P, Giuliani F et al Evaluation of postnatal growth of preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011; 24(S(2)): 9-11
7. Bertino E, Milani S, Fabris C, et al. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F7-F10
8. Villar J, Knight HE, de Onis M, et al. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child* 2010;95:1034-8
9. WHO Child Growth Standards—Methods and development. Geneva: World Health Organization 2006
10. Villar J, AT, Pang R, Salomon LJ, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015 Oct;213(4):494-9

Centili, z-score, velocità di crescita: utilizzo e ricadute pratiche

Luigi Gagliardi, Marta Del Pistoia, Elena Spada

Il centile o percentile indica la percentuale di soggetti appartenenti alla popolazione target che ha un valore della misura (antropometrica) inferiore a quello del neonato/bambino che si sta valutando. Una misura al 10° centile significa che il 10% dei valori di quella variabile sono al di sotto o uguali a quel valore.

Il 50° centile divide a metà la popolazione: se la distribuzione è simmetrica è uguale alla media. È un sistema «comodo» per vedere la posizione di partenza e l'andamento nel tempo (tracking o canalizzazione) della crescita.

I centili possono essere trasversali o longitudinali. Quelli trasversali (cross-sectional) indicano che ogni punto utilizzato per calcolarli è un soggetto diverso, misurato una sola volta; sono utili per vedere la posizione, cioè il size, cioè l'effetto della crescita precedente; non sono carte di crescita (es. carte INeS). Quelli longitudinali derivano da soggetti che sono seguiti nel tempo e di cui abbiamo misure ripetute; sono utili per vedere l'andamento nel tempo, cioè la crescita (es. carte intrauterine e InterGrowth).

Si distinguono, inoltre, in reference e standard. I reference (ad es. le carte INeS) sono descrittivi e, quindi, riportano la crescita «così come è». Sono poco selezionati perché per la loro costruzione vengono esclusi solo i soggetti che presentano cause maggiori di crescita alterata, come malformazioni, gemellarità, ecc. Gli standard (ad es., le carte InterGrowth) sono prescrittivi, riportano, cioè, la crescita «come dovrebbe essere». Sono più selezionati poiché escludono il più possibile le condizioni di alterata crescita come IUGR, malattie materne, fumo, ecc.

Sebbene intuitivi e utili nella valutazione di singoli soggetti, i centili sono molto poco maneggevoli dal punto di vista matematico e per la ricerca scientifica.

Per questo, spesso le misure antropometriche vengono trasformate in Z-score (o Standard Deviation Score, SDS). Lo Z-score è un numero puro (senza unità di misura) che indica di quanto un valore è lontano dalla propria media; la distanza è misurata usando come "metro" la Deviazione Standard (della popolazione di riferimento) come unità di misura. La formula è: $(\text{misura osservata} - \text{media}) / \text{DS}$.

Percentili e Z-score esprimono lo stesso concetto (Figura 1) ma hanno un utilizzo pratico diverso. I percentili permettono una valutazione più intuitiva del singolo soggetto rispetto alla popolazione e sono ideali per la comunicazione ai non addetti ai lavori. Gli Z-score invece permettono il confronto tra due popolazioni diverse e la valutazione dell'efficacia di interventi clinici o trattamenti farmacologici. Quando utilizzati nel singolo, servono per una valutazione longitudinale.

Possiamo utilizzare gli uni o gli altri indistintamente nel caso in cui si vogliono definire dei valori soglia o quando vogliamo monitorare la crescita di un soggetto. In una popolazione con distribuzione simmetrica, pressoché gaussiana, valgono le relazioni riportate nelle Figure 1 e 2.

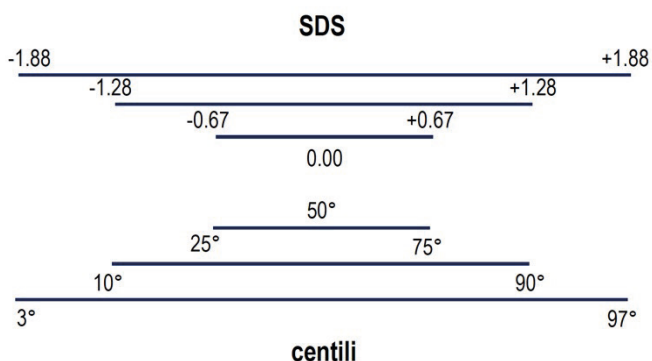


Figura 1: Deviazione standard e centili

Percentile	Z-score
3°	-1.881
5°	-1.645
10°	-1.282
25°	-0.674
50°	-0.000
75°	+0.674
90°	+1.282
95°	+1.645
97°	+1.881

Figura 2: Rapporto centili z-score

Velocità di crescita (Growth Velocity, GV)

La velocità di crescita, infine, misura proprio quello che il suo nome promette, ovvero la variazione nel tempo della misura antropometrica scelta.

Anche qui esistono numerose formule per calcolarla. La più affidabile, nel periodo postnatale, usa la formula di Patel [1]: per il peso, $GV = [1000 \times \ln(\text{Peso finale}/\text{Peso iniziale})] / (\text{Età finale} - \text{Età iniziale})$.

Il risultato è espresso in g/kg/die: infatti è logico relativizzare la crescita rispetto al

peso corporeo dato che una crescita di 20 g in un giorno è ovviamente diversa se il neonato pesa 1000 g o 2000 g.

Questo indica che in ogni momento la crescita è costante rispetto alla massa. Tecnicamente, è una curva esponenziale nel periodo postnatale (e questa è la ragione di usare i logaritmi).

Rispetto alla valutazione della crescita usando una misura trasversale quale lo EUGR < 10° centile, l'uso della velocità di crescita è meno influenzato dalla dimensione alla nascita [2].

Va ricordato che, dato che tutte le misure sono soggette a errore, la velocità di crescita non deve essere misurata e valutata ad intervalli troppo brevi. L'intervallo minimo suggerito tra le misurazioni è di 1 settimana [3].

Bibliografia

1. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP et al. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1466-73
2. El Rafei R, Jarreau PH, Norman M et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;106:316-323
3. Fenton TR, Senterre T, Griffin IJ. Time interval for preterm infant weight gain velocity calculation precision. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 2019 Mar;104(2):F21

Strumenti e metodiche di valutazione della qualità della crescita

Maria Lorella Gianni

La valutazione della qualità di crescita, in particolare se effettuata longitudinalmente, contribuisce al monitoraggio dello stato nutrizionale e dell'efficacia dell'intervento intrapreso. Tale valutazione è di particolare importanza poiché le modificazioni della composizione corporea contribuiscono alla modulazione degli outcome di salute in chiave di "developmental programming" [1].

Sviluppo della composizione corporea

L'utilizzo degli apporti energetico-proteici per garantire la crescita dei differenti tessuti durante lo sviluppo segue un percorso complesso che riflette le modificazioni adattive che hanno luogo durante la deposizione del tessuto adiposo, muscolare e delle altre componenti. In particolare, nell'essere umano la deposizione di massa grassa è poco rappresentata fino al raggiungimento della 24a-25a settimana di gestazione. La massa grassa aumenta rapidamente nel terzo trimestre di gravidanza, raggiungendo un picco in corrispondenza del 4°-6° mese di vita postnatale. Successivamente la velocità di deposizione della massa grassa in rapporto a quella della massa magra rallenta, determinando una conseguente riduzione della percentuale di massa grassa [2].

I nati pretermine, al raggiungimento del presunto termine, presentano una percentuale di massa grassa superiore ed un quantitativo di massa magra significativamente inferiore, quando comparati con i nati a termine. Tale alterazione è, almeno in parte, ascrivibile al deficit cumulativo energetico-proteico che frequentemente si instaura nelle prime settimane di vita postnatale ed accompagna lo sviluppo del ritardo di crescita postnatale [3]. In alcune casistiche che hanno incluso nati pretermine che hanno sviluppato comorbidità, è stato anche riportato un incremento della adiposità intra-addominale al raggiungimento del presunto termine.

Nelle settimane successive la massa magra aumenta progressivamente raggiungendo valori sovrapponibili al nato a termine intorno alle 65 settimane di età postconcezionale. Per quanto riguarda la massa grassa, quest'ultima risulta essere paragonabile a quella del nato a termine intorno a 52 settimane di età postconcezionale [4].

Valutazione della composizione corporea

In ambito clinico la valutazione della composizione corporea dei nati pretermine è particolarmente difficoltosa a causa della frequente instabilità delle loro condizioni cliniche, in particolar modo durante la degenza in terapia intensiva neonatale, e della limitata disponibilità di metodiche adeguate.

Tra le varie metodiche utilizzate per questa misurazione, il modello a 4 componenti rappresenta il modello di riferimento più valido. Esso valuta la massa grassa e le sottocomponenti della massa magra (proteine, acqua e minerali) includendo la misurazione indipendente delle differenti componenti attraverso l'utilizzo di diverse tecniche. Tuttavia, tale modello non è applicabile al di fuori del setting di ricerca e pertanto non è implementabile in ambito clinico poiché ha un costo elevato e richiede l'esecuzione di determinazioni multiple ed una elevata compliance del neonato.

Molti studi condotti per valutare le modificazioni della composizione corporea hanno utilizzato modelli a 2 o 3 componenti. Il modello a 2 componenti divide il peso in massa grassa e massa magra, assumendo una densità costante di massa grassa pari a 0.9007 g/mL e valori di densità di massa magra specifici per età e sesso. Il modello a 3 componenti divide il peso in massa grassa e massa magra, valutando di quest'ultima anche la componente ossea [5].

In tabella 1 sono riportate le caratteristiche delle principali metodiche di valutazione della composizione corporea disponibili a scopo di ricerca.

Metodica	Misurazione	Vantaggi	Svantaggi
Densitometria assiale a raggi X (DEXA)	Contenuto di massa grassa e massa magra, con indicazione anche della distribuzione regionale e calcolo della densità minerale ossea in base alla diversa attenuazione di un fascio di raggi X emesso a due differenti livelli energetici	Veloce, non invasivo	<ul style="list-style-type: none"> Il neonato/lattante deve essere tranquillo/addormentato. Necessità di personale tecnico con competenze specifiche. Possibile sovrastima della massa grassa. Non adatta per misurazioni ripetute data l'emissione, seppure bassa, di radiazioni. Non adatta al neonato critico. Costo elevato
Diluzione isotopica per valutazione dell'acqua corporea totale (TBW)	Contenuto di massa magra e massa grassa derivato dalla diluizione dell'isotopo (es. deuterio) nell'acqua corporea totale dopo assunzione di una dose nota e raccolta di campioni urinari	Non invasivo	<ul style="list-style-type: none"> Lungo ed indaginoso. Risente delle fluttuazioni del contenuto di acqua totale nel neonato.
Risonanza magnetica	Volume del tessuto adiposo, incluso quello intraddominale	Non invasivo	<ul style="list-style-type: none"> Il neonato/lattante deve essere tranquillo/addormentato. Necessita di personale tecnico con competenze specifiche. Costo elevato

Tabella 1: Principali metodiche di valutazione della composizione corporea disponibili a scopo di ricerca [5,6].

7. Strumenti e metodiche di valutazione della qualità della crescita

Allo stato attuale delle conoscenze, la pletismografia ad aria, la bioimpedenziometria, l'ecografia e la plicometria sono le tecniche di valutazione della composizione corporea più promettenti per l'utilizzo non solo a scopo di ricerca ma anche in ambito clinico (Tabella 2).

B

Metodica	Misurazione	Vantaggi	Svantaggi
Pletismografia ad aria (ADP)	Contenuto di massa magra e massa grassa a partire dalla misurazione del volume e della massa corporei, ottenuta all'interno di una camera con condizioni ambientali controllate	<ul style="list-style-type: none"> • Veloce, non invasivo. • Accuratezza compresa tra 0.05% e 0.6%. • Disponibilità di curve di riferimento per monitorare le variazioni longitudinali [3,4] 	<ul style="list-style-type: none"> • Non adatto per la valutazione di pazienti critici. • Limite di peso 1-8 Kg. • Costo elevato.
Bioimpedenziometria (BIA)	Contenuto di acqua corporea totale derivati dai dati bioelettrici corretti per la lunghezza/altezza	<ul style="list-style-type: none"> • Non invasivo, veloce, utile per misurazioni longitudinali. • Possibile uso al letto del paziente. • Utilizzabile nei pazienti critici. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il risultato può essere influenzato dal coefficiente di idratazione della massa magra, dal movimento e dalla vicinanza della misurazione al momento del pasto
Ecografia	Misurazione del tessuto adiposo e del tessuto muscolare	<ul style="list-style-type: none"> • Non invasivo, utile per misurazioni longitudinali. • Possibile uso al letto del paziente. • Disponibile nella maggior parte degli ospedali. • Utilizzabile nei pazienti critici. 	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere influenzato dalla diversa compressione dei tessuti con la sonda utilizzata. • Non vi è un protocollo standardizzato di misurazione.
Plicometria	Misurazione delle pliche sottocutanee in diverse sedi per calcolare il quantitativo di massa grassa totale utilizzando specifiche equazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Non invasivo, utile per misurazioni longitudinali • Possibile uso al letto del paziente. • Basso costo • Utilizzabile nei pazienti critici 	<ul style="list-style-type: none"> • Misurazioni longitudinali, in più sedi, possono essere difficili in soggetti di piccole dimensioni e con cute fragile; • Possibile influenza dello stato di idratazione, e del tempo impiegato per la misurazione. • Bassa riproducibilità dei risultati con operatori differenti.

Tabella 2: Metodiche di valutazione della composizione corporea implementabili in ambito clinico [5,6].

È importante tuttavia ricordare che, in questo contesto, anche la sola misurazione dei parametri antropometrici (peso, lunghezza e circonferenza cranica) e dei

relativi indici è di grande utilità nella valutazione auxologica del neonato/lattante purchè venga effettuata con tecniche e strumentazioni adeguate e i risultati ottenuti siano riportate su curve di crescita specifiche per il tipo di popolazione considerata [1].

La misurazione del peso è semplice e riproducibile ed è il parametro più frequentemente utilizzato nella pratica clinica per monitorare la crescita e lo stato nutrizionale. Nonostante il peso non fornisca informazioni relative alla qualità di crescita va tenuto presente che alcuni autori hanno riportato una associazione tra il peso alla nascita di nati pretermine e il quantitativo di massa magra misurato con il pletismografo ad aria. Tale risultato suggerisce che il peso corporeo, almeno inizialmente, possa essere un buon indicatore della massa magra nel neonato gravemente pretermine poiché quest'ultimo presenta un elevato contenuto di acqua a fronte di quantità limitate di massa grassa.

La lunghezza riflette la crescita scheletrica e della massa magra. Nel neonato pretermine la misurazione della lunghezza poco dopo la nascita è risultata essere predittiva della misurazione del quantitativo di massa magra effettuata con la pletismografia ad aria. La lunghezza tuttavia è spesso misurata in modo non preciso; ciò limita quindi fortemente la accuratezza del risultato ottenuto con il rischio di amplificare l'errore quando si utilizzano i valori della lunghezza elevati al quadrato o al cubo come nell'indice di massa corporea (P/h^2) e nell'indice ponderale (P/h^3) rispettivamente. L'indice di massa corporea rappresenta un indice globale di stato di nutrizione ma la sua relazione con la composizione corporea è controversa non potendo differenziare tra massa grassa e massa magra. In particolare, l'indice di massa corporea non mostra una soddisfacente correlazione con la determinazione della massa grassa effettuata con la DEXA. L'indice ponderale e il rapporto peso/lunghezza sono stati tradizionalmente utilizzati per valutare la proporzionalità delle dimensioni corporee ma il loro ruolo nella valutazione della composizione corporea è ancora molto discusso.

La circonferenza media del braccio, Mid-Upper Cirumference (MUAC) riflette il contenuto di tessuto muscolare e adiposo in quella sede; è importante ricordare che, poiché la circonferenza del braccio è meno influenzata dallo stato di idratazione rispetto ad altre sedi, tale parametro può essere più accurato rispetto ad altre misurazioni. In neonati moderatamente pretermine l'adiposità misurata con la pletismografia spiega il 60.4% delle variazioni delle misurazioni della MUAC [1].

In conclusione, la valutazione della composizione corporea permette di ottimizzare il Follow-up nutrizionale del nato pretermine promuovendone l'outcome metabolico e neuroevolutivo. Allo stato attuale delle conoscenze alcune tecniche disponibili e discusse nei paragrafi precedenti risultano essere promettenti per l'impiego routinario in ambito clinico.

La scelta dello strumento per la misurazione della composizione corporea deve sempre includere una attenta e approfondita analisi dei vantaggi e delle limitazioni intrinseche a ciascuna metodica. La valutazione dei parametri antropometrici può anch'essa rappresentare un valido strumento, in particolar modo per la valutazione delle modificazioni longitudinali, purchè tutte le misurazioni vengano

effettuate in modo accurato, utilizzando gli strumenti più idonei e le curve di riferimento appropriate per la popolazione oggetto di valutazione.

È utile considerare la valutazione e il monitoraggio della composizione corporea nei soggetti con perdita di z-score in peso di oltre 1 deviazione standard, confermata in almeno 2 controlli.

Bibliografia

1. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. *Nutrients*. 2019 Aug 23;11(9):1999
2. Toro-Ramos T, Paley C, Pi-Sunyer FX, et al. Body composition during fetal development and infancy through the age of 5 years. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:1279-89.
3. Demerath EW, Johnson W, Davern BA, et al. New body composition reference charts for preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):70- 77.
4. Goswami I, Rochow N, Fusch G, et al. Length Normalized Indices for Fat Mass and Fat-Free Mass in Preterm and Term Infants during the First Six Months of Life. *Nutrients*. 2016; 8(7):417.
5. Nagel E, Hickey M, Teigen L, et al. Clinical Application of Body Composition Methods in Premature Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Jul;44(5):785-795.
6. Andrews E T, Beattie RM, Johnson MJ. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities *Clin Nutr* 2019 Dec;38(6):2521-2530.

C

**AREA DI VALUTAZIONE
NUTRIZIONALE**

La nutrizione nei primi anni di vita

Francesco Cresi, Luca Maggio, Arianna Aceti, Mariella Baldassarre, Alessandra Coscia, Luisa De Sanctis, Laura Ilardi, Nadia Liotto

Gli obiettivi della strategia nutrizionale da adottare dopo la dimissione di un neonato prematuro dovrebbero coincidere con la promozione dell'allattamento materno, con la prevenzione o la pronta correzione dei deficit nutrizionali e, soprattutto, con una appropriata crescita staturale ponderale, fattore decisivo nell'influenzare lo sviluppo neurocognitivo [1].

Molti dei prematuri, una volta a casa, non possono dunque essere alimentati come i nati a termine ma, ancora oggi, non conosciamo quali siano le modalità, gli apporti e la durata ideale per la loro nutrizione [2].

Quello che sappiamo è che molte volte gli ex prematuri richiedono apporti che raramente avremmo prescritto durante il ricovero arrivando ad assumere molte più calorie e proteine di quanto suggerito dalle raccomandazioni ufficiali [3]. Scopo di questo capitolo è offrire indicazioni aggiornate per la cura nutrizionale dell'ex prematuro, puntando ad una corretta crescita qualitativa oltre che quantitativa.

Allattamento materno e fortificazione dopo la dimissione

Alla dimissione molti neonati prematuri, soprattutto se nati di peso estremamente basso o se hanno sviluppato comorbidità maggiori durante la degenza quali sepsi, broncodisplasia, interventi maggiori di chirurgia, danni neurologici, presentano un pattern di crescita insoddisfacente. Questo pattern di crescita è la risultante di un deficit cumulativo di macro-micronutrienti dovuti all'elevato fabbisogno di richieste rispetto al neonato sano nato a termine.

In tutti i neonati prematuri e soprattutto in questa categoria di soggetti più vulnerabili, è importante continuare a fornire un attento supporto nutrizionale anche dopo la dimissione al fine di assicurare un adeguato accrescimento e sviluppo neurocognitivo e al tempo stesso prevenire le conseguenze negative sulla salute a lungo termine; è noto, infatti, lo stretto legame che esiste tra nutrizione ed outcome neurocognitivi.

Il Follow-up nutrizionale dopo la dimissione richiede che sia gestito da personale esperto al fine di pianificare un programma individualizzato per il singolo soggetto proseguendo o modificando il regime nutrizionale impostato alla dimissione sulla base delle valutazioni della crescita quantitative e qualitative, della presenza o meno di comorbidità, della necessità di utilizzo di presidi per la nutrizione e della compliance familiare.

Nel Position Paper del 2006, la Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione, suggerisce che, dopo la dimissione, i neonati/lattanti che hanno mantenuto durante la degenza una crescita adeguata proseguano un allattamento esclusivo con latte materno fino a quando questo è disponibile; nel caso, invece di ridotta o mancata disponibilità di latte materno, viene indicato l'utilizzo di formule standard con aggiunta di LCPUFA. Per i neonati/lattanti che abbiano presentato una crescita non ottimale alla dimissione, viene indicato invece l'utilizzo di latte materno fortificato o di formule post-discharge fino al compimento della 40^a settimana post-concezionale e se possibile fino alla 52^a settimana post-concezionale [4].

Al momento attuale non esistono evidenze robuste inerenti la necessità di fortificare il latte materno dopo la dimissione anche se vi sono dati a favore del suo utilizzo sia in termini di migliore crescita antropometrica che di mineralizzazione ossea rispetto all'alimentazione con latte materno non fortificato. È stato inoltre osservato che la fortificazione del latte materno dopo la dimissione non influisce negativamente sui tassi di allattamento e sulla tolleranza gastroenterica [5].

Dati a favore della fortificazione dopo la dimissione sono stati presentati anche in termini di miglioramento della funzione polmonare a 6 anni di vita e un miglior outcome visivo rispetto ai soggetti alimentati con solo latte materno [6].

Esistono differenti strategie di fortificazione del latte. La prima si basa sulla fortificazione di latte estratto, somministrato al biberon e fortificato per almeno il 50% dei pasti e la seconda si basa sulla somministrazione del quantitativo totale di fortificante in un volume minimo di latte (shot). Nello specifico la fortificazione secondo modalità shot prevede l'aggiunta del fortificante in un volume di latte di circa 2-10 ml di latte (volume minimo utile per sciogliere il fortificante stesso), da somministrare tramite siringa o biberon, subito prima del pasto di latte materno al seno, almeno 4-6 volte al giorno. Tale tecnica sembra essere preferibile per quei neonati/lattanti nel quale è ben avviato un allattamento al seno [7].

L'attuazione di un programma nutrizionale deve essere condivisa con la famiglia e individualizzato per il singolo bambino. La scelta di fortificare il latte materno dopo la dimissione deve essere fatta sul singolo individuo in relazione alla sua storia clinica e al monitoraggio stretto della crescita in quanto, dopo la dimissione, non è sempre possibile prescrivere la fortificazione in modalità individualizzata (adjustable o target) come avviene durante la degenza.

Tale individualizzazione oltre a definire i termini di modalità di fortificazione e di durata, deve riguardare anche la modalità di somministrazione del fortificante stesso al fine di interferire il meno possibile con l'assunzione di latte direttamente dal seno materno che deve sempre essere favorita.

Bibliografia

1. 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 Aug;143(2):163-7.
2. 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 Mar;162(3 Suppl):S90-100.
- Lucas A, King F, Bishop NB. Postdischarge formula consumption in infants born preterm. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67:691-2.
 - ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Coulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Puntis JW, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Weaver LT. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May;42(5):596-603.
 - Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2.
 - Toftlund, L.H.; Agertoft, L.; Halken, S.; Zachariassen, G. Improved lung function at age 6 in children born very preterm and fed extra protein post-discharge. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2019, 30, 47-54.
 - McCormick K, King C, Clarke S, et al. The role of breast milk fortifier in the post-discharge nutrition of preterm infants *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021 ;82(3):42-8.

Il mondo dei latti post dimissione e dei latti di crescita

Qualora dopo la dimissione il latte materno non sia disponibile, risulta fondamentale, nella scelta del latte in formula da raccomandare alla famiglia del nato pretermine, tenere in considerazione alcuni fattori: in primo luogo, è opportuno ponderare la scelta della formula nel contesto del pattern di accrescimento, specifico per ciascun bambino e valutato sugli standard di crescita appropriati, prendendo in considerazione sia le condizioni di crescita fetale che la crescita durante il ricovero. Occorre cioè considerare come fattore fondamentale nella scelta della formula sia l'appropriatezza del peso neonatale rispetto all'età gestazionale sia l'eventuale verificarsi di EUGR o, di contro, di un *catch up growth* precoce nel nato piccolo per EG.

È inoltre fondamentale considerare che, anche indipendentemente dal pattern di crescita, i neonati pretermine costituiscono una popolazione estremamente eterogenea, in termini sia di caratteristiche cliniche alla dimissione, quali la presenza di comorbidità che condizionano un maggior dispendio energetico (broncodisplasia) o che interferiscono con un'adeguata alimentazione orale (disfagia), che di bisogni assistenziali. I neonati pretermine tendono ad essere dimessi più precocemente rispetto all'epoca presunta del parto, per cui è possibile che molti presentino, anche in assenza di comorbidità maggiori, qualche difficoltà nell'alimentazione orale.

La letteratura relativa all'alimentazione con formula dopo la dimissione non è particolarmente ricca. Le ultime raccomandazioni ESPGHAN in tal senso risalgono al 2006: rispetto alle "tradizionali" formule per neonati a termine e per neonati pretermine utilizzate durante il ricovero, le raccomandazioni ESPGHAN descrivono il potenziale utilizzo di formule definite "arricchite", che presentano un contenuto calorico e di nutrienti intermedio tra le prime due. Al momento della stesura delle raccomandazioni, gli studi disponibili sull'utilizzo di tali formule erano pochi e di variabile qualità metodologica: ciononostante, gli autori suggerivano che, in as-

senza di latte materno, i neonati pretermine dopo la dimissione dovessero ricevere una specifica formula post-dimissione, arricchita con proteine, minerali, oligoelementi e soprattutto acidi grassi poli-insaturi a catena molto lunga (LCPUFA) fino ad almeno le 40 settimane, ma possibilmente fino a circa 3 mesi di età corretta [1]. Una più recente revisione Cochrane non sembra supportare questa indicazione, non documentando alcun effetto benefico delle formule arricchite, rispetto alle formule per neonati a termine, sulla crescita a 12 e 18 mesi di età corretta. La medesima revisione descrive invece un effetto benefico sulla crescita delle formule standard per prematuri rispetto alle formule a termine, esplicitando però come tali formule siano generalmente disponibili solo per l'utilizzo ospedaliero [2].

Una seconda revisione sistematica della letteratura, pur sottolineando ancora una volta l'estrema eterogeneità degli studi disponibili, giunge invece a conclusioni differenti, evidenziando come l'utilizzo di formule arricchite non presenti effetti negativi e sia frequentemente associato ad un miglioramento della crescita, soprattutto nei maschi. Alcuni studi sembrano inoltre documentare un miglioramento della massa magra e della circonferenza cranica in neonati pretermine che ricevono un intake calorico-proteico più elevato rispetto a quello garantito dalle formule per neonati a termine [3]. Tali effetti sulla crescita non sembrano però associarsi direttamente a significative differenze in termini di neurosviluppo, né a breve né a lungo termine. Una crescita più rapida nel corso dei primi tre mesi oltre il termine, che pare possa essere sostenuta da formule a elevato contenuto calorico e proteico, sembra tuttavia associarsi ad un miglioramento in alcuni item di neurosviluppo [4]. Uno studio recente suggerisce inoltre un'associazione tra una dieta ricca in proteine (latte materno fortificato o formula per pretermine) e una migliore funzionalità respiratoria, valutata a 6 anni di vita in neonati di EG < 32 settimane [5].

In sintesi:

- ◇ In assenza di latte materno, la scelta della formula da raccomandare dopo la dimissione dipende dallo specifico pattern di crescita e dalle caratteristiche cliniche del singolo neonato pretermine
- ◇ Sembra ragionevole mutuare le raccomandazioni ESPGHAN, secondo cui una formula arricchita (calorie, proteine, LC-PUFA) possa essere proposta fino ad almeno le 40 settimane, ma possibilmente fino al terzo mese di età corretta
- ◇ L'utilizzo delle formule arricchite non sembra avere effetti negativi; i benefici clinici, in termini di crescita e neurosviluppo, sono ad oggi controversi e necessitano di ulteriori valutazioni.

Bibliografia

1. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al (2006) Feeding preterm infants after hospital discharge: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:596–603.
2. Young L, Embleton N, McGuire W (2016) Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* CD004696.

3. Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM (2016) Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr* 35:791–801.
4. Embleton ND, Wood CL, Pearce MS, et al (2021) Early diet in preterm infants and later cognition: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 89:1442–1446.
5. Toftlund LH, Agertoft L, Halken S, Zachariassen G (2019) Improved lung function at age 6 in children born very preterm and fed extra protein post-discharge. *Pediatr Allergy Immunol* 30:47–54.

Supplementazione di vitamine ed oligoelementi

Gli stati carenziali a cui vanno incontro i neonati prematuri sono, in primis, la conseguenza dell'interruzione del passaggio placentare di nutrienti, ulteriormente aggravati nei casi in cui si presentino comorbidità.

I segni di malnutrizione possono già presentarsi durante l'ospedalizzazione, ma anche esordire o aggravarsi dopo la dimissione. La carenza dei singoli microelementi, vitamine e acidi grassi, anche lieve, ha un impatto negativo sulla crescita staturo-ponderale e sul neurosviluppo, in termini di performance motoria e di sviluppo del linguaggio. La carenza di micronutrienti può, inoltre, alterare il microbioma intestinale e la modulazione della risposta immunitaria.

La necessità di supplementazione, nel periodo immediatamente dopo la nascita, varia in base al grado di prematurità e al tipo di allattamento. In particolare, i neonati di peso più basso che richiedono il ricovero in TIN, già dalle prime ore di vita, ricevono supplementazione di microelementi (ferro, zinco, rame, selenio, manganese, iodio, cromo e molibdeno) con le soluzioni per la nutrizione parenterale e, successivamente, con l'alimentazione enterale (latte materno fortificato e/o formule per prematuri) [1].

Il latte materno, gold standard per l'alimentazione del neonato, nella maggior parte dei casi non soddisfa le esigenze nutrizionali del neonato più prematuro (ELBW e VLBW) e richiede quindi fortificazioni multicomponente o integrazioni mirate di alcuni nutrienti. Tuttavia, anche la scelta del tipo di latte formulato può non essere scontata e richiedere una scelta individualizzata in base al ritmo di crescita, ai fabbisogni nutrizionali individuali e ad eventuali patologie concomitanti. Per tale motivo, al momento dell'introduzione degli alimenti complementari, è importante conoscere quale sia stato il regime dietetico adottato durante il ricovero e dopo la dimissione: allattamento esclusivo al seno con o senza integratori, latte materno fortificato somministrato al biberon o integrato con formule post-discharge, dieta esclusiva con formule post-discharge o standard. Ciò permette infatti di modulare, nei lattanti ex-prematuri, l'inizio dell'alimentazione complementare, assicurando fabbisogni nutrizionali adeguati a soddisfare il loro ritmo di crescita, senza dare origine a stati carenziali o aggravare quelli già presenti [1, 2].

a. Ferro

Il ferro è un nutriente essenziale per la sintesi dell'eme e il trasporto di ossigeno ed è implicato in molte funzioni enzimatiche, in particolare nel metabolismo energetico cellulare.

Il feto accumula la maggior parte delle riserve di ferro totale durante l'ultimo trimestre di gravidanza, mediante trasporto attivo, dalla circolazione materna a quella fetale, attraverso la placenta. Il ferro è quindi distribuito in tre compartimenti corporei: globuli rossi, sistema reticolo-endoteliale (soprattutto nel fegato) e cellule tissutali [1].

Anemia sideropenica in gravidanza, restrizione di crescita intrauterina (IUGR), ipertensione materna, diabete mellito pre-gestazionale o gestazionale, possono ridurre le riserve di ferro nel feto. Il ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN), poi, può avere un impatto sui depositi marziali, sia in senso positivo sia negativo, determinando l'estrema variabilità del grado di anemia della prematurità e dei depositi di ferro al momento della dimissione. Durante la degenza in TIN, le riserve di ferro dei neonati possono essere condizionate da diverse circostanze, alcune determinate dalla storia clinica (complicanze della prematurità, durata della degenza, interventi chirurgici, infezioni), altre dalla strategia adottata per la profilassi o per la terapia dell'anemia prematurità (supplementazione marziale e vitaminica, eritropoietina, trasfusioni di emazie concentrate). A differenza di altri micronutrienti, non esistono meccanismi di escrezione del ferro e ciò può predisporre ad una condizione pro-ossidante, in cui una supplementazione eccessiva o non necessaria di ferro può portare ad effetti collaterali quali aumentato rischio di infezioni e ritardo di crescita.

Bisogna tener presente che, in caso d'infezioni intercorrenti con aumento dei valori di PCR (proteina C reattiva), il valore di ferritina sierica può risultare falsamente elevato. La rapidità di accrescimento staturo-ponderale post-dimissione aumenta il fabbisogno di ferro perché ad esso ne consegue un rapido adeguamento del volume di globuli rossi circolanti. Pertanto, la supplementazione andrà adeguata tenendo in considerazione la necessità o meno di raggiungere il recupero della restrizione di crescita instauratasi durante il ricovero e, in alcuni casi, mantenuta anche dopo l'introduzione di alimenti complementari [1, 3, 4].

L'ESPGHAN raccomanda, per i neonati "late preterm", una supplementazione di ferro a partire dalla 4^a settimana di vita, alla dose di 1-2 mg/kg/die fino a 6 mesi di età o, comunque, fino all'introduzione di alimenti complementari.

È raccomandata, inoltre, per i neonati con un peso alla nascita di g 1500-2000, la supplementazione di ferro post-dimissione ad un dosaggio di 2 mg/kg/die.

La supplementazione dovrebbe essere mantenuta per almeno 6 mesi o più, in considerazione del tipo di alimenti introdotti con la dieta complementare.

L'emoglobina e la ferritina sierica devono essere controllate nel corso del Follow-up auxologico e valutate rispetto ai riferimenti per età diverse.

Pur essendo in incremento i tassi di allattamento con latte materno nelle TIN italiane, pochi sono i neonati VLBW che sono nutriti esclusivamente con latte materno dopo la dimissione, sia per problemi relativi alla quantità di latte prodotta dalla madre nutrice, sia a causa dei fabbisogni nutrizionali elevati, non sempre soddisfatti dal contenuto di nutrienti del latte umano. Il latte materno necessita spesso di essere integrato con specifici fortificanti del latte umano o con integratori marziali in gocce o integrato con formule post-dimissione.

Le formule post-dimissione attualmente in commercio forniscono circa 1,8-2 mg di ferro per chilogrammo di peso corporeo, se consumato a 150 ml/kg al giorno. L'ESPGHAN raccomanda, per neonati prematuri con peso alla nascita <1500 g, l'assunzione di ferro di 2-3 mg/kg/die durante i primi 6 mesi di vita. Tuttavia, questa dose deve essere individualizzata in base alla concentrazione di emoglobina e di ferritina sierica (Box 8-9 in APPENDICE).

Dai 6 mesi di età, le riserve endogene di ferro vanno via via depauperandosi e il fabbisogno di ferro aumenta con l'accrescimento ponderale del lattante. Sulla base di calcoli teorici, l'ESPGHAN consiglia di mantenere un apporto di ferro di almeno 0,9-1,3 mg/kg/die fino ai 12 mesi [4].

Bambini che seguono uno svezzamento con diete particolari (vegetariane o vegane) possono andare incontro a carenza di ferro, oltre che di altri micronutrienti, pertanto devono essere attentamente monitorati.

Essendo i bambini nati prematuramente ad alto rischio di incorrere in uno stato carenziale, riteniamo prudente monitorare i valori emocromocitometrici e lo stato dei depositi di ferro sia alla dimissione dai reparti di neonatologia che nel corso del Follow-up post dimissione e all'inizio dell'alimentazione complementare [3].

b. Calcio e fosforo

La porzione più consistente del processo di mineralizzazione ossea si realizza principalmente durante il terzo trimestre di gravidanza. Infatti, in questo lasso di tempo l'80% della matrice ossea viene depositata grazie all'azione degli osteoblasti. Alla nascita, con la transizione alla vita extrauterina il pH sanguigno aumenta, la calcemia si riduce e i livelli di paratormone aumentano con conseguente mobilizzazione del calcio dalla matrice ossea e riduzione della sua densità, che può persistere fino ai 6 mesi di vita. Nel neonato pretermine, questa condizione può condurre alla malattia metabolica dell'osso (MBD), denominata anche osteopenia della prematurità (OOP); in questi pazienti, oltre alla scarsa mineralizzazione della matrice ossea, si aggiungono l'ostacolo all'assorbimento del calcio, per via enterale legato ai disturbi della motilità gastrointestinale, e l'aumentata escrezione, quest'ultima legata al comune utilizzo di diuretici e metilxantine. È riportato che la MBD si verifica nel 55% dei neonati ELBW e nel 23% dei neonati VLBW [5]. Poiché i segni clinici della MBD compaiono nelle fasi tardive della malattia, la valutazione di alcuni marcatori biochimici sierici può essere un utile strumento di screening per i prematuri più a rischio. Il metabolismo osseo può essere valutato col dosaggio plasmatico di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina (ALP), paratormone (PTH) e vitamina 25OH-D sin dalle prime settimane di vita, a cui possono essere associati l'escrezione urinaria di calcio e fosfati. La MBD dovrebbe essere prevenuta, innanzitutto, garantendo un adeguato apporto di calcio, fosfati e vitamina D e razionalizzando l'uso dei farmaci (diuretici, metilxantine, glucocorticoidi). Le raccomandazioni della letteratura internazionale suggeriscono apporti di calcio e fosforo per via orale che possono variare significativamente secondo che si seguano le indicazioni l'American Academy of Pediatrics (AAP) [6] o dell'ESPGHAN [7]. Considerando l'importanza di questi due minerali per la salute del bambino prematuro e il rischio di sviluppare MBD, è ragionevole una valutazione dello stato

metabolico dell'osso attraverso analisi biochimiche eseguite durante il Follow-up post-dimissione. Per i neonati VLBW, dovrebbe essere prevista una valutazione dei biomarcatori del metabolismo osseo entro 4 settimane dopo la dimissione, per identificare precocemente una eventuale condizione di osteopenia; se i valori di ALP sono uguali o superiori a 800-1000 UI/mL, è necessario iniziare o aumentare la supplementazione di calcio e fosforo.

c. Vitamina D

Negli ultimi anni si è posta particolare attenzione al ruolo della vitamina D e alla sua supplementazione in età pediatrica. Non solo è stato ulteriormente approfondito il suo ruolo, già noto, sulla mineralizzazione ossea, ma sono state studiate nuove funzioni, dette "extra-scheletriche", che riguardano organi e apparati diversi da quello osseo come il sistema immunitario, il sistema nervoso centrale e quello gastrointestinale.

Il primo anno di vita rappresenta un periodo dell'età pediatrica estremamente importante per quanto riguarda la prevenzione dell'ipovitaminosi D. Le scorte di vitamina D del neonato sono direttamente proporzionali a quelle materne, come dimostrato dalla correlazione positiva tra i livelli di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] materni valutati durante la gravidanza o in prossimità del parto, ed ai livelli cordionali o neonatali. Nei primi 6 mesi di vita, la velocità di crescita del neonato è particolarmente elevata rispetto alle epoche successive e questo può esporlo a un rischio maggiore di ipovitaminosi D, specialmente se allattato esclusivamente con latte materno, contenente quantità di vitamina D insufficienti (< 80 UI/L) a prevenirne il deficit. Tuttavia, anche i neonati alimentati con latte formulato non sottoposti a profilassi ricevono raramente una quantità di vitamina D sufficiente, anche quando questo è fortificato con 400 UI/L; in base al fabbisogno di liquidi, un lattante è in grado di assumere un litro di latte solo al raggiungimento dei 5-6 Kg di peso, in genere, quando iniziano comunque ad essere svezzati [8].

Il neonato prematuro, in particolare, è maggiormente a rischio di sviluppare ipovitaminosi D, poiché il maggiore apporto di calcio e fosforo transplacentare e la gran parte del processo di mineralizzazione ossea avvengono fisiologicamente proprio durante il terzo trimestre di gravidanza, in particolare tra la 32^a e la 36^a settimana post-concezionale.

Tra gli autori che si occupano dell'argomento, non vi è ancora accordo unanime su quando debbano essere controllati i livelli plasmatici di 25(OH)D. Nel neonato VLBW è raccomandato un apporto di vitamina D di 200-400 UI/die fino al raggiungimento dei 1500 g e, successivamente, di 400-1000 UI/die fino ad una età post-mestruale di 40 settimane. Al raggiungimento del termine è consigliato proseguire secondo le raccomandazioni valide per i neonati a termine [6, 7]. In queste categorie di neonati e lattanti, può essere suggerita la supplementazione con dosaggi maggiori di vitamina D (fino a 1000 UI/die), in particolare nei mesi invernali. La somministrazione di vitamina D2 o D3 risulta parimenti efficace. I metaboliti e gli analoghi della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche che ne indichino l'utilizzo. Tali metaboliti, infatti,

espongono al rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D [7].

Nel 2018 Saggese et al. propone i seguenti livelli plasmatici di riferimento per definire lo stato di carenza per 25-OH D: deficienza < 20 ng/ml, insufficienza 20-30 ng/ml, sufficienza > 30 ng/ml [8].

Fattori che possono esporre il neonato ad un rischio maggiore di ipovitaminosi durante il primo anno di vita
Etnia non caucasica con marcata pigmentazione cutanea
Insufficienza epatica cronica
Insufficienza renale cronica
Malassorbimento (fibrosi cistica, intestino corto, etc.)
Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
Regimi dietetici inadeguati (es. dieta vegana)
Nati da madri con fattori di rischio per deficit di vitamina D durante la gravidanza (elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità, malassorbimento, adolescenza, precedente figlio affetto da rachitismo, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D)

Tabella 1: Fattori di rischio per ipovitaminosi D (modificato da Ilardi L. et al [1]).

d. Fluoro

La promozione dell'allattamento al seno, di stili di vita salutari e di una dieta appropriata rappresentano fattori importanti per favorire e mantenere una buona salute generale e orale [9].

La carie è una patologia multifattoriale a carattere infettivo. Un disequilibrio dell'ecosistema orale si determina quando le specie batteriche cariogene, in particolare streptococchi del gruppo mutans, aumentano numericamente a discapito delle specie saprofiti. I fattori eziologici che concorrono a sviluppare la carie sono molteplici; la malattia, infatti, si sviluppa attraverso una complessa interazione nel tempo tra i batteri acidogeni e i carboidrati fermentabili introdotti con la dieta e fattori legati all'ospite. Un'elevata concentrazione di batteri cariogeni, abitudini alimentari inappropriate, un inadeguato flusso salivare, un'esposizione insufficiente al fluoro, una scarsa igiene orale e un basso stato socio-economico sono riconosciuti come importanti fattori di rischio per la malattia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ritiene che l'impiego del fluoro rappresenti il metodo più efficace per la prevenzione della carie. Il fluoro, come il calcio e il fosforo, è essenziale per la formazione dei denti e delle ossa: circa il 99% del fluoro presente nell'organismo è localizzato nei tessuti mineralizzati. In particolare, lo smalto del dente è costituito per il 99% da idrossiapatite e per il restante 1% da componente organica [9].

L'evidenza scientifica sull'efficacia dell'utilizzo della fluoroprofilassi per via sistemica è ancora controversa; nella dentatura decidua il grado di efficacia non è ancora stato chiarito. I mezzi di fluoroprofilassi più efficaci sono quelli per via topica (dentifrici, collutori o gel). Il dentifricio fluorato, quindi, rappresenta un mezzo di somministrazione di primaria importanza nella prevenzione della carie. Gli individui in tenera età, tuttavia, non sapendo ancora controllare efficacemente il riflesso della deglutizione, tendono a ingerire involontariamente parte del dentifricio apportato durante le manovre di igiene orale domiciliare, con conseguente assorbimento sistemico. Un'assunzione eccessiva e protratta nel tempo di fluoro, (acqua fluorata, dentifricio, supplementi fluorati, latte in formula) durante l'età pediatrica può essere causa di fluorosi dentale. Iniziare a usare un dentifricio fluorato prima dei 12 mesi di vita del bambino può essere associato a un maggior rischio di fluorosi ma quello non fluorato può essere utile, comunque, per la detersione e a scopo educativo.

Nei casi di oggettiva difficoltà all'uso del dentifricio come unica metodica di fluoroprofilassi e nei soggetti ad alto rischio di carie (Tabella 2) come metodica aggiuntiva all'uso del dentifricio:

- da 6 mesi ai 3 anni: somministrare 0,25 mg/die di fluoro con gocce
- da 3 a 6 anni: somministrare 0,50 mg/die di fluoro con gocce o pastiglie

Valutazione del rischio di carie in soggetti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni		
Rischio alto	Rischio moderato	Rischio basso
Cattive condizioni orali materne Basso stato socio-economico Cibi o bevande dolci > 4 vv/die Uso notturno del biberon con White spot o difetti dello smalto Almeno una lesione cariosa	Disabilità psichica o fisica Presenza di depositi di placca batterica	Corretta esposizione a composti fluorati Buona igiene orale

Tabella 2: Rischio di carie (modificato da [9])

Farmaci che possono indurre riduzione della secrezione salivare
Categorie di farmaci
Analgesici Antispastici, anticolinergici Antiemetici Antimalarici, antiprotozoari, antielmintici Broncodilatatori, antiasmatici Diuretici Mucolitici Sedativi della tosse (codeina)

Tabella 3: Farmaci che riducono la secrezione salivare (modificato da [9])

e. Zinco

Lo zinco ha un ruolo cruciale nelle diverse fasi cellulari, svolgendo un'azione catalitica, strutturale e regolatoria; a livello sistemico, è coinvolto in meccanismi spe-

cifici del sistema immunitario (fagocitosi e immunità cellulare) [10], nell'accrescimento osseo, nella regolazione dell'ormone della crescita, nello sviluppo del gusto e dell'appetito. Inoltre è indispensabile per il mantenimento dell'integrità degli epitelii, in particolare di quello gastrointestinale e respiratorio.

L'assunzione regolare di zinco è fondamentale poiché l'organismo non è in grado di sintetizzarlo e non possiede un meccanismo adeguato per lo stoccaggio e il rilascio. Una grave carenza di zinco può portare ad alterazioni del funzionamento del sistema immunitario, gastrointestinale, scheletrico, riproduttivo e del sistema nervoso centrale; tuttavia, anche lievi deficit di questo microelemento possono alterare le funzioni cellulari e portare ad un ritardo dello sviluppo. I neonati, specialmente se prematuri, sono particolarmente vulnerabili da questo punto di vista, poiché il loro rapido accrescimento spesso crea uno squilibrio tra il fabbisogno di zinco e l'apporto che gli alimenti possono fornire. I livelli di zinco forniti dal latte materno iniziano ad essere insufficienti già dal 5° mese di allattamento, periodo in cui, generalmente, nell'ex-prematuro, è già stato avviato lo svezzamento.

La carenza di zinco è sicuramente più diffusa nei paesi a limitate risorse; tuttavia, anche nei paesi industrializzati, il deficit di zinco è più comune di quanto sia noto, soprattutto nei neonati prematuri, e può portare a ritardo di crescita, aumentato rischio di infezioni, lesioni epiteliali e alterato sviluppo neuro-psicomotorio.

A differenza di ferro e rame, lo zinco non ha effetto pro-ossidativo e sono rari gli effetti collaterali da sovradosaggio. È difficile diagnosticare la carenza di zinco perché il dosaggio sierico non è un indicatore sensibile dell'effettivo deposito tissutale; tuttavia, è noto che il suo assorbimento è maggiore nei neonati allattati con latte materno rispetto a quelli alimentati con latte formulato.

La letteratura europea e americana raccomanda un apporto di zinco giornaliero di 2 mg nella fascia di età da 0 a 6 mesi e di 3 mg nella fascia di età da 7 a 12 mesi. Tuttavia, così come per acido folico e vitamina A, non è più consigliata la supplementazione di zinco dal momento dell'introduzione di alimenti complementari, a meno di stati carenziali legati a stati patologici specifici o malnutrizione.

f. DHA

Alla nascita esiste una correlazione significativa tra età gestazionale e livelli di acido docosaesaenoico (DHA) e acido arachidonico (AA) circolanti.

Nei neonati pretermine di età post-mestruale > 32 settimane si osserva un livello di DHA inferiore del 30% rispetto ai neonati a termine. Negli ultimi vent'anni diversi studi hanno verificato gli effetti della supplementazione di LCPUFA sulla funzione visiva e sul neurosviluppo. Uno studio mirato a valutare gli effetti della supplementazione post-natale di LCPUFA sull'acuità visiva e lo sviluppo cognitivo nei neonati Moderately preterm ovvero, 30–37 settimane post-mestruali, suggerisce possibili benefici dall'integrazione sia con DHA che con AA sul neurosviluppo a 1 anno. Il fabbisogno di DHA e AA dei nati late preterm e moderately preterm è probabilmente più alto rispetto ai neonati a termine, ma non ci sono dati sufficienti raccomandare dosi precise.

Gli studi di M. Makrides e E. Hoffman, avevano già mostrato che i lattanti nutriti al seno che ricevevano alimenti complementari supplementati con DHA, entro

12 mesi mostravano un aumento del DHA dei globuli rossi e un maggiore aumento della risoluzione dell'acuità visiva. Due ulteriori studi hanno esaminato il ruolo della supplementazione di LCPUFA (Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids) nelle formule di proseguimento durante il periodo dello svezzamento; coloro che avevano ricevuto latte formulato integrato avevano un'acuità visiva significativamente migliore all'età di un anno rispetto a quelli svezzati con formule non integrate. I risultati degli studi pubblicati in letteratura concludono che l'assunzione di DHA durante il periodo dello svezzamento può influenzare a breve termine la funzione visiva. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se questi effetti persistono e se ci sono effetti più ampi sulla funzione cognitiva [11].

g. Altre vitamine ed oligoelementi

Ove fosse attuata una supplementazione mirata a ripristinare la quota del nutriente carente, è possibile abbinare anche preparati multivitaminici disponibili in commercio, che possono essere scelti in base alla composizione ed essere utilizzati per promuovere la sinergia con cui vitamine e micronutrienti agiscono. Nel Box 10, in APPENDICE, viene riportato uno schema sulle raccomandazioni per il monitoraggio e la supplementazione post-dimissione dei principali micronutrienti durante il primo anno di vita.

Bibliografia

1. Ilardi L, Proto A, Ceroni F, Mornioli D, Martinelli S, Mosca F, Gianni ML. Overview of Important Micronutrients Supplementation in Preterm Infants after Discharge: A Call for Consensus. *Life (Basel)* 2021, Apr 10;11(4):331.
2. Peters T, Pompeii-Wolfe C. Nutrition Considerations After NICU Discharge. *PediatrAnn.* 2018 Apr 1;47(4): e154-e158
3. Domellöf M. Nutritional care of premature infants: microminerals. *World Rev Nutr Diet.* Karger 2014 (110): 121-139
4. Domellöf M, Braegger C, Campoy C et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 119-29
5. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *JCRPE.* 2020;12:332-339.
6. Abrams SA. Committee on Nutrition: calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131 (5): e1676-83
7. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Puntis JW, et al. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2006;42:596-603.
8. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):51
9. Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_867_allegato.pdf)

10. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Mar;25(2):136-43
11. Fewtrell M1, Bronsky J, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):119-132

Lo svezzamento del neonato prematuro

I neonati pretermine hanno esigenze nutrizionali diverse rispetto ai nati a termine per ciò che riguarda l'apporto calorico, di macronutrienti e micronutrienti [1]. Sviluppano frequentemente un significativo ritardo della crescita postnatale [2], con possibile riduzione relativa della massa magra ed aumento dell'adiposità, ed esiti neurologici e metabolici avversi [3,4]. L'introduzione di cibi solidi (o svezzamento) è associata a importanti cambiamenti nell'assunzione sia di macronutrienti che di micronutrienti, con un rischio aumentato di deficit o eccessi nutrizionali in un momento di rapida crescita e sviluppo [5]. Non sono ancora disponibili linee guida basate sull'evidenza per quanto riguarda il tempo e il metodo più appropriati per lo svezzamento dei neonati prematuri [6]. Indicazioni specifiche risalgono al 1994, epoca in cui il "Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy" (COMA REPORT) aveva raccomandato l'introduzione di cibi solidi tra i 5 e gli 8 mesi di età cronologica, senza valutare però le differenze individuali tra i bambini, in termini di tappe di sviluppo acquisite o di esigenze nutrizionali specifiche [7]. La "Dichiarazione congiunta di consenso sullo svezzamento dei neonati prematuri" ha ugualmente suggerito nel 2008 che "i neonati pretermine vadano svezzati tra 5 e gli 8 mesi di età cronologica per garantire l'accettazione dei cibi solidi e per consentire lo sviluppo di adeguate capacità di alimentazione"[8]. Nel 2012, Palmer e Makrides, sulla base delle limitate evidenze disponibili, hanno concluso che iniziare lo svezzamento a tre mesi di età corretta potrebbe essere appropriato per la maggior parte dei neonati pretermine, compresi quelli di età gestazionale più bassa [9]. Le maggiori esigenze nutrizionali dei neonati pretermine dovrebbero essere adeguatamente soddisfatte durante lo svezzamento per sostenere la crescita di recupero durante il primo anno di vita [10]. L'unico studio clinico randomizzato in cieco ha evidenziato un significativo incremento della lunghezza e della concentrazione di emoglobina e sideremia, a 6 mesi di età corretta [11], nei neonati svezzati più precocemente (14,9 settimane di età postnatale vs 17,8 settimane di età postnatale). Lo svezzamento precoce sembra non essere associato ad un aumento del rischio di sovrappeso / obesità più avanti nella vita [10]. La mancanza di un consenso generale riguardanti l'età e il contenuto ottimale dello svezzamento può indurre i pediatri a proporre indicazioni diverse, ed a volte conflittuali, che possono generare confusione nei genitori, come è stato dimostrato in un recente studio italiano [12].

L'inizio dello svezzamento ovviamente non può prescindere dall'acquisizione da parte del bambino di alcune competenze neuro-comportamentali. In generale, un neonato pretermine si può considerare pronto per lo svezzamento in presen-

za di almeno 2 dei seguenti segni: a) la capacità di stare seduto senza appoggio o anche con un sostegno aggiuntivo, b) la capacità di tenere la testa dritta, c) la capacità di sporgersi in avanti ed aprire la bocca quando gli viene avvicinato un cucchiaino, d) la manifestazione d'interesse nei confronti del cibo, e) la capacità di portare oggetti alla bocca nel tentativo di morderli [13].

Sul piano nutrizionale l'introduzione della prima pappa deve prevedere la somministrazione di un pasto completo che fornisca un numero di calorie equivalenti alla poppata di latte sostituita, e deve pertanto essere composta fin dal primo momento da carboidrati (cereali), proteine (carne liofilizzata o omogeneizzata), grassi (olio extravergine d'oliva). L'inizio dello svezzamento prevede inoltre il passaggio ad un gusto differente, che è quello sapido. L'abitudine ad iniziare lo svezzamento utilizzando frutta omogeneizzata è pertanto assolutamente da evitare.

L'introduzione di nuovi alimenti dopo l'inizio dello svezzamento dev'essere progressivo ma rispettoso delle nuove linee guida che prevedono una introduzione in tempi abbastanza rapidi (entro un paio di mesi dall'inizio dello svezzamento) del glutine e di tutti gli alimenti considerati "allergizzanti" [14, 15].

Bibliografia

1. Riskin A. Meeting the nutritional needs of premature babies: Their future is on our hands. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)* 2017, 78, 690–694.
2. Cooke RJ. Improving growth in preterm infants during initial hospital stay: Principles into practice. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2016, 101, F366–F370.
3. Roggero P, Gianni ML, Amato O et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum. Dev.* 2009, 85, 349–352
4. Gianni ML, Roggero P, Liotto N et al. F. Body composition in late preterm infants according to percentile at birth. *Pediatr. Res.* 2016, 79, 710–715.
5. Fewtrell MS, Bronsky J, Campoy C et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017, 64, 119–132.
6. Baldassarre ME, Gianni ML, Di Mauro A, Mosca F, Laforgia N Complementary Feeding in Preterm Infants: Where Do We Stand? *Nutrients.* 2020; 29;12:1259.
7. Weaning and the Weaning Diet. Report of the Working Group on the Weaning Diet of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Rep. Health Soc. Subj. (Lond.)* 1994, 45, 1–113.
8. King C. An evidence based guide to weaning preterm infants. *Paediatr. Child Health* 2009, 19, 405–414.
9. Palmer DJ. Introducing solid foods to preterm infants in developed countries. *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 60, 31–38.
10. Parlapani E, Agakidis C, Karagiozoglou-Lampoudi T. Anthropometry and Body Composition of Preterm Neonates in the Light of Metabolic Programming. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018, 37, 350–359.
11. Marriott LD, Foote KD, Bishop JA, Kimber AC, Morgan JB. Weaning preterm infants: A randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2003, 88, F302–F307.
12. Baldassarre ME, Di Mauro A, Pedico et al. Weaning Time in Preterm Infants: An Audit of Italian Primary Care Paediatricians. *Nutrients* 2018, 10, 616.
13. Crippa BL, Morniroli D, Baldassarre ME, et al. Preterm's Nutrition from Hospital to Solid Foods: Are We Still Navigating by Sight? *Nutrients* 2020; 27;12:3646.
14. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, EAACI Food Allergy and

- Anaphylaxis Guidelines Group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014 Aug;69(8):1008-25
15. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, and SIGENP Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-303.

L'alimentazione alternativa

La parola “Vegetarianismo” (o Vegetarismo) è un termine ampio che si riferisce a diete che includono un consumo variabile di prodotti di origine animale [1]. Le diete vegetariane vanno distinte in PESCO-VEGETARIANA, in cui vi è esclusione soltanto della carne (erroneamente considerata dieta “vegetariana”), LATTO-OVO-VEGETARIANA (LOV), in cui vi è esclusione di carne, pesce, molluschi, crostacei e assunzione di alimenti di origine vegetale e prodotti animali indiretti (latte e derivati, uova), miele, funghi, alghe, batteri, e VEGANA, che esclude tutti gli alimenti di origine animale (carne, pesce, molluschi, crostacei, latte e derivati, uova, miele e altri prodotti delle api) ed ammette qualunque alimento di origine vegetale, alghe, funghi e batteri (fermenti lattici).

In Italia nel 2017 il 4,6% (circa 3 milioni di persone) si dichiarava “vegetariano” ed il 3% (circa 1 milione e mezzo di persone) “vegano”. Tra il 2018 e il 2019 L'EURISPES ha registrato un aumento dell'1% del numero di persone che si dichiaravano vegane [2]. La crescente popolarità di regimi alimentari alternativi ha portato ad una richiesta crescente di modalità alternative di svezzamento, anche nelle famiglie di neonati prematuri. Un recente studio condotto in Italia ha riportato un regime alimentare vegetariano nel 9,2% dei lattanti [3].

Nei bambini, le diete alternative hanno maggiori probabilità di provocare malnutrizione e problemi di salute rispetto agli adulti, e ciò è dovuto alle maggiori esigenze nutrizionali dei bambini rispetto al peso corporeo. Maggiore è la restrizione riguardante le proteine animali, più difficile diventa garantire una dieta adeguata ai bambini durante l'accrescimento.

Quanto prima si inizia l'alimentazione alternativa, tanto maggiore è il rischio di complicazioni, soprattutto quando il latte materno o il latte artificiale viene sostituito con prodotti non caseari. Molti latti vegetali sul mercato hanno infatti un contenuto di proteine e calcio molto basso.

Per quanto riguarda l'opinione espressa dalle principali società o gruppi di studio a livello internazionale, NON raccomandano lo svezzamento con modalità alternative il Gruppo Francofono di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione pediatrica (GFHGNP) [4], la Società di Nutrizione Tedesca [5], la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN), mentre SONO A FAVORE la Associazione Americana di Dietetica (ADA) e la Società Italiana di Nutrizione [2].

Le potenziali carenze di una dieta vegetariana riguardano gli apporti di vitamina B12, di proteine, di ferro, di calcio e vitamina D, di LC-PUFA.

a. Vitamina B12

La vitamina B12 è biologicamente attiva solo in alimenti di origine animale. Nessun alimento di origine vegetale è fonte di vitamina B12, perché, anche se presente, non è metabolicamente utilizzabile nell'uomo. L'assunzione raccomandata di vitamina B12 è nel lattante di 0,7-0,9 µg/die e nel bambino di 0,9-2,2 µg/die. L'integrazione di vitamina B12 è necessaria in tutti i vegani di qualsiasi età. La concentrazione di vitamina B12 nel latte materno è direttamente correlata ai livelli sierici nei bambini allattati al seno [6]. Gli alimenti per lattanti fortificati a base di riso o soia hanno un contenuto adeguato di vitamina B12 per i lattanti.

b. Proteine

Le proteine animali contengono tutti gli aminoacidi essenziali nelle corrette proporzioni. Le proteine vegetali contengono scarse quantità di uno o più aminoacidi detti anche aminoacidi limitanti. Nei cereali e mais l'aminoacido limitante è la lisina, nei legumi gli aminoacidi limitanti sono cisteina e metionina. Il latte materno delle madri vegetariane è nutrizionalmente adeguato. Nei neonati non allattati al seno e che seguono una dieta vegana, può verificarsi malnutrizione proteica [7]. Il latte artificiale a base di proteine del riso deve essere integrato con lisina, treonina e triptofano. Il latte artificiale a base di soia deve essere fortificato con metionina. I bambini che seguono un'alimentazione vegetariana/vegana devono avere un apporto proteico maggiorato del 30-35% sino a 2 anni di età, del 20-30% da 2 a 6 anni e del 15-20% oltre i 6 anni.

c. Ferro

Non sono state riscontrate differenze significative nel contenuto di ferro del latte materno tra madre vegetariana/vegana e madre onnivora. I neonati allattati al seno da madri vegetariane/vegane dovrebbero essere svezzati con cibi arricchiti con ferro (ad esempio cereali). L'assunzione giornaliera di ferro non è un problema nei neonati alimentati con latte artificiale di madri vegetariane / vegane, perché gli alimenti per lattanti sono integrati con ferro [8].

d. Calcio e Vitamina D

Lattanti allattati da madri vegane hanno un apporto di Calcio adeguato. Lattanti non allattati al seno alimentati con bevande a base vegetale possono essere esposti a carenza di calcio con possibile insorgenza di convulsioni [8]. A tutti i bambini allattati vengono somministrate 400 UI/giorno di vitamina D sin dalle prime settimane di vita e per tutto il primo anno. La vitamina D3 è presente sul mercato anche estratta dalla lanolina di lana di pecora ed in alternative vi è anche la vitamina D2 derivata da alcuni funghi.

e. LC-PUFA

Le diete vegane apportano una quantità insufficiente di LC-PUFA. Occorre a tal proposito consumare olii ricchi di acido alfa-linolenico (ALA) (noci, colza, soia). Il latte materno nelle madri vegane/vegetariane ha minori livelli di DHA per cui è necessario integrare con DHA durante la gravidanza e l'allattamento. I lattanti da

6 a 12 mesi con dieta vegetariana/vegana dovrebbero continuare a consumare latte materno o latte artificiale arricchito con olii ricchi di omega-3 (colza, noce, soia), che possono anche essere aggiunti in uno o due pasti al giorno come fonti di DHA.

È sempre importante che il pediatra sappia farsi carico della possibile richiesta di un regime alimentare alternativo nel bambino e sappia guidare ed orientare correttamente i genitori, che spesso incontrano difficoltà a stabilire un'alleanza in tal senso [9]. Lo svezzamento alternativo come "autodecisione" dovrebbe essere scoraggiato. Lo svezzamento vegetariano con una guida appropriata di pediatri esperti è possibile e non dovrebbe essere contrastato mentre sicuramente lo svezzamento vegano dovrebbe essere scoraggiato a causa della sua stretta restrizione sulle fonti nutrizionali e dei possibili conseguenti problemi di salute. Una strategia possibile per ciò che riguarda l'attuazione di un regime alimentare alternativo deve comprendere il consumo di un'ampia varietà di alimenti vegetali, la limitazione della quantità di fibre, la scelta di grassi vegetali con cautela, favorendo le fonti di acidi grassi omega-3, l'assunzione di quantità adeguate di calcio e di vitamina B12.

Bibliografia

1. <https://healthcareers.co/vegan-statistics>
2. C Agnoli, L Baroni, I Bertini et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017 Dec;27(12):1037-1052.
3. Baldassarre ME, Panza R, Farella I, et al. Vegetarian and Vegan Weaning of the Infant: How Common and How Evidence-Based? A Population-Based Survey and Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 5;17:4835
4. J Lemale , E Mas , C Jung et al (French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group)(GFHGNP) Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP). *Arch Pediatr* 2019;26:442-450
5. Silvia Rudloff , Christoph Bühner, Frank Jochum et al Vegetarian diets in childhood and adolescence: Position paper of the nutrition committee, German Society for Paediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Mol Cell Pediatr*.2019;12:1-4.
6. Koletzko B and K Dokoupil. Reference nutrient intakes of infants, children and adolescents. *World Rev. Nutr. Diet*, 2015; 113:308-315).
7. Lemale J et al. Replacing breastmilk or infant formula with a nondairy drink in infants exposes them to severe nutritional complications. *Acta Paediatr*. 2018; 107: p. 1828-1829.
8. Reddy S, TAB Sanders and O Obeid. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1994; 48:358-368
9. Farella I, Panza R, Baldassarre ME . The Difficult Alliance between Vegan Parents and Pediatrician: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6380

Il bambino con bisogni speciali

Francesco Cresi, Luca Maggio, Arianna Aceti, Mariella Baldassarre, Alessandra Coscia, Luisa De Sanctis, Laura Ilardi, Nadia Liotto

I neonati estremamente pretermine, che vanno incontro a ospedalizzazione prolungata, e coloro che sviluppano durante il corso della degenza comorbidità maggiori quali broncodisplasia, patologia chirurgica o patologia neurologica possono, ancor più degli altri, sviluppare difficoltà nell'alimentazione che può perdurare anche dopo la dimissione. Il presentarsi di queste condizioni può esitare in un ritardo di crescita postnatale non soltanto alla dimissione ma anche durante il Follow-up a causa delle elevate richieste energetico-proteiche e della difficoltà nel garantire apporti adeguati.

Categoria a se stante è costituita dai bambini che sviluppano patologia neurologica e nello specifico paralisi cerebrale infantile. Questi bambini, infatti, a causa della ridotta capacità di movimento presentano una ipotrofia muscolare e un pattern di crescita peculiare che non può essere paragonata a quello del bambino sano. Tale categoria di pazienti, così come avviene per i bambini affetti da sindromi, deve essere valutata, con curve di crescita customizzate per patologia [1].

L'alimentazione del neonato con disturbi dell'oralità

I bambini nati pretermine sono ad alto rischio di sviluppare disfunzione orale [2]. Il verificarsi di comorbidità, come la displasia broncopolmonare (BPD) o un deficit dello sviluppo neurologico può ostacolare lo sviluppo fisiologico delle abilità orali. È stato descritto che più del 15% dei neonati pretermine viene dimesso con l'ausilio di nutrizione artificiale [3]. Rischio maggiore di sviluppare problemi legati all'oralità che perdurano anche dopo la dimissione si osservano nei nati prima delle 30 settimane di età gestazionale, soprattutto se sottoposti a intervento di chirurgia maggiore [4].

Al momento attuale non esistono indicazioni univoche sulla gestione nutrizionale dei lattanti ex pretermine che hanno sviluppato comorbidità e conseguente disturbo dell'oralità. La Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione ha stilato delle linee guida per la gestione nutrizionale dei bambini che hanno sviluppato paralisi cerebrale infantile [5]. Viene stilata una flow chart che può guidare il medico nella scelta tra nutrizione orale e nutrizione artificiale per via enterale soprattutto in quei casi in cui l'alimentazione orale non garantisce una adeguata protezione delle vie aeree o nei casi di inadeguatezza degli apporti assunti (Figura 1).

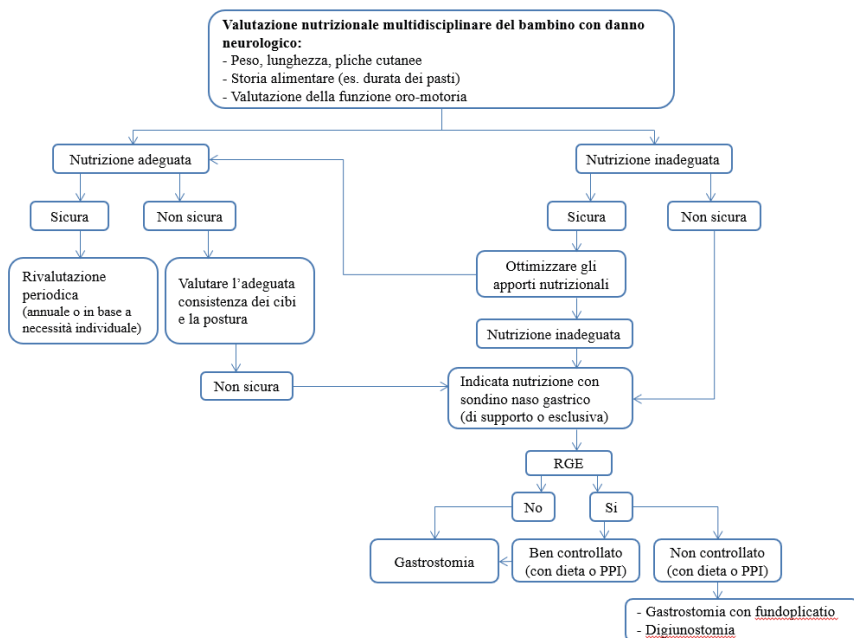


Figura 1: Flowchart per la valutazione della deglutizione “unsafe”. RGE = reflusso gastroesofageo, PPI= inibitore di pompa protonica (modificato da Romano C et al. [6]).

In una recente revisione sistematica della letteratura inerente l'alimentazione complementare del neonato prematuro [7] è stato suggerito che la gestione nutrizionale di questi bambini dovrebbe essere personalizzata prima della dimissione e dovrebbe essere rivista regolarmente.

I neonati pretermine che hanno sviluppato disfunzioni orali necessitano di un Follow-up multidisciplinare che include un nutrizionista e un logopedista specializzato nell'oralità, al fine di individualizzare l'intervento e ottenere, parzialmente o totalmente, l'alimentazione orale. Per i neonati con BPD può essere necessaria una nutrizione a volume limitato e ad alto contenuto calorico. I bambini broncodisplastici, così come anche i cardiopatici possono essere ipossici durante i pasti e spesso tollerano meglio i cibi dati al cucchiaino rispetto ai liquidi assunti per suzione.

L'avvio precoce dell'alimentazione al cucchiaino (prima di 3-4 mesi di età corretta) permette di garantire assunzioni ipercaloriche/ipero-proteiche in quei bambini che presentano una disfunzione orale e un conseguente scarso accrescimento determinato dall'instaurarsi di comorbidità o problematica chirurgica che esiti in una prolungata ospedalizzazione. Gli alimenti con una consistenza più spessa, se gestiti sotto lo stretto controllo di nutrizionisti e logopedisti specializzati nell'oralità, possono essere ingeriti più facilmente, garantendo la restrizione dei volumi spesso necessaria in questi soggetti vulnerabili.

La stimolazione oro-motoria dovrebbe essere avviata da personale specializzato e insegnata il prima possibile alle famiglie in tutti i bambini che necessitano di

una prolungata alimentazione artificiale mediante sondino naso gastrico o gastrostomia percutanea. In questi bambini potrebbe essere buona norma garantire la somministrazione di alimenti in sonda durante le ore notturne garantendo l'instaurarsi e il progredire della nutrizione per via orale nelle ore diurne in modo da facilitare lo sviluppo dell'oralità senza inficiare la crescita.

Bibliografia

1. Steven M Day, David J Strauss, Pierre J Vachon, Lewis Rosenbloom, Robert M Shavelle, Yvonne W Wu. Growth patterns in a population of children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Mar;49(3):167-71.
2. Pahsini K, Marinschek S, Khan Z, Urlesberger B, Scheer PJP, Dunitz-Scheer M. Tube Dependency as a Result of Prematurity. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2018;11:311–316.
3. Kamitsuka MD, Nervik PA, Nielsen SL, Clark RH. Incidence of Nasogastric and Gastrostomy Tube at Discharge Is Reduced after Implementing an Oral Feeding Protocol in Premature. *Am. J. Perinatol.* 2017;34:606–613.
4. Sanchez K, Spittle A, Slattery J, Morgan A. Oromotor Feeding in Children Born Before 30 Weeks' Gestation and Term-Born Peers at 12 Months' Corrected Age. *J. Pediatr.* 2016;178:113–118.
5. Nadia Liotto, Francesco Cresi, Isadora Beghetti, Paola Roggero, Camilla Menis, Luigi Corvaglia, Fabio Mosca, Arianna Aceti and on behalf of the Study Group on Neonatal Nutrition and Gastroenterology—Italian Society of Neonatology. Complementary Feeding in Preterm Infants: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Jun; 12(6): 1843.
6. Romano C, Myriam van Wynckel, Jessie Hulst, Ilse Broekaert, JjJiri Bronsky, Luigi Dall'Oglio, Natas̃a F. Mis, Iva Hojsak, Rok Orel, zAlexandra Papadopoulou, Michela Schaeppi, Nikhil Thapar, Michael Wilschanski, Peter Sullivan, and Fr e d e ric Gottrand. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *JPGN* 2017;65: 242–264
7. Dusick A. Investigation and management of dysphagia. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2003;10:255–264.

Il bambino broncodisplasico

La displasia broncopolmonare (BPD) costituisce una delle principali complicanze della nascita pretermine. La patogenesi   complessa e legata a numerosi fattori quali l'et  gestazionale, la modalit  e la durata della ventilazione meccanica, la tossicit  dell'ossigeno, le infezioni, le terapie farmacologiche, etc. All'interno di questo quadro, il ruolo della nutrizione, sia nella prevenzione che nel management della patologia, resta ancora da definire con precisione [1].   per  fondamentale ricordare che esiste una stressa relazione tra nutrizione e funzionalit  respiratoria, per cui non si pu  escludere che una nutrizione precoce subottimale non rivesta un ruolo diretto anche nella patogenesi della BPD. La gestione nutrizionale dei neonati e lattanti con BPD   condizionata da numerosi fattori, tra cui lo stato ipermetabolico, l'aumentato lavoro respiratorio, la soppressione della crescita condizionata dallo stress cronico e dall'infiammazione, e l'utilizzo di farmaci quali corticosteroidi e diuretici [2].

Ad oggi, la letteratura relativa alla nutrizione post-dimissione del lattante con BPD è limitata. Gli studi sinora disponibili documentano tuttavia l'importanza, anche a lungo termine, della nutrizione nel contesto del management multidisciplinare del bambino con pregressa BPD, evidenziando ad esempio una potenziale correlazione tra lo stato nutrizionale a due anni di vita e l'outcome respiratorio e neurocognitivo in età scolare [3].

Un numero considerevole di pretermine con BPD continua a presentare un deficit di crescita anche dopo la dimissione, senza andare incontro alla fisiologica *"catch up growth"*. Tale problematica è secondaria ad una malnutrizione relativa, riconducibile non solo all'aumentato consumo metabolico basale, ma anche alle frequenti patologie intercorrenti, alle terapie farmacologiche (caffeina, diuretici, corticosteroidi) e alle comorbidità, prima tra tutte il reflusso gastroesofageo. Ad essa possono associarsi altri fattori, come le anomalie della coordinazione oromotoria con rischio di aspirazione, i disturbi comportamentali alimentari come la *"oral aversion"*, le ipossie misconosciute e i disordini dello sviluppo, che rendono ancora più complessa la gestione nutrizionale di lattanti con BPD. In alcuni casi, inoltre, il fabbisogno nutrizionale non viene soddisfatto dall'alimentazione per bocca, rendendo necessario il posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia percutanea.

Nel lattante con BPD risulta pertanto fondamentale effettuare un monitoraggio longitudinale e puntuale della crescita, utilizzando le curve di crescita più appropriate a seconda dell'età post-natale raggiunta e focalizzandosi non tanto sull'accrescimento ponderale quanto più su quello in lunghezza, considerato come ottimale per la valutazione dell'adeguatezza dell'intake nutrizionale e associato con la crescita della massa magra e con lo sviluppo complessivo dell'organismo [4].

Si stima che il consumo metabolico basale dei bambini con BPD superi del 15-25% il fabbisogno dei loro coetanei pretermine sani. A tal proposito, l'ESPGHAN raccomanda per il neonato con BPD un apporto energetico di 140-150 kcal/kg/die contro le 110-130 kcal/kg/die previste per la crescita ottimale dei neonati pretermine sani [5]. Non è chiaro tuttavia quanto questa raccomandazione, valida per l'alimentazione enterale in epoca neonatale, sia direttamente applicabile anche alla nutrizione post-dimissione. Apporti più elevati rispetto a quelli garantiti dalle formule per neonati a termine possono essere ottenuti dopo la dimissione utilizzando le cosiddette formule *"post discharge"* (PDF), le quali permettono un maggiore introito calorico, senza però comportare un eccessivo incremento della quota di liquidi totali, evitando quindi un potenziale effetto di peggioramento della funzione respiratoria. Nel caso in cui, invece, l'alimentazione del lattante con BPD sia esclusivamente con latte materno, si può prendere in considerazione l'utilizzo della fortificazione, almeno per alcuni pasti. La durata di un regime alimentare a più elevato intake calorico è estremamente variabile e dipende dalla severità della patologia polmonare e dal ritmo di crescita di ciascun bambino.

Il fabbisogno proteico del lattante con BPD non sembra essere superiore rispetto a quello degli altri lattanti nati pretermine, se non nei casi in cui il trattamento protratto con farmaci corticosteroidi abbia favorito l'instaurarsi di uno stato catabolico; risulta comunque importante rispettare un corretto rapporto tra le calorie

totali e la quota proteica. Il monitoraggio e l'eventuale supplementazione di elettroliti sono subordinati dall'utilizzo cronico di diuretici, in particolare nei pazienti in terapia con furosemide [1]. Nella gestione nutrizionale non va inoltre sottovalutato che un adeguato apporto di micronutrienti e vitamine è fondamentale anche e soprattutto per la crescita e per la funzionalità polmonare [2].

Al lattante nato pretermine con BPD deve essere sempre garantita la supplementazione con ferro almeno fino al 6°-12° mese di età corretta, dato il frequente riscontro di anemia ferrocarenziale.

Da ultimo, va considerata la maggiore suscettibilità dei neonati e lattanti con BPD allo sviluppo di osteopenia della prematurità, sia essa causata da carenze nutrizionali o dalle prolungate terapie con diuretici. Pertanto, andrebbero monitorati a cadenza regolare il bilancio calcio-fosforo, la fosfatasi alcalina e la vitamina D.

In sintesi:

- ◇ I bambini con BPD rischiano di accumulare, anche dopo la dimissione, un deficit di crescita, sia per il maggiore consumo metabolico basale che per le frequenti ospedalizzazioni e le comorbidità
- ◇ La crescita del lattante con BPD, soprattutto in termini di lunghezza, va monitorata con attenzione, utilizzando le curve di crescita più appropriate a seconda dell'età post-natale raggiunta
- ◇ Il fabbisogno calorico giornaliero dei bambini broncodisplasici è maggiore rispetto a quello dei coetanei pretermine sani. Per incrementare l'apporto calorico senza gravare sulla quota liquida totale può essere indicata, nel lattante che assume esclusivamente latte materno, una fortificazione, anche parziale, dei pasti; nel lattante che assume latte in formula, invece, è possibile ricorrere all'utilizzo di formule PDF
- ◇ Il fabbisogno proteico è teoricamente sovrapponibile a quello dei pretermine sani, ma spesso è aumentato per le terapie prolungate con i corticosteroidi
- ◇ È raccomandato il monitoraggio del bilancio calcio-fosforo, ALP e vitamina D per prevenire l'insorgenza dell'osteopenia della prematurità; la supplementazione con ferro è consigliata fino al 6-12 mese di età corretta

Bibliografia

1. Biniwale MA, Ehrenkranz RA, MA B, RA E. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):200-208.
2. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12-28.e1.
3. Bott L, Béghin L, Devos P, Pierrat V, Matran R, Gottrand F. Nutritional status at 2 years in former infants with bronchopulmonary dysplasia influences nutrition and pulmonary outcomes during childhood. *Pediatr Res.* 2006;60(3):340-344.
4. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):797-806.
5. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, 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(1):85-91.

Il bambino con patologie da malassorbimento congenite o acquisite

L'apparato gastrointestinale ha funzioni assorbitive, neuroendocrine e immunologiche. La nascita prematura comporta alterazioni dello sviluppo dell'apparato gastroenterico che può portare ad alterazioni della motilità e aumentare la suscettibilità a sviluppare patologie chirurgiche quali perforazioni del tratto gastroenterico o enterocolite necrotizzante (NEC). Ne consegue che patologie quali la gastroschisi e la sindrome da intestino corto (Short Bowel Syndrome, SBS) post resezione neonatale possono esitare in una insufficienza intestinale cronica.

La SBS è la causa più comune di insufficienza intestinale cronica nei neonati. Questa condizione può portare a malnutrizione e ritardo della crescita [1], che sono presenti in quasi la metà dei pazienti in nutrizione parenterale domiciliare [2]. La SBS è una malattia relativamente rara, che colpisce circa lo 0,1% di tutti i neonati e aumenta in maniera inversamente proporzionale al peso alla nascita mostrando un picco dell'1,1% nei neonati pretermine con peso alla nascita estremamente basso. Sebbene l'incidenza complessiva sia rara, il tasso di mortalità nei bambini rimane elevato [3].

La malnutrizione conseguente a SBS è determinata dalla riduzione delle capacità assorbitive dell'intestino e al conseguente aumento delle perdite legate alla resezione dell'intestino. La gravità della SBS, e quindi la durata della dipendenza da nutrizione parenterale, è stata definita in base alla lunghezza dell'intestino residuo, misurata dal legamento di Treitz. I fattori che influenzano l'outcome includono il sito di resezione, la qualità dell'intestino residuo, la presenza della valvola ileo-cecale e la lunghezza del colon residuo [4].

L'introduzione della nutrizione parenterale, sia nella fase acuta, sia successivamente, durante la fase di adattamento intestinale, ha modificato lo scenario dei neonati affetti da SBS contribuendo a un decisivo miglioramento dell'outcome di crescita [1].

La gestione terapeutica nei neonati affetti da SBS prevede:

- ◊ Avvio della nutrizione parenterale h24 immediatamente e successiva cicizzazione con finestra libera diurna non appena le condizioni cliniche lo consentono.
- ◊ Avvio della nutrizione enterale non appena possibile e pronta stimolazione dell'oralità in base all'età gestazionale.

La dimissione dalla TIN è possibile quando la stabilità clinica del neonato consente la formulazione di una nutrizione parenterale domiciliare cicizzata e dopo attento training della famiglia nella gestione del catetere venoso centrale e al riconoscimento precoce di eventuali possibili complicanze.

La SBS, infatti, è associata a complicanze secondarie legate alla dipendenza da nutrizione parenterale come l'epatopatia associata all'insufficienza intestinale (IFALD), al posizionamento di catetere venoso centrale (meccaniche o tromboemboliche) e infezioni correlate a catetere venoso centrale (CLABS).

Tra le complicanze legate allo svezzamento dalla nutrizione parenterale e all'alterazione della peristalsi intestinale legate all'anatomia residua, la proliferazione

batterica del piccolo intestino (SIBO) è una sindrome da malassorbimento che si manifesta a causa di stasi di materiale enterico a carico dell'intestino sottoposto a resezione. Tale manifestazione è più frequente in caso di un eccessivo carico di carboidrati non digeriti che arrivano al colon e porta a acidosi D-lattica, grave manifestazione clinica che può portare al coma [5].

Le complicanze legate alla dipendenza da nutrizione parenterale possono essere prevenute attraverso la sua ciclizzazione precoce, alla scelta di specifiche miscele lipidiche e attraverso la stimolazione precoce dell'oralità e quindi dell'avvio della nutrizione enterale. È noto, infatti, che se non stimolata precocemente, l'alimentazione per via orale può risultare difficoltosa, e nei casi più gravi essere rifiutata.

Con l'incrementare degli apporti assunti per via enterale i bambini affetti da SBS possono necessitare di terapia antibiotica decontaminante intestinale e supplementazione con bicarbonati al fine di limitare in rischio di acidosi D-lattica.

Il processo di svezzamento dalla nutrizione parenterale sarà possibile con il raggiungimento di un adattamento intestinale. Tale processo può essere attuato quando, all'incrementare degli apporti assunti e tollerati per via enterale, mantenendo stabili gli apporti somministrati per via parenterale, il bambino manterrà una crescita regolare.

Al fine di facilitare il processo di adattamento intestinale sono stati proposti e ottimizzati interventi di allungamento intestinale che prevedono il rimodellamento di anse intestinali residue che subiscono un processo di dilatazione secondario all'aumentare degli apporti assunti per via enterale. Tale approccio chirurgico è subentrato, negli anni, al trapianto intestinale [6].

Recentemente è stata proposta anche nella popolazione pediatrica una terapia farmacologica con teduglutide, analogo del glucagon-like peptide-2, che sembra dare risultati promettenti in termini di riduzione della dipendenza da nutrizione parenterale [7].

Il Follow-up di questa categoria di bambini non si deve limitare al raggiungimento dell'adattamento intestinale e quindi allo svezzamento dalla nutrizione parenterale. Sono descritte infatti complicanze anche a lungo termine quali per esempio anemia secondaria al sanguinamento di ulcere perianastomotiche e nefrocalcolosi. La complessità di tale patologia, sia nel breve che nel lungo tempo, rende necessaria la presa in carico di questi neonati in centri specializzati nella gestione della nutrizione parenterale domiciliare e alla riabilitazione intestinale. Il Follow-up di questi neonati deve prevedere, infatti, la presenza costante di personale specializzato in gastroenterologia, nutrizione, pediatria, chirurgia, nefrologia e radiologia al fine di prevenire il fallimento della crescita e la morbidità.

Bibliografia

1. Lauro A, Lacaille F. Short bowel syndrome in children and adults: from rehabilitation to transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2019;13:55–70.
2. Batra A, Keys SC, Johnson MJ, Wheeler RA, Beattie RM. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F551–6.

3. Nader EA, Lambe C, Talbotec C, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: Report of a single center. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1327–36.
4. Goulet O, Nader EA, Pigneur B, Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: Some insights into the management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:303–29.
5. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med* 2017;377:666–75.
6. Hill S. Practical management of home parenteral nutrition in infancy. *Early Hum Dev [Internet]* 2019;138:104876.
7. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, Hu S, Kaufman SS, Mercer DF, Pakarinen MP, Venick RS, Wales PW, Grimm AA. Safety and Efficacy of Tegluglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 May;44(4):621-631.

Il Reflusso Gastroesofageo nel neonato prematuro

Il Reflusso Gastroesofageo (RGE) consiste nel passaggio del contenuto gastrico in esofago in seguito ad un temporaneo rilassamento dello sfintere gastroesofageo inferiore (LES). Rappresenta una condizione fisiologica nel 40% dei lattanti, a causa della peculiarità di alcune condizioni anatomiche tipiche di questa età, quali la brevità del tratto intra-addominale dell'esofago, l'angolo di His "aperto", il LES non ancora "a tenuta". Il RGE può essere fisiologicamente presente a partire dalle otto settimane di vita ma si risolve completamente nel 90% dei bambini intorno al primo anno di vita [1].

La Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) rappresenta una condizione clinica patologica caratterizzata dalla presenza di sintomi e/o complicanze secondarie al reflusso gastroesofageo, quali irritabilità, deficit di crescita, rifiuto dell'alimentazione, distonie del collo o sindrome di Sandifer, crisi di apnea [1].

La prematurità è una condizione che comporta un aumentato rischio di MRGE. La possibilità di andare incontro a forme severe ed acute di malattia con possibili complicanze anche gravi è maggiore nei neonati prematuri.

a. I sintomi del RGE e della MRGE nel lattante prematuro

Uno dei sintomi visibili e più frequentemente riportato nei lattanti è il rigurgito [1] che nella maggior parte dei casi non comporta in alcun modo il rallentamento dell'accrescimento statura-ponderale.

Secondo le attuali Linee Guida [2], l'approfondimento diagnostico ed il trattamento farmacologico del "sintomo rigurgito" non devono essere avviati di routine a meno che non siano presenti sintomi di allarme quali:

- ◇ Vomito biliare o ematico;
- ◇ Rigurgito persistente a getto o presente dopo il primo anno di vita;
- ◇ Inspiegata anemia sideropenica;
- ◇ Inspiegata ed improvvisa difficoltà nell'alimentazione o crisi di soffocamento;
- ◇ Pianto inconsolabile;
- ◇ Deficit di crescita ponderale;

- ◇ Sintomi respiratori cronici come tosse, raucedine o “wheezing”;
- ◇ Singolo episodio di polmonite.

Il gold-standard per la diagnosi di RGE è la pH-impedenziometria esofagea [3] che consente di quantificare e caratterizzare tutti gli eventi di reflusso e la loro possibile relazione con i sintomi, permettendo di valutare il numero di episodi di GER sia acido che non acido, il tempo percentuale di esposizione esofagea acida, l'altezza e la composizione del reflusso (contenuto liquido, gassoso o misto).

Lo studio radiologico con mezzo di contrasto del tratto gastrointestinale superiore è indicato in presenza di vomito biliare. Non è mai indicato, invece, per la diagnosi o la valutazione del grado di severità della MRGE.

b. La terapia del RGE e della MRGE

In assenza di segnali di allarme, l'approccio del pediatra al RGE deve essere volto alla valutazione medico-comportamentale e nutrizionale, ponendo particolare attenzione all'alimentazione del lattante, al volume ed alla frequenza dei pasti, alla eventuale valutazione dell'inserimento di una formula ispessita nei lattanti non allattati al seno [4]. Nei neonati prematuri la scelta di una formula ispessita prevede l'esclusione di latti contenenti farina di semi di carrube, ma solo amididi, per la riportata aumentata incidenza di latte-bezoari a livello gastrico.

Nei lattanti allattati al seno o con latte artificiale con frequenti rigurgiti in associazione a segni di distress, che abbiano già messo in pratica le modifiche comportamentali, è necessario prendere in considerazione una terapia con Alginato per un periodo di 1-2 settimane e, se sortisce gli effetti desiderati, è consigliato proseguirla intervallandola a periodi di sospensione così da valutare un'eventuale remissione [5].

Le formulazioni a base di Alginato agiscono sul GER attraverso meccanismi chimici e fisici. In presenza di acido cloridrico (HCL), gli alginati formano un gel, ed il bicarbonato (che è un possibile componente aggiuntivo delle formulazioni di alginato) viene convertito in anidride carbonica, intrappolata nel precipitato di gel, convertendolo in una schiuma, che galleggia sulla superficie del contenuto gastrico. Le Linee Guida del British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considerano l'Alginato come un'opzione terapeutica appropriata nei neonati con rigurgito frequente e segni di irritabilità che non migliorano con la gestione dietetica (latti antireflusso) [6].

Nei neonati pretermine si raccomanda di usare formulazioni senza alluminio e di evitare preparazioni contenenti sodio (variabile in base ai diversi prodotti commerciali) [7]. Tre studi hanno valutato l'effetto dell'Alginato sul GER tramite valutazione pH-impedenziometrica. Due studi sono stati condotti su neonati pretermine e hanno riportato una riduzione significativa del numero di GER acidi e di episodi di reflusso gastroesofageo prossimale in seguito al trattamento con alginato [8,9].

Il trattamento con farmaci che inibiscono la secrezione acida gastrica deve essere riservato solo a bambini che non rispondono alle misure dietetiche, comportamentali, al trattamento con alginati o che presentino segni di esofagite.

L'unica classe di farmaci attualmente utilizzabile in età pediatrica per la cura della MRGE è rappresentata dagli Inibitori di Pompa Protonica, la classe di farmaci più efficace nell'inibire la secrezione di acido da parte delle cellule parietali gastriche. In età neonatale l'uso di questi farmaci è per lo più circoscritto ai neonati con atresia esofagea, dopo l'intervento di correzione chirurgica.

Bibliografia

1. Chabra S, Peeples ES. Assessment and Management of Gastroesophageal Reflux in The Newborn. *Pediatr Ann* (2020) 49:e77–e81.
2. Lopez RN, Lemberg DA. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines. *Med J Aust* (2020) 212:40–44.
3. Quitadamo P, Tambucci R, Mancini V, Cristofori F, Baldassarre M, Pensabene L, Francavilla R, Di Nardo G, Caldaro T, Rossi P, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in children: position paper on indications, methodology and interpretation by the SIGENP working group. *Dig Liver Dis* (2019) 51:1522–1536.
4. Duncan DR, Larson K, Rosen RL. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep* (2019) 21:30.
5. Baldassarre ME, Di Mauro A, Pignatelli MC, Fanelli M, Salvatore S, Di Nardo G, Chiara A, Pensabene L, Laforgia N. Magnesium Alginate in Gastro-Esophageal Reflux: A Randomized Multicenter Cross-Over Study in Infants. *Int J Environ Res Public Health* (2019) 17:83.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Recognition, Diagnosis and Management in Children and Young People*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) (2015). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293624/> [Accessed November 27, 2020]
7. Erdevė O, Atasay B, Arsan S, Türmen T. Efficacy and safety of sodium alginate for GERD in preterm infants: Letters to the Editors. *Aliment Pharmacol Ther* (2011) 33:981–982.
8. Corvaglia L, Aceti A, Mariani E, De Giorgi M, Capretti MG, Faldella G. The efficacy of sodium alginate (Gaviscon) for the treatment of gastro-oesophageal reflux in preterm infants: Sodium alginate to treat gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Aliment Pharmacol Ther* (2011) 33:466–470.
9. Corvaglia L, Spizzichino M, Zama D, Aceti A, Mariani E, Legnani E, Faldella G. Sodium Alginate (Gaviscon®) does not reduce apnoeas related to gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Early Hum Dev* (2011) 87:775–778.

Deficit di crescita: quando inviare il bambino dallo specialista endocrinologo-auxologo? Quali indagini? Quale trattamento?

Dal punto di vista endocrino-metabolico le complicanze a lungo termine di un nato SGA, pretermine o con EUGR, sono rappresentate dal potenziale maggior rischio di sviluppo di bassa statura, ma anche ipertensione, malattie cardio-vascolari, alterazioni del metabolismo glicolipidico, pubarca prematuro, iperandrogenismo ovarico e alterazioni della funzione tiroidea, tutte condizioni che possono peggiorare l'outcome accrescitivo [1, 2]. In ogni neonato di basso peso alla nascita devono quindi essere valutati i parametri di accrescimento fin dai primi giorni di vita e monitorati nel tempo.

Mentre nella maggior parte (80-90%) dei neonati a termine SGA il cosiddetto fenomeno del *catch up growth* o crescita di recupero avviene nei primi 2 anni di vita, in quelli pretermine SGA può avvenire intorno ai 3-4 anni, con un recupero più lento. La prematurità con IUGR deve essere quindi tenuta in considerazione nel timing dei programmi di Follow-up, considerando che la crescita è influenzata negativamente sia dallo status di pretermine che di SGA e fino al 30-39% di tutti gli SGA pretermine mostrano ancora un ritardo di crescita all'età di 4 anni, talora recuperato a 5 anni di età [1,2].

I nati SGA e i nati pretermine che non presentano un normale *catch up growth*, tendono a mantenere una crescita e una statura definitiva di 1 SDS inferiore rispetto alla media della popolazione. Tra i nati SGA senza catch-up growth entro i 2 anni di vita, il rischio relativo di bassa statura a 18 anni è di 5,2 per quelli con basso peso neonatale, di 7,1 per quelli con ridotta lunghezza neonatale. La bassa statura in età adulta del soggetto nato SGA è l'effetto di una maturazione scheletrica inizialmente ritardata seguita da rapida accelerazione, di una pubertà sovente anticipata e/o a rapida progressione e di uno scatto di crescita puberale ridotto [1,2]. I soggetti nati pretermine <32 settimane EG presentano una bassa statura a 5 anni nel 5% dei casi. In caso di mancato catch-up growth, a 4-5 anni, è consigliato effettuare un approfondimento clinico-diagnostico di Livello *Specialistico*, che prevede l'invio allo specialista endocrinologo-auxologo per il Follow-up auxologico, per escludere eventuali altre cause di ridotta crescita ed eventualmente iniziare il trattamento con l'ormone della crescita (GH). In prima battuta sono indicati esami ematochimici, quali emocromo, creatinina, EGA, esame urine, glicemia, transaminasi, colesterolo tot/HDL, trigliceridi, insulina, dosaggio Ig e Ab anti EMA e TG, FT4, TSH, IGF-1. Il test per il GH e l'eventuale RMN ipotalamo-ipofisaria sono invece da riservare ai casi in cui il bambino nato SGA, oltre a non aver recuperato entro i 4-5 anni di età, mostri una velocità di crescita chiaramente patologica (< - 2 SDS/anno oppure < - 1.5 SDS/2 anni) o abbia altri segni che facciano pensare a uno SGA complesso (es. sindromico o ipopituitario), così come lo studio genetico di specifiche sindromi che esordiscono spesso con situazione di SGA (Silver-Russel, Noonan, etc) deve essere a giudizio del clinico o previa consulenza genetica. Nei bambini nati pretermine, senza SGA, il test da stimolo con GH è utile nel percorso diagnostico e per l'autorizzazione alla terapia con GH da parte delle Commissioni Regionali preposte.

Fattori predittivi di prognosi auxologica sono stati individuati nella età gestazionale, lunghezza neonatale, statura materna, statura target e altezza a inizio pubertà, ma anche nell'utilizzo prolungato di corticosteroidi nei nati pretermine. In questa categoria di soggetti la lunghezza al termine è un indice predittore di altezza nelle età successive. Una statura a 5 anni < - 2SDS è associata a 90% di bassa statura in età adulta, quella > - 2SDS al 10% [2]. La crescita in età evolutiva e l'altezza adulta sembrano essere simili tra soggetti nati SGA e con EUGR.

Nei bambini nati SGA, con peso alla nascita ≤ -2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale e/o lunghezza alla nascita ≤ -2 DS, associate a età ≥ 4 anni al momento della proposta di somministrazione del GH, statura $\leq -2,5$ DS e velocità di crescita <50°

centile, la terapia con GH non necessita di esecuzione dei test da stimolo del GH né dell'autorizzazione della Commissione Regionale, ma trova indicazione secondo i criteri della Nota 39 dell'AIFA [3].

Gli obiettivi della terapia sono quelli di accelerare la crescita lineare nella prima infanzia, ottenere un recupero staturale e normalizzare l'altezza finale nell'ambito del target genetico. In generale tale terapia risulta in un guadagno staturale di circa $1.3 \text{ SD} \pm 0.8$ (9 cm), con maggior guadagno staturale nei soggetti con trattamento per più di 2 anni prima della pubertà ($1.7 \text{ SDS} \pm 0.7$, corrispondenti a 12 cm) rispetto a quelli trattati per meno di 2 anni prima della pubertà ($0.9 \text{ SDS} \pm 0.7$, corrispondenti a 6 cm) [1, 4].

L'altezza finale sembra essere legata anche all'SDS di altezza e peso a inizio terapia, al target parentale, alla velocità di crescita durante il primo anno di terapia, alla dose di GH utilizzata e ad un trattamento continuativo. L'efficacia della terapia con GH è valutata in base alla ripresa della crescita ed è più evidente nei primi mesi del trattamento (catch-up growth). Successivamente vi è un mantenimento del ritmo accrescitivo che dovrebbe assestarsi lungo il percentile corrispondente a quello del target genetico. Nel primo anno di cura, il recupero staturale è variabile da soggetto a soggetto e dipende dalla velocità di crescita precedente. La risposta accrescitiva nel primo anno di terapia è predittiva della crescita futura; viceversa, in caso di risposta insufficiente è necessario interrompere la terapia per rivalutare la secrezione di GH e ricercare altre cause di bassa statura [1, 4].

Per il monitoraggio terapeutico è consigliata l'esecuzione semestrale di emocromo, FT4, TSH, cortisolemia, glicemia, emoglobina glicata e IGF-1, che solitamente viene mantenuto $<2\text{SDS}$. Nonostante questi pazienti presentino un aumentato rischio metabolico, la terapia con GH si è dimostrata sicura, anche se durante il trattamento talora determina insulino-resistenza transitoria. Dal punto di vista del rischio oncologico, anche se la letteratura è concorde su un buon profilo di sicurezza della terapia con GH in questi soggetti, si ritiene comunque necessario continuare la sorveglianza dei pazienti sottoposti al trattamento con GH, sia durante la terapia, sia negli anni successivi alla sospensione del trattamento [4].

Bibliografia

1. Clayton P E, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus Statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. The journal of clinical endocrinology and metabolism, 2007; 92(3):804-810.
2. Van de Pol C, Allegaert K. Growth patterns and body composition in former extremely low birth weight (ELBW) neonates until adulthood: a systematic review. European Journal of Pediatrics 2020; 179:757-771
3. Agenzia Italiana del Farmaco Determina 16 aprile 2021. Modifica alla Nota AIFA 39.
4. Boguszewski MCS, Karlsson H, Wollmann HA, Wilton P, Dahlgren J Growth Hormone Treatment in Short Children Born Prematurely-Data from KIGS. J Clin Endocrinol Metab 96: 1687-1694, 2011

D

**AREA DI VALUTAZIONE
DEL NEUROSVILUPPO**

Obiettivi e timing del Follow-up del Neurosviluppo

Antonella Costantino, Odoardo Picciolini, Andrea Guzzetta, Elisa Fazzi, Fabrizio Ferrari, Domenico M. Romeo

Negli ultimi decenni, si è assistito ad un rapidissimo cambiamento delle conoscenze scientifiche sullo sviluppo neuropsichico del bambino e sugli intrecci tra genetica, epigenetica, neurobiologia e ambiente nonché tra le diverse funzioni emergenti fin dal momento del concepimento; tutto ciò ha determinato trasformazioni rilevanti della nosografia e dei modelli di valutazione e intervento, portando ad una progressiva unificazione di tutti i disturbi neuropsichici sotto la definizione più ampia di "disturbi del neurosviluppo" [1-3] e che sempre più include anche i disturbi psichiatrici [4,5]. Si tratta di un cambiamento di paradigma particolarmente rilevante anche per il Follow-up del neonato prematuro, dove in questi anni l'evoluzione delle conoscenze e delle tecniche mediche hanno progressivamente ridotto la percentuale di mortalità e di danno neurologico maggiore (soprattutto negli Extremely Preterm <28 settimane di età gestazionale) migliorando la qualità di vita di bambini e famiglie. Parallelamente, si è osservato un aumentato rischio di comparsa di disturbi del neurosviluppo (stimato tra il 40-50% per gli Extremely preterm rispetto al 16% della popolazione generale), la maggior parte dei quali identificabili già prima dei 2 anni di vita [6-8].

Sappiamo dunque sempre meglio come il sistema nervoso centrale sia in attivo e continuo rimodellamento morfologico e funzionale attraverso la ininterrotta interazione tra dotazione innata e ambiente, tra fattori di rischio e fattori protettivi, con un'interazione tra i diversi fattori in gioco assai più dinamica, complessa e multifattoriale di quanto non avvenga nell'adulto, che modifica le caratteristiche dei disturbi, le loro conseguenze funzionali e l'effetto dell'ambiente e delle cure. Accanto alla prospettiva trasversale (quella del momento della valutazione, "qui-ora") è indispensabile una prospettiva longitudinale (*life span*): come sarà il bambino prematuro nel tempo e come si modificheranno le sue funzioni in base allo sviluppo e ai legami con altre funzioni con evoluzioni temporali diverse. La prospettiva *life span* indica quindi la necessità di guardare ai disturbi del neurosviluppo con un'ottica che tenga conto dell'intero corso della vita, degli intrecci positivi o negativi che si possono determinare e delle attenzioni mirate che sono necessarie, nonché delle conseguenze e dell'impatto nel tempo del disturbo e della possibile disabilità conseguente. Coniugata con l'attenzione alla specificità dello sviluppo, la prospettiva *life span* ha consentito di individuare la presenza di finestre evolutive, ovvero di periodi di maggiore sensibilità e trasformabilità

delle diverse funzioni e competenze del bambino prematuro, connesse al timing dello sviluppo neurobiologico e psichico ed all'intreccio con la neuroplasticità. La conoscenza delle finestre evolutive è molto rilevante per individuare le funzioni emergenti da valutare prioritariamente nelle diverse età, per decidere quando sia maggiormente opportuno mirare alcuni aspetti degli interventi terapeutico-riabilitativi, e come sia più indicato farlo. Ha inoltre consentito di evidenziare come lo sviluppo delle diverse funzioni non avvenga in modo isolato ma sia strettamente interconnesso [9], e la rilevanza della valutazione del funzionamento adattivo e non solo delle singole funzioni. Il funzionamento adattivo descrive infatti come i soggetti usano le competenze di cui dispongono per far fronte alle esigenze della vita quotidiana attese per la loro particolare fascia di età, retroterra socioculturale e contesto ambientale. È determinato anche dalla severità e pervasività del disturbo di base, e dalla presenza e rilevanza delle comorbilità presenti, ma può essere peggiore o migliore dell'atteso in modo anche rilevante. Il funzionamento globale è strettamente correlato con il funzionamento adattivo, ed entrambi risentono della modulazione di elementi di contesto e ambientali.

E' con tale ottica che vanno considerati i capitoli che seguono, che per semplicità di trattazione approfondiscono singolarmente la valutazione di diverse funzioni che sono invece strettamente interconnesse e vanno ricomposte nella clinica, per poter definire effettivamente un profilo di funzionamento globale indispensabile per costruire il percorso individualizzato più appropriato in relazione alle esigenze del singolo bambino. Le stesse scale o questionari di valutazione citate sono spesso da utilizzare in modo più allargato, trasversalmente a diverse funzioni; ad esempio la caduta nel sottoscala "linguaggio e comunicazione" della Griffiths "accende" una maggiore attenzione non solo all'area linguaggio e comunicazione ma anche all'area comportamentale ed in particolare alla valutazione del rischio di disturbi dello spettro autistico. La valutazione del neurosviluppo del bambino prematuro richiede quindi competenze specifiche multidisciplinari (neonatologo, pediatra, neuropsichiatra infantile, fisiatra etc.), e pieno coinvolgimento, nell'ambito del Follow-up, dei servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, ospedalieri o territoriali a seconda delle realtà organizzative locali. Per tale motivo, anche nell'ambito del Follow-up del neurosviluppo sono stati suggeriti due Livelli di valutazione Clinico-Diagnostici.

- ◇ Livello Clinico-Diagnostico *Screening* che deve essere effettuato in tutti i bambini arruolati nel Follow-up
- ◇ Livello Clinico-Diagnostico *Specialistico* riservato ai bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico in un contesto specialistico neuropsichiatrico Infantile dedicato.

L'approfondimento diagnostico è consigliato per i bambini che hanno un punteggio inferiore di almeno 2 DS rispetto alla media nei test effettuati nel Livello Clinico-Diagnostico *Screening*, nel caso di un forte sospetto clinico, da parte dello specialista, di una anomalia importante nella traiettoria del neurosviluppo del bambino e nei bambini inclusi in progetti di ricerca.

Indicatori e timing del Follow-up del neurosviluppo

La valutazione dello sviluppo neuromotorio, sensoriale, cognitivo e comportamentale nel prematuro appare di complessità crescente. La stretta relazione tra comorbidità nutrizionali, respiratorie e neuroevolutive nel grave prematuro 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 sono le età gestazionali.

I grandi Network di Follow-up, American Academy of Pediatrics (AAP), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Vermont Oxford Network (VON) suggeriscono di effettuare una valutazione globale del neurosviluppo ("comprehensive neurodevelopmental assessment") che includa sia l'esame neurologico standard che la valutazione della funzione motoria, dello sviluppo cognitivo, del linguaggio e del comportamento, la somministrazione di questionari per i genitori, oltre l'esecuzione di esami strumentali (RMN encefalo, EEG, indagini biochimiche epigenetiche).

Considerata l'importanza dell'outcome del neurosviluppo, il Follow-up dovrebbe prolungarsi almeno fino all'inizio dell'età scolare al fine di individuare sia le disabilità maggiori che le minori.

La letteratura definisce così le disabilità maggiori e minori:

Disabilità Maggiori [10]

- ◇ paralisi cerebrale moderata o grave con GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ≥ 2 ;
- ◇ score cognitivi alla Bayley III < 70 e GMFCS ≥ 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 [11,12,13]

- ◇ disturbi della sfera motoria e posturale (clumsiness): maldestrezza, goffaggine, problemi di coordinazione, problemi organizzativi del movimento e del gesto, ma anche anomalie posturali e morfo-logiche a livello del torace, della colonna vertebrale, degli arti inferiori e del piede, plagiocefalia;
- ◇ difficoltà di apprendimento (learning disabilities): difficoltà di apprendimento, di organizzazione visuo-spaziale e percettiva;
- ◇ disturbi del comportamento (behavioural disturbances): disturbi di regolazione e disordini della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione;
- ◇ patologie delle funzioni adattive (adaptive functions): disturbi del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione e del controllo sfinterico

Le sopracitate disabilità possono essere identificate in tempi diversi:

- 0-3 anni, periodo utile per identificare e definire le **disabilità maggiori**, comunicare la diagnosi, organizzare gli interventi precoci necessari e il sostegno ai genitori, condividere con il pediatra di Famiglia i problemi incontrati e le soluzioni possibili, programmare l'invio ai servizi territoriali per i bambini con rischio di disabilità o disordini del neurosviluppo.
- 4-6 anni, periodo che può essere esteso fino ai bambini di 10 anni o adolescenti in relazione alle risorse e necessità, mirato a identificare le **disabilità minori**, approfondire l'evoluzione motoria, neuropsicologica e comportamentale del pretermine, sia nell'ambito della assistenza che della ricerca.

Bibliografia

1. Gillberg C. (2010) The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil*; 31(6):1543-51.
2. Thapar A, Cooper M, Rutter M (2017) Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry* 4(4):339-346.
3. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. (2020) Neurodevelopmental disorders – The history and future of a diagnostic concept; *Dialogues Clin Neurosci* 22(1):65-72.
4. Woods BT (1998) Is Schizophrenia a Progressive Neurodevelopmental Disorder? Toward a Unitary Pathogenetic Mechanism *The American Journal of Psychiatry*. 155(12):1661-1670 ;
5. Rapoport, J L; Giedd, J N; Gogtay, N. (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*; Vol. 17 Issue 12, p1228-1238
6. Örtqvist M, Einspieler C, Ådén U. Early prediction of neurodevelopmental outcomes at 12 years in children born extremely preterm. *Pediatr Res*. 2021 May 10.
7. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015 Feb;52(2):143-52.
8. Lugli L, Pugliese M, Plessi C, Berardi A, Guidotti I, Ancora G, Grandi S, Gargano G, Braibanti S, Sandri F, Soffritti S, Ballardini E, Arena V, Stella M, Perrone S, Moretti S, Rizzo V, Ferrari F; Neuroprem Working Group, Picciolini O, Bellù R, Turolì D, Corvaglia LT, Garani G, Paoletti V, Biasucci G, Biasini A, Benenati B, Stagi P, Magnani C, Dallaglio S, DellaCasa Muttini E, Roversi MF, Bedetti L, Lucaccioni L, Bertocelli N, Boncompagni A. Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region. *Ital J Pediatr*. 2020 Feb 22;46(1):26.
9. D'Souza H, Karmiloff-Smith A (2017) Neurodevelopmental disorders. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 8(1-2)
10. American Academy of Pediatrics, Follow-up Care of High-Risk Infants, *PEDIATRICS* 2004;114:1377- 1397. The Infant Follow-up Project . Extremely-Low-Birth-Weight Infant Birth Year 2012 Cohort.
11. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al, Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants, *JAMA*. 2003 12;289:705-11.
12. Cooke RW, Foulder-Hughes L., Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years, *Arch Dis Child*. 2003;88:482-7.
13. Msall ME, Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely preterm birth: evidence, challenges, and guidelines, *Early Hum Dev*. 2006; 82:157-66.

Sviluppo Neuromotorio

*Fabrizio Ferrari, Odoardo Picciolini, Elisa Pede, Francesca Sini,
Chiara Velli, Domenico M. Romeo*

L'esame neurologico è parte fondamentale della qualità delle cure nei programmi di Follow-up: ha come obiettivo identificare e definire tempestivamente le anomalie motorie 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 base i problemi incontrati e le soluzioni possibili. Obiettivo ulteriore, a partire dai 12 mesi, è quello di identificare gli esiti motori minori e approfondire l'evoluzione motoria, oltre che 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 muscolo-scheletrici, condividendo con i servizi territoriali le indicazioni su ausili, autonomia e protesi.

a. Percorso valutativo neuromotorio: 0-3 anni

L'esame neurologico è parte della valutazione clinica di Follow-up a tutte le tappe previste. Diversi schemi di esami neurologici sono stati sviluppati nel corso degli ultimi decenni per documentare segni neurologici clinici, la loro evoluzione o la loro scomparsa. Il numero e il tipo di segni neurologici clinici inclusi nei vari esami proposti sono molto eterogenei. Alcuni sono progettati essenzialmente per scopi di ricerca, altri sono semplici strumenti clinici volti a valutare l'integrità del SNC. Insieme con la definizione dei segni neurologici e la loro evoluzione, l'esame neurologico tenta di rispondere ad altre domande quali il riconoscimento della maturazione del SNC, la presenza di un disturbo cerebrale acuto o cronico, la natura centrale o periferica del disturbo e la prognosi per quel singolo bambino. Queste domande possono non avere risposta con lo stesso protocollo, ciascuno dei quali ha proprie peculiarità e punti di forza. La valutazione del neonato prematuro e del bambino a rischio di danno neurologico richiede la presenza di un esame neurologico con specifici items adeguati a valutare lo sviluppo e la maturità del SNC sia nel periodo neonatale che nei mesi successivi.

È importante includere gli elementi strettamente correlati al repertorio neurologico specifico e tipico dell'età. La procedura diagnostica deve essere non invasiva e non troppo lunga e l'esame neurologico dovrebbe essere incluso nella valutazione clinica di routine e ripetuto longitudinalmente per documentare l'evoluzione

delle anomalie neurologiche agevolando il giudizio prognostico. La valutazione neurologica dovrebbe essere facile da imparare.

Affidabilità e capacità prognostica sono i due requisiti fondamentali di base dei metodi. Strategie per migliorare la concordanza tra osservatori devono essere applicate in modo che gli esami di diversi osservatori siano paragonabili.

Esame neurologico 0-3 mesi

Descriveremo solo gli esami più utilizzati nella ricerca e nel setting clinico. Ci sono pochi studi che hanno confrontato i diversi protocolli e non è stata dimostrata una chiara superiorità di uno rispetto all' altro [1-4].

Amiel-Tison Neurological Examination (ATNE)

La scuola francese ha prestato particolare attenzione al tono, alla postura spontanea e ai riflessi neonatali, ha descritto l'ontogenesi del tono nel prematuro e nel neonato a termine e soprattutto ai vari aspetti del tono muscolare: il tono attivo riguarda le "funzioni di raddrizzamento" ed è funzionale ai movimenti spontanei; il tono passivo è la capacità del muscolo di essere allungato quando le articolazioni sono mobilizzate passivamente [5].

Amiel-Tison sottolinea che occorre considerare, nella valutazione, il sistema sottocorticale (SSC) che segue una maturazione ascendente caudo-cefalica ed è caratterizzato da una precoce mielinizzazione (dalla 24a alla 34a settimana di gestazione) e il sistema superiore corticospinale (SCS), che ha una maturazione discendente cefalo-caudale, una mielinizzazione più tardiva (inizia alla 32a settimana di gestazione) e più prolungata (fino ai 2 anni di età). Il primo ci consente di valutare gli automatismi e il controllo posturale, anche a basse età gestazionali; il secondo l'emergere delle funzioni e dell'intenzionalità, durante i primi 2 anni.

La valutazione neurologica di Amiel-Tison (ATNE) è stata recentemente aggiornata per l'applicazione clinica [4]. La procedura completa richiede pochi minuti. Viene proposto un semplice sistema di punteggio 0, 1 e 2.

L'esame molto utile e schematico per il pediatra è riportato nel lavoro: "Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age" su *Pediatric Neurology* [4].

Precht Screening Neurological Examination

L'esame di Precht e coll [6-8] è basato sulla valutazione delle risposte spontanee e indotte. Considera la postura di tronco e arti, i movimenti spontanei delle varie parti del corpo e degli occhi, la forza e la resistenza ai movimenti passivi, l'attività vegetativa così come il colore della pelle e la respirazione, i riflessi cutanei, i riflessi osteo-tendinei, un certo numero di risposte evocate come il riflesso palmare e plantare, il Babinski, il Moro, il riflesso tonico asimmetrico del collo, i riflessi dei punti cardinali, di suzione, di piazzamento, di Bauer, di strisciamento, la marcia automatica, i movimenti anormali e il pianto. Ogni risposta è stata valutata nei diversi stati comportamentali [9].

Il riconoscimento degli stati comportamentali è stato un importante progres-

so nel campo della neurologia neonatale. Gli Stati sono espressione di distinte e complesse condizioni del sistema nervoso; sono riconoscibili sulla base di essenziali parametri fisiologici: respirazione, occhi aperti o chiusi, movimenti degli occhi, movimenti del corpo, che rimangono stabili nel tempo per almeno qualche minuto. Prechtl ha identificato due stati di sonno (stato 1 o sonno quieto, stato 2 o sonno attivo) e 3 stati di veglia (stato 3 o veglia quieta, stato 4 o veglia attiva, stato 5 o pianto) [9].

Riflessi e risposte evocate e attività spontanea endogena cambiano a seconda degli stati comportamentali, riconoscibili dalla 36a settimana di gestazione; prima di 34 settimane il sonno indeterminato è predominante e prima delle 28 settimane gli stati di veglia e sonno sono difficili da distinguere [9].

Uno dei primi segni di disfunzione cerebrale è la disorganizzazione dello stato comportamentale come la perdita della ciclicità degli stati, un'alterazione qualitativa del singolo stato o dei parametri fisiologici che definiscono gli stati, l'instabilità della sequenza del sonno [8-11].

L'esame di Prechtl è un esame dettagliato e completo: dà informazioni attendibili sullo stato neurologico del neonato e, se eseguito da esaminatori esperti, è in grado di distinguere il coinvolgimento centrale da quello periferico. I limiti di quest'esame sono la durata (circa 30 minuti) e la complessità: un numero elevato di items viene esplorato e ciascuno di essi deve essere osservato nel suo stato ottimale. (Figura 1 in APPENDICE)

Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS)

Brazelton [12] ha sviluppato la Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS), un esame comprendente 27 items comportamentali e 20 items di riflessi derivati dall'esame neurologico di Prechtl.

Gli items comportamentali e neurologici possono essere raggruppati in 7 clusters principali (Figura 2, in APPENDICE). La NBAS è stata progettata per valutare il repertorio comportamentale del bambino e documentare le risposte organizzate ai vari stimoli ambientali. Più che come esame neurologico, è stato concepito come uno strumento per valutare le caratteristiche comportamentali del singolo bambino, prevederne il temperamento e il controllo emotivo e permettere ai genitori di considerarlo precocemente come una persona. La scala di Brazelton eseguita in presenza della madre, le consente di riconoscere le capacità del suo bambino rafforzando l'interazione precoce madre-bambino.

Il test di Brazelton ha avuto un grande impatto sui pediatri e i neonatologi: ha dato un contributo fondamentale nell'abbandonare l'idea del neonato come incompetente, immaturo e disorganizzato quando il medico era impermeabile rispetto alle incredibili capacità del neonato di rimanere vigile e attento, nel rispondere e interagire con il suo ambiente. Nuova attenzione è stata portata alle sue capacità sensoriali con l'adozione di una serie di risposte a stimoli visivi e uditivi: l'orientamento visivo ad uno stimolo inanimato (palla rossa) e al volto umano, l'orientamento uditivo al suono di una nacchera, di una campana e della voce umana sono stati introdotti come parte integrante della valutazione. Alcuni di questi items sono stati successivamente adottati in esami neurologici. Una delle più importanti critiche

al NBAS è la difficoltà della sua applicazione in attività routinaria, necessitando di un tempo eccessivo per la sua esecuzione.

Gli allievi di Brazelton Lester e Tronick hanno revisionato l'esame con la proposta della Scala NNNS – Neonatal Network Neurobehavioral Scale, che ha avuto importanti risonanze nella ricerca sui bambini a termine, prematuri e nello stress neonatale [13].

Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HNNE)

Dubowitz e Dubowitz nel 1981 [14] e Dubowitz, Dubowitz e Mercuri con la versione aggiornata del 1999 [15] hanno sviluppato un esame neurologico neonatale che comprende sia la valutazione di items neurologici che comportamentali, tenendo conto degli stati comportamentali. Questo esame neurologico chiamato Hammersmith Neonatal Neurological Examination è composto di 34 item raggruppati in 6 sottoscale (tono, pattern del tono, riflessi, movimenti, segni anormali e comportamento). I bambini vengono valutati vestiti solo con un body in ambiente caldo e tranquillo. All'inizio della valutazione viene anche registrato lo stato comportamentale, secondo i criteri di Brazelton e in genere il bambino deve essere testato in stadio 4-5 tra un pasto ed un altro. La versione aggiornata è stata standardizzata in 224 neonati a termine a basso rischio esaminati tra le 6 e le 48 ore dopo la nascita. Dalla distribuzione di frequenza dei valori di ciascuno dei 34 item è stato elaborato un punteggio ottimale con valori di riferimento sia per i neonati a termine, sia per i prematuri (very-preterm e late-preterm).

Uno dei punti di forza di questo esame è che può essere utilizzato sia nei neonati pretermine, che nei neonati a termine ad alto e basso rischio neurologico. Ha un sistema semplice e oggettivo di registrazione, basato su disegni e schemi stilizzati, registrati su una proforma che include le definizioni di registrazione. Gli schemi rappresentati sono facili da spuntare anche per operatori senza particolare competenza o esperienza in neurologia neonatale. L'esame non richiede più di 15 minuti, in modo da essere utilizzato nell'ambito della valutazione clinica di routine del neonato ed è anche adatto per esami ripetuti. È quindi possibile documentare l'evoluzione normale o anormale del comportamento neurologico nel pretermine dopo la nascita, confrontare questo comportamento con quello previsto nei neonati di età postconcezionale corrispondente e rilevare i quadri di encefalopatia neonatale. Una versione breve di questo esame neurologico è stata pubblicata per essere utilizzata come screening in ambito neonatologico sia nel bambino a termine che pretermine (Figura 3 in APPENDICE).

Neurofunctional Assessment (NFA)

La valutazione NFA [16] è risultata essere un utile strumento, integrabile con i precedenti esami, nella identificazione precoce di neonati pretermine a rischio di disordini neuroevolutivi.

La NFA è strutturata in 6 pacchetti che valutano altrettante macroaree funzionali o domini: le funzioni autonome e di regolazione, le funzioni neurosensoriali, il comportamento, la motricità spontanea e la motricità evocata (aggiustamenti antigravitari, adattabilità posturale e concatenamenti), nonché le risposte del

bambino alle facilitazioni; infine sono considerati, analogamente alla tradizione degli esami neurologici i riflessi patologici, le lunghezze muscolari, il tono e la postura. In recenti studi la NFA, eseguita all'età equivalente al termine (Picciolini, Montirosso et al. [16]), ha mostrato una buona correlazione con la scala Griffith ed una predittività nei confronti dell'outcome a 3 anni.

Gli items sono raggruppati in clusters di macroaree secondo le funzioni indagate. Ad ogni item viene assegnato uno score come segue:

0 la funzione normale; 1 immaturità o compromissione lieve (senza limitazioni); 2 moderata compromissione o ritardo della funzione; 3 compromissione severa: la funzione è parzialmente conservata e possibile solo con l'uso di facilitatori; 4 funzione è assente, sulla base di quanto proposto dalla scuola francese di Tardieu e dalla International classification of functioning, disability and health, versione Child Youth - ICF-CY.

Nella sintesi diagnostica "0" e "1" rappresentano score di Normalità, "2" le Anomalie minori e "3"- "4" gli score di Severità, analogamente a quanto proposto dalla ICF-CY, con funzione parzialmente conservata o assente.

Questo strumento può essere utile per una migliore definizione dei programmi di intervento nelle diverse aree dello sviluppo, definendo non solo le problematiche motorie, ma anche le funzioni di regolazione, sensoriali e comportamentali, frequenti nei prematuri anche in assenza di disordini del movimento e/o lesioni al SNC. In Figura 4 in APPENDICE, viene riportata la scheda comprendente gli items relativi a ciascuna macroarea, la griglia per la codifica, l'indicazione di come assegnare lo score e il tempo occorrente per la valutazione.

General Movements (GMs)

Gli studi condotti da Prechtl e collaboratori negli ultimi 40 anni hanno introdotto in ambito clinico l'osservazione e la valutazione qualitativa della motilità spontanea del neonato. Fin dagli anni '70, Prechtl e collaboratori focalizzarono l'attenzione sulla motilità spontanea del feto osservata tramite la tecnica ecografica.

Il movimento spontaneo può essere distinto in diversi "patterns di movimento". Nel feto, grazie alla ecografia, si riconoscono i seguenti patterns di movimento: sussulti, GMs, movimenti isolati degli arti, twitches, stiramenti, movimenti respiratori, singhiozzi, sbadigli, rotazione del capo, flessione del capo e movimenti di suzione e deglutizione [17]. I GMs emergono tra le 9 e le 12 settimane post-menstruali. Il sistema nervoso del feto produce e genera questi patterns di movimento senza bisogno di essere stimolato; quindi i GMs sono generati in modo endogeno dal sistema nervoso centrale e riflettono l'attività spontanea del cervello. Sono i patterns motori più frequenti e complessi all'interno del repertorio motorio spontaneo del feto e del neonato. È verosimile che i GMs siano prodotti da complesse reti neurali, i cosiddetti central pattern generators o generatori centrali di pattern (CPG) che si collocano in diverse parti del cervello ed a diversi livelli cerebrali, prevalentemente nel tronco cerebrale.

Verso la fine degli anni '80, Prechtl e collaboratori hanno standardizzato e validato la tecnica dei GMs. Le successive ricerche hanno dimostrato che i GMs sono un indicatore eccellente di disfunzione cerebrale precoce. I General Movements

coinvolgono tutto il corpo in una sequenza variabile di movimenti di tronco, collo, gambe e braccia. Le loro velocità, forza ed intensità aumentano e/o si riducono ed il loro inizio e fine sono gradualmente. Ogni segmento corporeo si muove con una sequenza che cambia continuamente ed il movimento diffonde a tutto il corpo e cresce e decresce di ampiezza, intensità e forza nel tempo. La rotazione continua dei vari segmenti corporei ed i frequenti cambi di direzione rendono i GMs fluidi ed eleganti e creano la sensazione di complessità e variabilità.

L'analisi dei GMs si basa sulla percezione della forma del movimento (Gestalt perception). I GMs del pretermine sono simili a quelli del feto; sono ampi, spesso veloci e frequentemente accompagnati dal sollevamento del bacino. Al termine, i GMs hanno un'ampiezza ridotta e mostrano un carattere tipo "writhing" (rigidi e contorsivi) che gradualmente scompare nel momento in cui comincia ad emergere il carattere tipo "fidgety" a partire dalla sesta settimana post-termine. I GMs tipo "fidgety" sono piccoli movimenti di velocità moderata e di ampiezza variabile, in tutte le direzioni, di tutti i segmenti corporei. Sono riconoscibili in modo continuo quando il neonato è sveglio, ad eccezione dei momenti in cui è agitato o piange. Cominciano a comparire a partire dalla sesta settimana post-termine, hanno la massima espressione tra la nona e sedicesima settimana. Dai tre mesi di vita accanto ai movimenti "fidgety" si possono osservare altri movimenti, prevalentemente verso la linea mediana e di tipo antigravitario tipo mano-mano, mano-bocca, mano-faccia, mano-ginocchio che introducono i movimenti volontari. Grazie alla loro complessità, i GMs sono tra gli indicatori più sensibili della disfunzione del SNC [18-21].

La valutazione dei GMs si basa sulla raccolta delle videoregistrazioni e la successiva analisi del movimento da parte di personale addestrato. A questo scopo vengono realizzati annualmente corsi di formazione sui GMs della durata di 3-4 giorni (vedi: www.general-movements-trust.info/)

I GMs patologici

Vari studi hanno dimostrato che le lesioni cerebrali hanno un effetto prevalente sulla qualità piuttosto che sulla quantità dei GMs. Nel caso di lesione cerebrale, si perde in parte o totalmente la modulazione che le strutture corticali esercitano sui CPG del tronco per cui i GMs perdono i caratteri di variabilità, complessità ed eleganza. Nel caso di asfissia perinatale grave e totale anche la quantità dei GMs può essere influenzata negativamente: l'asfissia si accompagna a una fase transitoria di acinesia o ipocinesia [18,19].

Le principali anomalie dei GMs sono definite da 3 tipologie anomale:

- ◊ GMs tipo PR (PR-GMs o movimenti con repertorio povero);
- ◊ GMs tipo CS (CS-GMs, Cramped-Synchronized o movimenti generalizzati con carattere crampiforme e sincrono);
- ◊ GMs tipo Ch (Chaotic- GMs o movimenti generalizzati di tipo caotico).

I PR GMs sono anomalie di grado moderato, i CS-GMs e i Ch-GM sono anomalie gravi. I PR-GMs sono l'anomalia più comune, si osservano spesso anche in neonati pretermine sani nelle prime settimane dopo la nascita come espressione dell'a-

dattamento postnatale. La sequenza di movimento dei segmenti corporei è monotona e ripetitiva. La complessità e la variabilità dei GMs sono ridotte ma il dato saliente è la monotonia delle sequenze. Il valore predittivo dei PR-GMs è limitato perchè si tratta di anomalie transitorie che spesso si normalizzano all'età dei fidgety. Ai 3 mesi le anomalie dei GMs post-termine sono rappresentate dall'assenza dei movimenti fidgety (fidgety assenti o F-) o da fidgety eccessivi per ampiezza e velocità (fidgety esagerati detti anche abnormal fidgety o AF).

Quando i GMs anomali (qualunque sia la gravità iniziale) sono seguiti da "fidgety" normali, è verosimile un compenso delle lesioni cerebrali e l'outcome sarà invariabilmente normale. Quando a 3 mesi i "fidgety" sono assenti, due sono le possibilità: o si tratta di una mancanza congenita dei fidgety (la prognosi allora rimane aperta) oppure il quadro sta evolvendo verso la paralisi cerebrale infantile. Nel primo caso si osserverà, pur in assenza dei fidgety, un normale repertorio dei patterns motori concorrenti (i patterns verso la linea mediana e i movimenti antigravitari). Nel secondo caso invece anche i pattern motori concorrenti sono monotoni, privi di variabilità e anzi contraddistinti dalla ripetitività e stereotipia. A 3 mesi l'assenza di fidgety, il carattere CS e la stereotipia dei patterns motori concorrenti sono il segno predittivo dell'evoluzione verso la (PCI).

I GMs tipo cramped-synchronized sono sempre espressione di disfunzione cerebrale grave. I movimenti appaiono rigidi e sincroni e mancano totalmente del carattere di fluidità ed eleganza.

Tutti i muscoli del tronco e degli arti si contraggono e si rilassano simultaneamente. Se il carattere crampiforme e sincrono persiste per settimane ed è accompagnato e/o seguito dall'assenza di movimenti tipo "fidgety", è verosimile che l'outcome sia una paralisi cerebrale tipo spastico. Nel neonato pretermine più precoce è il carattere CS più grave è la prognosi motoria in termini di compromissione funzionale della PCI. Lo stesso dicasi per la durata del carattere CS. Più lungo e dominante è il carattere CS, durante la finestra dei GM, peggiore la prognosi funzionale [22,23].

La semeiotica dei GMs non solo indirizza verso l'outcome motorio ma indica anche la tipologia della futura paralisi cerebrale (spastica o distonica) che si svilupperà. Un particolare tipo di movimento agli arti superiori è caratteristico dei soggetti che svilupperanno una paralisi cerebrale di tipo distonico: si tratta di movimenti ripetitivi e stereotipati degli arti superiori a tipo movimenti in circolo ("arm movements in circle"), accompagnati da apertura sincrona a ventaglio delle dita della mano. Questi due tipi di movimento non sono presenti nei soggetti che faranno una paralisi spastica [24].

La valutazione a fini prognostici richiede valutazioni seriate dei GMs: nel neonato pretermine si suggerisce la valutazione longitudinale della qualità dei GMs in età pretermine, al termine e nel periodo post-termine; di nuovo a un mese e tre mesi dopo il termine, definendo così una traiettoria motoria. Le traiettorie dei GMs hanno un valore prognostico maggiore delle osservazioni singole, di tipo trasversale. E' stato recentemente dimostrata la buona concordanza tra lo score fondato sulla osservazione diretta, ad occhio nudo in tempo reale e la valutazione basata sull'analisi delle videoregistrazioni. I vantaggi legati alle videoregistrazioni sono ovvii: si

acquisisce una documentazione che può essere analizzata offline quante volte si vuole e che permette il confronto dei pareri e delle opinioni, risultando particolarmente utile ai fini della formazione e della ricerca. Il metodo dei GMs dunque offre markers precoci e predittivi di evoluzione sia verso la normalità motoria che verso la paralisi cerebrale; discrimina precocemente i due diversi tipi di PC e predice la gravità della compromissione funzionale del bambino. Permette l'invio precoce e mirato del lattante ai servizi di riabilitazione.

Nella Figura 5 in APPENDICE, è riportata la traiettoria individuale di sviluppo dei GMs in un bambino pretermine, di 27 settimane EG, che ha sviluppato una paralisi cerebrale.

Esame neurologico per il Lattante ed il Bambino

Negli ultimi 40 anni diversi esperti in neurologia pediatrica hanno proposto metodi per valutare lo sviluppo neurologico e neurocomportamentale di lattanti e bambini [25-37].

L'obiettivo primario è stato quello di sviluppare strumenti standardizzati che sono:

- 1) facili da somministrare,
- 2) con un tempo ragionevole di somministrazione,
- 3) con chiari riferimenti normativi,
- 4) riproducibili e stabili nel tempo,
- 5) con affidabilità inter-esaminatori,
- 6) dotati di validità predittiva accettabile.

La difficoltà nel costruire un unico e affidabile strumento di esame è dovuta ai continui cambiamenti di maturazione neurologica e comportamentale che si verificano durante lo sviluppo. Per questo gli esami hanno integrato sempre più la valutazione delle tappe di sviluppo (developmental milestones) del bambino, a partire dagli studi di Illingworth [38]. Nel bambino più grande, inoltre, risulta fondamentale valutare la maturità emotiva e le competenze sociali: il principale contributo, su questo aspetto è stato quello di Brazelton, che ha reso l'assessment del comportamento una componente standard della valutazione nella prima infanzia. Un passo avanti importante è stato l'attribuzione di punteggi che permettesse di categorizzare in uno spettro di ottimalità vs patologia i dati clinici in modo da correlare gli score di sviluppo con i restanti parametri clinici. La valutazione funzionale dell'indipendenza e delle autonomie ha favorito, infine, la costruzione di scale funzionali con strumenti per valutare e classificare le abilità motorie in specifiche popolazioni di bambini. In sintesi gli esami neurologici si sono trasformati in "comprehensive developmental assessment", sempre più complessivi, affidabili e quantificabili.

Tra i metodi disponibili più utili a monitorare lo sviluppo nei neonati a rischio e pretermine, Hadders Algra [39] considera i seguenti 4 esami:

- ◊ l'esame neurologico di Amiel-Tison (Amiel-Tison neurological examination - ATNE) [40,41]
- ◊ l'esame neurologico di Touwen (Touwen Infant Neurological Examination -TINE) [26]
- ◊ l'esame neurologico di Hammersmith (Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE) [42,43]
- ◊ la valutazione neurofunzionale di Picciolini et al (Neurofunctional Assessment - NFA) [44,45]

Amiel-Tison Neurological Examination (ATNE)

Il ATNE è parte di un insieme di tre diversi strumenti basati su un quadro di riferimento neuro-maturativo. Condividendo la stessa metodologia e un sistema di punteggio simile, l'utilizzo di queste tre valutazioni impedisce qualsiasi discontinuità nel Follow-up del neonato ad alto rischio [36,37,40]. L'esame di Amiel-Tison da 0 a 6 anni, arricchito nella seconda edizione del 2007 [41], è costituito da tre strumenti simili, per tre fasce d'età:

- » 1-9 mesi
- » 10 e 24 mesi
- » 3-6 anni

L'esame integra la valutazione precedente del neonato a termine e prematuro. Per ciascuna fascia di età è prevista una griglia di valutazione differenziata, ma strutturata in modo analogo, su cui vengono riportati:

- Dati generali: dati del contesto di vita, dati auxologici, dati sulle comorbidity,
- Esame clinico: funzioni neurosensoriali visiva e uditiva, valutazione delle tappe di sviluppo (utilizzando 3 prove motorie e 4 cognitivo-prassiche), valutazione del tono muscolare attivo e passivo, attività motoria spontanea, riflessi e reazioni posturali, anomalie neuromotorie rilevate.
- Ad ogni prova viene attribuito un punteggio: 0 (normalità o assenza di anomalia), 1 (alterazioni di grado lieve), 2 (alterazioni severe o assenza di funzione).
- Scheda di sintesi che categorizza i segni neuromotori (dalla paralisi cerebrale ai segni minori), le altre funzioni cerebrali (intellettiva, visiva, uditiva, comunicativa, attenzione, comportamento), il livello funzionale (con score GMFCS e MACS), le patologie non neurologiche, le condizioni socio-economiche.

Vengono dettagliate per ogni prova le tecniche di esame, le risposte secondo l'età del bambino, le istruzioni per la codifica. L'esame richiede circa 20 minuti. L'interesse dell'esame è quello di identificare le caratteristiche del bambino in un unico spettro che comprenda le anomalie maggiori e minori dello sviluppo, dalla nascita a 6 anni.

In Figura 6 in APPENDICE viene riportata la griglia dell'esame 1-9 mesi. Con le stesse caratteristiche sono costruite le griglie 10-24 mesi e 3-6 anni, che possono essere scaricate dal web. (www.chu-sainte-ustine.org/editions)

Touwen – In Test Neurological Examination (TINE)

Touwen alla fine degli anni '70 [26], ha seguito lo sviluppo psicomotorio di bambini a basso rischio per i primi 2 anni di vita e in relazione all'età ha raggruppato gli items della valutazione neurologica in 4 gruppi:

1. items che non si modificano nel corso dello sviluppo o tra i bambini (innervazione facciale, pupille, ammiccamento, reazione ai suoni, tono muscolare, controllo del capo etc);
2. items che hanno un corso evolutivo rapido che si stabilizza entro i 3-4 mesi con scarsa differenze inter-individuali (tremore spontaneo o durante il Moro, movimenti coniugati degli occhi etc.);
3. items che hanno un lungo corso evolutivo e presentano differenze fra un bambino e l'altro (postura spontanea arti superiori, arti inferiori, motilità spontanea arti superiori e inferiori, reazioni e risposte come riflesso tonico asimmetrico del collo, piazzamento e paracadute);
4. items con ampia variabilità intra e inter-individuale senza una sequenza evolutiva (r. di Landau, reazione palmo-mentoniera, Galant).

Segni di allarme sono rappresentati da povertà di iniziativa e di movimenti, posture stereotipate o asimmetriche, tremori, persistenza di opistotono etc. Per parecchi anni questo esame neurologico ha rappresentato uno dei pochi strumenti diagnostici e prognostici nei bambini a basso ed alto rischio.

Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

Verso la fine degli anni '90 Dubowitz e collaboratori svilupparono un esame neurologico basato sugli stessi principi dell'esame neurologico neonatale utilizzabile nei bambini tra i 2 e i 24 mesi [42,43]. Altri esami neurologici ampiamente utilizzati da più di 40 anni, come l'Amiel-Tson e l'esame secondo Touwen forniscono importanti informazioni sulla maturazione del tono, riflessi e reazioni, ma necessitano di tempi di somministrazione lunghi con alcuni item difficili da elicitarre in un setting clinico routinario soprattutto da operatori che non hanno uno specifico training in ambito neurologico pediatrico. L'HINE è un esame neurologico strutturato di breve durata (circa 10 minuti) che può essere somministrato anche da personale non particolarmente esperto. L'HINE consta di 26 items che includono differenti aspetti della valutazione neurologica come valutazione dei nervi cranici, postura, movimenti, tono e riflessi. In Figura 7, in APPENDICE, viene riportato il proforma dell'HINE che, come nell'esame del neonato, riporta i disegni delle possibili risposte con i punteggi da attribuire, segnando quella più appropriata. Viene attribuito un punteggio di 3 se il bambino cade in colonna 1, punteggio di 2 in colonna 2, punteggio di 1 in colonna 3 e punteggio di 0 in colonna 4; le colonne 3 e 4 rappresentano meno del 10% delle osservazioni in una popolazione a basso rischio. L'HINE fornisce dei punteggi per ogni sezione (nervi cranici, postura, movimenti, tono,

riflessi) e un punteggio globale che si ottiene dalla somma di ogni singolo item. Il punteggio globale può quindi variare da un minimo di 0 a un massimo di 78. È possibile ottenere un punteggio ottimale calcolando la distribuzione di frequenza dei punteggi ottenuti nella popolazione a basso rischio, definendo ottimale tutti i punteggi ottenuti in almeno il 90% della popolazione; dai 9 mesi punteggi ≥ 73 sono considerati ottimali, mentre punteggi < 73 sub-ottimali; a 3 mesi e 6 mesi punteggi ottimali vengono considerati quelli > 67 e > 70 rispettivamente [42]. Fin dalla sua introduzione, l'HINE è stato utilizzato in diverse popolazioni di bambini a basso ed alto rischio di danno neurologico, sia prematuri che nati a termine, dimostrandosi un valido strumento clinico neurologico sia per fini diagnostici che prognostico-riabilitativi. Le recenti linee guida internazionali per la diagnosi precoce dei bambini a rischio di PCI, hanno inoltre identificato l'HINE come uno degli strumenti più utili sia in termini prognostici che come descrizione di segni clinici precoci [44].

Neurofunctional Assessment (NFA)

La valutazione NFA, già descritta nella sezione esami neurologici 0-3 mesi, comprende un totale di 29 item suddivisi in 6 macroaree (regolazione e adattamento, funzione neurosensoriale, funzione comportamentale, repertorio motorio spontaneo, repertorio motorio evocato, facilitatori neurocomportamentali accessori) che descrivono rispettivamente le abilità emergenti del bambino. (FIG 4 APPENDICE). Ogni macroarea comprende inoltre voci specifiche che definiscono le caratteristiche del neonato. Nelle età successive vengono introdotti items relativi alla motricità globale, alle misure angolari, alle prassie e agli aspetti cognitivi.

È strutturata in schede per ciascun trimestre nel primo anno e poi per ciascun anno, a partire dai 2. Gli items sono raggruppati in clusters secondo le funzioni indagate. I punteggi vengono assegnati come spiegato in precedenza.

Nelle valutazioni dei 2 e 3 anni lo score 2 identifica le anomalie minori, gli score 3 e 4 le anomalie severe, rispettivamente con funzione parzialmente conservata o assente. L'approccio NFA è stato implementato nei programmi di Follow-up per i neonati pretermine. Nello studio di coorte Neuroprem (47), le sottoscale neurofunzionali erano significativamente correlate con i punteggi compositi Bayley III e le sottoscale Griffiths GMDS-R consentendo l'identificazione di tutti i pazienti con paralisi cerebrale e altre disabilità funzionali. In un recente studio su 211 neonati VLBW, (48) i risultati del modello lineare utilizzato hanno mostrato una relazione significativa tra NFA Score e Griffiths a 2 anni. Questi risultati evidenziano come gli score globali e delle singole macroaree siano strumenti utili per l'identificazione precoce dei bambini a rischio di esiti avversi, per una migliore definizione dei programmi di intervento ed anche per la ricerca stratificando le popolazioni su livelli più differenziati di compromissione rispetto ad altri strumenti. In Figura 4 in APPENDICE, vengono riportate le schede che comprendono le prove, la griglia per la codifica, l'indicazione di come assegnare lo score e il tempo occorrente per la valutazione [45,46, 47, 48].

ICF - International Classification of Functioning – Children and Youth

L'International Classification of Functioning – Children and Youth (ICF) [47] supera il concetto biomedico dell'interazione corpo-malattia ed assume una prospettiva integrata che considera il corpo, le funzioni, l'attività, la partecipazione, i fattori personali e ambientali.

L'ICF fornisce un punteggio da 0 a 4. I qualificatori vengono attribuiti come segue:

- 0) Nessuna menomazione,
- 1) Menomazione lieve
- 2) Menomazione media
- 3) Menomazione grave
- 4) Menomazione completa.

Si distingue la gravità (gradi >2) e l'estensione (gradi > 0).

La ICF può essere utilizzata su 3 domini: 1. funzioni e strutture corporee, 2. attività e partecipazione, 3. fattori ambientali, e può essere usata come ulteriore strumento di valutazione per indagare, sintetizzare, clusterizzare le diverse aree da esplorare. Recenti studi [47] che descrivono il livello di "severità" ed "estensione" in gruppi di bambini con paralisi cerebrale, ritardo mentale e prematuri senza lesioni neurologiche, evidenziano che la gravità è evidente nella paralisi cerebrale e nel ritardo mentale, come previsto, ma se consideriamo l'estensione, l'ICF ci permette di catturare problemi che non vengono evidenziati dagli strumenti abitualmente in uso, per esempio nei bambini prematuri.

Bibliografia

1. Heineman KR, Hadders-Algra M, Evaluation of Neuromotor Function in Infancy–A Systematic Review of Available Methods, *J Dev Behav Pediatr* 2008, 29:315–323.
2. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN, A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life, *Dev. Med. Child Neurology* 2008, 50: 254–266.
3. Noble Y, Boyd R, Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review, *Dev. Med. Child Neurology* 2012, 54: 129–139.
4. Amiel-Tison C, Gosselin J. Neurological development from birth to six years. Guide for examination and evaluation. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000.
5. Amiel-Tison C, Gosselin J, Evaluation neurologique de la naissance à 6 ans, 2007, Masson.
6. Cioni G, Ferrari F, Prechtl HF. Posture and spontaneous motility in fullterm infants. *Early Hum Dev.* 1989;18:247-62.
7. Einspieler C, Prechtl HF, 13. Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant. *Brain Res.* 1974;76:185-212.
8. Prechtl HFR, Dijkstra J. Neurological diagnosis of cerebral injury in the newborn. In: BS ten Berge, Editor, Prenatal care, Noordhof, Groningen (1960).
9. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infants are a marker of neurological dysfunction. *Early Human Development* 1990; 23:151-58.
10. Prechtl HFR. The Neurological Examination of the Full-term Newborn Infant, CDM vol 63. 2nd revised ed. London: Heinemann, 1977.

11. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Dec;43(12):836-42.
12. Brazelton TB. Neonatal behavioural assessment scale. In: *Clinics in Developmental Medicine No.50.* London: Spastics International Medical Publication/William Medical Books. Philadelphia 1973: J B Lippincott Co.
13. BM Lester, EZ Tronick and TB Brazelton. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale, *Pediatrics* 2004;113:641-667
14. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V, An optimality score for the neurologic examination of the term newborn, *J Pediatr* 1998;133:406-16.
15. Dubowitz LM, Dubowitz V. Mercuri E. The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. *Clinics in Developmental Medicine No. 148* London 1999 Mac Keith Press
16. Picciolini O, Montirosso R, Porro M, Gianni ML, Mosca F, Neurofunctional assessment at term equivalent age can predict 3-year neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants. *Acta Paediatr.* 2016 Feb;105(2):e47-53.
17. Prechtl HF. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev.* 1990 Sep;23(3):151-81
18. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HF. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev.* 1990 Sep;23(3):193-231
19. Cioni G, Ferrari F, Einspieler C, Paolicelli PB, Barbani MT, Prechtl HF. Comparison between observation of spontaneous movements and neurologic examination in preterm infants. *J Pediatr.* 1997 May;130(5):704-11.
20. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet.* 1997 May 10;349(9062):1361-3.
21. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants--review of the methodology. *Early Hum Dev.* 1997 Nov 24;50(1):47-60. Review.
22. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Dec;43(12):836-42.
23. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, Ranzi A, Prechtl HF. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 May;156(5):460-7.
24. Einspieler C, Cioni G, Paolicelli PB, Bos AF, Dressler A, Ferrari F, Roversi MF, Prechtl HF. The early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2002 Apr;33(2):73-8.
25. Andre-Thomas A, Chesni Y, Saint Anne Dargassies S. The neurological examination of the infant. *Clinics in Developmental Medicine 1.* London: Heinemann; 1960.
26. Touwen B. Neurologic development in infancy. *Clinics in Developmental Medicine 58.* London: Heinemann; 1976.
27. Beintema DJ. A neurological study of the newborn infant. *Clinics in Developmental Medicine 28.* London: Heinemann; 1968.
28. Sainte-Anne Dargassies S. Neurological development in the full-term and premature neonate. Amsterdam: Elsevier; 1977.
29. Prechtl HRF. The neurological examination of the full term newborn infant. *Clinics in Developmental Medicine 63.* Blackwell (UK): SIMP; 1977.
30. Amiel-Tison C. Neurologic evaluation of the maturity of newborn infants. *Arch Dis Child* 1968;43:89-93.
31. Dubowitz LMS, Dubowitz V. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. *Clinics in Developmental Medicine 79.* Blackwell (UK): SIMP; 1981.
32. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998;133:406-16.
33. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. 2nd ed. *Clinics in Developmental Medicine 50.* London: Heinemann; 1973.

- tal Medicine No. 88. Spastics International Medical Publications. Philadelphia: Lippincott; 1984.
34. Capute AJ, Palmer FB, Shapiro BK, Wachtel RC, Ross A, Accardo PJ. Primitive reflex profile: a quantitation of primitive reflexes in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:375-83.
 35. Allen MC, Alexander GR. Using motor milestones as multistep process to screen preterm infants for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:12-6.
 36. Amiel-Tison C, Grenier A. Neurological assessment during the first years of life. New York: Oxford University Press; 1986.
 37. Amiel-Tison C, Maillard F, Lebrun F, Breart G, Paplernik E. Neurological and physical maturation in normal growth singletons from 37-41 weeks gestation. *Early Hum Dev* 1999;54:145-56.
 38. Illingworth RS. The normal child. 10th ed. Edinburgh: Churchill, Livingstone; 1991.
 39. Hadders-Algra M, Heineman KR, Bos AF, Middelburg KJ. The assessment of minor neurological dysfunction in infancy using the Touwen Infant Neurological Examination: strengths and limitations. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 87-92, January 2010
 40. Amiel-Tison C, Gosselin J. Neurological development from birth to six years. Guide for examination and evaluation. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000.
 41. Amiel-Tison C, Gosselin J. Evaluation neurologique de la naissance à 6 ans, 2007, Masson.
 42. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999; 135: 153-61.
 43. Dubowitz LM, Dubowitz V. Mercuri E. The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. Clinics in Developmental Medicine No. 148 London 1999 Mac Keith Press
 44. Novak I, Morgan C, Adde L et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017 Sep 1;171(9):897-907.
 45. Picciolini O, Gianni ML, Vegni C, Fumagalli M, Mosca F. Usefulness of an early neurofunctional assessment in predicting neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F111-F117.
 46. Gianni ML, Picciolini O, Vegni C, Gardon L, Fumagalli M, Mosca F. Neurofunctional Assessment and Cognitive Performance at 36 months of age in ELBW infants. *Pediatrics* 2007;120;1012-1019.
 47. Lugli, L. et al. Neuroprem 2: An Italian Study of Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth Weight Infants. *Front. Pediatr.* 9, 1-11 (2021). World Health Organization, International classification of Functioning, disability and health. Children and youth version, WHO Geneva, Switzerland, 2007.
 48. O. Picciolini, ML Gianni, L. Messina, N. Pesenti, M. Fumagalli, L. Gardon, C. Squarza, F. Mosca, C. Fontana, M. Porro, NeuroFunctional Assessment of preterm infants: a new scoring method for infants at risk, *Scientific Reports*, 2022 sept, in press.
 49. World Health Organization, International classification of Functioning, disability and health. Children and youth version, WHO Geneva, Switzerland, 2007.

b. Percorso valutativo neuromotorio dopo i 3 anni

La ricerca di questi ultimi decenni si è concentrata sull'esame neurologico del neonato e del lattante, molto meno su quello del bambino della seconda e terza infanzia. In questa seconda edizione delle raccomandazioni sul Follow-up del neonato pretermine valuteremo anche l'età prescolare, e considereremo gli strumenti di valutazione neurologica applicabili nel periodo dell'età prescolare/scolare. Descriveremo in breve a) L'esame neurologico e b) la valutazione funzionale dello sviluppo motorio.

L'Esame Neurologico

L'esame neurologico è parte della valutazione clinica di Follow-up a tutte le tappe previste. L'esame neurologico del bambino in età prescolare e scolare (scuola elementare) non può essere lo stesso dell'esame neurologico dell'adulto; le risposte nei singoli items neurologici cambiano in relazione all'età dei pazienti quindi è necessario un esame neurologico orientato allo sviluppo, che tenga conto della maturazione delle risposte nel corso dell'infanzia.

L'esame neurologico deve essere condotto quando il bambino è calmo e disponibile, completamente svestito. L'osservazione può essere iniziata in presenza dei genitori sia in posizione supina (ed in questo caso si iniziano a valutare bene i movimenti dei piedi) che da seduto, giocando con il bambino e valutando l'esplorazione dell'ambiente. È importante valutare anche i parametri auxologici (circonferenza cranica, peso ed altezza) e la presenza di segni dismorfici.

Andrebbe valutato: 1) il trofismo muscolare attraverso la semplice osservazione e palpazione dei gruppi muscolari; 2) il tono muscolare, cioè la resistenza al movimento passivo delle articolazioni esercitata dall'esaminatore. 3) la forza muscolare dei vari distretti muscolari a carico degli arti superiori ed inferiori, chiedendo al bambino di contrarre il muscolo mentre l'operatore cerca di vincere la forza esercitata; 4) prove cerebellari (ad es. prova indice-naso, manovra di Romberg); 5) valutazione della sensibilità; 6) valutazione dei riflessi osteotendinei; 7) valutazione dei nervi cranici [1].

L'esame neurologico di Touwen/Hadders Algra [2-5] è certamente l'esame neurologico strutturato del bambino dopo i 3 anni più dettagliato e più esaustivo al fine di identificare problemi motori minori. Bert Touwen, allievo di Prechtel ha descritto questo esame in due successive edizioni (1970, 1979) del suo libro [2,3]; l'esame è stato ripreso ed ampliato nel 2010 da Mijna Hadders Algra, sua allieva [4,5]; per cui lo nomineremo come esame di Touwen/Hadders Algra.

I **problemi motori minori** dai 2 ai 6 anni consistono principalmente nei disturbi della coordinazione ("Developmental Coordination Disorders", DCD) e nelle disfunzioni neurologiche minori (Minor Neurological Dysfunction, MND). La tabella 1 indica i criteri diagnostici per la diagnosi di disordine della coordinazione ripresi dall'esame di Touwen.

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Le performance nelle attività quotidiane che richiedono la coordinazione motoria sono inferiori rispetto a quelle previste in base all'età cronologica e il livello di intelligenza del singolo bambino. Questo difetto si rende evidente anche sulla base di un marcato ritardo nel raggiungimento delle tappe motorie (ritardo del cammino, dello strisciare, dello star seduto da solo) nel lasciar cadere gli oggetti, nella goffaggine dei movimenti, nella povertà delle performance sportive o della scrittura</p> <p>B. I disturbi ora elencati interferiscono negativamente con le performance scolastiche o le attività giornaliere</p> <p>C. Se è presente ritardo mentale le difficoltà motorie sono superiori a quelle previste in base al ritardo mentale</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabella 1: Criteri diagnostici per la diagnosi dei disordini della coordinazione

Molti bambini con DCD mostrano anche MND. I due termini, pur non essendo sinonimi, coprono una serie di disfunzioni neurologiche parzialmente coincidenti, presenti in entrambi i due gruppi di disturbi. L'esame neurologico è uno strumento eccellente per valutare i tipi di disfunzione motoria in bambini con DCD

Varie forme di MND possono essere riconosciute con l'esame di Touwen/Hadders Algra: moderate disfunzioni della postura e della regolazione del tono muscolare, la discinesia coreiforme o la disabilità manipolativa fine. Nella tabella 2 sono indicati i sei cluster di competenze motorie e i criteri che sono necessari per definire il profilo di MND.

Cluster	Criteri per la definizione di un Cluster disfunzionale
1. Postura e tono muscolare	Sempre presenti moderate anomalie del tono e della postura, marcata presenza di scosse coreiformi nei muscoli distali
2. Riflessi	Sempre presente aumentata o ridotta soglia ai riflessi e/o asimmetrica presenza del segno di Babinski
3. Discinesia coreiforme	Marcata presenza di scosse coreiformi nei muscoli distali e facciali e/o presenza moderata o marcata di movimenti coreiformi delle parti prossimali del corpo, occhi e lingua
4. Coordinazione ed equilibrio	Almeno 2 o più test di coordinazione ed equilibrio non appropriati per l'età (i.e. diadococinesia, stare in piedi su una gamba, cammino sulla stessa linea)
5. Abilità manipolativa fine	Almeno 2 o più test di manipolazione fine (i.e. test di opposizione delle dita, seguire il movimento del dito) non appropriati per l'età
6. Disfunzioni rare	Disfunzione di un nervo cranico (i.e. paresi del VI o VII nervo cranico) o eccessiva quantità di movimenti associati

Tabella 2: I 6 clusters dell'esame neurologico di Touwen/Hadders Algra [6-8]

Hadders Algra [4-7] ha contribuito in modo sostanziale alla conoscenza di MND, distinguendo all'età scolare due forme di MND, la forma di MND semplice (MND 1) e la forma di MND complessa (MND 2). Si definisce MND semplice la forma in cui la disfunzione si manifesta in uno/due domini di disfunzione, MND complesso quando sono coinvolti almeno 3 domini. La forma semplice (MND 1) non è correlata a condizioni neurologiche neonatali e ha un limitato significato clinico; è la forma più comunemente riscontrabile alla scuola elementare. Sembra che possa esistere una predisposizione genetica combinata con lo stress nella vita pre o perinatale. Il MND complesso (MND 2) si riferisce a bambini con disfunzioni in almeno 3 cluster disfunzionali; essa è strettamente correlata a condizioni neurologiche neonatali ed è probabilmente associata ad un deficit strutturale del cervello. La MND 2 può

essere considerata come una forma borderline di paralisi cerebrale e la presenza di un'aperta disfunzione neurale induce una vulnerabilità allo sviluppo di altri problemi come disordini specifici dell'apprendimento o problemi di attenzione. Questo può significare che molti bambini con MND 2 possono essere classificati come bambini con problemi dell'attenzione, del controllo motorio e della percezione. Il MND 1 viene diagnosticato solitamente dopo l'età prescolare e vari studi in età scolare hanno rilevato accanto alle difficoltà motorie, capacità cognitive più basse della norma e risultati scolastici più poveri. Durante la prima e seconda infanzia è difficile predire quali bambini sono a rischio di sviluppare una forma di MND, particolarmente la forma di MND complessa. Uno studio del 2010 tuttavia, condotto dal gruppo di Hadders Algra e Bos [7] ha mostrato che i casi di MND possono essere rilevati anche durante i primi 18 mesi di vita e quindi che l'esame di Touwen sarebbe capace di rilevare segni neurologici di MND durante i primi due anni di vita. E' evidente che solo ulteriori studi su ampie casistiche potranno confermare (o meno) una tale affermazione.

La presenza di segni di minima disfunzione cerebrale non indica una diagnosi specifica; e il concetto stesso di MND è tuttora molto discusso: spesso questi segni sono transitori e scompaiono con l'età. In vari studi è stato dimostrato che bambini con disordini psichiatrici, in particolare con iperattività e disordini dell'attenzione e con difficoltà dell'apprendimento mostrano segni di MND con una frequenza maggiore che gruppi di controllo con sviluppo tipico [7,8]. E' stata dimostrata una relazione tra problemi prenatali e perinatali, in particolare tra nascita pretermine e il ritardo di crescita intrauterino [8,9] e lo sviluppo di MND. Gli stessi studi [8,9] tuttavia hanno indicato che segni di MND sono altamente prevalenti anche in bambini con sviluppo tipico.

La Valutazione Funzionale dello Sviluppo motorio

L'obiettivo è valutare lo sviluppo motorio dei bambini a rischio di outcome neuromotorio avverso (bambini prematuri o nati a termine con morbidità neurologica neonatale) ed identificare coloro che possono beneficiare di supporto ed interventi al fine di ottimizzare lo sviluppo motorio, migliorando in tal modo lo sviluppo sociale e cognitivo (European Standard of care for newborn health 2018).

Nei paesi industrializzati la prevalenza di PCI nei bambini pretermine è in diminuzione, mentre la prevalenza di disturbi neurologici minori e deficit motori in assenza di PCI continua ad essere elevata [10,11].

La diagnosi precoce dei disturbi neuromotori apre la strada ad un intervento precoce ed è importante per il counseling con i genitori [12, 13, 14], con effetto positivo sullo sviluppo motorio.

Durante l'infanzia si verificano frequenti cambiamenti nello sviluppo neuromotorio [15,16]. Ciò implica che i bambini a rischio possono gradualmente portarsi verso uno sviluppo normale, ma anche che possano sviluppare un deficit.

All'età di due anni la maggior parte dei bambini con PCI avrà ricevuto una diagnosi. In caso di disturbi neuromotori meno gravi occorre più tempo prima che siano riconoscibili ed è giustificato pertanto il monitoraggio regolare durante l'infanzia

e l'età prescolare. L'attenzione ad alterazioni neurologiche minori è utile anche ai fini della diagnosi precoce del disturbo dello sviluppo della coordinazione motoria (DCD), del deficit di attenzione-iperattività (ADHD), dei disturbi dello spettro autistico (ASD) e dei disturbi specifici del linguaggio [17].

La valutazione funzionale dello sviluppo motorio può avvenire attraverso:

1. Uno strumento di classificazione funzionale globale quale l'ICF, International Classification of Functioning, nella versione Children and Youth, proposta dalla OMS su larga scala.
2. La GMFCS, Gross Motor Function Classification System e la GMFM Gross Motor Function Measure, specifiche per i bambini con ritardi motori gravi e paralisi cerebrale.
3. Un approccio di tipo qualitativo e quantitativo quale la Movement ABC-2 (MABC-2), che identifica e descrive le difficoltà di movimento di bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età.
4. Griffith's scales of child development third edition (Griffith III) nello specifico delle scale "Grossomotorio" "Coordinazione oculo-manuale".
5. Assessment delle abilità fino e grosso-motorie nei primi anni di vita attraverso PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales -II edition).
6. Le Vineland Adaptive Behavior scales che valutano le attività motorie globali e fini all'interno di una assessment complessivo delle funzioni adattive dei bambini.
7. Questionari per i caregivers (Developmental Coordination Disorder Questionnaire – DCDQ).

1. ICF - International Classification of Functioning – Children and Youth

Per la descrizione fare riferimento ai paragrafi precedenti

2. GMFCS - Gross Motor Function Classification System

Test di valutazione della funzione motoria sono suggeriti, in associazione con l'esame neurologico standard, dai principali network di Follow-up. La classificazione della funzione motoria Gross Motor Function Classification System- GMFCS [19,20] è il primo affidabile e validato sistema disponibile per descrivere il livello di compromissione funzionale in bambini con paralisi cerebrale. La GMFCS fornisce una classificazione, corretta per età, in 5 livelli di funzione motoria globale. Le descrizioni sono disponibili per i bambini dai 2 ai 12 anni.

La GMFCS è rapida e facile da usare, seppur necessario un minimo training; è realizzata determinando quale livello descrive le abilità e le limitazioni nella funzione motoria globale. La descrizione per ogni livello è globale e non intesa a descrivere tutti gli aspetti della funzione motoria dei singoli bambini. Le distinzioni tra livelli di funzione motoria si basano sulle limitazioni funzionali, sulla autonomia vs assistenza e sulla necessità di dispositivi per la mobilità (ad esempio, deambulatori, bastoni canadesi, tripodii, carrozzina), ed, in misura minore, sulla qualità del movimento. La scala è ordinale, senza alcun intento di misurare le distanze tra i livelli.

I 5 livelli di funzione (il livello 1 è il più alto ed indica la funzione migliore) sono:

1. Cammina senza restrizioni; limitazioni solo nelle più avanzate abilità motorie globali;
2. Cammina senza ausili, ma con limitazioni nella velocità e destrezza, sia all'aperto che in comunità;
3. Cammina solo con ausili e con limitazioni fuori dalla propria abitazione e in ambiti di comunità;
4. Mobilità con autonomia limitata: i bambini sono trasportati oppure usano la carrozzina manuale o elettrica;
5. Mobilità gravemente limitata anche con l'uso di ausili tecnologici.

La Gross Motor Function Measure (GMFM) è una valutazione delle competenze posturali e grosso motorie. La scala è composta da 88 items nella versione standard e 66 items nella versione ridotta, prevalentemente utilizzata in ambito di ricerca. È costituita da cinque dimensioni (A: Posizione distesa e rotolamento; B: Posizione seduta; C: Gattonamento e ginocchioni; D: Posizione in piedi; E: Cammino, corsa e salto). Da tale valutazione è possibile rilevare un punteggio in percentuale per ciascuna delle dimensioni ed un punteggio totale derivante dalla media dei punteggi percentuali delle cinque dimensioni [19]. Lo score totale permette, in base all'età del bambino, di classificare la compromissione motoria identificando uno dei cinque livelli funzionali della Gross Motor Function Classification System (GMFCS), secondo Palisano [20]. Le distinzioni nei cinque livelli sono basate sulle limitazioni funzionali, sulla necessità di dispositivi per la mobilità (deambulatori, stampelle, bastoni), o la mobilità in carrozzina ed in misura inferiore sulla qualità del movimento. La classificazione sui cinque livelli è indicativa delle attività quotidiane del bambino.

3. Movement ABC-2 (MABC-2)

Il MABC-2 [21] identifica e descrive le difficoltà di movimento dei bambini e degli adolescenti da 3 a 16 anni di età, permettendo di acquisire informazioni di tipo qualitativo su come il bambino svolge i compiti, identificando ritardi o deficit nello sviluppo motorio, sia a livello di abilità motorie fini che grosso-motorie, pianificare programmi di intervento, misurare il cambiamento a seguito dell'intervento ed è utilizzato nella gran parte degli studi che coinvolgono lo sviluppo motorio.

Il test si suddivide in tre fasce d'età:

- ◇ Fascia di età 3-6 anni;
- ◇ Fascia di età 7-10 anni;
- ◇ Fascia di età 11-16 anni.

Per ognuna delle fasce sopracitate sono previste otto prove suddivise in tre sezioni: 3 prove che valutano la destrezza manuale, 2 prove che valutano le competenze di mirare e afferrare, 3 prove che valutano le competenze di equilibrio statico e dinamico. La somministrazione di questi otto compiti necessita di un tempo di

circa 30-40 minuti a seconda dell'età del soggetto, dell'esperienza dell'esaminatore o anche del grado di difficoltà. Oltre al punteggio totale è possibile ottenere anche punteggi separati per le tre aree di competenza. I dati normativi sono distinti anno per anno ed i punteggi grezzi convertiti in una scala a percentile. Per l'interpretazione del punteggio totale ottenuto è possibile definire tre livelli di competenza: percentile superiore al 15° che indica prestazione nella norma; punteggio percentile compreso tra 6° e 15° inclusi che definisce una categoria a "richiesta di attenzione" che necessita di un monitoraggio nel tempo; percentile uguale o inferiore al 5° che indica la presenza di un disturbo di sviluppo della coordinazione motoria.

4. *Le Griffiths' scales of child development third edition (Griffiths III)*

Sono uno strumento diagnostico utile per valutare il livello ed il profilo neuroevolutivo globale del bambino, dalla nascita ai 72 mesi. L'obiettivo è restituire un profilo dello sviluppo confrontato con quanto atteso per i bambini di pari età. La scala comprende una valutazione di cinque aree. [22] Al fine di valutare le competenze motorie vengono prese in considerazione due scale da cui è possibile derivare un quoziente di sviluppo specifico:

- ◇ Scala C - Coordinazione occhio-mano: valuta le competenze visuo-motorie, fine-motorie, velocità-movimento, forza e prensione.
- ◇ Scala E - Grosso-motorio: valuta le competenze posturali, grosso-motorie, resistenza, equilibrio e ritmo.

5. *PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales -II edition)*

Valutano la competenza motoria di un bambino rispetto ai suoi coetanei, e se il suo sviluppo motorio mostra disomogeneità fra abilità fini e grosso-motorie, nei primi anni di vita (0-5 anni), supportando la definizione dell'intervento educativo/riabilitativo [23]; attraverso le PDMS-2 vengono valutati gli aspetti sia qualitativi che quantitativi delle abilità individuali, così che le abilità deficitarie possono essere identificate e tradotte in obiettivi personalizzati.

E' composto da 6 subtest (249 item), per 6 fasce d'età. Le aree sono le seguenti:

- riflessi (8 item) misura aspetti dell'abilità di rispondere automaticamente agli eventi ambientali (per bambini dalla nascita fino agli 11 mesi d'età);
- posizione stazionaria (30 item) misura l'abilità di mantenere il controllo del corpo attorno al proprio baricentro, conservando l'equilibrio;
- locomozione (89 item) misura l'abilità di muoversi da un posto ad un altro (gatonare, camminare, correre, saltellare e saltare in avanti);
- manipolazione di oggetti (24 item) misura l'abilità di manipolare palle (afferrare, lanciare, calciare, ecc a partire dall'età di 12 mesi);
- afferramento (26 item) misura l'abilità di usare le proprie mani, a partire dall'abilità di tenere un oggetto con una mano e proseguendo con azioni che coinvolgono l'uso controllato delle dita di entrambe le mani;
- integrazione visuo-motoria (72 item) misura l'abilità di usare le proprie abilità visuo-percettive per eseguire compiti di coordinazione occhio-mano complessi,

quali raggiungere e afferrare un oggetto, realizzare costruzioni con i cubetti e copiare disegni.

6. *Vineland Adaptive Behavior Scales*

Vineland Adaptive Behavior Scales -II- Second Edition [24] valutano l'autonomia personale e le funzioni adattive dalla nascita fino all'età adulta. Sono utilizzabili con soggetti normodotati o con disabilità.

Le Vineland non richiedono la diretta somministrazione delle prove al soggetto in esame, ma la compilazione insieme ad una persona che lo conosca in modo approfondito (genitori, terapeuta etc.)

Nel 2003 è stata pubblicata l'Edizione italiana-Forma Completa, che consiste in un adattamento al contesto italiano della precedente versione americana.

Ogni versione misura i livelli di sviluppo, da 0 a 18 anni, del comportamento adattivo in quattro scale: comunicazione, abilità quotidiane, socializzazione, abilità motorie.

Ciascuna scala è divisa in sottoscale:

Comunicazione: ricezione, espressione, scrittura

Abilità quotidiane: personale, domestico, comunità

Socializzazione: relazioni interpersonali, gioco e tempo libero, regole sociali

Abilità motorie: globali, fini

Gli item all'interno delle sottoscale sono organizzati in cluster costituiti da due a otto item elencati in ordine evolutivo.

Punteggi agli item: agli item deve essere attribuito un punteggio a seconda che l'attività sia realizzata di solito o abitualmente (punteggio 2); qualche volta o con parziale successo (punteggio 1); mai (punteggio 0); non sia realizzata a causa di impedimenti circostanziali esterni (punteggio N che sta per "assenza di opportunità") o sia un comportamento o una prestazione di cui l'intervistato non è a conoscenza (NS "non so"). Punteggi grezzi: ad ogni item viene attribuito un punteggio grezzo.

7. *Developmental Coordination Disorder Questionnaire – DCDQ*

In fase di ulteriore screening, all'età di 7 anni, può essere opportuna la somministrazione di un questionario che permetta di evidenziare la presenza di deficit nelle abilità motorie della vita quotidiana, fornendo anche una valutazione di tali deficit nel funzionamento adattivo. A tale proposito è disponibile il Developmental Coordination Disorder Questionnaire – DCDQ, un questionario composto da 15 item a cui il genitore risponde secondo una scala a cinque punti. Gli item totali sono raggruppati in tre aree: controllo durante il movimento, motricità fine e scrittura, coordinazione generale. Dal calcolo del punteggio totale è possibile distinguere dei cutt-off indicativi di un eventuale rischio di DCD. [25]

Nella Tabella 1 viene presentato il calendario delle valutazioni in funzione dell'età e del Livello Clinico-Diagnostico.

Valutazione funzionale dello sviluppo motorio		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
4.5-5 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Esame neurologico · ICF · ABC Movement · Scala motoria GRIFFITHS/BAYLEY 	<ul style="list-style-type: none"> · PDMS-2 · Vineland 2 · GMFCS (se PCI)
7 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Esame neurologico · DCDQ/ICF 	<ul style="list-style-type: none"> · ABC Movement · PDMS-2 · Vineland 2

Tabella 1: Schema delle valutazioni neuromotorie

Bibliografia

1. Manuale di neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza. Persico A. Ed. SEU 2018
2. Touwen BCL, Prechtl HFR.(1970)Examination of the child with minor neurological dysfunction.Clin Dev Med 38.London: Spastics International Medical Publications
3. Touwen BCL (1979) Examination of the child with minor neurological Dysfunction (2nd ed) Clin Dev Med 71.London Spastic International Medical Publications
4. Hadders Algra M. 2010 Examination of the child with minor neurological dysfunction Mac Keith Press London 2010
5. Hadders Algra M.(2002)Two distinct forms for minor neurological dysfunction: perspective emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. Dev Med Child Neurol44: 561-Hadders Algra M. (2010
6. Ferrari F, Gallo C.,Pugliese M.,Guidotti I.,Gavioli S.,Coccolini E.,Zagni P.,Della Casa E.,Rossi C., Lugli L., Todeschini A.,Ori L.,Bertoncelli N. Preterm birth and developmental problems in the preschool age Part 1: minor motor problems. The journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2012; 25 (11): 2154-2159.
7. Hadders-Algra M.,Heineman K:R, Bos A F, Middelburg KJ. The assessment of minor neurologic dysfunction in infancy using the Touwen infant neurological examination : strenghts and limitations .Dev Med.Child Neurol 2010; 52:87-92
8. Nichols PL, Chen T.C.(1981) Minimal Brain dysfunction. A prospective study. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates
9. Hadders Algra M., Huisjes HJ,,Touwen BLC(1988) Preterm or small for gestational age infants. Neurological and behavioural development at the age of 6 years. Eur J Pediatr 147: 460—7.
10. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. J Pediatr. 2003;143(2):163-70.
11. 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;29:581-593.
12. J. Villar, F. Giuliani, ZA Bhutta, E. Bertino, et al, Postnatal growth standards for pre-term infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project, for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st), Lancet, 2015 Nov;3(11):e681-91
13. 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 Mar;162(3 Suppl):S90-100.
14. C. Jason Wang, Quality-of-Care Indicators for the Neurodevelopmental Follow-up of Very Low Birth Weight Children: Results of an Expert Panel Process, Pediatrics 2006;117;2080-83

11. Sviluppo Neuromotorio

15. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Dec;43(12):836-42.
16. Brazelton TB. Neonatal behavioural assessment scale. In: *Clinics in Developmental Medicine No.50*. London: Spastics International Medical Publication/William Medical Books. Philadelphia 1973: J B Lippincott Co.
17. Amiel-Tison C, Gosselin J. Neurological development from birth to six years. Guide for examination and evaluation. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000.
18. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961
19. Russell, Dianne J., Rosenbaum, Peter, Wright, Marilyn and Avery, Lisa M.. (2002) *Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88) users manual* Mac Keith Press
20. GMFCS descriptors: Palisano et al. (1997) *Dev Med Child Neurol* 39:214-23
21. Henderson SE, Sugden DA. *Movement Assessment Battery for Children*. Kent, UK: The Psychological Corporation, 1992.
22. The Association for Research in Infant and Child Development. (2018). *Griffiths III Year Four Items grouped by Quartile level of difficulty*. Retrieved
23. Folio MR, Fewell RR. *Peabody Developmental Motor Scales Examiner's Manual*. 2nd ed. Austin, TX: Pro-ed; 2000.
24. Sparrow SS, Cicchetti D, Balla DA (2015) *Vineland Adaptive behavior Scales-Second Edition (Vineland II)*. APA PsycTests
25. Wilson BN, BJ Kaplan, SG Crawford, Campbell A, Dewey D. (2000) Reliability and validity of a parent questionnaire on childhood motor skills. *Am J Occup Ther* 54 (5): 484-493

D

Funzioni Cognitive e Funzionamento Adattivo

Elisa Fazzi, Simona Orcesi, Serena Micheletti, Paola Francesca Ajmone, Laura Gardon, Odoardo Picciolini, Chiara Squarza, Maria Mallardi, Domenico M. Romeo

La nascita pretermine costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo neuroevolutivo con difficoltà che non si limitano solo ai primi anni di vita, ma che si evidenziano anche successivamente, soprattutto in soggetti nati estremamente pretermine, valutati in età scolare e oltre [1].

Le funzioni intellettive, definite come il complesso delle facoltà mentali e psichiche che consentono all'uomo di ragionare, comprendere la realtà e fronteggiare situazioni nuove, vengono esaminate con test standardizzati che forniscono misure espresse in quozienti di sviluppo (QS) nei primi 36 mesi e in quozienti intellettivi (QI) dopo i tre anni. I quozienti di sviluppo ottenuti tramite test standardizzati (quali Scala Griffiths o Bayley), a 1 e 2 anni, ci permettono di conoscere l'andamento evolutivo delle diverse aree dello sviluppo (area motoria, comunicativa, emotiva, di performance..) e sono predittivi dello sviluppo cognitivo in età prescolare e scolare [2]. Sebbene utile nel definire le performance del bambino comparate a soggetti di pari età, il QI fornisce un valore numerico globale, che non rappresenta un esauritivo indicatore delle capacità di un bambino nelle singole aree di funzionamento, ma deve essere analizzato soprattutto in relazione all'armonia del profilo espresso dai punteggi delle sottoscale di cui il test è costituito.

Le funzioni intellettive sono tra gli indicatori di outcome più rilevanti e il loro deficit è una delle sequele più frequenti della prematurità, come bene evidenziato dalla letteratura [3-5]. L'eziopatogenesi di tale deficit è multifattoriale, correlata ad aspetti socio-ambientali, genetico costituzionali e alla sofferenza del sistema nervoso centrale, con importanti ricadute sulle condizioni future di vita, quindi sulla salute fisica ed emotiva, sull'adattamento alla vita quotidiana e sul successo scolastico. Nei bambini prematuri in età scolare i punteggi di QI possono essere mediamente inferiori di circa 11-15 punti standard rispetto a quelli dei nati a termine di pari età [1,6,7], con una relazione lineare tra la prematurità e il livello cognitivo e un rischio di compromissione maggiore nei nati estremamente prematuri. Un monitoraggio attento delle competenze intellettive deve iniziare precocemente per cogliere, attraverso un'anamnesi mirata, un'osservazione accurata e la somministrazione di test di sviluppo psicomotorio, i segni di rischio di uno sviluppo intellettivo non ottimale, anche e soprattutto nei soggetti che non presentano sequele maggiori nei primi 3 anni di vita. Occorre sottolineare che, fino ai 3 anni, le funzioni cognitive

si esprimono nelle esperienze motorie, di gioco e relazionali, che è opportuno tenere in considerazione nel processo valutativo. Questo monitoraggio è necessario perché nella prematurità i quozienti di sviluppo non adeguati (inferiori o uguali 70 punti standard) nei primi anni di vita solitamente tendono a mantenersi tali anche in età scolare [1] configurandosi clinicamente come veri e propri deficit intellettivi. I quozienti di sviluppo borderline (orientativamente tra 70 e 85 punti standard a seconda del test utilizzato) possono tendenzialmente anche peggiorare nel tempo, soprattutto se il bambino e la famiglia non vengono supportati con interventi mirati. Anche i quozienti nella fascia di normalità (al di sopra di 85 punti standard) devono essere qualitativamente monitorati in quanto spesso disarmonici con cadute in alcune funzioni decisive per gli apprendimenti scolastici. Negli ultimi anni infatti, diversi studi hanno descritto un tipico “fenotipo cognitivo” dei soggetti pretermine caratterizzato da deficit specifici di alcune funzioni esecutive quali la memoria di lavoro, il ragionamento visuo-percettivo, l'attenzione visiva e la velocità di processazione [8,9]. Tali difficoltà possono essere predittive di difficoltà negli apprendimenti scolastici e difficoltà comportamentali ed emotive.

E' inoltre segnalata una stretta correlazione tra i disturbi della regolazione emotiva (tipici nei primi anni di vita nei bambini pretermine) e difficoltà comportamentali, cognitive ed in particolare in alcune funzioni esecutive [9,10]. Tale aspetto merita sicuramente un'attenzione particolare in un'ottica preventiva.

Le difficoltà intellettive ed emotive influenzano inoltre, le autonomie personali e sociali e la capacità di un positivo adattamento alla vita quotidiana, per cui la letteratura recente [11] e il DSM V sottolineano l'importanza di precisare, a fianco delle competenze intellettive, anche il comportamento adattivo che compromette in ultima analisi la qualità della vita del bambino pretermine. Il comportamento adattivo può essere definito come l'insieme delle abilità apprese ed espresse da un individuo, per soddisfare le richieste e le aspettative della società, aspettative che variano a seconda dell'età cronologica, dell'ambiente sociale e culturale di appartenenza del soggetto (per esempio casa, scuola, amicizie, attività, etc.) [12-14].

Una fragilità nel comportamento adattivo in bambini nati pretermine e valutati in età scolare, anche in assenza di sequele neurologiche maggiori, è segnalata soprattutto negli ambiti di vita quotidiana e di socializzazione, indipendentemente dal genere o dallo status socio economico [15]. Una valutazione del comportamento adattivo deve essere effettuata in tutti i bambini prematuri che presentino punteggi deficitari, borderline e normali ma disarmonici nelle scale intellettive o che, ad una mirata raccolta anamnestica, presentino significative difficoltà di adattamento ai contesti di vita.

Percorso valutativo 0-3 anni

Le Scale Griffiths

Le Griffiths Scales of Child Development 3rd Edition [16] sono uno strumento utile per valutare il livello e il profilo di sviluppo del bambino da 0 a 6 anni; si compongono di 321 item e comprendono 5 scale: scala A (Basi dell'apprendimento); scala

B (Linguaggio e comunicazione); scala C (Coordinazione oculo-manuale); scala D (Personale-sociale-emotiva); scala E (Grosso-motoria). Nello specifico gli ambiti che vengono indagati sono:

1. Scala A (Basi dell'apprendimento)

Durante i primi mesi di vita i neonati iniziano ad apprendere attraverso i sensi le informazioni e, solo in un secondo momento, imparano a selezionarle e iniziano a mettere in relazione gli oggetti. Reagiscono per riflessi ma poi comprendono la permanenza dell'oggetto e iniziano ad agire utilizzando la memorizzazione: in questo modo si sviluppa la loro capacità di ragionare. Alla luce di ciò la scala A ha lo scopo di esplorare le basi dell'apprendimento analizzando il livello di comprensione raggiunto dal bambino nell'esplorazione degli oggetti. Essa valuta anche la memoria di lavoro e le funzioni esecutive. Le basi dell'apprendimento che si pongono nei primi anni d'infanzia sono anche le fondamenta su cui si poggia la riuscita della scolarizzazione. In tal senso la scala A analizza la capacità di apprendimento, il pensiero e la capacità di utilizzare gli oggetti reali in modo simbolico; misura le abilità pratiche di problem solving, la comprensione dei concetti numerici di base, il ragionamento sequenziale, la velocità di elaborazione e le abilità visuo-spaziali.

2. Scala B (Linguaggio e comunicazione)

Tale scala valuta lo sviluppo del linguaggio. Nello specifico, durante il primo anno di vita, esplora la comunicazione pre-verbale e l'intenzionalità comunicativa, mentre, dopo i 12 mesi e la comparsa delle prime parole, misura lo sviluppo del linguaggio più complesso (semantico e sintattico) e la capacità di utilizzarlo nelle interazioni sociali.

3. Scala C (Coordinazione oculo-manuale)

Nelle prime fasi di sviluppo del bambino essa consente di valutare la percezione visiva (inseguimento visivo), la direzionalità visiva e la manipolazione degli oggetti (prensione). Nei bambini più grandi valuta le abilità fino-motorie più complesse (coordinazione bilaterale, pianificazione motoria, integrazione visuo-motoria, abilità grafo-motorie, velocità di movimento e forza).

4. Scala D (Personale-sociale-emotiva)

Con il termine "personale" si fa riferimento allo sviluppo di autonomia e cura di sé, nonché allo sviluppo dell'autoconsapevolezza e del concetto di sé. Con il termine "sociale" si fa riferimento alla capacità di instaurare interazioni e relazioni con gli altri. Con il termine "emotivo" ci si riferisce alla consapevolezza e al riconoscimento delle proprie emozioni e di quelle degli altri.

5. Scala E (Grosso-motoria)

Nelle prime fasi di sviluppo del bambino essa valuta il controllo posturale, la coordinazione generale del corpo e la coordinazione visuo-spaziale. Nei bambini più grandi misura l'equilibrio, il ritmo, la forza e la resistenza.

Le Scale Bayley III

Le scale Bayley III sono uno strumento clinico, utile per fornire una dettagliata descrizione dello sviluppo globale del bambino e per ottenere un confronto delle

sue prestazioni con quelle riferite a un campione di pari età [17,18]. Si somministrano a bambini da 1 a 42 mesi di età. Le scale Bayley III sono composte da cinque scale principali: tre vengono somministrate attraverso un'interazione diretta col bambino (cognitiva, linguistica e motoria), sono indipendenti l'una dall'altra; due utilizzano le informazioni fornite dai genitori attraverso un questionario (socio emozionale e comportamento adattivo).

- La *scala cognitiva (Cog)* valuta lo sviluppo sensorimotorio, l'esplorazione e la manipolazione, la formazione di concetti, la memoria ed altri aspetti del processo cognitivo.
- La *scala del linguaggio (Lang)* è formata da due sottoscale: la comunicazione recettiva (RC), che valuta comportamenti preverbali, sviluppo del vocabolario e comprensione verbale; la comunicazione espressiva (EC) che valuta comunicazione preverbale, sviluppo del vocabolario e sviluppo morfosintattico.
- La *scala motoria (Mot)* è composta da due sottoscale: fine motricità (FM) che valuta tracciamento visivo, raggiungimento e manipolazione di oggetti, presa e risposta all'informazione tattile; grosso motricità (GM) che valuta postura, movimento dinamico, equilibrio e pianificazione grosso motoria.
- La *scala socioemozionale (SE)* valuta la padronanza che il bambino ha della propria funzionalità emotiva, i suoi bisogni emotivi, la capacità di relazionarsi con gli altri, di utilizzare le emozioni in modo interattivo e finalizzato e i segnali emotivi per la risoluzione dei problemi.
- La *scala del comportamento adattivo* valuta le diverse abilità funzionali quotidiane del bambino, misurando cosa egli effettivamente fa, oltre a ciò che è in grado di fare in alcune aree.

Le aree sono:

- ◊ comunicazione (Com): abilità di discorso, linguaggio, ascolto e comunicazione non verbale;
- ◊ competenze prescolari (FA): riconoscimento di lettere, conteggio e disegno forme semplici;
- ◊ autocontrollo (SD): seguire direttive e ordini semplici e fare delle scelte;
- ◊ gioco (L): giocare, seguire delle regole e prendere parte a ricreazioni in casa;
- ◊ sociale (Soc): andare d'accordo con altre persone, usare le buone maniere, aiutare gli altri e riconoscere emozioni;
- ◊ comunità (CU): interesse in attività fuori casa e riconoscimento di diverse situazioni;
- ◊ vivere in casa (HL): aiutare gli adulti nelle faccende domestiche e prendersi cura delle proprie cose;
- ◊ salute e sicurezza (HS): cura di sé e lontananza dai pericoli fisici;
- ◊ autonomia (SC): mangiare, andare al bagno e lavarsi;
- ◊ motoria (MO): movimento e manipolazioni di oggetti.

Attraverso le scale Bayley III è possibile individuare le competenze e i punti di forza e di debolezza del bambino e ciò permette di pianificare un intervento abi-

litativo e/o riabilitativo [19]. Si ottengono informazioni quantitative e qualitative con le quali comparare i bambini con i loro coetanei.

Le scale sono indipendenti l'una dall'altra e possono essere utilizzate anche per monitorare i progressi del bambino dopo aver iniziato un programma di intervento. Importante è il coinvolgimento del caregiver per facilitare il testing e per fornire ai genitori ulteriore fiducia nel progresso e nelle capacità del loro bambino. Le scale Bayley sono standardizzate su un campione di 2000 bambini americani (USA) stratificati per età. Il manuale include studi effettuati su bambini con sviluppo atipico (es. Sindrome di Down, paralisi cerebrale, asfissia neonatale). Ogni scala e sottocala presenta un punteggio che va a 1 a 19, punteggio adeguato all'età corretta del bambino. Le scale sono tradotte dalla lingua originale e sono oggetto di standardizzazione italiana al fine di poter utilizzare i dati normativi riferiti alla popolazione italiana.

La presenza di un quoziente di sviluppo normale a 2 anni di età non esclude la possibilità di insorgenza di un ritardo cognitivo nelle successive fasi di sviluppo e/o di difficoltà scolastiche.

Una recente versione della scala Bayley (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Fourth Edition) è stata proposta in lingua inglese ma ancora non disponibile in italiano.

Limiti dei test psicometrici nella prima infanzia

- ◇ Scarsa validità nel predire il QI delle successive età prescolari e scolari: nella prima infanzia si misurano prevalentemente abilità percettivo-motorie, alle quali subentrano nelle età successive, funzioni mentali più evolute (linguaggio e ragionamento).
- ◇ Forniscono indici quantitativi che non aiutano ad acquisire le conoscenze sul livello di organizzazione del pensiero e sulle modalità adattive, fondamentali per pianificare il programma riabilitativo.
- ◇ Non devono essere usate per cercare la natura del deficit in un'area di abilità specifica (ad esempio per diagnosticare la natura del ritardo motorio)
- ◇ Sono spesso test lunghi da somministrare (60 minuti circa), in particolare per lo sviluppo normale dei bambini
- ◇ Sembra sovrastimino le prestazioni cognitive, linguistiche e motorie soprattutto nei bambini ad alto rischio [20].

Bibliografia

1. Aarnoudse-Moens C, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever J et al. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 2009;124:717-728.
2. Pugliese M, Rossi C, Guidotti I et al. Preterm birth and developmental problems in infancy and preschool age. Part II: cognitive, neuropsychological and behavioural outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(16):1653-7.
3. Baron IS, Leonberger KA. Assessment of intelligence in the preschool period. *Neuropsychol Rev.* 2012 Dec;22(4):334-44.

4. Johnson S and Marlow N. Developmental screen or developmental testing? *Early Hum Dev.* 2006 Mar;82(3):173-83.
5. Griffiths R. Griffith Mental Development Scales – Extended Revised – GMDS- ER, 2006 Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze, Italia
6. Johnson S, Wolke D and Marlow N. Assessment of the development of high-risk infants in the first two years *Dev. Med. & Ch. Neurology* 2008, 50: 58–62.
7. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd edn. The Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 2006 (trad. It. A cura di Ferri R, Orsini A and Stoppa E, Giunti Organizzazioni Speciali, Firenze, 2009)
8. Stoppa E, Mascellani F and Marchetti C. Le scale Bayley: la terza edizione, ITEMS- La newsletter del testing psicologico, Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze, 2009 1, testo disponibile nel sito: <http://items.giuntios.it/>
9. Ferri R and Stoppa E, Le scale di sviluppo Bayley III tra valutazione del bambino e rappresentazioni genitoriali delle competenze. ITEMS- La newsletter del testing psicologico, Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze 2010 15, testo disponibile nel sito: <http://items.giuntios.it/>
10. Vhor BR, Stephens BE, Higgins RD et al. Are Outcomes of Extremely Preterm Infants Improving? Impact of Bayley Assessment on Outcomes *J Pediatr* 2012;161:222-8

Percorso valutativo in età prescolare e scolare

a. Quando valutare le funzioni intellettive e il comportamento adattivo?

La valutazione delle competenze intellettive e adattive è consigliabile sin dal periodo prescolare e scolare.

Nei bambini nati prematuri la valutazione può essere condotta all'età di 3 anni, all'età di 5 anni (+/- 6 mesi) e alla fine del secondo anno della scuola primaria, da anticipare ai 7 anni se nella valutazione precedente è presente un funzionamento intellettivo limite.

b. Quali strumenti utilizzare?

Si consiglia di proporre dall'età prescolare all'età scolare le scale di livello psicometrico Wechsler [21,22], nelle versioni per l'età prescolare (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – WPPSI) attualmente diffusa in Italia nella versione 4 e nella versione per l'età scolare (Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC) attualmente diffusa nella sua versione 4 e proponibile durante gli anni di scuola primaria, eventualmente affiancate dalla scala Griffiths III, già somministrata nel periodo 1-3 anni, per acquisire un più completo profilo di sviluppo longitudinale.

WPPSI 4

Fornisce una attendibile misura delle funzioni intellettive dei bambini di età compresa tra i 2 anni e 6 mesi e i 7 anni e 7 mesi ed è organizzata in due forme (forma 2.6-3.11 anni e 4.0-7.7 anni) sulla base della fascia d'età del soggetto. Offrono sottoscale e punteggi compositi che rappresentano il funzionamento intellettivo in domini cognitivi specifici, categorizzati negli indici di Comprensione Verbale, Visuo-spaziale, Memoria di lavoro, Ragionamento fluido e Velocità di elaborazione nella versione 4. Il tempo di somministrazione della forma 4.0-7.7 anni, pur variando sulla base di fattori quali l'età, il livello di abilità e l'atteggiamento del bambino, è di circa 60 minuti. È più rapida la somministrazione della forma 2.6-3.11 anni.

WISC 4

Molto simile alla scala WPPSI 4 per struttura teorica e procedure di somministrazione, la scala psicometrica WISC 4 è tra gli strumenti clinici più utilizzati in Italia per valutare le capacità cognitive dei bambini di età compresa tra i 6 anni e 0 mesi e i 16 anni e 11 mesi. Con la WISC 4 si possono calcolare 5 punteggi composti: un quoziente intellettivo totale (QIT) per rappresentare le capacità cognitive complesse del bambino, e 4 punteggi aggiuntivi: l'indice di Comprensione Verbale (ICV), l'Indice di Ragionamento Percettivo (IPR), l'Indice di Memoria di Lavoro (IML), l'Indice di Velocità di Elaborazione (IVE). I tempi di somministrazione sono molto variabili sulla base delle caratteristiche del bambino e solitamente sono contenuti tra i 60 e i 90 minuti.

È frequente la valutazione di bambini che presentano diverse condizioni cliniche e socio-culturali per le quali la somministrazione delle scale psicometriche tradizionali si rivela molto limitante. Le condizioni che più frequentemente inficiano l'attendibilità delle misure testali più tradizionali sono la presenza di deficit uditivi, severe limitazioni motorie, disturbi della relazione e comunicazione, disturbi di linguaggio, nelle componenti espressiva e/o ricettiva, severe problematiche comportamentali. Sono inoltre spesso presenti importanti differenze linguistico-culturali che rendono poco attendibile la somministrazione delle tradizionali misure di outcome. In questi casi si consiglia la somministrazione della scala Leiter, attualmente disponibile in Italia nella versione 3.

Leiter 3

Questo è un test a somministrazione individuale, creato per la valutazione delle funzioni cognitive non verbali in bambini, adolescenti ed adulti a partire dai 3 anni d'età che non accedono in modo funzionale alla lingua italiana, per limitazioni sensoriali o problemi di comprensione ed espressione dell'italiano, legati a diverse appartenenze culturali. Il testo include misure di intelligenza non verbale in compiti visivi e di ragionamento fluido, così come valutazioni della memoria, dell'attenzione [23].

La Batteria Cognitiva (BC) include 5 sottoscale per la valutazione non verbale del profilo intellettivo attraverso processi visivi e di ragionamento. Per ottenere una misura di QI non verbale bastano 4 sottoscale che vengono somministrati in genere in 30-45 minuti. Nella terza versione le figure per l'individuazione del target sono state sostituite dall'utilizzo di blocchi. La somministrazione permane però molto simile alla versione precedente. La possibilità di effettuare una somministrazione breve e ottenere un "brief IQ" appare utile anche per i soggetti che presentano importanti difficoltà attentive e comportamentali tali da non poter sostenere tempi di somministrazione testale prolungati.

Valutazione del comportamento adattivo – Le Vineland Adaptive Scales II

Ad oggi le scale di comportamento adattivo disponibili prevedono una misurazione indiretta intervistando una persona (caregiver) che conosce sufficientemente l'individuo da valutare e ponendo quesiti che gravitano intorno all'ambito delle abilità concettuali, sociali e pratiche.

Le scale Vineland [24], nella loro prima e seconda versione, sono le scale attualmente più utilizzate per la valutazione del comportamento adattivo in individui dagli 0 ai 90 anni.

Vengono somministrate in modo indiretto con una intervista semi-strutturata ad una persona che conosce in modo approfondimento la persona cui si intende misurare il comportamento adattivo. L'intervista è costituita da 4 scale che indagano le aree della Comunicazione (Sottoscale: Ricezione, Espressione e Scrittura), le abilità del vivere quotidiano (Sottoscale: Personale, Abilità domestiche e di Comunità), l'area della Socializzazione (Sottoscale: Relazioni interpersonali, Gioco e tempo libero e Regole sociali) e delle abilità Motorie (Sottoscale: Abilità motorie Grossolane e Fini). Una valutazione del livello complessivo del comportamento adattivo è fornita dalla Scala Composta, il cui punteggio esprime i valori ottenuti nelle aree indagate con punteggi standardizzati, centili ed età equivalenti. I tempi di somministrazione, anche in questo caso molto variabili e sensibili alle caratteristiche della persona intervistata, sono di circa 60 minuti.

c. Quali misure forniscono i test e come interpretarle?

Tutte le scale a disposizione forniscono risultati espressi in quozienti intellettivi con una media di punteggi standard di 100 e una deviazione standard di 15 punti standardizzati. Come anche affermato nel DSM 5 [25], sono da considerarsi patologici i quozienti che si collocano due deviazioni standard sotto la media, quindi quozienti uguali o inferiori ai 70 punti standard, nonostante valga sempre la pena di considerare un errore standard di misura di circa 5 punti. Il funzionamento intellettivo limite si presenta in soggetti con quozienti tra i 70 e gli 85 punti standard. Anche in quozienti entro la norma è comune individuare nella prematurità profili disarmonici nelle sottoscale, solitamente caratterizzati da punteggi più elevati nei quozienti verbali e fatiche nelle prove afferenti agli indici di ragionamento visuo percettivo e di velocità esecutiva. In presenza di un punteggio deficitario, di un funzionamento intellettivo limite, o di profili intellettivi disarmonici, è utile un approfondimento a più ampio spettro delle funzioni neurocognitive.

d. Come condurre la valutazione?

La valutazione del livello intellettivo e del funzionamento adattivo deve essere condotta, come specificato dai manuali di somministrazione dei sottoelencati test, da neuropsichiatri infantile e psicologi, specificatamente sottoposti a percorsi di formazione sulla valutazione testale. La scelta dello strumento psicometrico più adatto per una attendibile valutazione delle competenze intellettive in età prescolare e scolare è correlata alle caratteristiche culturali e cliniche del bambino prematuro. Nella Tabella 1 viene presentato il calendario delle valutazioni in funzione dell'età e del Livello Clinico-Diagnostico.

12. Funzioni Cognitive e Funzionamento Adattivo

Valutazione funzioni cognitive e funzionamento adattivo		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
36 mesi	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi mirata • Visita NPI • Osservazione del bambino 	<ul style="list-style-type: none"> • WPPSI 4/Leiter 3 • Vineland 2
4.5-5 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi mirata • Visita NPI • Osservazione del bambino 	<ul style="list-style-type: none"> • WPPSI 4/Leiter 3 • Vineland 2
7 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi mirata (performance scolastica) • Visita NPI 	<ul style="list-style-type: none"> • WISC 4/Leiter 3 • Vineland 2

Tabella 1: Schema delle valutazioni delle funzioni cognitive e funzionamento adattivo

Bibliografia

1. Brydges CR, Landes JK, Reid CL, Campbell C, French N, Anderson M. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(5):452-468.
2. R, Colditz P, Cioni G, Boyd R. Clinical tools used in young infants born very preterm to predict motor and cognitive delay (not cerebral palsy): a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2021; 63(4):387-395.
3. Marlow N, Ni Y, Lancaster R, Suonpera E, Bernardi M, Fahy A, Larsen J, Trickett J, Hurst JR, Morris J, Wolke D, Johnson S. No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106(4): 418-424.
4. O'Reilly H, Johnson S, Ni Y, Wolke D, Marlow N. Neuropsychological Outcomes at 19 Years of Age Following Extremely Preterm Birth. *Pediatrics*. 2020; 145(2): e20192087.
5. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, Debillon T, Dufourg MN, Gire C, Goffinet F, Kaminski M, Lapillonne A, Morgan AS, Rozé JC, Twilhaar S, Charles MA, Ancel PY; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n741.
6. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GC, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Health (Oxf)* 2012; 34: 209-16.
7. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(6): 728-37.
8. Kaul Y, Johansson M, Månsson J, Stjernqvist K, Farooqi A, Serenius F, Thorell LB. Cognitive profiles of extremely preterm children: Full -scal IQ hides strenghts and weakness. *Acta Paediatr*. 2021
9. Schnider B, Disselhoff V, Held U, Latal B, Hagmann CF, Wehrle FM. Executive function deficits mediate the association between very preterm birth and behavioral problems at school-age. *Early Hum Dev*. 2020; 146: 105076.
10. Sgarza C., Picciolini O., Gardon L., Gianni ML, Murru A., Gangi S., et al. Learning Disabilities in Extremely Low Birth Weight Children and Neurodevelopmental Profiles at Preschool Age. *Front Psychol* . 2016; 28: 7:998
11. Lee K, Cascella M, Marwaha R. Intellectual Disability. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31613434.

12. Tassé MJ, Balboni G, Navas P, Luckasson R, Nygren MA, Belacchi C, Bonichini S, Reed GM, Kogan CS. Developing behavioural indicators for intellectual functioning and adaptive behaviour for ICD-11 disorders of intellectual development. *J Intellect Disabil Res.* 2019; 63(5): 386-407.
13. Tassé MJ, Luckasson R, Schalock RL. The Relation Between Intellectual Functioning and Adaptive Behavior in the Diagnosis of Intellectual Disability. *Intellect Dev Disabil.* 2016; 54(6): 381-390.
14. Tassé MJ, Schalock RL, Balboni G, Bersani H Jr, Borthwick-Duffy SA, Spreat S, Thissen D, Widaman KF, Zhang D. The construct of adaptive behavior: its conceptualization, measurement, and use in the field of intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2012; 117(4): 291-303.
15. Fjørtoft T, Grunewaldt KH, Løhaugen GC, Mørkved S, Skranes J, Evensen KA. Adaptive behavior in 10-11 year old children born preterm with a very low birth weight (VLBW). *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):162-9.
16. Manuale Griffiths III (Griffiths Scales of Child Development, 3rd Edition) Parte II. Somministrazione e scoring. Adattamento italiano di Silvia Lanfranchi, Monica Rea, Rosa Ferri e Renzo Vianello. Hogrefe
17. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd edn. The Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 2006 (trad. It. A cura di Ferri R, Orsini A and Stoppa E, Giunti Organizzazioni Speciali, Firenze, 2009)
18. Stoppa E, Mascellani F and Marchetti C. Le scale Bayley: la terza edizione, ITEMS- La newsletter del testing psicologico, Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze, 2009 1, testo disponibile nel sito: <http://items.giuntios.it/showArticolo.do?id art=126>
19. Ferri R and Stoppa E, Le scale di sviluppo Bayley III tra valutazione del bambino e rappresentazioni genitoriali delle competenze. ITEMS- La newsletter del testing psicologico, Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze 2010 15, testo disponibile nel sito: <http://items.giuntios.it/showArticolo.do?id art=145>
20. Vhor BR, Stephens BE, Higgins RD et al. Are Outcomes of Extremely Preterm Infants Improving? Impact of Bayley Assessment on Outcomes *J Pediatr* 2012;161:222-8
21. Wechsler D. (2012), WISC-IV – Wechsler Intelligence Scale for Children, a cura di A. Orsini e L. Pezzuti, Firenze. Giunti O.S.
22. Wechsler D. (WPPSI-IV - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, a cura di A. Saggino, G. Stella, C. Vio. Firenze, Giunti Psychometrics
23. Roid GH, Miller LJ, Pomplun M & Koch C. (2016). Leiter-3. Leiter International Performance Scale – Third Edition. Firenze, Giunti Psychometrics
24. Sparrow SS, Cicchetti DV & Balla DA. (2016). Vineland-II. Vineland Adaptive Behavior Scales-II – Second Edition – Survey Interview Form
25. American Psychiatric Association, and American Psychiatric Association. (2013)."DSM 5." American Psychiatric Association 70

Valutazione delle Funzioni Esecutive e degli Apprendimenti scolastici

Elisa Fazzi, Simona Orcesi, Serena Micheletti, Elena Arpi, Antonella Costantino

Funzioni esecutive

Con il termine di funzioni esecutive (FE) si descrive in modo generico un set di specifiche abilità deputate al controllo strategico dei propri comportamenti, pensieri ed emozioni diretti ad uno scopo, come l'abilità di pianificare e risolvere compiti complessi, ricordare ed elaborare più informazioni contemporaneamente, o inibire pensieri e comportamenti inappropriati al raggiungimento di un obiettivo [1,2]. In accordo con il principale modello teorico di riferimento [3,4], possiamo distinguere tre funzioni esecutive di base: l'inibizione (capacità di ignorare stimoli distraenti interni o esterni), la memoria di lavoro (capacità di ricordare ed elaborare nel contempo più informazioni verbali o visuo-spaziali) e la flessibilità cognitiva (l'abilità di cambiare rapidamente la propria prospettiva ed utilizzare regole differenti per la soluzione di un problema). Il controllo attentivo gioca un ruolo importante in interazione con la memoria di lavoro e il controllo inibitorio.

Alcune difficoltà precoci evidenti nel neurosviluppo dei bambini pretermine sembrano essere dovute proprio ad una particolare fragilità dell'emergere e del consolidarsi delle FE, collegata almeno in parte alla vulnerabilità dello sviluppo delle funzioni cerebellari, delle connessioni del cervelletto all'interno dei diversi network cerebrali [5,6], nonché dello sviluppo e della maturazione dei neuroni della corteccia cerebrale.

L'individuazione di una condivisa metodologia per lo studio delle FE e delle sue singole componenti è stata fonte di acceso dibattito. Nonostante la complessità terminologica, concettuale e valutativa, è abbastanza condivisa l'importanza di monitorare e promuovere nei pretermine queste funzioni che costituiscono un potente fattore predittivo, ancor più del livello di QI, delle future performance scolastiche e, nel futuro, anche lavorative [7].

Una specifica vulnerabilità dei bambini nati pretermine a difficoltà di insediamento e sviluppo delle funzioni esecutive pare essere direttamente correlata all'età gestazionale [7,8] e coinvolge in modo abbastanza uniforme tutte le componenti indagate, con difficoltà rilevabili anche in età adolescenziale [9] e adulta [10]. I bambini nati pretermine sono esposti ad un rischio 2-4 volte maggiore di svilup-

pare un disturbo di attenzione con iperattività, che ha tra i sintomi “core” proprio un importante disordine di accesso alle funzioni esecutive. Sussiste una stretta relazione tra difficoltà di accesso alle funzioni esecutive e difficoltà negli apprendimenti scolastici, con evidenze anche nei soggetti nati pretermine.

Apprendimenti scolastici

Le difficoltà dei bambini nati pretermine, che a diversi livelli possono coinvolgere le funzioni intellettive, linguistiche ed esecutive, costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo degli apprendimenti scolastici, termine con il quale ci si riferisce solitamente ai processi di automatizzazione della lettura (nelle componenti di rapidità, accuratezza di codifica e comprensione del testo scritto), della scrittura (nelle componenti di gestione delle regole ortografiche e di gestione del tratto grafico) e del calcolo (nelle componenti di conoscenza del numero, delle procedure di calcolo e accesso ai fatti aritmetici).

Peculiari atipie di accesso e sviluppo degli apprendimenti scolastici sono descritte nei nati pretermine [11], con un rischio di interessamento di tutte le componenti di lettura, scrittura e calcolo da 2 a 5 volte maggiore ad un confronto con la popolazione a sviluppo tipico [12], sebbene i dati di prevalenza varino in base alle caratteristiche della lingua indagata [13].

Questa maggior vulnerabilità coinvolge anche i soggetti pretermine senza sequele neurocognitive, maggiori o minori; con difficoltà che emergono più tardivamente, negli ultimi anni di scuola primaria [12].

Un monitoraggio di queste competenze, con la rilevazione precoce di possibili indicatori di rischio, è necessario per poter al meglio e il prima possibile attivare le misure di aiuto ampiamente conosciute presso i servizi di neuropsichiatria infantile.

Percorso valutativo in età prescolare e scolare

a. Quando valutare le funzioni esecutive e gli apprendimenti scolastici

Nonostante trovino la loro massima espressione e funzionalità in età adolescenziale, sin dall'età prescolare è possibile individuare i fattori di rischio di possibili fatiche di esordio e sviluppo delle funzioni esecutive, con strumenti diretti e indiretti.

È quindi consigliabile monitorare l'accesso alle funzioni esecutive dai 5 anni (+/- 6 mesi), da rivalutare secondo andamento clinico.

Per quanto concerne gli apprendimenti scolastici, sin dall'età prescolare si possono valutare i prerequisiti scolastici nell'ambito della codifica e delle future abilità logico-matematiche.

È quindi utile valutare i prerequisiti scolastici durante l'ultimo anno della scuola dell'infanzia.

Sebbene si riveli necessario attendere almeno la conclusione dei primi tre anni di scuola primaria per poter definire gli automatismi in lettura scrittura e calcolo (per la letto-scrittura anche già dalla conclusione della classe seconda), è utile monitorare gli apprendimenti dei soggetti nati prematuri anche in epoche prece-

denti alla luce del maggior rischio di sviluppare fatiche scolastiche. È quindi utile valutare l'accesso alla letto-scrittura e al calcolo al termine del secondo anno della scuola primaria, da anticipare già alla fine del primo anno in caso di segnalazione da parte delle insegnanti.

b. Quali misure forniscono i test e come interpretarle?

Sia gli strumenti diretti, quali specifici test standardizzati, sia gli strumenti indiretti, quali i questionari o interviste strutturate, forniscono valori espressi solitamente in valori numerici di facile lettura per il clinico. Valori inferiori a 2 deviazioni standard sotto la media o inferiori al 5° centile sono solitamente considerati deficitari e degni di attenzione.

c. Come condurre la valutazione?

La valutazione delle funzioni esecutive e degli apprendimenti scolastici, e relativi prerequisiti, deve essere condotta, come specificato dai manuali di somministrazione dei sottoelencati test, da professionisti che lavorano nei servizi di neuropsichiatria infantile, specificatamente sottoposti a percorsi di formazione sulla valutazione testale.

d. Quali strumenti utilizzare?

Il protocollo testale è stato suddiviso in prove di primo e secondo livello, particolarmente sensibili nell'individuare segni di rischio di problematiche nello sviluppo delle funzioni esecutive e dei futuri apprendimenti scolastici. Per le funzioni esecutive vengono segnalati il BRIEF2 - Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition, il test delle campanelle modificato (TMC) e la NEPSY 2.

Nella Tabella 2 viene presentato il calendario delle valutazioni delle funzioni esecutive e degli apprendimenti scolastici in funzione dell'età e del Livello Clinico-Diagnostico.

Valutazione delle funzioni esecutive		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
4.5-5 anni	· BRIEF-2	· TMC · NEPSY 2
7 anni	· BRIEF-2	· TMC · NEPSY 2

TMC – Biancordi A 1997 [14]

NEPSY 2 – Korkman et al 2011 [15]

BRIEF-2 - Gioia et al 2014 [16]

Tabella 1: Schema delle valutazioni delle funzioni esecutive

Valutazione degli apprendimenti scolastici		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
4.5-5 anni	· Anamnesi mirata con particolare interessamento alla presenza di disturbo del linguaggio nel soggetto e/o familiarità per disturbi dell'apprendimento	· CMF · BIN
7 anni	· Anamnesi mirata con particolare interessamento alla presenza di disturbo del linguaggio nel soggetto e/o familiarità per disturbi dell'apprendimento	· Prove MT-3 per lettura · Dettato di brano BVSCO per scrittura · AC-MT per calcolo e AC-MT 3 Se sussistono fatiche attivare il protocollo per la diagnosi di disturbi dell'apprendimento attivo presso NPI di riferimento

CMF – Marotta L et al 2008 [17]

BIN – Molin A et al 2007 [18]

Prove MT 3 – Cornoldi C & Carretti 2016 [19]

BVSCO – Tressoldi et al 2013 [20]

AC-MT per calcolo – Cornoldi C et al 2002 [21]

AC-MT 3 per calcolo – Cornoldi C et al 2020 [22]

Liste Martini – Martini 1995 [23]

Tabella 2: Schema delle valutazioni degli apprendimenti scolastici

Bibliografia

1. Miyake A, Emerson MJ, Friedman NP. (2000), Assessment of executive functions in clinical settings: problems and recommendations. *Semin Speech Lang*.21(2):169-83.
2. Garon N, Bryson SE, Smith IM. (2008), Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull*. 134(1):31-60. Diamond A. (2013), Executive Functions. *Annu Rev Psychol*64:135-68
3. Diamond A. (2013), Executive Functions. *Annu Rev Psychol*64:135-68
4. Diamond A. (2020), Executive functions. *Handb Clin Neurol*. 173:225-240.
5. Volpe JJ. Commentary (2021), Cerebellar underdevelopment in the very preterm infant: Important and underestimated source of cognitive deficits. *J Neonatal Perinatal Med*. Apr 30
6. Volpe JJ. (2021), Primary neuronal dysmaturaton in preterm brain: Important and likely modifiable. *J Neonatal Perinatal Med*.14(1):1-6
7. van Houdt CA, Oosterlaan J, van Wassenae-Leemhuis AG, van Kaam AH, Aarnoudse-Moens CSH. (2019), Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*.61(9):1015-1024. doi:10.1111/dmnc.14213
8. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, van der Post J, Mol BW, Moore D, Birtles D, Khan KS, Thangaratinam S. (2018), Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*125(1):16-25.
9. Burnett AC, Scratch SE, Lee KJ, Cheong J, Searle K, Hutchinson E, De Luca C, Davey MA, Roberts G, Doyle LW, Anderson PJ (2015) Victorian Infant Collaborative Study Group. Executive function in adolescents born <1000 g or <28 weeks: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 135(4):e826-34.

10. Vollmer B, Stålnacke J. Young Adult Motor, Sensory, and Cognitive (2019), Outcomes and Longitudinal Development after Very and Extremely Preterm Birth. *Neuroepidemiology*. 50(4):219-227.
11. Guarini, A. Sansavini, A. Fabbri, C. Savini, S. Alessandrini, R. Faldella, G. Karmilo, Smith, A. Long-term effects of preterm birth on language and literacy at eight years. *J. Child Lang.* 2010, 37, 865–885.
12. Bucci S, Bevilacqua F, De Marchis C, Coletti MF, Gentile S, Dall'Oglio AM. (2020), Learning Abilities in a Population of Italian Healthy Preterm Children at the End of Primary School. *Int J Environ Res Public Health*. 17(20):7599.
13. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. (2009) Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*; 124:717–28
14. Biancardi A. (1997), Il test delle campanelle modificato: una popolazione per lo studio dell'attenzione in età evolutiva, «Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza», vol. 64, pp. 73–78.
15. Korkman M, Kirk U, Kemp S. (2011), NEPSY-II. Edizione italiana a cura di Urgesi C, Campanella F, Fabbro F. Firenze: Giunti Psychometrics
16. Gioia GA, Espy KA, Isquith PK (2014), BRIEF-P Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool Version. Versione italiana a cura di: Marano A, Innocenzi M e Devescovi A. Firenze: Hoegrefe
17. Marotta L, Ronchetti C, Trasciani M, Vicari S (2008). Test CMF - Valutazione delle competenze metafonologiche. Trento: Ed. Erickson
18. Molin A, Poli S, Lucangeli D. (2007), BIN 4-6 - Batteria per la valutazione dell'intelligenza numerica in bambini dai 4 ai 6 anni. Trento: Ed. Erickson
19. Cornoldi C, Carretti B. (2016). Prove MT-3 Clinica. La valutazione delle abilità di Lettura e Comprensione per la scuola primaria e secondaria di I grado. Firenze: Giunti Psychometrics
20. Tressoldi PE, Cornoldi C, Re AM. (2013), Batteria per la Valutazione della Scrittura e della Competenza Ortografica - 2 BVSCO-2, Firenze: Giunti Psychometrics
21. Cornoldi C., Lucangeli D. and Bellina M. (2002), Test AC-MT 6–11, Erickson, Trento.
22. Cornoldi C., Mammarella IC., Caviola S. (2020), AC-MT-3 6-14 anni Prove per la clinica, Erickson, Trento
23. Martini A. (1995), Le difficoltà di apprendimento della lingua scritta. Pisa: Ed., Del Cerro.

Valutazione della Funzione Visiva

Elisa Fazzi, Jessica Galli, Daniela Ricci, Lorenzo Orazi, Domenico Lepore

La funzione visiva esercita un ruolo determinante nello sviluppo psicomotorio del bambino; essa è inscindibilmente legata alla sua evoluzione percettiva, motoria, neuropsichica ed è strettamente influenzata dal contesto ambientale e dall'esperienza esterna [1,2]. La funzione visiva è una funzione adattiva che comprende più livelli: il vedere, il percepire, il guardare ed il comprendere. Il vedere rappresenta l'aspetto sensoriale, ovvero il primo livello dell'atto visivo ed è il punto di partenza da cui, tramite l'occhio, origina il processo della visione. Il percepire costituisce il secondo livello ed implica un processamento delle informazioni visive a livello della corteccia visiva primaria che ha il compito di elaborare le informazioni che giungono dalla periferia. Infine, abbiamo gli ultimi due livelli: quello del guardare e quello del comprendere che rappresentano funzioni visive complesse e che dipendono, il primo dai movimenti oculari, il secondo dalle connessioni esistenti fra la corteccia visiva primaria e le aree associative ad essa connesse [3].

I bambini nati prematuri costituiscono una popolazione particolarmente vulnerabile allo sviluppo di disordini della funzione visiva, sia in termini di deficit a carico del sistema visivo periferico (retinopatia del prematuro, ROP - errori refrattivi- [4] sia in termini di deficit visivo di origine centrale (Central Visual Impairment - CVI) inteso come una "disfunzione visiva che non è attribuibile a disordini del sistema visivo anteriore o ad altra concomitante problematica oculare" [5,6,7]. Il miglioramento delle cure nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale ha permesso la sopravvivenza di un maggior numero di soggetti nati prematuri, ma la conseguente immaturità neurologica, associata alle complicanze sistemiche della nascita pretermine, pone questi neonati ad elevato rischio di danno visivo ed in particolare di CVI [8,9].

Il CVI è caratterizzato da un ampio spettro di disturbi visivi che includono alterazioni oftalmologiche (vizi refrattivi, anomalie funduscopiche come il pallore temporale del disco ottico), disfunzioni oculomotorie (anomalie della fissazione, dell'inseguimento e dei saccadici, strabismo, anomalie della motilità oculare estrinseca o la presenza di movimenti oculari anomali), alterazioni percettive (riduzione dell'acuità visiva e/o del campo visivo, alterazioni della sensibilità al contrasto) e disturbi visuo-cognitivi legati ad un malfunzionamento delle vie visuo-associative: la via occipito-parietale (dorsal stream) che elabora le caratteristiche visuospatiali di ciò che vediamo e la via occipito-temporale (ventral stream) che è deputata all'identificazione dell'oggetto target, potenziale destinatario dell'azione [9,12]. I disturbi visuo-cognitivi possono essere presenti anche in soggetti con acuità visiva/campo visivo normale o moderatamente ridotti e pertanto possono sfuggire durante il

Follow-up nei primi anni di vita e manifestarsi solo in età prescolare e scolare, con difficoltà nell'esecuzione di compiti visivi complessi legati al riconoscimento di forme, alla percezione del movimento e alla localizzazione spaziale dello stimolo. Questi bambini presentano, per esempio, difficoltà nelle prassie di abbigliamento e nei giochi di costruzione, difficoltà di categorizzazione e denominazione, scarsa memoria visiva e difficoltà nell'apprendimento della scrittura [13,14]. La problematica derivante da queste disfunzioni non può quindi essere considerata come esclusivamente oculare, visiva o di tipo oculomotoria, ma deve essere allargata a livelli più elevati di integrazione riguardante le funzioni attenzionali, percettive e visuo-spaziali [15,16]. I soggetti nati prematuri mostrano infatti maggiori difficoltà, rispetto ai loro pari nati a termine, nello sviluppo delle abilità di coordinazione oculo-manuale, bimanuale e reaching e nelle attività di integrazione delle informazioni visive e motorie dell'arto superiore [13,17].

Le tappe maturative della funzione visiva

L'apparato visivo risente, nei primi mesi, in maniera determinante dell'influenza ambientale, che condiziona fortemente una maturazione strutturale geneticamente determinata che comincia molto precocemente.

La maturazione visiva è quindi legata allo stimolo ed è l'input sensoriale stesso che contribuisce a strutturare la risposta.

Prime settimane di vita

Fin dalle prime ore di vita un bambino nato a termine è in grado di fissare un oggetto e di seguirlo e questa abilità si riscontra persino in bambini prematuri fin dalle 28-29 settimane postconcezionali [18]. Le condizioni cliniche del bambino influiscono notevolmente sulla capacità del piccolo di rispondere ai target visivi proposti e si è visto che una valutazione strutturata attendibile è possibile dalle 33 settimane di età postconcezionale [18].

Nelle prime settimane di vita il bambino è attratto da forme semplici ad alto contrasto come ad esempio centri concentrici o strisce spesse in bianco e nero, o, se nato a termine, da immagini di volti stilizzati, sempre in bianco e nero.

Primi mesi

A 2-3 mesi il bambino appare interessato ad oggetti colorati e a forme più complesse. A quest'età si sviluppa anche una buona capacità di convergere gli occhi e di accomodare l'immagine posta a breve distanza (i lattanti passano molto tempo ad osservarsi le mani). Alla stessa età il bambino arriva a mantenere l'attenzione su un oggetto di 8-10 cm fino alla distanza di 3 metri.

Attorno al quarto mese, ma spesso anche prima, intervengono diverse modifiche del comportamento visivo. Il bambino è molto più interessato a ciò che avviene attorno a lui ed è molto attratto da oggetti in movimento, riuscendo a discriminare variazioni nell'orientamento degli stimoli [19].

1-2 anni

Dai 6 mesi l'interesse del bambino per gli oggetti è sempre più alto. I giochi vengono afferrati, manipolati, passati da una mano all'altra e, cosa che diverte particolarmente il bimbo a questa età, gettati a terra, per sentirne il rumore e verificare con lo sguardo dove sono spazialmente (il bambino butta a terra il gioco dal seggiolone o dal passeggino e si sporge a guardare).

La distanza a cui il bambino riesce a mettere a fuoco aumenta sempre di più e l'attenzione cresce anche per oggetti di dimensioni più piccole.

A questa età il bambino è particolarmente predisposto ad esplorare l'ambiente che lo circonda, per cui la mamma, il papà, i fratelli possono giocare con lui facendosi cercare in diverse posizioni ("dov'è la mamma?", "dov'è il papà?"), abituandolo così a controllare visivamente ciò che gli sta intorno. In poche parole, fino ai 2 anni il bambino espande ulteriormente le sue abilità di riconoscere oggetti sempre più piccoli e aumenta anche la distanza alla quale riesce a seguirli. Nel primo anno il campo visivo si amplia rapidamente ed il bambino riesce a vedere oggetti posti sempre più lateralmente; a 2 anni il campo visivo è sovrapponibile a quello dell'adulto [19]. Le competenze visive e psicomotorie del bambino maturano in modo armonico nei primi anni di vita e sono tra loro interdipendenti: più informazioni vengono percepite dall'ambiente attraverso la vista (forma, colore, distanza, tridimensionalità, ecc.) più il bambino tende a spostarsi nell'ambiente (dapprima con l'arto superiore per afferrare gli oggetti e poi con tutto il corpo) e questa esperienza incrementa a sua volta le competenze visive e così via.

Percorso valutativo nei primi anni di vita

La presenza di una ROP o di una lesione cerebrale aumenta il rischio di presentare un deficit visivo ma non lo determina necessariamente, così come l'assenza di queste patologie non esclude la possibilità di sviluppare difficoltà visive e visuocognitive dato che la nascita prematura influenza specificamente lo sviluppo della corteccia cerebrale e della connettività [6,14].

1. Epoca neonatale

La maggior parte degli esami neurologici neonatali include un'osservazione dei movimenti oculari ed una valutazione della capacità di fissazione ed inseguimento, ma tale valutazione si limita a pochi aspetti delle funzioni visive che possono risultare adeguati anche in bambini con lesioni cerebrali estese. Recentemente è stata proposta una valutazione neonatale delle funzioni visive [20,21] (Figura 8 in APPENDICE) attraverso la somministrazione di una batteria costituita da 9 items che valutano:

- a. i movimenti oculari spontanei
- b. i movimenti oculari con stimolo
- c. la capacità di fissazione
- d. l'inseguimento orizzontale con stimolo bianco/nero
- e. l'inseguimento verticale con stimolo bianco/nero
- f. l'inseguimento per un arco con stimolo bianco/nero

- g. la reazione al contrasto colorato
- h. la capacità di discriminare strisce bianche e nere verticali con frequenza spaziale crescente
- i. la capacità di mantenere l'attenzione su un target bianco e nero che si muove lentamente allontanandosi dal bambino

La valutazione neonatale è di facile esecuzione e di breve durata (3-5 min), può essere eseguita dal personale del reparto direttamente alla culla del bambino o in incubatrice e fornisce informazioni prognostiche. In un recente studio si è visto che tutti i prematuri, con e senza lesioni cerebrali, che presentavano normali competenze visive all'età equivalente del termine presentavano normali funzioni visive all'età corretta di un anno. Tra i bambini che presentavano alterazioni delle funzioni visive in epoca neonatale alcuni (falsi positivi) mostravano una normalizzazione del quadro ai 3 mesi di età corretta [22]. I bambini che sviluppano una ROP che regredisce spontaneamente, senza necessità di trattamento, mostrano una maturazione delle competenze neurovisive, fino ad un anno di età corretta, sovrapponibile a quelle dei prematuri che non sviluppano la ROP [9,14,15].

La visita oculistica non può sostituire la valutazione funzionale visiva a nessuna età ma è strettamente necessaria per dare una corretta interpretazione dei risultati della valutazione funzionale, per escludere che risposte non adeguate possano dipendere da deficit refrattivi o comunque oculari.

Tutti i bambini di età gestazionale inferiore alle 30 settimane e/o di peso neonatale <1500 gr devono essere sottoposti ad uno screening oculistico seriato per il rischio di insorgenza di ROP.

La visita comprende oltre all'esame ispettivo degli annessi oculari e dei globi oculari una valutazione oftalmoscopica dello sviluppo retinico.

2. Valutazione delle funzioni visive nel primo anno di vita

a. Tecniche comportamentali

Questi test si basano sulla risposta comportamentale, rotazione del capo o dello sguardo, del bambino. Appare quindi necessario che il bambino sia in uno stato di veglia tranquilla, a distanza dal pasto e non stanco o irritato.

1. Fissazione ed inseguimento visivo: è la capacità del bambino di portare e di mantenere lo sguardo su un oggetto ben contrastato mentre l'oggetto stesso viene lentamente spostato per un arco orizzontale e verticale.
2. Acuità visiva: viene valutata con le carte dell'acuità, cartelloni con uno sfondo grigio omogeneo ed uno stimolo contrastato bianco e nero posto da un lato; questo test utilizza la capacità innata del bambino di preferire uno stimolo contrastato rispetto a uno sfondo omogeneo; il livello di acuità del bambino corrisponde alla maggiore frequenza spaziale dello stimolo che il bambino riesce a distinguere dallo sfondo omogeneo.
3. Campo visivo: viene valutato utilizzando un perimetro cinetico che consiste in due semiarchi graduati, uno orizzontale e uno verticale, che si intersecano al centro; l'attenzione del bambino viene richiamata verso il centro con uno

stimolo interessante, mentre uno stimolo simile viene spostato lentamente dalla periferia del campo verso il centro; il punto in cui il bambino ruota il capo e/o lo sguardo verso lo stimolo rappresenta il limite esterno del campo visivo; per esso sono disponibili dati normativi.

4. Attenzione a distanza: valutata elicitando la fissazione su di uno stimolo colorato di 8-10 cm che viene lentamente allontanato dal bambino. A 3 mesi di età il bambino è in grado di mantenere l'attenzione sullo stimolo fino a una distanza di tre metri.
5. Attenzione visiva: valutata con il test della "fixation shift" che considera la capacità del bambino di spostare lo sguardo da uno stimolo centrale ad uno periferico; il test prevede due modalità di esecuzione: una non competitiva (con scomparsa dello stimolo centrale alla comparsa di quello periferico) ed una competitiva (con persistenza dello stimolo centrale alla comparsa di quello periferico); questo test permette di valutare la maturazione della via dorsale (che risponde al movimento).
6. Discriminazione del contrasto: valutato con il test Hiding Heidi costituito da cartoncini bianchi con un volto stilizzato con contrasto del 100% (in nero) e poi del 25%, del 10%, del 5%, del 2,5% e dell'1,25%. Al bambino viene presentato sia un cartoncino bianco che uno con lo stimolo e si nota fino a che livello di contrasto il bambino riesce a ruotare il capo e/o lo sguardo verso lo stimolo.
7. Stereopsi: valutata attraverso il Frisby Stereotest o il Lang Stereotest, permette di valutare lo sviluppo della visione binoculare perché gli stimoli posti sulla carta non sono discriminabili in visione monoculare. La stereopsi, che fornisce informazioni su distanza, profondità e tridimensionalità, comincia a svilupparsi dai 4-5 mesi di vita e matura progressivamente nei primi anni di vita.

b. Visita oculistica (e ortottica)

Nei prematuri che non presentano lesioni cerebrali né ROP per il Follow-up oculistico è indicata l'età di 6 e 12 mesi di età corretta. La visita comprende, oltre all'esame ispettivo degli annessi oculari e dei globi oculari, la valutazione della fissazione, localizzazione e inseguimento di mire od oggetti, l'esame della motilità oculare estrinseca e la ricerca di eventuali deviazioni oculari. Quando possibile, è importante eseguire l'esame della stereopsi con il test di Frisby o di Lang che fornisce una stima parziale della visione binoculare, ma non dell'ambliopia. A seguire con l'impiego di un midriatico e cicloplegico è possibile esaminare l'esame della refrazione, l'esame del segmento anteriore e del fondo oculare.

Nei bambini con ROP e positiva per lesioni e/o problemi neurologici lo screening deve essere più specifico ed un Follow-up prolungato nel tempo.

La elicitazione delle funzioni visive di base (fissazione ed inseguimento, saccadici di attrazione) deve essere ricercata e promossa fin dalle epoche più precoci della vita e la risposta ridotta o assente è un segno di rischio. La valutazione deve essere completata con l'assessment di funzioni visive come acuità visiva, campo visivo, sensibilità al contrasto effettuate con le metodiche descritte sopra. E' preferibile ridurre l'intervallo tra i controlli a 3-4 mesi per monitorare l'evoluzio-

ne del quadro clinico ed eventuali disturbi della motilità oculare o della visione binoculare.

c. Tecniche elettrofisiologiche

- Potenziali evocati visivi con stimolo a flash: utilizzati per valutare lo sviluppo delle vie visive (viene indagata prevalentemente la porzione periferica) principalmente la retina ed il nervo ottico.
- Potenziali evocati visivi steady-state: valutano la capacità cerebrale di discriminare stimoli strutturati. Viene utilizzato uno stimolo a strisce bianche e nere che cambia di fase o di orientamento. La reazione al cambio di fase è presente fin dall'epoca neonatale mentre la discriminazione del cambio di orientamento richiede una maturazione corticale, soprattutto se lo stimolo si modifica ad una elevata velocità (8Hz) e si osserva solo dopo i 4-5 mesi di vita.

Percorso valutativo in età prescolare e scolare

a. Quando valutare le funzioni visive?

Nei bambini nati prematuri che hanno raggiunto l'età prescolare e scolare è consigliabile effettuare una valutazione delle competenze visive (visita oculistica per ricerca di vizi refrattivi, anomalie del segmento anteriore o del fondo dell'occhio, misurazione dell'acuità visiva; valutazione ortottica con studio della motilità oculare per ricerca di strabismo, alterazioni motilità oculare estrinseca, presenza di movimenti oculari anomali) a cadenza annuale e quindi all'età di 3, 4 e 5/6 anni. E' inoltre possibile proporre ai genitori questionari "ad hoc" (ad esempio il questionario proposto da Dutton GN, 2010) [23], volti ad individuare fattori di rischio per fatiche in ambito visuo-cognitivo già a partire dai 3 anni di età.

b. Quali strumenti utilizzare?

La valutazione oculistica ed ortottica così come lo studio della motilità oculare deve essere condotta da personale esperto nella figura del medico oculista e dell'ortottista. Il medico oculista e l'ortottista procedono quindi alla valutazione della refrazione (eseguita in cicloplegia, Visuomidriatic 1% per tre istillazioni, e valutata mediante schiascopia, 20 minuti dopo l'ultima istillazione), del segmento anteriore e del fondo dell'occhio, allo studio della motilità oculare estrinseca (analisi delle escursioni oculari nelle nove posizioni di sguardo) e all'analisi dell'allineamento degli assi visivi per ricercare eventuali strabismi (eseguita attraverso il Cover test e/o Paliaga test) [24]. La misurazione dell'acuità visiva prevede invece l'utilizzo di strumenti specifici in funzione dell'età e del profilo di sviluppo neuropsicomotorio del bambino prematuro:

- Per bambini collaboranti e/o con un adeguato sviluppo psicomotorio si propone una valutazione dell'acuità visiva di localizzazione che consiste nella capacità di riconoscere la localizzazione spaziale relativa di due stimoli. Lo strumento utilizzato per la valutazione dell'acuità visiva di localizzazione è l'ottotipo: simboli LEA, E di Snellen, ottotipo con lettere/numeri la cui scelta

- d'utilizzo dipende dalle caratteristiche culturali e cliniche del bambino.
- Per bambini non collaboranti o con un ritardo dello sviluppo psicomotorio si propone la valutazione dell'acuità visiva di risoluzione che consiste nel percepire dettagli di uno stimolo strutturato, ad esempio reticoli, scacchiere (Teller Acuity Cards; Teller et al 1986) [25]; essa viene in genere espressa in cicli/grado, cioè il numero degli elementi del pattern (ad esempio una banda chiara e una scura) per grado di angolo visivo. E' una tecnica di "preferential looking", basata sull'osservazione del comportamento del bambino di fronte ai target visivi, utilizzando come risposta il repertorio spontaneo del bambino.

Il questionario proposto da Dutton GN [23] prevede una serie di domande atte a ricercare possibili fragilità in ambito visuo-cognitivo ed in particolare riguardo: disfunzioni dell'attenzione visiva e del campo visivo, fragilità nella percezione del movimento, difficoltà nel gestire ambienti percettivamente affollati e nel compiere azioni visuo-guidate, difficoltà di riconoscimento visivo quando il bambino osserva o si muove. Al genitore viene chiesto di barrare l'opzione (mai/raramente/qualche volta/spesso/sempre/non so) che meglio descrive il comportamento del proprio bambino; si tratta di un test qualitativo che non prevede una standardizzazione delle risposte ma che aiuta il clinico ad individuare delle "red flags" per possibili problematiche visuo-cognitive. I tempi di compilazione del questionario, seppur variabili e sensibili alle caratteristiche del genitore, sono di circa 10-15 minuti.

Per la valutazione delle abilità visuoperceptive si utilizza il Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI) [26] di BeeryBuktenica (Beery, 2004). Il test VMI comprende una serie di disegni geometrici di complessità crescente che devono essere ricopiati dal bambino rispettando la rappresentazione del modello proposto. Questo strumento consente di valutare il livello di sviluppo di diverse abilità quali la percezione, la rappresentazione mentale, la pianificazione motoria e la riproduzione grafica.

c. Come condurre la valutazione?

La valutazione delle funzioni visive è stata suddivisa secondo i Livelli Clinico-Diagnostici: valutazioni di *Screening*, particolarmente sensibili nell'individuare segni di rischio di problematiche nello sviluppo delle competenze visive e visuo-cognitive, e valutazioni *Specialistiche*, atte ad approfondire le fragilità emerse nelle valutazioni di *Screening*. Per il dettagli si rimanda alla Tabella 1 sottostante.

Il passaggio alla valutazioni *Specialistiche* è indicato in presenza di uno o più dei seguente fattori di rischio per disturbo visuo-cognitivo:

1. Anomalie alla visita oculistica/ortottica con riscontro di alterazioni funduscopiche e/o oculomotorie e/o dell'acuità visiva
2. Numerose red flags al questionario per i disturbi visuo-cognitivi
3. Disarmonia del profilo cognitivo con caduta nella sottoscala di performance (per dettagli su valutazione cognitiva vedi "valutazione dello sviluppo intellettuale")

Valutazione della funzione visiva		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
3-7 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Visita oculistica per ricerca di vizi refrattivi, anomalie segmento anteriore e/o funduscopiche, deficit acuità visiva. · Valutazione ortottica con studio della motilità oculare per ricerca alterazioni motilità oculare estrinseca, strabismo, movimenti oculari anomali. · Somministrazione di un questionario "ad hoc" volto a ricercare fragilità in ambito visuo-cognitivo (per es. Dutton GN et al 2010) 	<ul style="list-style-type: none"> · Visita neuropsichiatrica infantile con anamnesi mirata. · Valutazione neurofunzionale visiva da integrare con quanto emerso alla visita oculistica ed ortottica alla ricerca di anomalie a livello ispettivo (es. posizioni preferenziali di sguardo, posizioni anomale del capo), oculomotorio (es. strabismo ed alterazioni della stereopsi, movimenti oculari anomali, alterazioni delle motricità oculare estrinseca, anomalie di fissazione, inseguimento e saccadici), percettivo (es deficit di acuità visiva, acuità visiva in affollamento, sensibilità al contrasto, aree di localizzazione visiva, senso cromatico). · Valutazione visuocognitiva per approfondimento delle competenze visuospatiali e visuoperceptive mediante VMI

Tabella 1: Valutazione delle funzioni visive in età prescolare e scolare

Bibliografia

1. Jakobson LS, Taylor NM. Differential vulnerability of cerebral visual functions in children born very prematurely. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 239-241.
2. Fazzi E, Micheletti S, Calza S, et al. Early visual training and environmental adaptation for infants with visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2021; 63: 1180-1183.
3. Sabbadini G, Bianchi PE, Fazzi E et al. *Manuale di neurooftalmologia dell'età evolutiva.* 2000. Franco Angeli ed. Milano.
4. Tan H, blasco P, Lewis T, Ostmo S, et al. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66: 877-891.
5. Ortbis E, Fazzi E, Dale N. Cerebral Visual Impairment and Clinical Assessment: The European Perspective. *Semin Pediatr Neurol.* 2019; 31:15-24.
6. Sakki HE, Dale NJ, Sargent J, et al. Is there consensus in defining childhood cerebral visual impairment? A systematic review of terminology and definitions. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102:424-432.
7. Rossi A, Gnesi M, Montomoli C et al. Neonatal Assessment Visual European Grid (NAVEG): Unveiling neurological risk, *Infant Behavior & Development* 49:21-30,2017
8. Madan A and Good W. Preterm Birth and the Visual System. *NeoReviews.* 2005, 6 (3) e153-e159.
9. Fazzi E, Galli J, Micheletti S. Visual impairment: a common sequel of preterm birth. *Neoreviews.* 2012; 13: 542-550.
10. Fazzi E, Signorini SG, Bova SM, et al. Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *J Child Neurol.* 2007; 22: 294-301.
11. Di Lieto MC, Pecini C, Brovedani P, et al. Adaptive Working Memory Training Can Improve Executive Functioning and Visuo-Spatial Skills in Children With Pre-term Spastic Diplegia. *Front Neurol.* 2021; 11:601148.
12. Chorna OD, Cuzzetta A, Maitre NL. Vision Assessments and Interventions for Infants 0-2 Years at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatr Neurol.* 2017; 76:3-13.
13. Fazzi E, Bova SM, Uggetti C, et al. Visual-perceptual impairment in children with periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2004; 26: 506-512.

14. Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, et al. Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51: 974-981.
15. Ortibus EL, De Cock PP, Lagae LG. Visual perception in preterm children: what are we currently measuring? *Pediatr Neurol.* 2011; 45: 1-10.
16. Braddick O & Atkinson J. Development of human visual function. *Vision Res.* 2011; 51 (13): 1588-1609.
17. Petkovic M, Chokron S, Fagard J. Visuo-manual coordination in preterm infants without neurological impairments. *Res Dev Disabil.* 2016; 51-52, 76-88.
18. Ricci D, Romeo DM, Gallini F, et al. Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev* 2011;87:177-82.
19. "Cosa vede il mio bambino? Consigli per lo sviluppo delle capacità visive nel primo anno di vita", a cura di Eugenio Mercuri, Giovanni Cioni, Elisa Fazzi- Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani ONLUS.
20. Ricci D, Cesarini L, Groppo M, De Carli A, Gallini F, Serrao F, Fumagalli M, Cowan F, Ramenghi LA, Anker S, Mercuri E, Mosca F. Early assessment of visual function in full term newborns. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):107-13.
21. Ricci D, Cesarini L, Romeo DM, et al. Visual function at 35 and 40 weeks' postmenstrual age in low-risk preterm infants. *Pediatrics* 2008;122:e1193-1198.
22. Ricci D, Romeo DM, Serrao F, Gallini F, Leone D, Longo M, Albamonte E, Romeo MG, Mazzone D, Romagnoli C, Cowan F, Mercuri E. Early assessment of visual function in preterm infants: how early is early? *Early Hum Dev.* 2010;86(1):29-3
23. Dutton GN and Martin Bax. Visual impairment in children due to damage to the brain. *Clinics in Developmental medicine* N°186. 2010. Mac Keith Press, London.
24. Paliaga GP, Ghisolfi A, Giunta G et al. Millimetric cover test – a linear strabismometric technique. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 331-336
25. Teller DY, McDonald MA, Preston K, et al. Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 779–89
26. Beery K.E. (2004), *The Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery VMI-5)*, Minneapolis, MN, NCS Pearson.

Controlli oculistici nei neonati con ROP

La Retinopatia della prematurità è ancora la principale causa di cecità in età pediatrica nei paesi sviluppati [1-4].

I neonati ad alto rischio di sviluppare la ROP sono sottoposti a visite oculistiche di screening a partire dalle 3-5 settimane di vita, fino al raggiungimento del termine e fin quando non venga rilevata oftalmoscopicamente una completa maturazione vascolare retinica. In accordo con le linee guida internazionali nelle Terapie Intensive Neonatali italiane vengono sottoposti a screening tutti i neonati di EG \leq 30 settimane e/o peso alla nascita \leq 1500 grammi e i casi selezionati, caratterizzati da un decorso clinico particolarmente grave o critico, con peso alla nascita compreso tra 1500 e 2000 grammi o età gestazionale superiore a 30 settimane [5-12].

Se un neonato pretermine sviluppa una ROP che raggiunga uno stadio critico, ad alto rischio di evoluzione verso il distacco di retina, viene sottoposto a trattamento [7-10]. Attualmente il trattamento classico ed universalmente accettato per arrestare l'evoluzione della malattia (gold standard) è il trattamento di fotocoagulazione laser della parte di retina non ancora vascolarizzata [8-10]. Negli ultimi anni è stata introdotta una nuova terapia mediante iniezione intravitreale (IVT) di farmaci che

bloccano il principale fattore di crescita vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF): IVT di antiVEGF, in associazione o in sostituzione del trattamento "classico" tramite fotoablazione laser. Recentemente, si è concluso lo studio multicentrico Rainbow (RAnibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity) che ha mostrato come la terapia intravitreale con anti-VEGF sia efficace e sicura nel contrastare la progressione della retinopatia della prematurità [13]. Rispetto alla tradizionale terapia laser i bambini trattati con questa nuova terapia presentano minori alterazioni del trofismo maculare, minore incidenza di difetti refrattivi elevati, assenza di cicatrici retiniche permanenti [14].

Un neonato pretermine che abbia sviluppato la ROP dovrà essere sottoposto a visite oculistiche nella prima infanzia con frequenza maggiore del neonato a termine, sia nel caso che abbia ricevuto un trattamento, sia nel caso in cui la ROP mostri segni di regressione spontanea. I neonati con ROP hanno infatti maggior incidenza di sviluppare difetti di refrazione, in particolare miopia, ambliopia e strabismo, in maniera direttamente correlata alla gravità della malattia. Inoltre i bambini trattati per ROP grave possono sviluppare esiti cicatriziali della malattia con conseguenti alterazioni anatomiche delle strutture della retina posteriore (ectopia della macula e dragging del disco ottico) che determinano bassa acutezza visiva (ambliopia); non è da sottovalutare anche un aumentato rischio di sviluppare distacchi di retina tardivi, ragione per la quale resta di fondamentale importanza un accurato esame del fondo oculare in tutte le fasi della vita di un bambino pretermuro. Studi recenti eseguiti grazie a tecniche di imaging wide-field, [15] hanno mostrato che, anche in caso di regressione spontanea, la retina periferica di questi bambini conserva segni della pregressa retinopatia del pretermuro. La persistenza di una zona di retina non vascolarizzata e residue anomalie dell'arborizzazione vascolare sono tuttora oggetto di studio, e non è chiaro quale sia il loro effetto sulla maturazione retinica [8-10].

Il Follow-up oculistico di questi bambini nella prima infanzia dev'essere quindi modulato in base alla EG alla nascita e alla gravità della malattia che hanno sviluppato in epoca neonatale. Fino al raggiungimento della completa vascolarizzazione retinica sono indicati esami del fondo oculare a cadenza bisettimanale, variabile a seconda delle indicazioni dell'oculista. Oltre il termine ed al raggiungimento della completa vascolarizzazione sono consigliati esami del fondo oculare e valutazione delle funzioni visive a cadenze variabili in vari gruppi di prematuri.

Follow-up della ROP

Al momento della dimissione possiamo distinguere tre gruppi di neonati pretermine:

1. Neonati con diagnosi di RAV (retina avascolare)

Raramente sviluppano ROP severa; Lo sviluppo dell'apparato visivo, neurosensoriale e motorio non differisce molto da quello di un neonato a termine: controllo a 12 mesi di e.c. per l'esecuzione dell'esame del fondo oculare, per la valutazione di eventuali difetti di refrazione elevati ed anisometropie e per la valutazione ortottica; Successivi controlli annuali o biennali a discrezione dell'oculista curante.

2. Neonati con diagnosi di ROP non grave, regredita spontaneamente, che non abbia necessitato di trattamento

Controllo del fondo oculare a 3 mesi e 6 mesi e.c. per escludere esiti retinici della patologia, associato alla valutazione dei riflessi corneali e alla valutazione della presenza dell'aggancio visivo; Controllo a 12 mesi e.c. per l'esecuzione dell'esame del fondo oculare, per la valutazione di eventuali difetti di refrazione elevati ed anisotropia e per la valutazione ortottica; Successivi controlli annuali o biennali a discrezione dell'oculista curante.

3. Neonati con diagnosi di ROP grave che abbia richiesto trattamento

Controllo settimanale o bisettimanale del fondo, a seconda della gravità e dell'entità della vascolarizzazione retinica, fino al raggiungimento dei 3 mesi e.c.; Controllo del fondo oculare a 6 mesi e.c. per escludere esiti retinici della patologia, associato alla valutazione dei riflessi corneali e alla valutazione dell'aggancio visivo; Controllo a 12 mesi e.c. per l'esecuzione dell'esame del fondo oculare, per la valutazione di eventuali difetti di refrazione elevati ed anisotropia e per la valutazione ortottica; Successivi controlli annuali.

Se necessario, è possibile complementare gli esami regolari del fondo oculare mediante tecniche di imaging wide-field, che consentono uno studio più dettagliato della vascolarizzazione retinica tramite la somministrazione di fluoresceina, senza la necessità di ricorrere a sedazione. Nel caso di bambini non collaboranti, il supporto dell'anestesista pediatrico nell'esecuzione di osservazioni in narcosi permette all'oculista di ottenere dati di refrazione e di imaging più affidabili e necessari per l'inquadramento clinico.

Bibliografia

1. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:690-697.
2. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.
3. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
4. Chaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. On behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:230-237.
5. Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, et al. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:608-612
6. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology. 2001 NeoReviews 2
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcome at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;120:935-938
8. Early treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1696.

9. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
10. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51-e68.
11. Taruscio D, Bubbico L, Salerno P. per il Gruppo di studio per lo screening neonatale uditivo e visivo (Ed.). *Screening neonatale uditivo e visivo: raccomandazioni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità;2022. (Rapporti ISTISAN 22/17).
12. Fierson WM; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY; AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS; AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED OPTOMETRISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6)
13. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559
14. Marlow N, Stahl A, Lepore D, Fielder A, Reynolds JD, Zhu Q, Weisberger A, Stiehl DP, Fleck B; RAINBOW investigators group. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Oct;5(10):698-707
15. Lepore D, Ji MH, Ying GS, Orazi L, Pagliara MM, Quinn GE; FA team of the Italian ROP study Group. Early angiographic signs of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eye (Lond)*. 2021 Nov;35(11):3094-3101.

Valutazione delle Funzioni Uditive e del Linguaggio

Rosa Maria Santarelli, Nadia Battajon, Chiara Bechini, Gabriella Araimo

Lo sviluppo della funzione uditiva

La presenza di un ingresso uditivo efficiente nei primi anni di vita rappresenta il presupposto fondamentale per il processo di organizzazione delle vie uditive e quindi per lo sviluppo della percezione uditiva e del linguaggio. La funzione cocleare inizia verso la 20° settimana di gestazione, ma è solo tra la 28° e la 30° settimana che cominciano ad attivarsi i meccanismi dell'analisi di intensità e di codifica in frequenza degli stimoli sonori, prerequisito essenziale per lo sviluppo dei meccanismi neurofisiologici alla base della percezione uditiva. Studi recenti confermano l'attivazione di meccanismi percettivi "attivi" associati al riconoscimento di "oggetti sonori" fin dal terzo trimestre di gravidanza. Infatti, mediante la registrazione dei potenziali evocati uditivi evento-correlati è stato dimostrato che il bambino all'età di 4-5 mesi è in grado di riconoscere una melodia (*twinkle twinkle little star*) alla quale era stato esposto periodicamente durante l'ultimo trimestre di gravidanza [1].

Alla nascita, la maturazione della periferia uditiva, che comprende la coclea e il nervo uditivo, è sostanzialmente completa. Per contro, le vie uditive centrali devono completare il loro processo maturativo attraverso la mielinizzazione delle fibre nervose e soprattutto con la formazione di nuove sinapsi e il potenziamento di quelle esistenti. Specificamente, la plasticità neuronale è massima a partire dall'ultimo trimestre di gravidanza, nel senso che da questo periodo in poi le vie uditive centrali sviluppano un gran numero di connessioni sinaptiche, producendosi tale sviluppo in maniera del tutto diffusa e sostanzialmente non controllata. La presenza di un normale ingresso acustico guida ed organizza lo sviluppo del sistema uditivo, determinando da una parte il potenziamento delle sinapsi attivate dalla stimolazione acustica, dall'altra inducendo secondariamente l'atrofia delle sinapsi non utilizzate, che vanno incontro ad una progressiva involuzione per la fisiologica riduzione del potenziale plastico determinato su base genetica [2,3].

Il meccanismo anatomo-fisiologico sul quale è basata l'analisi percettiva è dato dall'organizzazione tonotopica del sistema uditivo, rappresentando tale organizzazione il substrato fisiologico dell'analisi in frequenza. È tuttavia importante sottolineare che questa organizzazione, puramente passiva, nel senso che è determinata semplicemente dalle caratteristiche degli stimoli in ingresso (*bottom-up*), appare nel suo complesso piuttosto labile e, almeno nel periodo di massima plasticità neuronale, facilmente soggetta a modifiche criticamente dipendenti dal-

le caratteristiche fisiche dello stimolo afferente. Il suo consolidamento dipende dall'innesto di un processo 'attivo', basato sull'esperienza uditiva (top-down), che porta alla creazione di iniziali 'oggetti uditivi' attraverso fenomeni di selezione e potenziamento dei circuiti inibitori gabaergici degli strati profondi della corteccia uditiva [3]. In altri termini, l'organizzazione del sistema uditivo non dipende unicamente dalla 'texture' degli stimoli acustici, ma da quanto questi sono 'meaningful' per il soggetto.

Alcuni studi hanno categorizzato lo sviluppo delle abilità percettivo-uditive del bambino riconoscendone varie tappe evolutive [4]:

- ◇ 0-1 mesi: riflessi neonatali automatici
- ◇ 1-6 mesi: detenzione e discriminazione di fonemi non specifici della lingua nativa
- ◇ > 5 mesi: riflessi di orientamento nella direzione del suono
- ◇ > 6 mesi: segmentazione delle parole nell'ascolto
- ◇ > 7 mesi: detenzione e discriminazione di fonemi specifici della lingua nativa
- ◇ 12 mesi: produzione delle prime parole

Per quanto riguarda il bambino pretermine, sebbene non siano disponibili dati definitivi al riguardo, è del tutto ragionevole ritenere che il processo maturativo presenti delle deviazioni rispetto alla traiettoria fisiologica almeno per due ordini di ragioni. La prima risiede nel fatto che diversi studi evidenziano come nei bambini pretermine la maturazione della periferia uditiva non sia completa alla nascita [5,6,7]. È pertanto ragionevole aspettarsi che la componente passiva alla base dell'organizzazione del sistema uditivo possa essere di fatto meno definita rispetto al normale. Questa ipotesi è confermata dai dati forniti dalla registrazione dell'elettrococleografia, che dimostrano una alterazione del reclutamento neurale alle frequenze acute indicando una minore selettività in frequenza nell'analisi degli stimoli acustici [7]. La seconda ragione è strettamente correlata con l'immaturità delle vie uditive centrali a cui corrisponde verosimilmente una ridotta efficienza nella strutturazione di sistemi di analisi percettiva consolidati, basati su categorie uditive elementari 'significanti'.

In aggiunta alle problematiche maturative del sistema uditivo, un ulteriore elemento da tenere in considerazione nel bambino pretermine concerne l'accertamento delle abilità percettive, che è strettamente dipendente da reazioni a loro volta fortemente condizionate dalla maturità del sistema neuro-motorio.

Tipi di ipoacusia

In termini generali l'ipoacusia indica un'alterazione della percezione dei suoni. In accordo con la definizione classica le ipoacusie vengono classificate in:

- a. Ipoacusie trasmissive, dovute ad una lesione dell'orecchio medio e/o esterno
- b. Ipoacusie neurosensoriali, dovute ad una lesione dell'orecchio interno

Le ipoacusie significative per quel che riguarda le ripercussioni sullo sviluppo del linguaggio sono quelle che comportano l'assenza o la riduzione permanente dell'ingresso uditivo. La stragrande maggioranza delle ipoacusie infantili è riconducibile a una lesione cocleare, mentre una quota ridotta è dovuta alla presenza di un'alterazione stabile del sistema di trasmissione nel contesto di patologie dimorfiche di tipico riscontro nelle malformazioni cranio-facciali.

Pur rimanendo la validità della definizione classica dei tipi di ipoacusia, sono comunque necessarie alcune considerazioni. La prima è che dal punto di vista delle conseguenze le ipoacusie trasmissive e neurosensoriali non sono affatto assimilabili. Nelle ipoacusie trasmissive gli stimoli sonori arrivano all'apparato recettoriale ridotti di intensità. Di conseguenza il ripristino di una adeguata pressione sonora comporta il sostanziale recupero di una normale funzione uditiva. L'ipoacusia neurosensoriale da lesione cocleare è invece associata a una riduzione della sensibilità uditiva derivante dalla compromissione dei meccanismi attivi di amplificazione intrinseci all'analisi cocleare. Inoltre, il guadagno di tale meccanismo è controllato dal sistema uditivo centrale in maniera differenziata e dinamica in corrispondenza delle varie porzioni della coclea in relazione ai diversi compiti uditivi. Pertanto, il ripristino della pressione sonora tramite l'utilizzo di adeguati dispositivi riabilitativi comporta il recupero della soglia uditiva, ma non certamente quello di una fisiologica analisi cocleare. Conseguentemente la compromissione dell'analisi in frequenza e della percezione del parlato nel rumore persistono anche nelle migliori condizioni riabilitative possibili.

Un'altra rilevante considerazione è che la definizione di "ipoacusia neurosensoriale" è divenuta nel corso dell'ultimo decennio del tutto generica. Gli avanzamenti della ricerca di base e della genetica, la diffusione delle indagini autoptiche con la messa a punto di nuovi metodi di colorazione e di analisi hanno permesso infatti una definizione sempre più precisa del sito di lesione e dei meccanismi fisiopatologici associati alle lesioni che coinvolgono la periferia uditiva.

Grado di ipoacusia e sviluppo del linguaggio

Come già riportato, durante la fase di massima plasticità neuronale la presenza di un ingresso uditivo efficiente guida il processo di organizzazione delle vie uditive centrali con la conseguente selezione e strutturazione dei circuiti preposti alla codifica e all'analisi percettiva dei segnali uditivi e segnatamente del messaggio verbale. La riduzione o l'assenza di un ingresso uditivo durante questa fase pregiudica lo sviluppo dell'analisi percettiva e conseguentemente la percezione e lo sviluppo del linguaggio [2].

L'American National Standards Institute (ANSI 1991) ha classificato il grado di ipoacusia tenendo conto delle ripercussioni della perdita uditiva sull'acquisizione linguistica:

- ◊ 0-15 dB: udito nella norma con nessuna compromissione a livello linguistico.
- ◊ 16-25 dB: ipoacusia lieve, causata da patologie dell'orecchio medio o perdite neurosensoriali; possono presentarsi difficoltà nella percezione di alcune con-

- sonanti e può essere richiesto, a seconda dei casi, un intervento protesico-logopedico o chirurgico per la risoluzione delle patologie dell'orecchio medio.
- ◇ 26-40 dB: ipoacusia lieve, causata da patologie dell'orecchio medio o perdite neurosensoriali; vengono percepiti correttamente solo alcuni fonemi ad una intensità elevata ed è presente un ritardo di acquisizione fonemica e di linguaggio; in questo caso un intervento protesico-logopedico o chirurgico per la risoluzione delle patologie dell'orecchio è necessario.
 - ◇ 41-70 dB: ipoacusia moderata, causata da patologie croniche dell'orecchio medio, malformative o neurosensoriali; non viene percepita la maggior parte dei suoni linguistici a livello di conversazione e sono presenti ritardi di linguaggio e di apprendimento; gli interventi riabilitativi sono analoghi ai precedenti con l'aggiunta in alcuni casi di un supporto educativo nella scuola.
 - ◇ 70-90 dB: ipoacusia grave, causata da patologie neurosensoriali o miste; non viene percepito alcun suono linguistico a livello di conversazione e sono presenti gravi problemi di acquisizione fonologica, ritardi di linguaggio e di apprendimento; gli interventi riabilitativi sono analoghi ai precedenti con l'obbligo di un supporto educativo nella scuola.
 - ◇ ≥ 90 dB: ipoacusia profonda, causata da patologie neurosensoriali o miste; non viene percepito alcun suono linguistico e ambientale, sono presenti gravi problemi di acquisizione fonologica, ritardi di linguaggio e di apprendimento; gli interventi riabilitativi sono analoghi ai precedenti con l'obbligo di un supporto educativo nella scuola.

Nella Figura 9, in APPENDICE, è raffigurata la correlazione ipoacusia/ritardo nello sviluppo del linguaggio.

Eziologia e Fattori di Rischio

L'incidenza dell'ipoacusia neurosensoriale è stimata nei paesi occidentali a 1-2 bambini/1000 nuovi nati (1.33/1000 United Kingdom; 1.86/1000 United States) [8]. Nell'85% dei casi si tratta di ipoacusie congenite per le quali il danno uditivo è intervenuto in epoca prenatale o perinatale. Oltre il 65% delle forme congenite riconosce una eziologia genetica, mentre tra le cause di natura non genetica quelle meglio rappresentate sono l'eziologia infettiva, in particolare l'infezione da CMV, e l'esposizione a fattori di rischio neo- e perinatali.

La prevalenza dell'ipoacusia neurosensoriale nella popolazione infantile di età compresa tra 0 e 4 anni nei paesi occidentali si attesta a 2.74/1000 (United States) [8]. Pertanto, una certa quota di ipoacusie insorge in età pre-scolare. La maggior parte di queste forme è rappresentata da ipoacusie genetiche a insorgenza tardiva, segnatamente quelle associate a dilatazione dell'acquedotto vestibolare, e da cause infettive.

Nei neonati ad alto rischio ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale l'incidenza di ipoacusia è molto variabile nelle varie casistiche. L'elevato grado di variabilità è riconducibile alla eterogeneità dei pazienti ricoverati nelle varie TIN e alle modalità dell'accertamento diagnostico dell'ipoacusia in una categoria di pazienti in cui

tale accertamento può risultare particolarmente difficile. D'altra parte, il riscontro di ipoacusia nei bambini che presentano dei fattori di rischio perinatale richiede comunque l'esclusione di altre possibili cause, prime fra tutte le forme correlate con una eziologia di tipo genetico o infettivo.

Nel Box 11 in APPENDICE sono riportati fattori di rischio per ipoacusia, come identificati dal Joint Committee on Infant Hearing 2019 [9].

Metodiche strumentali utilizzate per l'identificazione e la quantificazione delle ipoacusie in età infantile

La diagnosi delle ipoacusie infantili è un processo complesso che deve soddisfare innanzitutto l'obiettivo di rendere il più efficace possibile il procedimento riabilitativo di correzione della perdita uditiva in modo da ridurre o abolire la disabilità uditiva che ne potrebbe conseguire. Si riportano di seguito le procedure strumentali utilizzate nella diagnosi audiologica o nei programmi di screening uditivo neonatale.

a. Otoemissioni Acustiche

Le otoemissioni acustiche sono suoni di bassa intensità generati dall'attività contrattile delle cellule ciliate esterne che si propagano in via retrograda dai fluidi cocleari all'orecchio medio e quindi al condotto uditivo esterno, dove possono essere registrate utilizzando un microfono posizionato nel condotto stesso. Tenuto conto della loro origine, è evidente che queste risposte possono essere registrate unicamente alle basse intensità di stimolazione, cioè nel campo dinamico di attivazione delle cellule ciliate esterne, e sono pertanto presenti unicamente nei soggetti normoacusici. È importante considerare il fatto che, indipendentemente dalla funzionalità cocleare, in tutte le condizioni nelle quali si verifica un aumento di impedenza dell'orecchio medio (per es. otite sierosa, presenza di liquido amniotico) le otoemissioni acustiche non vengono registrate per un deficit di propagazione dai fluidi labirintici all'orecchio medio ed esterno.

Le applicazioni cliniche riguardano due tipologie di risposte. Le TOAEs (Transient Otoacoustic Emissions) vengono evocate dalla presentazione di stimoli impulsivi (clicks) e sono pertanto correlate all'attività della porzione basale della "colea" [10]. Questa categoria di risposte trova il suo campo elettivo di applicazione nell'ambito dei programmi di screening uditivo neonatale. I prodotti di distorsione (DPOAEs, Distortion Product Otoacoustic Emissions) vengono invece generati in risposta alla presentazione di toni puri e permettono di misurare la funzionalità di singole porzioni della partizione cocleare, almeno per quel che riguarda la funzionalità delle cellule ciliate esterne [11].

b. Potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (Auditory Brainstem Responses, ABRs)

I potenziali evocati uditivi del tronco encefalico sono delle variazioni di potenziale elettrico generate dall'attivazione sincrona dei neuroni della via uditiva, dalla coclea al tronco encefalico, in risposta alla presentazione di una stimolazione acustica. Vengono registrati mediante l'utilizzo di elettrodi applicati sullo scalpo in posizioni definite.

Nel soggetto normoacusico la presentazione di una stimolazione impulsiva (click) a intensità sopraliminari evoca una risposta costituita da una successione di picchi a polarità positiva rispetto al vertice denominati con numeri romani da I a VII. Con la riduzione dell'intensità dello stimolo tutte le componenti mostrano un progressivo aumento di latenza e una riduzione di ampiezza fino a non essere più identificabili nel tracciato. La prima a scomparire è l'onda I, seguita dalla III e quindi dalla V onda, che appare perciò come la più "resistente" ed è identificabile per intensità di stimolazione assai prossime alla soglia psico-acustica. Per questa sua proprietà essa costituisce il parametro su cui si basa la diagnosi di soglia. In altri termini, la registrazione dell'onda V dell'ABR permette di ottenere una stima indiretta della soglia uditiva sulla base del minimo livello di intensità efficace per evocare una risposta identificabile e riproducibile.

E' importante tuttavia sottolineare che l'interpretazione delle registrazioni in risposta alla stimolazione con l'utilizzo di clicks deve tenere conto del fatto che questo tipo di stimolo determina una attivazione dominante nel giro basale della coclea. La risposta ABR pertanto fornisce una stima della soglia audiometrica nell'intervallo di frequenze 1-4 kHz in assenza di selettività in frequenza.

Pur con le sue limitazioni, la registrazione dei potenziali evocati uditivi del tronco costituisce un esame di fondamentale importanza, che permette di stimare la soglia uditiva con elevata affidabilità in condizioni di sonno spontaneo in bambini di età compresa tra 0 e 7-8 mesi. Nei bambini più grandi la riduzione della durata dei periodi di sonno rende difficile l'esecuzione dell'esame e rende progressivamente indicato il ricorso a tecniche di audiometria condizionata.

c. Elettrococleografia

L'elettrococleografia (Electrocochleography, ECoChG) è la registrazione dei potenziali elettrici evocati a livello della coclea e delle fibre del nervo uditivo. Generalmente anche in questo caso viene utilizzata una stimolazione impulsiva con clicks. Le informazioni utili dal punto di vista clinico sono in massima parte quelle che vengono fornite dallo studio del potenziale d'azione, che viene generato dalla scarica sincrona delle fibre del nervo uditivo. Sulla sua presenza o assenza in funzione dell'intensità di stimolazione si basa il rilievo della soglia uditiva. La registrazione viene effettuata in anestesia generale, utilizzando un elettrodo ad ago inserito attraverso la membrana timpanica sotto controllo microscopico e posizionato sul promontorio [7].

Rispetto all'ABR l'elettrococleografia presenta tutta una serie di vantaggi, primi fra tutti la valutazione diretta della funzionalità della periferia uditiva, con conseguente maggiore sensibilità, e la valutazione strettamente monoaurale. Le limitazioni dell'esame discendono indirettamente dalla sua invasività e dalla necessità del ricorso all'anestesia generale, necessaria per garantire l'immobilità del paziente. In questo ambito quindi l'elettrococleografia si viene a configurare essenzialmente come un esame di secondo livello con una indicazione limitata.

Una delle indicazioni all'esecuzione dell'esame è relativa a bambini che presentano una immaturità e/o sofferenza del sistema uditivo centrale nei quali le metodiche non invasive non hanno fornito risultati affidabili nel fornire una stima della

capacità uditiva. In effetti, il ritardo maturativo o una franca patologia neurologica, alterando criticamente il sincronismo di attivazione dei generatori dell'onda V, possono pregiudicare in misura variabile e non prevedibile la correlazione tra la soglia dell'onda V e la effettiva funzionalità della periferia uditiva. In altri termini, si riduce l'affidabilità dell'onda V come indicatore della soglia uditiva con conseguente possibile sovrastima del grado di ipoacusia. È ampiamente dimostrato, infatti, che i bambini con una storia perinatale di sofferenza ischemica o di prematurità mostrano una riduzione dell'ampiezza delle principali componenti della risposta ABR fino alla loro scomparsa, indipendentemente dal grado di ipoacusia [6,7]. In queste condizioni la registrazione dell'elettrococleografia rappresenta l'unica metodica in grado di fornire una valutazione affidabile della funzionalità della periferia uditiva in tempi ragionevoli per approntare una terapia riabilitativa appropriata. Questa necessità diventa stringente in tutti quei casi in cui il ricorso a tecniche di audiometria condizionata per l'identificazione e la quantificazione dell'ipoacusia è comunque precluso, qualunque sia l'età del bambino, dalla presenza di gravi disabilità neuro-motorie.

d. Audiometria a Risposte Condizionate

I bambini con sviluppo tipico sono in grado di orientare la testa verso una sorgente sonora verso i 5-6 mesi di vita. Tuttavia, l'utilizzo di stimoli ripetuti porta inevitabilmente all'instaurarsi di fenomeni di abitudine rendendo inaffidabile l'utilizzo delle pure reazioni di orientamento per la misura della soglia uditiva. L'audiometria a risposte condizionate, introducendo un rinforzo visivo (Visual Reinforcement Audiometry, VRA) che funge da ricompensa, previene l'instaurarsi dell'abitudine. La tecnica è basata sull'utilizzo di luci, giocattoli in movimento, cartoni animati e altri stimoli visivi, che vengono scelti in base all'età e alle abilità del piccolo paziente. L'esame vero e proprio è preceduto da una fase mirata a instaurare il condizionamento durante la quale lo stimolo sonoro viene presentato a intensità sopraliminari contemporaneamente allo stimolo visivo. Nella fase di 'test' la presentazione dello stimolo visivo segue a breve distanza di tempo quella dello stimolo sonoro, configurandosi pertanto come una sensazione gratificante (ricompensa).

L'audiometria a risposte condizionate presenta un elevato grado di affidabilità, se condotta da personale esperto e con l'utilizzo di ambienti e strumenti idonei, ponendosi quindi come una tecnica di fondamentale importanza nella diagnosi audiologica. Essa, infatti, in primo luogo permette di confermare la stima di soglia ottenuta con metodiche elettrofisiologiche. Inoltre, fornisce una valutazione della soglia uditiva alle singole frequenze, dato sicuramente cruciale ai fini della pianificazione ed attuazione della strategia riabilitativa. Pertanto, le metodiche elettrofisiologiche permettono di identificare la presenza di una ipoacusia e di effettuarne una prima quantificazione, in maniera tale da procedere precocemente con l'applicazione protesica. Sarà tuttavia necessario istituire al più presto un condizionamento al fine di ottenere il prima possibile una soglia uditiva alle singole frequenze, dato cruciale per la regolazione protesica e, più in generale, per la pianificazione delle scelte riabilitative.

Le tecniche di audiometria a risposte condizionate diventano sempre più affidabili con il progredire dell'età e permettono di ottenere una valutazione monoaurale in cuffia dall'età di 2-3 anni. Inoltre, il rinforzo visivo viene progressivamente sostituito da un'attività di gioco eseguita dal bambino stesso subito dopo la presentazione dello stimolo sonoro (per es. lanciare delle palline in un canestro). A partire dall'età di un anno e mezzo-due anni l'audiometria condizionata rappresenta comunque la tecnica sulla quale si basa la prima diagnosi audiologica, non essendo più possibile nella stragrande maggioranza dei casi il ricorso a metodiche elettrofisiologiche condotte in sonno spontaneo. In assenza di disabilità associate questa tecnica, se ben utilizzata, permette di ottenere una valutazione affidabile della soglia uditiva caratterizzata in frequenza. Eventuali misure di tipo elettrofisiologico rivestono pertanto in questi casi il ruolo di una pura conferma. A partire dall'età di 5 anni nella stragrande maggioranza dei bambini è possibile utilizzare in maniera affidabile l'audiometria convenzionale, purché non siano presenti disabilità di tipo neuromotorio, cognitivo o comportamentale.

Lo screening e la valutazione diagnostica nei bambini dimessi dalla TIN

L'identificazione, la diagnosi e la programmazione del trattamento riabilitativo dell'ipoacusia neurosensoriale nei neonati prematuri rappresentano il vero banco di prova della qualità dell'accertamento diagnostico. I piccoli pazienti ricoverati in TIN presentano molteplici fattori di rischio per ipoacusia quali la prematurità, il basso peso alla nascita, l'insufficienza respiratoria, l'anemia, l'esposizione a rumore e l'assunzione di farmaci ototossici. Si stima che circa l'1,5% dei bambini dimessi sia affetto da una perdita uditiva neurosensoriale, e che questa percentuale salga al 3% se si considerano i nati a meno di 28 settimane [12]. In realtà, queste cifre sono approssimative e valori di incidenza molto variabili sono stati riportati in diversi Paesi in ragione delle differenze tra popolazioni di neonati ricoverati nei vari ospedali, la variabilità dell'età di diagnosi, e soprattutto, per le problematiche diagnostiche connesse all'individuazione dell'ipoacusia e alla sua valutazione in termini non solo di definizione della soglia uditiva, ma anche e soprattutto di caratterizzazione del tipo di lesione sottostante. In effetti, i fattori di rischio per ipoacusia associati alla prematurità e più in generale al ricovero nelle TIN agiscono variamente e in maniera combinata, determinando lesioni che riguardano i vari componenti recettoriali della coclea (cellule ciliate interne ed esterne) e il sistema nervoso centrale, incluse le vie uditive.

Come già riportato, il coinvolgimento delle vie uditive centrali per l'imaturità o la presenza di disfunzioni neurologiche non compromette generalmente la percezione uditiva, ma pone comunque delle difficoltà diagnostiche, sia per la ridotta affidabilità della registrazione ABR nella stima di soglia sia per il ridotto grado di collaborazione del piccolo paziente all'audiometria condizionata.

A livello di periferia uditiva, prescindendo dalla possibile sovrapposizione di cause genetiche e/o infettive, l'esposizione ai fattori di rischio correlati con il ricovero in TIN può dare luogo a lesioni cocleari quanto mai variegata. Studi istopatologici condotti nei neonati deceduti in una Terapia Intensiva in Costa Rica [13] hanno messo

in evidenza quadri che vanno da una sostanziale normalità della coclea alla perdita di cellule ciliate esterne ed interne in proporzioni molto variabili. In particolare, nei bambini prematuri si rileva con elevata frequenza la perdita selettiva di cellule ciliate interne con sostanziale conservazione del compartimento delle cellule ciliate esterne. Sul versante strumentale questa condizione si traduce nell'associazione "presenza delle otoemissioni acustiche/assenza della risposta ABR". Questo dato risulta di difficile interpretazione, puntando da una parte alla normalità della funzione cocleare, dall'altra alla presenza di una perdita uditiva. In realtà, le differenze nella prevalenza del tipo di cellule ciliate danneggiate condiziona criticamente la funzionalità uditiva residua non solo dal punto di vista "quantitativo", cioè di pura riduzione della sensibilità uditiva, ma anche e soprattutto in termini di codifica temporale dell'informazione acustica e di sincronizzazione della scarica afferente. La registrazione dell'elettrococleografia effettuata in questi pazienti [7] ha permesso di identificare la presenza di una desincronizzazione della scarica neurale (neuropatia uditiva) nei termini di un consistente aumento di durata della risposta neurale la cui soglia è comunque indicativa di una ipoacusia di grado moderato. La presenza di una ipoacusia di grado moderato con un buon beneficio fornito dall'amplificazione acustica in oltre la metà dei pazienti è stato confermato da altri autori [14].

Dal punto di vista delle metodiche di screening, l'eventualità di una lesione selettiva delle cellule ciliate interne preclude evidentemente l'utilizzo di metodiche basate unicamente sulla registrazione delle otoemissioni acustiche. D'altra parte, l'associazione ABR assente-otoemissioni presenti si rileva con relativa frequenza, essendo rintracciabile nel 5-6% di tutti i neonati che risultano fail allo screening uditivo neonatale [15]. Per questa ragione, la registrazione delle otoemissioni acustiche è stata affiancata dall'utilizzo dell'ABR automatico nei bambini ricoverati in TIN (Joint Committee on Infant Hearing, 2007) [16]. Nel BOX 12, in APPENDICE, viene riportato il timing riassuntivo ottimale del percorso diagnostico-terapeutico nel caso di riscontro di ipoacusia. Lo schema riassuntivo dello screening audiologico nel neonato a rischio di ipoacusia, proposto dal Gruppo di Studio SIN degli Organi di Senso, è riportato in Figura 10 in APPENDICE.

In conclusione, la complessità dei meccanismi fisiopatologici che sottendono le ipoacusie dei bambini dimessi dalle TIN e la molteplicità e la variabile distribuzione dei siti di lesione richiedono una diagnostica ad elevato grado di complessità. Questi bambini, rispetto ai loro coetanei ipoacusici dimessi dal nido, raggiungono una valutazione affidabile ed accedono quindi mediamente ad una regolazione ottimale dei presidi riabilitativi acustici in tempi più lunghi. Valutazione e decisioni intraprese con maggiore rapidità, se da una parte permettono un ripristino più precoce dell'ingresso uditivo, dall'altra non garantiscono l'accuratezza diagnostica e quindi la correttezza dell'intervento riabilitativo.

Bibliografia

1. Partanen E, Kujala T, Tervaniemi M, Huotilainen M (2013) Prenatal music exposure induces long-term neural effects. *PLoS One* 8: e78946.
2. Johnson JS, Newport EL (1991) Critical period effects on universal properties of lan-

- guage: the status of subagency in the acquisition of a second language. *Cognition* 39: 215-58.
3. Kral A, Dorman MF, Wilson BS (2019) Neuronal development of hearing and language: cochlear implants and critical periods. *Annu Rev Neurosci* 42: 47-65.
 4. Houston DM, Pisoni DB, Kirk KI, Ying EA, Miyamoto RT (2003) Speech perception skills of deaf infants following cochlear implantation: a first report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67: 479-495.
 5. Arslan E, Turrini M, Lupi G, Genovese E, Orzan E (1997) Hearing threshold assessment with auditory brainstem response (ABR) and ElectroCochleoGraphy (ECoChG) in uncooperative children. *Scand Audiol Suppl.* 46: 32-37.
 6. Jiang ZD, Zhou Y, Yin R, Wilkinson AR. Amplitude reduction in brainstem amplitude response in term infants under neonatal intensive care (2013) *J Child Neurol* 2013; 26: 272-278.
 7. Santarelli R, Arslan E (2015) Electrocochleography. In: Katz J, Chasin M, English K, Hood L, Tillery KL (Eds.), *Handbook of Clinical Audiology*, Chapter 12, Seventh Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp. 207-230.
 8. Morton CC, Nance WE (2006) Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151-2164.
 9. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Joint Committee on Infant Hearing*, (2019) *JEHDI* 4 82):1-44.
 10. Prieve BA, Gorga MP, Schmidt A, Neely S, Peters J, Schultes L, Jesteadt W (1993) Analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired ears. *J Acoust Soc Am* 93: 3308-3319.
 11. Gorga MP, Neely ST, Bergman B, Beauchaine KL, Kaminski JR, Peters J, Jesteadt W (1993) Otoacoustic emissions from normal-hearing and hearing-impaired subjects: distortion product responses. *J Acoust Soc Am* 93: 2050-2060.
 12. Hille ETM, van Straaten HLM, Verkerk PH, the Dutch NICU neonatal hearing screening working group (2007) Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr* 96: 1155-1158.
 13. Amatuzzi M, Liberman MC, Northrop C (2011) Selective inner hair cell loss in prematurity: a temporal bone study of infants from a neonatal intensive care unit. *J Assoc Res Otolaryngol*; 12: 595-604.
 14. Rance G, Cone-Wesson B, Wunderlich J, Dowell R (2002) Speech perception and cortical event related potentials in children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 23: 239-253.
 15. Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H, Shaha SH, Iwamoto LM (2007) Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *J Perinatol* 27: 718-23.
 16. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs (2007). *Pediatrics* 120: 898-921.

Lo sviluppo del linguaggio

Il linguaggio appartiene alla evoluzione della specie umana attraverso la formazione di organi fonatori ma soprattutto di aree cerebrali deputate. L'acquisizione del linguaggio inizia nel bambino fin dai primi momenti di vita, quando l'apparato uditivo è in grado di trasmettere al cervello i primi segnali linguistici e questo accade fin dalla vita intrauterina; in tale fase il sistema di ricezione-decodificazione inizia ad adattarsi, cioè a riconoscere, a familiarizzare con tali segnali.

Nel corso dello sviluppo del bambino il linguaggio diventa rapidamente il principale

canale di comunicazione e progredisce gradualmente dai primi suoni al modello adulto attraversando fasi tipiche che possiamo riconoscere. Il bambino comprende e diviene consapevole della possibilità di interagire con l'ambiente usando il comportamento, il pianto, i suoni, che a poco a poco diventano intenzionali. Il segnale linguistico proveniente dall'ambiente esterno giunge associato a un oggetto o a una situazione o a un'azione. L'area cerebrale posteriore coglie, confronta e memorizza queste associazioni e inizia a dare un significato ai segnali verbali che riceve.

Si riconoscono diverse fasi dello sviluppo del linguaggio:

1. Percezione del linguaggio

Tutti i bambini, a prescindere dalla comunità linguistica in cui crescono, passano attraverso gli stessi stadi; per questo si parla di "universalità" dello sviluppo vocale prelinguistico. Nei primi due mesi vi è la produzione di suoni quasi vocalici; tra 1 e 4 mesi vi è la prima articolazione con suoni velari, tra i 3 e gli 8 mesi compaiono suoni pienamente vocalici e babbling marginale.

2. Periodo prelinguistico: dai 9 ai 18 mesi

Fra i 9 e i 18 mesi i bambini iniziano a comunicare con gesti e vocalizzazioni. I principali gesti e vocalizzazioni comunicativi sono:

- ◇ Il gesto "deittico" ovvero il gesto dell'indicare, che compare fra il 9° e 12° mese e può essere utilizzato dal bambino con il duplice significato di "richiedere" e/o "dichiarare".
- ◇ I gesti "rappresentativi", che compaiono fra i 12 e 18 mesi, sono rappresentativi, comprendono i gesti convenzionali di interazione e i gesti che indicano un'azione.
- ◇ La comparsa del "Babbling", che compare attorno ai 10 mesi. Il Babbling è un fenomeno universale che consiste nella ripetizione prolungata e ritmata di sillabe o sequenze di sillabe che contengono una sola consonante.

3. La produzione delle prime parole: dai 12 ai 24 mesi

Fra i 12 e 24 mesi la produzione del linguaggio è molto variabile. Le tappe di sviluppo fondamentali sono le seguenti:

- ◇ Attorno ai 12 mesi inizia la produzione delle prime parole.
- ◇ Attorno ai 18 mesi un bambino comprende circa 200 parole e ne produce un numero variabile fra 10 e 50.
- ◇ Fra i 19 e 24 mesi, quando il bambino è in grado di produrre 50 - 100 parole, scatta la capacità combinatoria (es. "mamma pappa" utilizzato con il significato di "mamma voglio la pappa" o "la mamma prepara la pappa").
- ◇ Dai 24 ai 36 mesi avviene l'esplosione del linguaggio con la produzione di 4-10 parole ogni giorno. La pronuncia è abbastanza accurata ed un ascoltatore estraneo è in grado di comprendere circa il 50% di ciò che il bambino dice.

Lo sviluppo del linguaggio nei bambini pretermine

Il linguaggio è un dominio evolutivo che può essere parzialmente compromesso dalla nascita pretermine, anche in assenza di danni cerebrali gravi. Molti sono gli studi pubblicati negli ultimi anni [1,2,3,4] che hanno valutato quanto l'impatto della nascita pretermine e dei deficit biomedici, sociali e relazionali comportino un disturbo selettivo del linguaggio o piuttosto un disturbo del dominio generale [1]. Una recente meta-analisi [3] ha indagato lo sviluppo delle funzioni linguistiche in 1529 bambini pretermine dai 3 ai 12 anni. I principali risultati di questa meta-analisi possono essere sintetizzati nei seguenti 4 punti:

1. I bambini pretermine, rispetto ai coetanei nati a termine, riportano punteggi inferiori sia nelle funzioni linguistiche semplici (vocabolario e produzione di frasi semplici) sia nelle funzioni linguistiche complesse (utilizzo delle forme grammaticali più complesse). Anche in assenza di disabilità severe le differenze fra nati pretermine e a termine permangono fra i 3 ed i 12 anni e sono indipendenti dalle variabili socio-economiche.
2. Fra i 3 e i 12 anni le differenze nelle funzioni linguistiche semplici fra nati pretermine e a termine rimangono stabili. Al contrario, le differenze nelle funzioni linguistiche complesse aumentano ed i nati pretermine riportano prestazioni che peggiorano nel tempo.
3. Le funzioni linguistiche complesse sembrano essere un indicatore più attendibile ed utile rispetto alle funzioni linguistiche semplici per la valutazione complessiva dello sviluppo del linguaggio.
4. L'assenza di un ritardo nello sviluppo delle funzioni linguistiche semplici non esclude la possibilità di sviluppare disturbi delle funzioni linguistiche più complesse che maturano successivamente e divengono valutabili solo in età prescolare.

Questi dati sono confermati anche da uno studio condotto su un campione italiano di bambini nati pretermine [2]. Gli autori trovano che a 2 anni e mezzo il 25% dei nati "very preterm" ha un ritardo della componente lessicale e/o grammaticale del linguaggio. A 3 anni e mezzo la percentuale di bambini con disturbo del linguaggio aumenta al 33%.

Nel complesso questi dati sottolineano l'importanza di inserire nei programmi di Follow-up una valutazione dettagliata dello sviluppo delle funzioni linguistiche che non si limiti ad una valutazione delle funzioni più semplici ma che prosegua valutando anche l'insediamento delle funzioni linguistiche più complesse e mature.

Il percorso valutativo nei primi 3 anni

Una congrua valutazione delle abilità linguistiche deve essere condotta tenendo in considerazione 3 aspetti chiave:

1. la valutazione della capacità di comprensione e della capacità di produzione del linguaggio
2. l'analisi delle diverse dimensioni che costituiscono il linguaggio:

- ◇ semantica (le regole che governano il significato delle parole e delle frasi: es. "il gatto rincorre il cane" ha un significato diverso da "Il cane rincorre il cane")
 - ◇ fonologia (regole che governano i suoni del linguaggio ed il loro significato: es. "cane" e "pane" hanno significati diversi)
 - ◇ morfologia (regole che governano il cambio di significato di una parola quando cambia la forma della parola. Es. "il bambino" esprime un concetto differente da "i bambini"; è corretto cappelli rossi e non "cappello rossi")
 - ◇ sintassi (regole che governano come le parole possono combinarsi fra loro per formare frasi e discorsi. Es. "la mamma prepara la pappa per il suo bambino" non è corretta se espressa in modo differente "Il bambino suo per la pappa la mamma prepara")
 - ◇ pragmatica (regole che governano l'uso della lingua in un contesto sociale)
3. l'utilizzo di una sola misura del linguaggio effettuata con un unico strumento è inefficace per identificare la presenza di un disturbo di un'atipia nello sviluppo del linguaggio.

Gli Strumenti

Poiché il linguaggio è una funzione cognitiva fortemente influenzata dal contesto socio-culturale, i test per la valutazione del linguaggio devono disporre di dati normativi standardizzati sulla popolazione valutata. Per questo motivo i sub test del linguaggio delle scale Bayley e Griffiths, i cui dati normativi fanno riferimento rispettivamente a popolazioni di bambini statunitensi e inglesi, non sono gli strumenti migliori per effettuare uno screening dello sviluppo di competenze linguistiche in bambini italiani.

Gli strumenti a disposizione in Italia per la valutazione del primo sviluppo linguistico del bambino sono di seguito elencati.

a. Primo Vocabolario del bambino - PVB- (Caselli-Casadio)

È un questionario per genitori, ed è lo strumento migliore e più completo per sapere quali sono i primi gesti e le prime parole prodotte e comprese dal bambino. Il PVB è la traduzione italiana del questionario MacArthur, un questionario utilizzato a livello internazionale.

Il PVB è disponibile in due formati:

- ◇ Forma 1: Gesti e Parole 8-17 mesi (Franco Angeli 1995)
- ◇ Forma 2: Parole e Frasi 18-36 mesi (Franco Angeli 2007)

Sul sito: <http://www.macarthur.bates-coli.com> si può trovare la lista completa delle lingue in cui lo strumento è disponibile.

b. Test del Primo Linguaggio -TPL - Axia, 1995 (12-32 mesi)

Valuta sviluppo normale e patologico nelle prime fasi di evoluzione del linguaggio e indica il livello di gravità nel ritardo linguistico. È costruito su tre scale diverse: pragmatica, semantica e sintattica ognuna articolata con prove di comprensione e di produzione.

c. Le Abilità Socio-Comunicative del Bambino ASCB (12-36 mesi)

È un questionario che coinvolge i genitori nella valutazione indiretta di bambini di età compresa tra i 12 e i 36 mesi con disturbo comunicativo e linguistico.

Lo strumento è composto da due scale - la scala di Assertività e la scala di Responsività, per un totale di 25 quesiti.

d. Questionario sullo Sviluppo Comunicativo e Linguistico QSCL (18-36 mesi)

Il questionario comprende 6 diversi contesti, sia di routine che di gioco, all'interno di ciascuno dei quali è specificata una serie di comportamenti, comunicativi e non, di tipo motorio, gestuale, vocale e linguistico che il bambino può esibire. Per ciascun comportamento si chiede al genitore o all'educatore di indicare se il bambino lo produce e con quale frequenza.

e. Parole in Gioco PING – Bello, Caselli, Pettenati, Stefanini, 2010 (19-37 mesi)

Valuta la capacità dei bambini di comprendere e produrre nomi e predicati. I subtest di comprensione e produzione comprendono ciascuno 60 fotografie raffiguranti oggetti relativi alle seguenti categorie semantiche: di uso familiare, abbigliamento, mobili, stanze e oggetti della casa, animali, all'aperto e posti dove andare, cibo e bevande, veicoli e giocattoli.

In Tabella 1 sono schematizzate le valutazioni Clinico-Diagnostiche di *Screening* e *Specialistiche* da effettuare nei primi tre anni

Valutazioni 0/37 mesi o individuazione indici predittivi
Valutazioni Livello <i>Screening</i> - anamnesi (peso, lallazione, lallazione variata, prime parole, gesti, combinazione di due o + parole) - osservazione del gioco (valutare lo sviluppo del gioco simbolico, del gioco astratto) - raccolta analisi campione spontaneo
Valutazioni Livello <i>Specialistico</i> - PVB (gesti e parole + parole e frasi) - ASCB (12-36 mesi) abilità socio comunicative - QSCL (18-36 mesi) sviluppo linguaggio nei primi 2 anni - PING (19-37 mesi) produzione-comprensione (parole/verbi/aggettivi)

Tabella 1: Valutazioni Livello *Screening* e *Specialistico* nei primi tre anni

Il percorso valutativo dopo i 3 anni

Il linguaggio rappresenta un dominio che può essere parzialmente compromesso anche in assenza di danni cerebrali gravi o di ritardo cognitivo concomitante [5]. Le difficoltà nello sviluppo del linguaggio dei bambini nati pretermine sono riscontrabili già nei primi due anni di vita (assenza dei prerequisiti verbali e ritardo nell'acquisizione delle prime tappe) e si evidenziano in età prescolare e scolare, come disturbi del linguaggio, spesso contestualmente alla rilevazione di difficoltà negli apprendimenti.

I disturbi di linguaggio sono un gruppo eterogeneo di disfunzioni che riguardano le abilità linguistiche e che si possono suddividere in due grandi categorie:

- ◊ disturbi primari (DPL) o disturbi specifici di linguaggio (DSL), caratterizzati dall'assenza di problemi cognitivi, relazionali, neuromotori e sensoriali.
- ◊ disturbi del linguaggio secondari a lesioni cerebrali, ritardo mentale o altre patologie.

Nei DPL l'eziopatogenesi è legata alla possibile presenza di anomalie della trasmissione e delle connessioni neuronali ed è ormai noto che le difficoltà di linguaggio sono legate a una molteplice varietà di difficoltà cognitive, di coordinazione fine motoria, di memoria di lavoro verbale/o capacità inibitorie, di funzioni esecutive [6,7,8].

Il DPL si manifesta con problemi nell'acquisizione e nell'uso di diverse modalità di linguaggio (parlato, scritto, gestuale o di altro tipo), causati da deficit della comprensione e/o della produzione del linguaggio.

Il DSM-5 (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali -5a edizione) distingue all'interno della categoria diagnostica "Disturbi della comunicazione" i seguenti disturbi:

1. Disturbo del linguaggio: persistente difficoltà nell'acquisizione e nell'uso di diverse modalità di linguaggio (linguaggio parlato, scritto, gestuale o di altro tipo).
2. Disturbo fonetico-fonologico: persistente difficoltà nella produzione di suoni dell'eloquio che interferisce con l'intelligibilità dell'eloquio o impedisce la comunicazione verbale.
3. Disturbo della fluenza con esordio nell'infanzia (balbuzie): alterazioni della normale fluenza e della cadenza dell'eloquio, inappropriate per l'età e per le abilità linguistiche dell'individuo.
4. Disturbo della comunicazione sociale (pragmatica): persistenti difficoltà nell'uso sociale della comunicazione verbale e non verbale.

I maggiori fattori di rischio per lo sviluppo del DPL sono:

- ◊ Assenza della lallazione vocalica e/o lallazione (dai 5-7 mesi ai 9-10 mesi).
- ◊ Assenza di utilizzazione di gesti: deittici (9 mesi), ad esempio mostrare, indicare o gesti sociali (12-14 mesi), ad esempio gesto del ciao, telefonare.
- ◊ Assenza di imitazione del gioco combinatorio.
- ◊ Assenza o ridotta presenza di gioco simbolico (24-30 mesi).
- ◊ Mancata acquisizione di schemi d'azione con gli oggetti (12 mesi).
- ◊ Espressione linguistica:
 - Prime parole: 12-13 mesi.
- ◊ Vocabolario < 20 parole (18 mesi), < 50 parole (24 mesi).
- ◊ Assenza dell'aumento del vocabolario (19-24 mesi) > 5 parole nuove a settimana.
- ◊ Assenza produzione frasale (20-22 mesi).
- ◊ Ritardo nella comparsa delle prime combinazioni di gesto-parola.
- ◊ Deficit nella comprensione di ordini non contestualizzati e che implicano una decodifica linguistica (24-30 mesi).
- ◊ Status socio economico.

La valutazione del disturbo del linguaggio richiede una preparazione specifica può essere condotta dal Neuropsichiatra infantile, dal neuropsicologo o dal logopedista.

Gli strumenti

È necessaria una attenta raccolta di tutte le informazioni che riguardano lo sviluppo psicomotorio, linguistico e comunicativo del bambino nei primi due anni di vita, la comparsa dei prerequisiti verbali e delle prime parole [8].

La rilevazione dei fattori di rischio precedentemente identificati attraverso l'anamnesi o la rilevazione di difficoltà di linguaggio nella forma recettiva ed espressiva ai test eseguiti nei primi due anni di vita pongono indicazione per un approfondimento attraverso test di linguaggio specifici e una rapida presa in carico per trattamenti logopedici [9].

Vengono inoltre valutate le differenti componenti linguistiche quali la forma, la funzione e il contenuto del linguaggio con l'ausilio di test specifici.

Dai 4 anni è possibile fare la diagnosi: Disturbi del Linguaggio (DPL) oppure Disturbi Fonetico-Fonologico.

In caso di riscontro di valore inferiore alle -2DS necessita l'invio per una valutazione di Livello *Specialistico* alla logopedista e alla neuropsicologa/neuropsichiatra infantile per effettuare una valutazione neuropsicologica e valutare: funzioni esecutive, memoria di lavoro etc. Nelle Tabelle 2 e 3 vengono riportate le valutazioni Clinico-Diagnostiche *Screening* e *Specialistiche* da effettuare dopo i tre anni di vita.

Livello <i>Screening</i>	
Valutazione della Comunicazione	
Inventario fonetico	raccolta + utilizzo delle tabelle Bortolini (Test Fanzago)
Per valutare il lessico	TFL (Test fono-lessicale) (3-6 anni) sia in produzione che comprensione
Per valutare la morfosintassi	- produzione: prova ripetizione di frasi (Vender 3/12 anni) oppure Nepsy-II ma dai 5 anni - comprensione: Rustioni o prova della BVN (5-11 anni)
Lettura libretto	Retelling del Bambino oppure BUS STORY TEST

Tabella Valutazioni di Livello *Screening* dopo i tre anni di vita

Valutazioni di Livello <i>Specialistico</i>	
Valutazione della Comunicazione	
PRODUZIONE	COMPRESIONE
PFLI (con calcolo LME) sviluppo della competenza fonetico-fonologica	DISCRIMINAZIONE UDITIVA (Pinton 4,7-9 anni) BVN (5-11 anni) DISCRIMINAZIONE FONOLOGICA (BVL) (4-9 anni)
Brizzolara (Test di vocabolario figurato) (4,6-10 anni) oppure TNL (3-9 anni) BVL (4-12 anni)	PPVT-R (Peabody) (3,9-11 anni)
Ripetizione di frasi TFR (Vender 3,5-11) (Nepsy-II 5-16 anni) Ripetizione di frasi (Devescovi - Caselli)	TGCB (3-8 anni)
VCS (2 prove)	VCS (2 prove)
FROG STORY (Mayer) BUS STORY (Catherine Renfrew)	TOR
APL MEDEA	APL MEDEA

Tabella Valutazioni di Livello *Specialistico* dopo i tre anni di vita

Bibliografia

1. Barre N, Morgan A, Doyle LW et al. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A metaanalysis. *The Journal of Pediatrics* 2011; 158,5:766-774.
2. Sansavini A, Guarini A, Justice LM et al. Does preterm birth increase a child's risk for language impairment? *Early Human Development* 2010; 86:765-772.
3. Van Noort-Van der Spek I, Franken MJP and Weisglas-Kuperus N. Language functions in preterm born children: A systematic review and metaanalysis. *Pediatrics* 2012; 129: 754-755.
4. Guarini A, Sansavini A, Fabbri C et al. Long term effects of preterm birth on language and literacy at eight years. *Journal of Child Language* 2010; 37: 865-885.
5. Vohr B. Speech and language outcomes of very preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(2):78-83
6. Communication & Language Acquisition Studies in Typical & Atypical Populations—CLASTA; Federazione Logopedisti Italiani—FLI (Eds.) Consensus Conference sul Disturbo Primario del Linguaggio; CLASTA: Roma, Italy, 2019; pp. 1-58. Available online: <https://www.disturboprimariolinguaggio.it/wp-content/uploads/2019/11/Documento-Finale-Consensus-Conference-2.pdf> (accessed on 6 April 2021)
7. Bishop DMV, Snowling MG, Thompson PA, Greenhalgh T. The Catalise-2 Consortium. Phase 2 of CATALISE: A multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *J. Child Psychol. Psyc. Allied Discip.* 2017, 58, 1068-1080.
8. Sansavini A, Favilla, M.E., Guasti MT, Marini A, Millepiedi S, Di Martino MV, Vecchi S, Battajon N, Bertolo L, Capirci O. Developmental Language Disorder: Early Predictors, Age for the Diagnosis, and Diagnostic Tools. A Scoping Review *Brain Sci.* 2021, 11, 654.
9. Guarini A, Sansavini A. Apprendimenti nei bambini nati pretermine in età scolare: lettura, scrittura, matematica. In: Sansavini A, Faldella G (eds.). *Lo sviluppo dei bambini pretermine: aspetti neuropsicologici, metodi di valutazione e interventi.* Milano: Franco Angeli 2013, pp. 170-82.

Valutazione dell'area del Comportamento e delle Competenze Sociali

*Antonella Costantino, Elena Arpi, Paola Francesca Ajmone,
Federico Monti*

Con il termine di “problematiche comportamentali” ci si riferisce ad un ampio spettro di disturbi della sfera comportamentale, sociale ed emotiva che comprendono condizioni molto eterogenee sia in termine di gravità che di sintomatologia clinica. Nell'età evolutiva tali problematiche, talvolta presenti in comorbidità con ritardi dello sviluppo o disabilità intellettiva, sono pienamente incluse all'interno dei “disturbi del neurosviluppo” in quanto caratterizzate da processi che esordiscono precocemente, possono alterare le fisiologiche traiettorie di sviluppo e causare una compromissione del funzionamento personale, sociale e adattivo.

Lo sviluppo sociale è inteso come “il modo in cui i bambini interagiscono con gli altri, e quindi schemi di comportamento, strumenti, atteggiamenti e concetti manifestati dai bambini in relazione alle altre persone e al modo in cui questi diversi aspetti variano durante la crescita” [1].

Lo sviluppo sociale del bambino mostra un'evoluzione successiva di integrazione delle figure di riferimento e dell'ambiente di vita. Da un'iniziale fase di regolazione biologica, nei primi mesi di vita, la regolazione dello sguardo verso la figura di riferimento e la progressiva strutturazione di comportamenti di reciprocità e intenzionalità completano intorno ai 12 mesi un processo di relazione interattiva con gli adulti di riferimento e l'ambiente. Le caratteristiche essenziali quindi di uno scambio sociale maturo, che perdurano nei successivi anni di crescita, sono la reciprocità e l'intenzionalità. La nascita pretermine può costituire un evento traumatico per i genitori e interferire con le precoci interazioni con il proprio bambino. I genitori di bambini pretermine sperimentano infatti alti livelli di stress e di attivazione emotiva che impattano sul loro benessere psicofisico. Diversi studi confermano la relazione esistente tra salute mentale genitoriale e precoci relazioni di attaccamento con il loro bambino che possono favorire lo sviluppo di successive problematiche comportamentali e dell'interazione sociale.

In considerazione di questa evoluzione, lo sviluppo sociale è sempre fortemente interconnesso con l'area del comportamento, in particolare con la possibilità di individuare precoci segnali di disturbi della sfera comportamentale.

Sin dalla prima infanzia e dall'età scolare, la prevalenza di una o più problematiche comportamentali è maggiore nei bambini pretermine rispetto ai nati a termine

senza una chiara relazione tra età gestazionale e rischio di sviluppare un successivo disturbo del comportamento. La stabilità nel tempo e la predittività di tali fragilità rappresenta sicuramente un aspetto chiave nella presa in carico di questi bambini. La scarsa disponibilità di studi longitudinali che considerino l'intero percorso di vita (life span) limitano per ora le nostre conoscenze in questo ambito e sottolineano l'importanza di percorsi strutturati e condivisi atti a riconoscere precocemente i segnali di rischio per intervenire tempestivamente. I nati pretermine mostrano ad esempio un maggior vulnerabilità rispetto ai bambini nati a termine di presentare nei primi anni di vita disturbi della regolazione (disturbo del sonno, disturbi dell'alimentazione, pianto eccessivo, disregolazione emotiva) che possono essere predittivi di successive difficoltà comportamentali, cognitive ed in particolare di alcune funzioni esecutive [2]. Valutazioni approfondite su campioni ampi di pazienti, attraverso l'utilizzo di strumenti standardizzati, hanno infatti evidenziato nel 23% dei casi la persistenza di problematiche comportamentali, attentive e di interazione sociale con esito in difficoltà di adattamento e di apprendimento in età scolare [3].

La letteratura descrive inoltre un aumentato rischio di sviluppare disturbi d'ansia, disturbi dello spettro autistico (ASD) e disturbi da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), in particolar modo nei bambini con bassa età gestazionale e/o con ritardo di accrescimento intrauterino (SGA) [4,5]. Relativamente a questa popolazione, è utile sottolineare come nell'ambito dei disturbi da deficit di attenzione/iperattività sia stata osservata una prevalenza del sottotipo "disattenzione" [6], osservata anche nei bambini nati Mild/Late Preterm [7]. Infine, negli ultimi anni la letteratura appare concorde nel segnalare come la nascita pretermine possa essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di ASD: lo studio Epicure segnala infatti una prevalenza dell'8% in preterm nati < 26 sett (Johnson et al 2010), confermata più recentemente in uno studio effettuato all'età di 11 anni [8]. Studi recenti sottolineano come l'individuazione di segnali di rischio per ASD sia un fattore determinante per la possibilità di effettuare diagnosi sempre più precoci (nei primi 24 mesi) attraverso strumenti adeguati [9]. L'American Academy of Pediatrics raccomanda infatti screening per ASD già tra i 18 e i 24 mesi in tutti i nati pretermine. In accordo e in linea con questa priorità, in ambito italiano dal 2012 è attivo "Il Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico (NIDA)"; una rete nazionale di collaborazione clinica e di ricerca finalizzata all'identificazione precoce di bambini con disturbi del neurosviluppo e, in particolare, con disturbo dello spettro autistico (ASD) che coinvolge bambini nati pretermine. Elemento distintivo è l'utilizzo di un protocollo condiviso di strumenti diretti ed indiretti per la valutazione del rischio al fine di garantire un percorso di presa in carico e di intervento precoce.

La letteratura appare concorde nel considerare l'appropriatezza di una valutazione comportamentale anche attraverso la somministrazione di questionari ai genitori (valutazione indiretta), che ha sempre più affiancato le valutazioni dirette (attraverso osservazione del clinico o somministrazione diretta di strumenti di valutazione). In particolare la somministrazione ai genitori delle Scale Vineland 2 (già descritte nel capitolo relativo alla valutazione dello sviluppo cognitivo) insieme alla compi-

lazione dei questionari comportamentali Child Behavior Check-List è da considerarsi prioritaria per una valutazione della qualità dello sviluppo sociale. Le informazioni ottenute da questi strumenti di valutazione, tuttavia, per essere attendibili dovrebbero essere raccolte in più contesti, in situazione 'multi-setting' (genitori, insegnanti, educatori). È infatti attesa una possibile difformità nelle risposte fornite nella compilazione dei questionari dai genitori e dagli insegnanti, e appare evidente come le caratteristiche sociodemografiche delle famiglie possano incidere sulla percezione del bambino e sull'indicazione del livello di problematicità del suo comportamento. È quindi importante rivolgere l'attenzione anche a un'analisi accurata dello status socio-economico e del benessere psicofisico dei genitori per individuare in età precoce potenziali fattori predittivi di rischio, non direttamente riferibili al funzionamento osservato del bambino [10]. La valutazione attraverso strumenti indiretti può inoltre avere un ruolo importante nell'implementare la consapevolezza del genitore delle caratteristiche specifiche e dei punti di forza e di debolezza del proprio bambino

Percorso valutativo

a. Quando valutare e come?

La valutazione degli aspetti emotivi-comportamentali è consigliabile precocemente già dai 12 mesi di età corretta. La valutazione deve essere effettuata utilizzando strumenti di osservazione diretta e indiretta che tengano conto di tutto il contesto di vita del bambino (benessere familiare, livello socio-economico e culturale) [11-13].

b. Quali strumenti utilizzare?

1. Questionario comportamentale Child Behavior Check-List: CBCL

Si tratta di uno strumento indiretto, di screening per i disturbi dell'area comportamentale, che esiste in più versioni a seconda della fascia di età (1-5 anni e 6-18 anni) e del compilatore (genitori, insegnanti, dagli 11 anni anche self-report). Permette di raccogliere informazioni sull'adattamento, sulle competenze in ambito scolastico e sociale, sulle caratteristiche comportamentali ed emotive del bambino e dell'adolescente. Le caratteristiche comportamentali del bambino vengono suddivise in internalizzanti (ansia, depressione, ritiro, sintomi somatici) ed esternalizzanti (aggressività, disattenzione, comportamento oppositivo). Inoltre, i punteggi ottenuti permettono di descrivere il funzionamento del bambino, ascrivendolo a cinque categorie diagnostiche, basate sulla classificazione DSM (Problemi affettivi, Problemi di ansia, Disturbi pervasivi di sviluppo (oggi disturbi dello spettro autistico), Problemi di attenzione/iperattività, Problemi oppositivi provocatori). Dai 6 anni in poi, consente anche di ottenere punteggi relativi a tre scale: attività, socialità e scuola.

2. Questionario di screening Modified checklist for Autism in toddler (M-CHAT)

L'M-chat è un questionario di 20 item rivolto a genitori di bambini 16-30 mesi. È uno strumento di screening ideato per l'individuazione di bambini con caratteristiche a rischio per un disturbo dello spettro autistico. In base allo score ottenuto si possono individuare:

- ◇ bambini non a rischio;
- ◇ bambini con fragilità, per i quali si pianifica un Follow-up successivo;
- ◇ bambini con un punteggio elevato, per i quali si indica la necessità di un completamento diagnostico più accurato e un eventuale invio ai Servizi di competenza.

3. Strength and Difficulties Questionnaire: SDQ

L'SDQ è uno strumento di screening, compilabile da genitori, insegnanti e bambini stessi, che indaga i punti di forza e debolezza nell'area comportamentale dei bambini e ragazzi dai 4 ai 16 anni, prendendo in considerazione cinque subscale: Sintomi emotivi, Problemi comportamentali, Disattenzione/iperattività (ADHD), Problemi con i pari e Comportamenti prosociali.

4. Scale Conners 3

Le Scale Conners 3 indagano comportamenti psicopatologici e problematici in bambini e adolescenti ed in particolare le difficoltà di attenzione. Sono utili per effettuare una diagnosi differenziale tra ADHD e disturbo della condotta o disturbo oppositivo-provocatorio. Le forme disponibili prevedono la compilazione da parte dei genitori, degli insegnanti e l'autocompilazione del paziente.

5. Autism Diagnostic Observation Schedule: Ados-2

Si tratta di un'osservazione standardizzata e semi-strutturata di comportamento, gioco, interazione sociale e comunicazione in pazienti dai 12 mesi all'età adulta, in assenza di deficit sensoriali o motori. Permette di ottenere informazioni standardizzate e confrontabili tra loro per la definizione di un profilo di funzionamento compatibile con la presenza di un disturbo dello spettro autistico e utile alla pianificazione dell'intervento. Pur trattandosi di uno degli strumenti fondamentali per la conferma di un sospetto disturbo dello spettro autistico, la somministrazione isolata e la presenza di un punteggio clinico da sole non sono sufficienti per una diagnosi di ASD, ed è sempre richiesta l'osservazione clinica e l'integrazione in un protocollo diagnostico completo, indispensabile per la diagnosi differenziale con altri disturbi del neurosviluppo.

L' Ados è organizzata in 5 moduli. Il modulo di riferimento viene scelto in base al funzionamento del paziente, dalla mancanza di linguaggio alla presenza di linguaggio fluente e complesso, indipendentemente dall'età cronologica.

La decodifica degli items nei 5 moduli, con attribuzione di punteggio 0-3, è effettuata sulla base dei criteri DSM-V, in riferimento a 4 aree

1. Linguaggio e comunicazione
2. Interazione sociale reciproca
3. Gioco
4. Comportamenti stereotipati e interessi ristretti

c. Come condurre la valutazione?

La valutazione degli aspetti comportamentali deve essere condotta durante tutte le tappe del Follow-up del bambino pretermine con una specifica attenzione dai 12 mesi di EC mediante un'attenta osservazione clinica multidisciplinare e l'utilizzo di strumenti standardizzati somministrati da specialisti esperti (neuropsichiatra infantile, psicologo esperto dell'età evolutiva, professionista esperto della riabilitazione dei disturbi del neurosviluppo). Qualora emergessero degli elementi di rischio, sono auspicabili approfondimenti di secondo livello.

Nella Tabella 1 vengono schematicamente riportate le valutazioni del comportamento da effettuare in funzione dell'età e del Livello Clinico-Diagnostico.

Valutazione del comportamento		
Timing	Valutazione Livello <i>Screening</i>	Valutazione Livello <i>Specialistico</i>
12 mesi	<ul style="list-style-type: none"> · Anamnesi mirata · Visita NPI · Osservazione accurata del bambino con particolare attenzione agli aspetti della regolazione e alla qualità dell'interazione · Scala personale, sociale ed emotivo (scala D) Griffiths' III 	<ul style="list-style-type: none"> · ADOS se sospetto di ASD
18-24 mesi	<ul style="list-style-type: none"> · Anamnesi mirata · Visita NPI · Osservazione accurata del bambino con attenzione alla qualità della relazione interpersonale, del gioco e della regolazione emotiva · Scala personale, sociale ed emotivo (scala D) Griffiths' III · Mchat 	<ul style="list-style-type: none"> · CBCL 1,5-5 anni · ADOS se sospetto di ASD
36 mesi	<ul style="list-style-type: none"> · Anamnesi mirata · Visita NPI · Osservazione accurata del bambino con attenzione alla qualità della relazione interpersonale, del gioco e della regolazione emotiva 	<ul style="list-style-type: none"> · CBCL 1,5-5 anni · ADOS se sospetto di ASD
4.5-5 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Anamnesi mirata · Visita NPI · Osservazione accurata del bambino con attenzione alla qualità della relazione interpersonale, del gioco e della regolazione emotiva comportamentale e della tenuta attentiva 	<ul style="list-style-type: none"> · CBCL 1,5-5 anni · SDQ · ADOS se sospetto di ASD
7 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Anamnesi mirata · Visita NPI · Osservazione accurata del bambino con attenzione alla qualità della relazione interpersonale, della socializzazione con il gruppo dei pari, dell'attenzione e dell'impulsività 	<ul style="list-style-type: none"> · CBCL 6-18 anni · SDQ · Scale Conners 6-18 · ADOS se sospetto di ASD

Tabella 1: Valutazioni del comportamento

Bibliografia

1. Schaffer R., (2005) - Psicologia dello Sviluppo. Un'introduzione, Ed. Cortina Raffaello, Gilli A.
2. Schnider B, Disselhoff V, Held U, Latal B, Hagmann CF, Wehrle FM. Executive function deficits mediate the association between very preterm birth and behavioral problems at school-age. *Early Hum Dev.* 2020 Jul;146:105076.
3. Reijneveld SA, de Kleine MJK, van Baar AL et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age of 5. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatol* 2006; 91, 423-428
4. Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Brubakk A-M. Psychiatric symptoms in low birth weight adolescents, assessed by screening questionnaires. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Jul;14(4):226–36..
5. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen A-K, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2010 Dec 15;10:91.
6. Bartal T, Adams M, Natalucci G et al. Behavioral problems in very preterm children at five years of age using the Strengths and Difficulties Questionnaire: a multicenter cohort study. *Early Human Development* (2020). 151;105200
7. Faleschini S, Matte-Cagnè C, Cote S et al. Trajectories of behavioral problems among moderate-late preterm children from 4 to 10 years: a prospective population-based study. *Early Human Development* (2020). 143;104964
8. O'Reilly H, Ni Y, Johnson S, Wolke D, Marlow N. Extremely preterm birth and autistic traits in young adulthood: the EPICure study. *Mol Autism.* 2021 May 6;12(1):30.
9. Chen LW, Wang ST, Wang LW, Kao YC, Chu CL, Wu CC, Chiang CH, Huang CC. Early Neurodevelopmental Trajectories for Autism Spectrum Disorder in Children Born Very Preterm. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e20200297.
10. Van Houdt C, Oosterlaan J, Aarnoudse-Moens CSH et al. Subtypes of behavioral functioning in 8-12 year old very preterm children. *Early Human Development* (2020). 142;104968.
11. Achenbach TM and Rescorla LA. Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). Distribuito in Italia da La Nostra Famiglia.
12. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016Feb;57(2):132–40.
13. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):736–43.

L'intervento abilitativo a sostegno dello sviluppo neuropsicomotorio

Claudia Artese, Camilla Fontana, Patrizia Strola

L'alto rischio neuroevolutivo del nato pretermine richiede un'assistenza neonatale attenta alla prevenzione degli esiti neurologici e volta a favorire cure personalizzate e centrate sulla famiglia. L'intervento abilitativo precoce che inizia in TIN e prosegue nel Follow-up, si pone come obiettivo il miglioramento dell'outcome neuroevolutivo e della qualità di vita futura dei bambini nati pretermine.

Studi recenti hanno evidenziato che interventi volti alla promozione dello sviluppo neuro-comportamentale nei primi mesi di vita influenzano positivamente la qualità dello sviluppo, favoriscono l'outcome cognitivo e comportamentale in età infantile e prescolare e riducono significativamente l'ansia genitoriale [1,2,3].

L'Assistenza Personalizzata ed Evolutiva centrata sulla Famiglia (Family-Centered Developmentally Focused Care) in TIN permette di attuare un Programma di Intervento Abilitativo Precoce in un'ottica preventiva, rivolgendosi al neonato a rischio, tramite la stretta collaborazione e formazione dell'intero team assistenziale e la presa in carico del sistema bambino-famiglia. Tale programma a sostegno dello sviluppo e della relazione tra genitore e bambino [4] si intensifica in preparazione della dimissione e prosegue dopo la dimissione con indicazioni abilitative specifiche nell'ambito del Follow-up.

Il Follow-up necessita di una équipe capace di lavorare con modalità interdisciplinare, in cui ogni professionista collabora e arricchisce l'intervento, con le proprie competenze, attraverso programmi condivisi. Per attuare l'intervento abilitativo in TIN e negli ambulatori di Follow-up è fondamentale la presenza del fisioterapista o del terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE), esperti dello sviluppo neuroevolutivo. Tale intervento personalizzato, in continuità con quello iniziato in TIN [5], si pone come obiettivi: promuovere lo sviluppo nelle diverse fasi della crescita, sostenere il ruolo attivo della famiglia, individuare precocemente i disturbi neuromotori, sensoriali, comportamentali, emotivo-relazionali e modularne i disturbi transitori e le disarmonie dello sviluppo (Box 13 in APPENDICE).

La precocità dell'intervento abilitativo permette di attuare un programma tempestivo, in quanto promuove il massimo potenziale di sviluppo di ogni neonato [6] e non riabilita funzioni perse, precedentemente acquisite. È un intervento specifico ed individualizzato, che valuta il percorso maturativo del singolo neonato, analizza l'organizzazione e la modificabilità delle funzioni adattive rispetto alla variazione delle condizioni ambientali, riconosce competenze e difficoltà, sostiene un percorso di "accompagnamento allo sviluppo" che vede come pri-

mi attori il bambino e la sua famiglia. Il Terapista individua quali caratteristiche ambientali possono influenzare le performance del bambino e condivide con i genitori le possibili strategie per facilitare la modulazione delle diverse funzioni. Successivamente rivaluta il programma abilitativo, propone quindi compiti evolutivi gradualmente più impegnativi, adeguati al singolo bambino. Nell'intervento abilitativo si offre ascolto, supporto e guida alla famiglia.

Inoltre, vengono individuati precocemente segnali di allarme o eventuali anomalie dello sviluppo e la loro modificazione nell'integrazione delle diverse aree funzionali [7]. È anche possibile, se necessario, monitorare più da vicino le fasi evolutive mediante incontri più frequenti e ravvicinati. Nei casi di franchi ritardi o alterazioni specifiche dello sviluppo neuropsicomotorio sarà indicata una presa in carico riabilitativa diretta presso il servizio di competenza territoriale (Box 14 e 15 in APPENDICE).

Gli obiettivi dell'intervento abilitativo nel primo periodo a casa vertono sulla maturazione delle funzioni neurovegetative, posturomotorie, sensoriali, relazionali e della regolazione. Le proposte abilitative sono volte al raggiungimento di posizioni stabili e flessibili per aiutare il neonato a mantenere e regolare il proprio corpo nello spazio, per poter più facilmente interagire, adattarsi alle nuove esperienze e per avere un sonno tranquillo e una veglia attenta. Progressivamente il bambino sarà impegnato nell'acquisizione della posizione seduta, degli spostamenti orizzontali, della verticalizzazione e del raggiungimento del cammino autonomo. Di pari passo matureranno gli aspetti relazionali, sensoriali, cognitivi e sociali. Le proposte abilitative saranno rivolte all'esplorazione dell'ambiente, ad arricchire le esperienze senso-motorie e cognitive, ad offrire interazioni gratificanti con l'adulto e con l'ambiente.

Il piano abilitativo viene guidato dalle competenze individuali del bambino, dalla sua età corretta e dalle relative proposte [8]. L'intervento mira al sostegno della maturazione delle diverse funzioni - motorie, percettive, sensoriali e cognitive - integrate tra loro [9].

L'intervento abilitativo è maggiormente efficace nel primo anno ma prosegue anche nel secondo anno e considera le principali fasi dello sviluppo 0-3 mesi (m) di età corretta, 3-6 m, 6-9 m, 9-12 m, 12/18-24 m. Per ogni fase vengono considerati gli obiettivi evolutivi, le possibili difficoltà e le strategie di intervento e facilitazioni (Box 16, 17, 18, 19 e 20 in APPENDICE).

L'intervento abilitativo durante il Follow-up incoraggia i genitori a comprendere il comportamento del loro bambino e i suoi bisogni evolutivi, a privilegiare la qualità dello sviluppo senza avere fretta di anticipare le tappe funzionali. La regolazione di proposte nel primo anno di vita che prediligano il "come" rispetto al "quando" risulta essere una strategia positiva a favore della maturazione delle capacità attentive e delle funzioni esecutive superiori. La promozione dello sviluppo neonatale si avvale di un approccio integrato che fa riferimento al modello Brazelton e al suo contributo nella promozione della salute del sistema bambino famiglia [10]. Il terapeuta, all'interno degli incontri multidisciplinari di Follow-up, utilizza con i genitori anche "la guida anticipatoria", ovvero parlare loro prima che accadano alcuni

eventi dello sviluppo per consentire ai genitori di comprendere meglio il comportamento del bambino e poter rispondere in modo positivo ai cambiamenti che la crescita prevede. I genitori potranno quindi riflettere sulle strategie da adottare durante l'accudimento a sostegno dello sviluppo.

Il gioco, le facilitazioni per l'accudimento e la guida alle attrezzature per la prima infanzia rappresentano gli strumenti principali per l'attuazione dell'intervento abilitativo. Il gioco contribuisce in modo importante alla promozione dello sviluppo del bambino, in particolare delle abilità manuali, delle conquiste posturomotorie, delle conoscenze sensoriali, della capacità di attenzione e concentrazione, dello sviluppo cognitivo, emotivo e sociale. L'attività ludica valorizza il potenziale cognitivo (apprendere giocando), il repertorio linguistico (gestuale, sonoro, verbale), il bisogno di socializzazione e di comunicazione. Attraverso il gioco il bambino esprime le sue potenzialità sviluppando creatività e immaginazione. Il genitore andrà guidato tramite l'offerta di giochi appropriati alla fase di sviluppo considerando la funzione ludica dell'oggetto rispetto all'età, al compito evolutivo, ma anche valutando il materiale, i contrasti di colore, il tipo di presa necessaria, il peso e ovviamente la sicurezza. Va sottolineata col genitore l'importanza del gioco per lo sviluppo del bambino e per la condivisione di momenti relazionali piacevoli utili a rinforzare la relazione. Tra le possibili proposte segnaliamo alcune strategie di gioco multisensoriali: schede EISMART che forniscono ai genitori alcune strategie di gioco per promuovere gli aspetti sensoriali, motori, di attenzione-relazione e comunicazione. Le schede tradotte in diverse lingue sono disponibili al sito <https://www.eismart.co.uk> [9].

La guida per le attrezzature prima infanzia si propone di aiutare i genitori nella scelta più idonea per favorire lo sviluppo del bambino nel primo anno di vita durante le diverse attività della giornata (sonno, trasporto, gioco, cambio, alimentazione). Le attrezzature utilizzate devono garantire, a seconda della fase di sviluppo, posizioni stabili, contenute, sicure e devono promuovere l'esplorazione, l'attenzione visiva, uditiva e favorire il progressivo raggiungimento del cammino autonomo. Non tutti i prodotti in commercio risultano adeguati, alcuni decisamente controindicati come ad esempio il girello, altri usati in modo improprio rispetto all'età del bambino (ad esempio l'uso precoce del seggiolone a 4 mesi). È noto come i primi anni di vita siano un periodo fondamentale per lo sviluppo cerebrale: le esperienze ambientali, la dimensione affettivo-relazionale e le diverse opportunità di apprendere permettono al bambino di raggiungere il suo pieno potenziale di sviluppo. Le buone pratiche suggerite al genitore anche nel contesto del Follow-up nutrono la mente del bambino in un ambiente amorevole, sicuro e che offra opportunità di crescita e di sviluppo delle funzioni mentali (Tabella 1).

Buone pratiche per nutrire la mente

Esperienze musicali. Già dalla vita intrauterina e nel corso di tutta l'infanzia la musica favorisce lo sviluppo cognitivo, migliora le capacità di ascolto, osservazione, attenzione, memoria e concentrazione e rinforza il legame affettivo: il canto, le filastrocche, oggetti quotidiani che producono suoni, balli, danze, girotondi, una buona varietà musicale, ascoltare musica insieme con modalità partecipata. (Nati per la musica, www.natiperlamusica.org)

Massaggio Infantile. È uno strumento efficace per il rinforzo della relazione tra bambino e genitore, è un modo di comunicare profondo, ha effetti positivi sullo sviluppo: stimola, dà sollievo, rilassa, facilita lo scambio di messaggi affettivi. (Associazione Italiana Massaggio Infantile, aimionline.it)

Letture condivisa in famiglia. Proposta con continuità fin dalla nascita e dai primissimi mesi ha una profonda influenza sulla dimensione relazionale e cognitiva. È correlata a un migliore sviluppo del linguaggio e favorisce l'emergere di abilità e attitudini che precorrono l'apprendimento della lettura e della scrittura; inoltre aumenta l'interesse futuro per la lettura. (Nati per Leggere, www.natiperleggere.it)

Tabella 1: Buone pratiche per nutrire la mente (modificata da [11])

Bibliografia

1. Spittle A, Treyvaud K The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Semin. Perinatol.* 2016 Dec; 40(8):542-548.
2. Spittle A, Orton J, Anderson P, Boyd R, Doyle LW Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec; 12(12).
3. Ferrari F. (a cura di) "Il neonato pretermine. Disordini dello sviluppo e interventi precoci" Collana di neurologia infantile della Fondazione Mariani. FrancoAngeli, 2017
4. Browne JV, Talmi A Family-based intervention to enhance infant-parent relationships in the neonatal intensive care unit. *J. pediatr. Psychol.* 2005 Dec; 30(8):667-677.
5. Artese C e Bianchi I (a cura di) "Il neonato ci parla. Guida allo sviluppo del bambino ricoverato in Terapia Intensiva neonatale" II ediz 2011.
6. Montirosso R, Del Prete A, Bellù R, Tronick E, Borgatti R; Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group. Level of NICU quality of developmental Care and neurobehavioral Performance in Very Preterm infant. *Pediatrics* 2012 May;129(5): 1129-1137.
7. Stephens BE, Liu J, Lester B, Lagasse L, Shankaran S, Bada H, Bauer C, Das A, Higgins R. Neurobehavioral assessment predicts motor outcome in preterm infants. *J. Pediatr.* 2010 Mar;156(3):366-371.
8. Tamburlini G e Rapisardi G (Coordinatori), Davidson A, Pierattelli M, Picca M, Proserpi D, Zanetto F, collaborazione Guzzetta A, a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare ACP, AIFI, FIMP, IOPTP, SIF, SINPIA, SIP. Valutazione neuro evolutiva e promozione dello sviluppo psicomotorio 0-3 anni. Documento di consenso. *Quaderni ACP* 2012;19(4):169-176
9. www.eismart.co.uk A better start for high risk infant
10. Nugent JK. The competent newborn and the neonatal behavioral assessment scale: T. Berry Brazelton's legacy. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* 2013 Aug; 26(3):173-179
11. Alushaj A e Tamburlini G Come possiamo nutrire la mente dei nostri bambini-Evidenze scientifiche e note bibliografiche per operatori - Informazioni e consigli per genitori e futuri genitori. Centro per la salute del Bambino ONLUS-www.csbonlus.org.

E

**AREA DI VALUTAZIONE
NEUROSTRUMENTALE**

Neuroimmagini

Monica Fumagalli, Fabio Triulzi, Luca Ramenghi

Valore prognostico delle neuroimmagini

L'avvento di nuove e sempre più sofisticate tecniche neuroradiologiche ha permesso uno studio sempre più dettagliato non solo delle lesioni cerebrali tipiche della prematurità, ma anche dei processi di crescita e maturazione dell'encefalo fetale e neonatale.

La prima considerazione da fare è relativa alla refertazione di tali esami: il neonatologo è abituato a refertare o almeno giudicare in solitudine gli esami ecografici che esegue, diversamente avviene per l'esame di Risonanza Magnetica (RM). Pertanto, in questi casi è da coltivare una sempre più assidua collaborazione con i neuroradiologi pediatri, per scambi culturali e armonizzazione della refertazione che spesso poi va resa ai genitori con una comunicazione congiunta.

L'ecografia cerebrale transfontanellare è ancora oggi la metodica d'elezione per lo screening delle lesioni cerebrali nel nato pretermine. Diversi fattori hanno contribuito ad aumentarne la valenza prognostica, tra i quali: i) la disponibilità di apparecchi e trasduttori più performanti, ad alta risoluzione; ii) l'utilizzo routinario di finestre acustiche alternative alla fontanella anteriore (per lo studio della fossa endocranica posteriore); iii) l'uso di protocolli ecografici che prevedano esami seriati non limitati alle quattro settimane dopo la nascita, ma estesi fino al termine di età corretta. In presenza di lesioni cerebrali maggiori (emorragia della matrice germinativa-intraventricolare (GMH-IVH) di alto grado e leucomalacia periventricolare con cavitazioni) la capacità predittiva dell'ecografia, in termini di outcome neuroevolutivo a distanza ed in particolare di paralisi cerebrale infantile (PCI), è stata ampiamente dimostrata.

Tuttavia, l'ecografia cerebrale risulta meno sensibile per la diagnosi delle lesioni non cistiche della sostanza bianca, delle lesioni emorragiche cerebellari di dimensioni inferiori a 4 mm e nell'identificazione dell'emorragia intraventricolare di basso grado. Nonostante l'ecografia transfontanellare rimanga quindi una metodica difficilmente sostituibile soprattutto nella fase acuta della vita del neonato pretermine, la RM effettuata a termine di età corretta (TEA), ha avuto negli ultimi decenni un'applicazione sempre maggiore.

La RM ha un ruolo insostituibile nella accuratezza della diagnosi di emorragie intraventricolari e cerebellari di basso grado e delle lesioni minori della sostanza bianca (lesioni "puntate"), quest'ultime di più frequente riscontro nei neonati di non bassissima EG. Questa accuratezza è significativamente maggiore rispetto alla ecografia cerebrale transfontanellare [1-3]. La valenza prognostica delle lesio-

ni emorragiche di basso grado è ancora molto dibattuta sebbene comincino ad emergere evidenze, con l'uso della RM, che giustificano un effetto negativo sullo sviluppo dell'encefalo del pretermine [4] e che si aggiungono ad ampi studi di neonati con emorragie intraventricolari di primo e secondo grado alla ecografia che presentano poi un outcome sfavorevole [5]. Più convincente e condiviso è il contributo della RM sia per la diagnosi delle lesioni minori della sostanza bianca che del loro significato prognostico negativo [6,7]. Queste diagnosi si avvalgono della RM convenzionale e sono facilmente ottenibili in tutti i centri. Per la diagnosi di emorragie anche lievi la tecnica Susceptibility Weighted Imaging (SWI, che identifica facilmente anche minimi depositi di emosiderina) è ritenuta il gold standard; tuttavia, anche delle buone scansioni T1 e T2 pesate per uso neonatale sono in grado di identificare quelle lesioni puntate della sostanza bianca che rappresentano, con ogni probabilità, lo spettro minore della leucomalacia periventricolare (cistica), oggi, se non scomparsa, almeno drasticamente ridotta (in alcune casistiche meno del 2% dei VLBW). Grazie alla RM, ed in particolare alla SWI è inoltre possibile differenziare ulteriormente queste lesioni puntate della sostanza bianca in emorragiche e non, suggerendo quindi una maggior complessità di questa sottoclasse di "lesioni puntate" della sostanza bianca. Il significato prognostico negativo delle lesioni puntate, sebbene ancora incerto quando isolate, sembra correlato non solo al numero e alla sede (fascio cortico-spinale) ma anche alla patogenesi delle lesioni stesse [7,8].

In linea con la presenza di anomalie della sostanza bianca e la predittività di una prognosi di esiti importanti, la RM ha dimostrato che l'assenza della mielinizzazione del lembo posteriori della capsula interna (PLIC) alla età corretta del termine costituisce un importante fattore prognostico per outcome motorio sfavorevole anche per i neonati pretermine.

Importante anche l'uso della RM, accanto all'ecografia cerebrale, nel Follow-up dei neonati con dilatazione ventricolare postemorragica. In questo contesto l'ecografia deve essere utilizzata per un accurato monitoraggio della progressione della dilatazione ventricolare, mediante misurazioni seriate che devono guidare il timing dell'intervento chirurgico (vedi BOX 23 in Appendice con misurazioni ventricolari e indicazioni all'intervento neurochirurgico) al fine di minimizzare la perdita di sostanza cerebrale e migliorare l'outcome [9,10,11]. La RM è invece indicata per uno studio accurato della circolazione liquorale, fondamentale specie prima dell'intervento chirurgico per escludere alcune complicanze specifiche come la stenosi dell'acquedotto e quelle lacinie nel sistema subaracnoideo, esiti del sangue proveniente dai ventricoli cerebrali che possono influenzare anche la scelta dell'intervento neurochirurgico.

Più complesso e articolato è l'utilizzo di RM con tecniche più sofisticate, come la Diffusion Tensor Imaging (DTI), molto utile per studiare lo sviluppo della sostanza bianca cerebrale ed utilizzata in tantissimi studi di ricerca, ma difficilmente riproducibile in tutti i centri. Questi studi ci hanno permesso di capire quanto, anche in assenza di minime lesioni cerebrali, la sostanza bianca del pretermine si sviluppi in modo deficitario, meno ricco rispetto a quanto avviene nel grembo materno, facendo intuire come i deficit di connettività siano la nuova entità da combattere

nelle nostre terapie intensive per migliorare la prognosi dei nati pretermine più fortunati, in quanto privi di lesioni cerebrali.

Infatti, ogni neonatologo oggi sa bene che per i nati di bassa età gestazionale l'esito neurologico non dipende esclusivamente dalla presenza di una lesione cerebrale macroscopicamente visibile ma da quella inevitabile "encefalopatia della prematurità", da cui dipende l'esito neuroevolutivo. Questa condizione è il risultato di una complessa interazione tra fattori distruttivi (infiammazione, anossia-ischemia) e alterazioni dei processi maturativi che fisiologicamente si verificano durante il secondo e terzo trimestre di gestazione. In questo ambito, le nuove tecniche di RM avanzata, quale la DTI, costituiscono degli importanti strumenti diagnostici e prognostici in quanto forniscono quantificazioni della microstruttura e connettività di sostanza bianca e grigia. Inoltre, è possibile misurare in modo non invasivo la connettività funzionale del cervello in via di sviluppo studiando le fluttuazioni del segnale dipendenti dal livello di ossigenazione del sangue. Tuttavia, per quanto affascinante, l'applicazione di queste tecniche rimane ancora limitata a protocolli di ricerca.

È per questo motivo che la valutazione prognostica non può prescindere da un approccio integrato che partendo dall'attenta analisi della storia clinica e dei fattori di rischio clinici, prenda in considerazione i risultati degli studi neuroradiologici, in cui ecografia e risonanza devono essere considerate due tecniche complementari, delle valutazioni neuromotorie e di sviluppo e dei test neurofisiologici, per arrivare ad una precoce identificazione dei bambini a rischio di disordini del neurosviluppo che devono essere avviati a programmi riabilitativi precoci e personalizzati nell'ambito del Follow-up clinico [12,13].

Indicazioni e timing dell'ecografia cerebrale

Non esiste un consenso universale sui protocolli ecografici da utilizzare nei nati pretermine in termini di popolazione da includere e timing; tuttavia, viene universalmente ribadita l'indicazione ad esame seriati e l'importanza del controllo a termine di età corretta [13-16].

Nel 2021 un gruppo di esperti in materia di neuroimaging del nato prematuro ha pubblicato le indicazioni all'ecografia cerebrale, in funzione dell'età gestazionale e del peso alla nascita [13], riportate nel Box 21 in APPENDICE; nei Box 22 e 23 viene inoltre riportato il protocollo completo per l'esecuzione dell'esame ecografico dell'encefalo neonatale; e le misurazioni ventricolari consigliate che devono guidare l'indicazione al timing chirurgico.

Indicazioni e timing della Risonanza Magnetica dell'encefalo

Non vi è consenso unanime sull'indicazione ad eseguire un esame di RM encefalo nei nati pretermine e non è possibile al momento fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per l'esecuzione di un esame RM nel periodo neonatale.

Nel report recentemente pubblicato, l'American Academy of Pediatrics, sulla base dell'evidenza più recente, non raccomanda l'uso di routine della RM, ma suggerisce di valutare l'offerta dell'esame RM a termine di età corretta nei neonati ad

alto rischio neurologico solo dopo colloquio con la famiglia in cui venga spiegato il valore prognostico a lungo termine di tale esame.

Il dibattito scientifico sull'argomento verte sul reale impatto clinico dell'esecuzione routinaria della RM al termine di età corretta e soprattutto sull'impatto che le informazioni attualmente a disposizione in termini predittivi possano avere sull'emozionalità genitoriale, non consentendo spesso di formulare una prognosi certa sulla complessità del neurosviluppo a lungo termine di un ex pretermine [17].

A queste considerazioni si associano i costi, la necessità di personale altamente specializzato (neonatologi, neuroradiologi pediatri) e in alcuni centri la necessità di trasporto per l'esecuzione dell'esame.

Ciononostante, non può essere trascurato il contributo dei dati emersi finora dagli studi di RM al termine di età corretta. La corretta identificazione delle lesioni maggiori e minori (in termini di tipologia, estensione e localizzazione) e delle alterazioni della maturazione cerebrale nei neonati prematuri è importante non solo per la comunità scientifica, ma anche per le famiglie per contribuire a definire meglio il rischio di anomalie dello sviluppo neurologico e l'indicazione a interventi ri/abilitativi postnatali precoci con l'obiettivo di migliorare l'esito a distanza. RM ed ecografia sono metodiche complementari, ma sebbene entrambe le tecniche permettano la diagnosi di lesioni cerebrali conclamate, solo la RM può mostrare le anomalie minori e le possibili alterazioni associate della crescita e della maturazione dell'encefalo. Rimane da accettare il concetto che sia per emorragie di lieve entità (intraventricolari e cerebellari) che per le anomalie minori della sostanza bianca (lesioni puntate) è forte la evidenza che la RM sia decisamente più sensibile della ecografia e quindi l'esecuzione di una RM di un pretermine che si basi sulla sola identificazione di un reperto ecografico ha dei limiti concettuali.

Inoltre, il forte valore predittivo negativo di una risonanza magnetica rassicurante è un'importante opportunità per sostenere le famiglie con una prognosi neuroevolutiva ottimista.

Nel 2021 il gruppo di esperti in materia di neuroimaging del nato prematuro [13] ha suggerito l'esecuzione della RM encefalo in tutti i neonati con EG < 28 settimane e/o PN < 1000g e nei neonati con EG 28-32 con fattori di rischio clinico-strumentale; tuttavia, questo approccio non permetterebbe ad esempio di identificare molti dei neonati con lesioni puntate della sostanza bianca, più frequenti nei nati pretermine > 28 settimane di EG e il cui significato prognostico sfavorevole è già stato illustrato. L'indicazione all'esecuzione della RM non può essere quindi "semplificata" in quanto dipende da molti fattori tra i quali l'esperienza del centro nella lettura ed interpretazione degli esami neonatali e l'organizzazione del Follow-up. Sulla base di queste osservazioni, l'esame RM dell'encefalo in un nato pretermine è sempre auspicabile nei centri che svolgono attività di ricerca clinica, ma il suo utilizzo di routine in tutti i centri deve essere strettamente correlato alla possibilità di offrire, sulla base delle alterazioni riscontrate alla RM, un percorso riabilitativo precoce e individualizzato mirato al miglioramento della prognosi neuroevolutiva. Il protocollo suggerito per l'esecuzione della RM dell'encefalo nel neonato è riportato nel Box 24 in APPENDICE. È generalmente indicata l'esecuzione dell'esame al

termine di età corretta in quanto, in linea, con quanto detto, permette di valutare gli esiti di eventuali lesioni cerebrali nonché lo stato di maturazione e la progressione della mielinizzazione dell'encefalo ed in particolare dei PLIC, che rappresentano uno dei più importanti marker predittivi di PCI.

L'esame RM encefalo può essere eseguito anche successivamente all'età neonatale su indicazione clinica per diversi motivi, tra i quali anche le diagnosi inaspettate, tecnicamente definite "incidental finding", come ad esempio una sospetta displasia corticale che va necessariamente rivalutata [18].

Modalità di esecuzione della Risonanza Magnetica dell'encefalo

È ormai dimostrato e condiviso che i neonati sottoposti a RMN in epoca neonatale non richiedano, nella maggioranza dei casi, sedazione farmacologica ma che sia sufficiente conoscere e adottare le tecniche non farmacologiche di contenimento per ottenere buoni risultati in stato di sonno spontaneo [19-20].

I casi che sembrano richiedere sedazione farmacologica sono i neonati non in buona salute o che necessitano di esami prolungati, di durata oltre i 30 minuti.

Nell'ultimo ventennio i farmaci adottati per la sedazione farmacologica sono stati molteplici. Le società di anestesia e rianimazione hanno formulato linee guida per la sedazione procedurale in età pediatrica ma senza fornire indicazioni univoche sul tipo di farmaco in base all'età del paziente [21].

Tuttavia, raccomandazione assoluta è che, nel caso di sedazione farmacologica, essa sia somministrata da un medico dedicato, non implicato nella procedura diagnostica/terapeutica in corso e che il paziente sia sottoposto ad un monitoraggio clinico e dei parametri vitali fino al suo completo risveglio [22].

Negli ultimi anni si è assistito alla progressiva riduzione fino alla sospensione dell'uso di cloralio idrato orale a causa della cessazione della produzione industriale dovuta ai limiti nell'utilizzo di tale farmaco che offre un intervallo terapeutico ristretto e assenza di antidoto. È invece aumentato l'uso di midazolam e dexmedetomidina per i quali non è sempre necessario l'accesso endovenoso in quanto possono essere somministrati per via orale/nasale il primo e nasale il secondo [23]. Il midazolam orale sembra essere efficace e più sicuro dal punto di vista degli effetti cardiorespiratori (depressione respiratoria, apnea) rispetto alla somministrazione per via endovenosa, ma un effetto comune riportato in età pediatrica è l'agitazione e il delirio post-sedazione.

Numerosi studi avvalorano l'uso di dexmedetomidina per la sua efficacia e sicurezza; i farmaci alfa-2-agonisti, infatti, non hanno effetti collaterali respiratori e gastrointestinali e sembrano avere proprietà neuroprotettive. Gli episodi di bradicardia e ipotensione secondari a sedazione con dexmedetomidina sembrano essere limitati e non necessitano di sospensione della terapia [23]. Non esistono tuttavia indicazioni certe sui dosaggi da utilizzare in epoca neonatale.

Altri farmaci sedativi utilizzabili sono propofol e ketamina: essi sono meno sicuri in epoca neonatale e somministrabili unicamente per via endovenosa. Una recente metanalisi ha invece dimostrato che non vi è sufficiente evidenza per stabilire l'efficacia della melatonina per la sedazione pediatrica durante procedure non invasive [24].

Bibliografia

1. Sannia A, Natalizia AR, Parodi A, Malova M, Fumagalli M, Rossi A, Ramenghi LA. Different gestational ages and changing vulnerability of the premature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Nov;28 Suppl 1:2268-72.
2. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul;100(4):F289-92.
3. Fumagalli M, Parodi A, Ramenghi L, Limperopoulos C, Steggerda S; eurUS.brain group. Ultrasound of acquired posterior fossa abnormalities in the newborn. *Pediatr Res.* 2020 Mar;87(Suppl 1):25-36.
4. Tortora D, Martinetti C, Severino M, Uccella S, Malova M, Parodi A, Brera F, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *Eur Radiol.* 2018 Mar;28(3):1157-1166.
5. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):55-62.
6. Guo T, Duerden EG, Adams E, Chau V, Branson HM, Chakravarty MM, Poskitt KJ, Synnes A, Grunau RE, Miller SP. Quantitative assessment of white matter injury in preterm neonates: Association with outcomes. *Neurology.* 2017 Feb 14;88(7):614-622.
7. de Bruijn CAM, Di Michele S, Tataranno ML, Ramenghi LA, Rossi A, Malova M, Benders M, van den Hoogen A, Dudink J. Neurodevelopmental consequences of preterm punctate white matter lesions: a systematic review. *Pediatr Res.* 2022 Sep 9. doi:10.1038/s41390-022-02232-3. Online ahead of print.
8. Tumor N, Benders MJ, Counsell SJ, Nongena P, Ederies MA, Falconer S, Chew A, Gonzalez-Cinca N, Hajnal JV, Gangadharan S, Chatzi V, Kersbergen KJ, Kennea N, Azopardi DV, Edwards AD. Punctate White Matter Lesions Associated With Altered Brain Development And Adverse Motor Outcome In Preterm Infants. *Sci Rep.* 2017 Oct 16;7(1):13250.
9. de Vries LS, Groenendaal F, Liem KD, Heep A, Brouwer AJ, van 't Verlaet E, Benavente-Fernández I, van Straaten HL, van Wezel-Meijler G, Smit BJ, Govaert P, Woerdeman PA, Whitelaw A; ELVIS study group. Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Jan;104(1):F70-F75.
10. Cizmeci MN, Groenendaal F, Liem KD, van Haastert IC, Benavente-Fernández I, van Straaten HLM, Steggerda S, Smit BJ, Whitelaw A, Woerdeman P, Heep A, de Vries LS; ELVIS study group. Randomized Controlled Early versus Late Ventricular Intervention Study in Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: Outcome at 2 Years. *J Pediatr.* 2020 Nov;226:28-35.e3.
11. Cizmeci MN, Khalili N, Claessens NHP, Groenendaal F, Liem KD, Heep A, Benavente-Fernández I, van Straaten HLM, van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Dudink J, Išgum I, Whitelaw A, Benders MJNL, de Vries LS; ELVIS study group. Assessment of Brain Injury and Brain Volumes after Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: A Nested Substudy of the Randomized Controlled ELVIS Trial. *J Pediatr.* 2019 May;208:191-197.e2.
12. Banihani R, Seesahai J, Asztalos E, Terrien Church P. Neuroimaging at Term Equivalent Age: Is There Value for the Preterm Infant? A Narrative Summary. *Children (Basel)* 2021;8(3):227.
13. Inder TE, de Vries LS, Ferriero DM, Grant PE, Ment LR, Miller SP, Volpe JJ. Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations. *J Pediatr.* 2021; 237:276-287.e4.
14. Guillot M, Chau V, Lemyre B. Routine imaging of the preterm neonatal brain. *Paediatr Child Health* 2020; 25(4):249-262.
15. McLean G, Malhotra A, Lombardo P, Schneider M. Cranial Ultrasound Screening Pro-

- tocols for Very Preterm Infants. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47(7):1645-1656.
16. Ibrahim J, Mir I, Chalak L. Brain imaging in preterm infants <32 weeks' gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound and qualitative brain MRI. *Pediatr Res* 2018; 84(6):799-806.
 17. Pearce R, Baardsnes J. Term MRI for small preterm babies: do parents really want to know and why has nobody asked them?. *Acta Paediatr* 2012;101(10):1013-1015.
 18. Malova M, Rossi A, Severino M, Parodi A, Morana G, Sannia A, Cama A, Ramenghi LA. Incidental findings on routine brain MRI scans in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1):F73-F78.
 19. Dillman JR, Tkach JA. Neonatal body magnetic resonance imaging: preparation, performance and optimization. *Pediatr Radiol* 2021 Jun 22 Online ahead of print.
 20. Torres ER, Tumey TA, Dean DC 3rd, Kassahun-Yimer W, Lopez-Lambert ED, Hitchcock ME. Non-pharmacological strategies to obtain usable magnetic resonance images in non-sedated infants: Systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2020 ;106:103551.
 21. Levati A, Paccagnella F, Pietrini D, Buscalferri A, Calamandrei M, Grossetti R, Lampugnani E, Stoffella G, Stoppa F, Tumolo M, Latronico N; SIAARTI. SIAARTI-SAR-NePI Guidelines for sedation in pediatric neuroradiology. *Minerva Anestesiol* 2004;70(10):675-97; 698-715.
 22. Coté CJ, Wilson S; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 2019;143(6):e20191000.
 23. Sulton C, Kamat P, Mallory M, Reynolds J. The use of intranasal dexmedetomidine and midazolam for sedated magnetic resonance imaging in children: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatr Emerg Care* 2020;36(3):138-14.
 24. Ahmed J, Patel W, Pullattayil AK, Razak A. Melatonin for non-operating room sedation in paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2022 Jan;107(1):78-85.

Elettroencefalografia ed elettroencefalografia ad integrazione d'ampiezza

Fabrizio Ferrari, Robertino Dilena

Elettroencefalografia

L'elettroencefalografia (EEG) è la tecnica neurofisiologica "gold standard" per la valutazione ed il monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale [1,2]. Il montaggio EEG standard secondo il sistema internazionale 10-20 con 21 elettrodi al completo usato di prassi sullo scalpo dell'adulto, seppur applicabile anche al neonato, viene generalmente adattato per le minori dimensioni con l'uso di un montaggio ridotto a 10-11 elettrodi. Nel neonato per ottenere una buona definizione degli stati comportamentali (veglia, sonno attivo, sonno calmo) e per distinguere gli artefatti dall'attività elettrica cerebrale fisiologica e patologica, all'EEG viene solitamente associata la registrazione Video e la Poligrafia dei seguenti quattro parametri:

1. Elettro-oculogramma (EOG), per la registrazione dei movimenti oculari;
2. Elettromiografia (EMG) di superficie del muscolo miloideo, per rilevare i movimenti di suzione;
3. Fascia o piastra di rilevazione dei movimenti respiratori toraco-addominali (PNG);
4. Elettrocardiogramma (ECG).

Per lo studio delle apnee (distinzione tra apnee periferiche e centrali) si può aggiungere il flusso oro-nasale. La durata minima standard di un EEG convenzionale neonatale dovrebbe essere di almeno 60-90 minuti al fine di poter identificare tutti i pattern comportamentali. L'EEG è di solito visualizzato con una velocità di scorrimento di 20-30 secondi per schermata.

La registrazione si avvale della collaborazione del tecnico di neurofisiopatologia mentre l'interpretazione richiede conoscenze specifiche da parte del medico esperto di elettroencefalografia neonatale (di solito neuropsichiatra infantile, neurologo pediatrico, neuropediatra o neonatologo).

Amplitude-integrated EEG

L'amplitude-integrated EEG (aEEG), precedentemente denominato CFM (Cerebral Function Monitor), si basa su un segnale derivato dall'EEG di una sola traccia interemisferica (di solito interparietale) o di due derivazioni emisferiche (di solito centro-parietali) [1,2].

L'aEEG è un segnale derivato dal segnale EEG sottoposto a filtraggio, rettificazione, compressione sul piano temporale (3 ore vengono visualizzate in una sola schermata del monitor) e rappresentazione dell'ampiezza in scala semilogaritmica con valori compresi tra 0 a 100 uV. La metodica aEEG/CFM ha vissuto una grande diffusione negli ultimi anni in quanto sistema semplificato di monitoraggio continuo della funzione cerebrale a disposizione diretta del neonatologo. Le apparecchiature CFM moderne presentano oltre alla traccia aEEG anche la traccia EEG grezza ed il valore dell'impedenza (resistenza al passaggio della corrente) in continuo allo scopo di ottimizzare l'attendibilità dell'interpretazione del segnale. L'aEEG, pur presentando grandi limiti rispetto all'EEG convenzionale, offre il vantaggio di essere di uso diretto e rapido da parte del neonatologo. Per l'uso della metodica è comunque richiesta una buona formazione specifica. È inoltre indicato il ricorso all'EEG in caso di dubbi nell'interpretazione dell'aEEG.

La valutazione della derivazione interemisferica consente di esprimere un giudizio sull'attività elettrica cerebrale globale (valutazione della maturazione ed encefalopatia). La valutazione di due derivazioni emisferiche consente anche di apprezzare la presenza di eventuali asimmetrie tra gli emisferi (nel sospetto di lesioni focali) o di localizzare il lato di origine delle crisi epilettiche.

Indicazioni all'uso di EEG-aEEG nel nato pretermine

Durante il ricovero le indicazioni alla valutazione e monitoraggio EEG (o in alternativa aEEG) sono le seguenti [1,2]:

1. Crisi epilettiche
2. Apnee di origine non determinata
3. Lesioni cerebrali o altri fattori associati ad elevato rischio neurologico, come:
 - Emorragia intraventricolare
 - Leucomalacia periventricolare
 - Lesioni ischemiche focali cerebrali
 - Infezioni in atto del sistema nervoso centrale (meningite / encefalite)
 - Sepsis e gravi infezioni (ad es. corioamnionite, HSV materno, etc.)
 - Errori congeniti del metabolismo
 - Malformazioni cerebrali
 - Sindromi genetiche con interessamento cerebrale
 - Terapia sedativa analgesica ad alte dosi

Lo scopo della valutazione EEG/aEEG nel prematuro a rischio è la valutazione del grado di compromissione della funzione cerebrale e l'individuazione precoce di eventuali crisi (raccomandato in questi casi un monitoraggio indicativamente di 24 ore dalla diagnosi, da modulare secondo giudizio clinico e con controlli periodici successivi).

La registrazione EEG/aEEG può essere eseguita anche nel pretermine senza lesioni cerebrali per documentare il grado di maturazione cerebrale in relazione all'aumento dell'età gestazionale. In questo caso l'EEG andrebbe eseguito il più precocemente possibile (idealmente entro i primi 3-7 giorni), appena il neonato è sufficiente-

mente stabile, e ripetuto a intervalli di 15-20 giorni fino al termine [3]. Alcuni studi hanno evidenziato che il dato EEG/aEEG ottenuto nei primi 7 giorni può avere un valore prognostico al fine di ottimizzare la modulazione degli interventi terapeutici successivi ed il Follow-up, ma riguardo a questo uso sono necessari ulteriori studi data l'eterogeneità dei risultati ottenuti. Uno studio recente [4] mostra come l'EEG eseguito nel prematuro all'età postmestruale di 35 settimane abbia una elevata correlazione con l'outcome neuroevolutivo.

Indicazioni alla registrazione EEG dopo la dimissione

Il Follow-up EEG nel neonato pretermine dopo la dimissione permette di seguire la maturazione dell'attività elettrica corticale, ma soprattutto di individuare lo sviluppo di attività patologiche o irritative focali e/o crisi epilettiche [3].

L'obiettivo principale del Follow-up EEG è infatti di individuare precocemente l'insorgenza di epilessia post-neonatale e instaurare una terapia antiepilettica adeguata. La valutazione EEG rientra quindi nell'ambito di un Follow-up multidisciplinare [5,6]. È importante selezionare i soggetti che possono beneficiare di Follow-up EEG sulla base del rischio epilettico, poiché non è possibile estendere la valutazione EEG a tutti i soggetti inseriti nell'ambito di un Follow-up neurologico. Alcuni studi hanno valutato il rischio di sviluppare epilessia sulla base di dati clinici e strumentali ottenuti in epoca perinatale in diverse categorie di neonati a rischio neurologico: nel neonato pretermine la presenza di stato epilettico, le anomalie EEG gravi, la presenza di lesioni cerebrali estese (leucomalacia periventricolare cistica) sono risultati i fattori maggiormente correlati all'insorgenza di epilessia post-neonatale (5-6). La valutazione EEG può essere eseguita ad età gestazionali analoghe a quelle in cui viene effettuato il Follow-up neurologico: al termine, a 3 mesi, e poi secondo l'andamento clinico ed EEG sino a quel momento osservato, quindi eventualmente anche a 6 mesi, a 12 mesi, 18 mesi e 24 mesi.

Inoltre, una valutazione EEG dopo la dimissione dovrebbe essere effettuata anche qualora si ravvisi un sospetto di crisi epilettiche/epilessia sulla base dell'anamnesi o della valutazione neurologica (18). Il Follow-up EEG può essere effettuato da neuropsichiatri infantili, neurologi pediatrici, pediatri specialisti in neurologia pediatrica o neonatologi con esperienza in elettroencefalografia.

È fondamentale la collaborazione tra le figure coinvolte nel Follow-up e i reparti di pediatria/neuropsichiatria infantile, poiché i soggetti seguiti in Follow-up possono presentare anche forme di epilessia grave e necessitare di ricoveri ospedalieri, per la complessità del quadro clinico o degli aggiustamenti terapeutici. È necessaria anche una stretta collaborazione tra ospedale e territorio per la gestione di tali pazienti [3,5].

Bibliografia

1. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, Nguyen S, Wusthoff CJ, Clancy RR. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol.* 2011 Dec;28(6):611-7.
2. Dilena R, Raviglione F, Cantalupo G, Cordelli DM, De Liso P, Di Capua M, Falsaperla R, Ferrari F, Fumagalli M, Lori S, Suppiej A, Tadini L, Dalla Bernardina B, Mastrangelo M, Pisani F; INNESCO Group. Consensus protocol for EEG and amplitude-integrated EEG assessment and monitoring in neonates. *Clin Neurophysiol.* 2021 Apr;132(4):886-903.
3. Ferrari F, Biagioni E, Cioni G. Neonatal electroencephalography. Capitolo 11. In Levine MI, Chervenak FA, Whittle M, eds. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery.* Livingstone 2001;647.3. Hellstrom-Westas L., Rosén I.. Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Human Development* 2005; 81: 255-261.
4. Lloyd RO, O'Toole JM, Livingstone V, Filan PM, Boylan GB. Can EEG accurately predict 2-year neurodevelopmental outcome for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Apr 19:fetalneonatal-2020-319825.
5. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B; Israel Neonatal Network. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol.* 2006;21:965-70.
6. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, Walsh MC, Pappas A, Bell EF, Laptook AR, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr.* 2010;157:720-5.e1-2.

F

**AREA DI VALUTAZIONE
CARDIORESPIRATORIA**

Valutazione cardiorespiratoria del neonato alla dimissione

Maria Luisa Ventura, Camilla Gizzi, Camilla Rigotti, Daniela Doni, Marilena Savoia

La traiettoria della malattia polmonare della prematurità è tutt'altro che uniforme e lineare per caratteristiche, esordio, gravità e durata. La complessa interazione tra danno ante e postnatale e fenomeni di riparazione e rimodellamento [1] esita in numerosi fenotipi, con diversa prevalente espressione a carico del parenchima polmonare, delle grandi e/o piccole vie aeree, del controllo del respiro e del circolo polmonare e/o sistemico [2–4].

Le alterazioni nei diversi compartimenti si manifestano spesso precocemente, contemporaneamente o in successione, sovrapponendosi e complicando la forma acuta della malattia respiratoria della prematurità [5]. L'insieme di queste alterazioni prende il nome generico e mai precisato di “evolving BPD”, la quale a 36 settimane può regredire o consolidarsi in forme di insufficienza respiratoria di diversa gravità, che rientrano sotto il nome di displasia broncopolmonare (BPD), per lo più definita e stadiata solo sulla base del supporto respiratorio istituito (Tabella 1). L'incidenza della BPD tra i neonati ad alto rischio riportata in diversi studi varia tra l'11 e il 50%. Tale variabilità può essere attribuita tra i neonati ad alto rischio sia a diversi criteri diagnostici, che a differenze legate alla tipologia e alla gestione dei neonati in diversi centri e paesi. Secondo uno “statement” dell'American Thoracic Society del 2003 [6] la BPD è la più frequente causa di malattia polmonare cronica dell'infanzia (CLDI). La CLDI raccoglie un gruppo eterogeneo di malattie respiratorie che di solito evolve da un disordine respiratorio acuto insorto in epoca neonatale. Nel 2017 un panel di esperti internazionali focalizza l'attenzione sulle forme croniche legate alla prematurità proponendo la denominazione di malattia polmonare cronica della prematurità (CPIP) per tutte quelle forme respiratorie del prematuro che insorgono nel periodo neonatale e proseguono nell'infanzia, di solito passando attraverso la diagnosi di BPD [7]. Esistono infine solide evidenze [8] secondo cui la prematurità, anche se non complicata da BPD, può essere un fattore predisponente di forme respiratorie “asma like” [9], apnee ostruttive notturne (OSA) [10,11] e broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) [12,13]. L'alterazione anatomica e funzionale associata alla malattia polmonare cronica della prematurità presenta un'estrema eterogeneità in termini di entità dell'interessamento alveolare e delle vie aeree e i corrispettivi fenotipi (restrittivo e ostruttivo) variano ulteriormente la propria espressione in relazione al meccanismo patofisiologico predominante [14]. Nelle forme gravi la componente ostruttiva è presente nel 90%

dei casi [15]. Nell'ultimo decennio, nell'evoluzione della malattia polmonare cronica della prematurità, è andata consolidandosi l'importanza della componente cardiocircolatoria [16]. La malattia vascolare polmonare ovvero la "pulmonary vascular disease" (PVD) identifica il principale fenotipo cardiovascolare.

In qualsiasi momento della traiettoria di questa complessa e multiforme malattia che potremmo alla fine definire come cardiorespiratoria cronica, è quindi opportuno caratterizzarne il fenotipo, allo scopo di individualizzare l'approccio e istituire interventi mirati con duplice effetto: preventivo e curativo [2,3]. Anche dopo la dimissione dalla TIN, il neonato o il lattante con una malattia cardiorespiratoria cronica della prematurità necessita attenti controlli clinico-strumentali volti a valutare la funzione respiratoria e cardiocircolatoria, all'interno del quadro maturativo neuromotorio e psico-comportamentale. E' quindi necessario un approccio multidisciplinare integrato con il coinvolgimento di figure professionali con competenze pneumologiche, cardiologiche, neurologiche e nutrizionali, coordinate dal neonatologo responsabile del Follow-up. Quest'ultimo, già a partire dal ricovero ospedaliero e attraverso l'integrazione con i pediatri di famiglia e le strutture territoriali sociosanitarie, provvede a garantire il proseguimento delle cure nonché informazione, formazione e sostegno alle famiglie [3].

Il primo e delicato punto in vista della programmazione del Follow-up del prematuro "con" o "a rischio di sviluppare" complicanze cardiorespiratorie croniche è rappresentato dalla dimissione, un momento complesso che prevede innanzi tutto la valutazione della presenza della malattia cronica e una sua caratterizzazione in termini di gravità e di fenotipo.

Valutazione respiratoria alla dimissione

a. Diagnosi di BPD e di malattia respiratoria cronica della prematurità

Nella Tabella 1 vengono riportate le diverse classificazioni della BPD riportate in letteratura. E' attualmente definita e stadiata principalmente sulla base del supporto respiratorio in corso al compimento delle 36 settimane PMA. Per quanto ne siano ormai accettati i limiti, la classificazione di BPD del workshop NHLBI 2001 [17], nota anche come classificazione di Jobe e Bancalari, rimane al momento quella maggiormente utilizzata, accolta anche dal network neonatale della Società Italiana di Neonatologia (INN-SIN). Tale definizione non tiene conto del supporto maggiormente utilizzato negli anni più recenti che è la terapia ad alti flussi né dei decessi avvenuti prima delle 36 settimane e dovuti a grave insufficienza respiratoria.

20. Valutazione cardiorespiratoria del neonato alla dimissione

Autore	Anno	Punti salienti della definizione
Northway et al.	1967	Segnala per la prima volta la malattia polmonare cronica a cui si attribuisce il nome di BPD, in pazienti sopravvissuti a RDS. Quattro stadi descrivono l'evoluzione progressiva verso l'enfisema e la fibrosi, attribuite alla tossicità da ossigeno e alle elevate pressioni usate per ventilare
Shennan et al.	1988	Definisce la BPD come necessità di supplementazione di ossigeno a 36 settimane, sulla scorta della possibilità in questo modo di prevedere esiti polmonari sfavorevoli a 2 anni di vita nel 63% dei casi
NHLBI workshop	2001	Svilupa una più globale definizione di BPD che richiede 28 giorni cumulativi di supplementazione di ossigeno; la gravità viene classificata sulla base dell'uso dell'ossigeno a 36 settimane di età postmestruale con la seguente scala: LIEVE (in respiro spontaneo in aria ambiente), MODERATA (ossigeno < 30%), GRAVE (ossigeno >30% o pressione positiva)
Wash et al.	2004	Aggiunge un "test fisiologico" alla definizione NHLBI per stimare il fabbisogno di ossigeno a 36 settimane e definisce la BPD se la saturazione di ossigeno scende al di sotto del 90% dopo l'esposizione ad aria ambiente per 60 minuti
Isayama et al.	2017	Propone come migliori indicatori di malattia polmonare cronica l'uso di ossigeno e/o supporto respiratorio, piuttosto che dell'ossigeno da solo, e lo spostamento dell'epoca della definizione all'età equivalente al termine (40 PMA), per migliorare la predittività
Abman et al.	2017	Distingue all'interno della definizione NHLBI due tipi di forma grave (S): S TIPO 1: supplementazione di ossigeno > 30% o CPAP o terapia ad alti flussi, S TIPO 2: ventilazione meccanica
NICHD workshop	2018	Revisona la definizione NHLBI: rimuove il fabbisogno di ossigeno per 28 giorni prima della 36 settimane di età postmestruale, aggiunge la necessità di confermare radiologicamente il danno parenchimale e usa una scala di gravità I-III che contempla nuove modalità di ventilazione non invasive. Definisce BPD III(A) la morte tra i 14 giorni e le 36 settimane di età post-concezionale per insufficienza respiratoria persistente.
Svedenkran, Stoecklin et al.	2019	Propone una modificazione del "test fisiologico" per definire la BPD, che usa la misura della saturazione di ossigeno per calcolare lo spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina
Jensen et al (o NICHD BPD Grade)	2019	Indipendentemente dalla storia precedente definisce la BPD come necessità di supporto respiratorio a 36 settimane con il seguente grading: GRADO 1 (cannule nasali ≤2 l/min), GRADO 2 (cannule nasali >2 l/min o NIV) e GRADO 3 (ventilazione meccanica invasiva)
Vermont Oxford Network		Necessità di supplementazione di ossigeno a 36 settimane
Vermont Oxford Network	Dal 2022	Adotta la definizione e il grading di Jensen 2019

Tabella 1: Definizioni di BPD

La definizione di BPD è stata aggiornata nel tempo per tenere conto delle nuove modalità di assistenza respiratoria, tuttavia quasi tutte le definizioni proposte si basano sulla necessità di assistenza respiratoria. I limiti di una definizione basata

sul trattamento sono che non riflette la patofisiologia sottostante, e quindi non aiuta nel personalizzare la gestione del paziente, e che è parzialmente dipendente dalle diverse prassi adottate nei vari reparti e nel corso del tempo. La maggiore utilità nella diagnosi di BPD a 36 settimane di età postmestruale risiede nel fatto che è predittiva di esiti respiratori sfavorevoli nei primi due anni di vita. La definizione di Jensen del 2019 che si fonda sulla necessità di supporto respiratorio a 36 settimane di età PMA, indipendentemente dalla durata del fabbisogno di ossigeno, predice l'81% degli esiti sfavorevoli gravi riferiti al Follow-up a due anni. Tali esiti tra i nati di EG <32 settimane interessano il 10% dei casi definiti senza BPD e il 77% di quelli stadiati con BPD di grado 3. In questo capitolo e nel seguente non si farà riferimento ad una classificazione in particolare, poichè diversi centri adottano diverse definizioni e tutte soffrono delle limitazioni descritte precedentemente. Adottando la definizione proposta dal Consorzio Neonatale Internazionale [7], con l'espressione malattia polmonare cronica della prematurità si farà riferimento alle forme respiratorie che necessitano di supporto respiratorio a 36 settimane di età postmestruale, nonchè a quelle forme non legate ad altre patologie accertate che colpiscono soggetti nati prematuri, caratterizzate da persistenza o insorgenza nel corso del primo anno di vita di sintomi respiratori asma like o dispnea persistente (Figura 1).

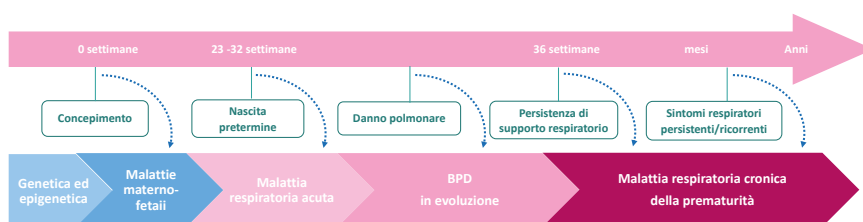


Figura 1: Traiettoria della malattia respiratoria della prematurità

b. Tipizzazione della malattia respiratoria cronica della prematurità

Lo scopo della tipizzazione è quello di valutare il grado di coinvolgimento delle diverse componenti caratterizzanti la condizione respiratoria e richiede accertamenti per la valutazione sia di aspetti anatomici che funzionali. Gli accertamenti che è opportuno fare al momento della dimissione variano in dipendenza della tipologia e della gravità del decorso clinico, nonchè dalla gravità del quadro dell'eventuale insufficienza respiratoria cronica residua e della necessità o meno di supporto respiratorio domiciliare. In seguito sono elencati gli esami che permettono di valutare i tratti più comuni della malattia polmonare legata alla prematurità.

1. Esami strumentali per la definizione della gravità della malattia e dell'interessamento parenchimale e delle grosse vie aeree:

- ◊ Radiografia del torace: certamente un esame semplice che permette di valutare il livello di disomogeneità della malattia; la presenza di immagini

- bollose o cistiche dopo il primo mese di vita si associa a forme croniche più gravi, di tipo prevalentemente ostruttivo [18]
- ◇ Ecografia polmonare: è uno strumento sempre più utilizzato per predire precocemente la BPD [19] e vi sono segnalazioni che se eseguita a 36 settimane può predire esiti respiratori a breve termine. Considerata un esame che può essere ripetuto facilmente anche in regime ambulatoriale.
 - ◇ Endoscopia delle vie aeree di grosso calibro: esame di secondo livello, se richiesta la valutazione sottoglottica meglio se in dinamica, permette di diagnosticare stenosi sub-glottiche e tracheo-broncomalacia. Data l'invasività dell'esame, è ragionevole riservarla ai pazienti con sospetto clinico di interessamento delle vie aeree extraparenchimali
 - ◇ TAC del torace: è lo strumento più sensibile per valutare l'interessamento parenchimale, inclusi iperespansione, enfisema, fibrosi/anomalie interstiziali e stenosi bronchiali [18]. Dato il rischio associato alle radiazioni dovrebbe essere riservata ai neonati con una malattia respiratoria cronica grave (cfr ventilazione invasiva a 36 settimane). Per quanto l'esecuzione dell'esame sia semplice, la sua lettura richiede un certo grado di expertise per cui potrebbe essere indicato inviare le immagini in centri di secondo livello
 - ◇ Risonanza Magnetica del Torace: si può considerare nel caso di malattia respiratoria cronica grave, in quanto fornisce informazioni analoghe alla TAC, senza l'esposizione a radiazioni ionizzanti; richiede expertise nell'esecuzione e nella lettura, pertanto anche in questo caso è indicata l'esecuzione presso centri di secondo livello.

2. Controllo del respiro mediante polisonnografia

La Polisonnografia permette di valutare la presenza di apnee ostruttive del sonno o disturbi del controllo del respiro associati ad apnee centrali. Le apnee ostruttive del sonno possono avere diversa eziologia, tra cui lesioni sotto-glottiche, stenosi o paralisi delle corde vocali, ipotonia muscolare, elevate resistenze delle vie aeree o elevata compliance della gabbia toracica. L'imaturità del controllo del respiro è tipica dei bambini nati pretermine, la frequenza e la gravità delle apnee tende a ridursi dopo le 43 settimane di età postmestruale (PMA). Può essere opportuno effettuare una polisonnografia nei neonati con sospetto di apnee e in tutti quelli che a 36 settimane necessitano di supporto respiratorio.

3. Test di funzionalità respiratoria

I test di funzionalità respiratoria in respiro spontaneo prima dei 5 anni di vita presentano numerose limitazioni in ordine alla loro fattibilità. Diversi metodi forniscono informazioni molto diverse tra loro (volumi polmonari, caratteristiche meccaniche di resistenza e compliance, pattern respiratorio e capacità diffusive) e per una piena caratterizzazione della funzione respiratoria andrebbero integrati tra loro. Per tali motivi non sono praticati in tutte le terapie intensive neonatali e previsti in tutti i servizi di Follow-up neonatale. In effetti sul ruolo dei test di funzionalità respiratoria alla dimissione e nel Follow-up del neonato pretermine non ci sono evidenze certe. Poiché i test di funzionalità respiratoria non presentano

rischi associati, le linee guida dell'European Respiratory Society (ERS) danno una raccomandazione "condizionata" di eseguirle anche sui neonati con forme più lievi della malattia, laddove disponibili [20]. Se il centro non è attrezzato per eseguire valutazioni della funzione respiratoria, è opportuno inviare i bambini con un decorso clinico più grave o dimessi in assistenza respiratoria, nei centri di Follow-up di secondo livello che possono eseguire tali test. Le metodiche di valutazione della funzionalità respiratoria nella prima e seconda infanzia sono riportate nel Box 25 in APPENDICE. Sul sito della SIN, nella sezione dedicata ai Gruppi di Studio, nell'area del GdS di Pneumologia dal gennaio 2023 si possono trovare i centri in Italia che effettuano i diversi test di funzionalità respiratoria.

4. Test di riduzione dell'ossigeno

La maggior parte dei neonati ricevono la diagnosi di BPD sulla base dell'assistenza ritenuta clinicamente necessaria a 36 settimane. Tuttavia, la validità e la confrontabilità di tale definizione è limitata dal fatto che la gestione del fabbisogno di ossigeno non è standardizzato e pertanto non è uniforme tra diversi centri. Per ridurre l'influenza delle diverse strategie di supporto respiratorio sulla diagnosi e sull'incidenza della BPD, Walsh e collaboratori [21] hanno proposto l'utilizzo di un test di riduzione dell'ossigeno per i pazienti con un fabbisogno di ossigeno inferiore a 0.30 somministrato tramite cappetta o naso-cannule a basso flusso.

Recentemente Vento e collaboratori hanno proposto una versione modificata di tale test che tiene conto delle strategie di supporto respiratorio più comuni al giorno d'oggi [22]. Tale test è pensato per pazienti in nCPAP o ossigeno-terapia con una $FiO_2 < 0.30$ e una SpO_2 tra 90 e 96 % a 28 giorni di vita e 36 settimane di età postmestruale. Il test va eseguito quando il paziente è stabile, circa 1 ora dopo il pasto, e si compone di 3 fasi: basale, riduzione e post-test. La valutazione basale dura 30 minuti in cui il paziente viene osservato con i parametri di supporto respiratorio impostati clinicamente. In seguito, nella fase di riduzione, la FiO_2 viene ridotta a step di 0.20 ogni 15 minuti. Se il paziente raggiunge una FiO_2 di 0.21 viene progressivamente scalato il supporto respiratorio. In pazienti gestiti con una nCPAP ≥ 6 cmH₂O la pressione viene ridotta a 4 cmH₂O e poi sospesa, negli altri il supporto respiratorio viene direttamente sospeso. Il paziente che arriva in aria ambiente e sospende il supporto respiratorio viene sottoposto, nella fase di post-test, ad un'osservazione di 60 minuti. Durante tutta la procedura i pazienti devono essere monitorati in continuo e i seguenti parametri vitali registrati ogni minuto: PO_2 e PCO_2 trascutanee ($TcPO_2$ e $TcPCO_2$), frequenza cardiaca e respiratoria, SpO_2 . Il test si dichiara fallito se di verifica una delle seguenti condizioni in un qualunque momento della procedura: SpO_2 tra 80 e 89% per 5min con $TcPO_2 < 50$ mmHg, $SpO_2 < 80\%$ per 1 min, apnea > 20 s, e/o bradicardia (frequenza respiratoria < 80 bpm per > 10 s). In questi casi, il paziente deve essere portato immediatamente allo step precedente e il test viene decretato fallito. I pazienti che superano il test possono essere mantenuti in respiro spontaneo in aria ambiente sotto stretta osservazione medico-infermieristica.

Valutazione cardiocircolatoria alla dimissione

In vista della programmazione del Follow-up cardio-respiratorio è indicato in tutti i neonati sotto le 32 settimane di EG l'esecuzione di un esame ecocardiografico di screening almeno alla dimissione e/o al compimento delle 36 settimane di età post-mestruale, volto ad identificare le anomalie cardiovascolari che si possono associare.

L'esame ecocardiografico di screening e i controlli successivi sono necessariamente esami completi. L'esame ecocardiografico completo include anche le valutazioni ecocardiografiche che mirano alla diagnosi dell'ipertensione polmonare e la ricerca delle anomalie cardiache ed extra-cardiache che si possono associare alla PVD. La descrizione dettagliata delle misurazioni tradizionali e avanzate per la diagnosi di ipertensione polmonare è riportata nel Workshop 2020 del Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet) [23]. Le principali misurazioni che si suggerisce di effettuare routinariamente mediante ecocardiografia funzionale neonatale sono riportate nel Box 26 in APPENDICE [24], al fine di identificare le possibili condizioni patologiche correlate alla BPD: ipertensione polmonare arteriosa (PAH), ipertrofia ventricolare sinistro, disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (valutabile mediante Tissue Doppler Imaging (TDI)), stenosi delle vene polmonari, shunt sinistro-destri.

a. Malattia vascolare polmonare e Ipertensione polmonare arteriosa (PAH)

La malattia vascolare polmonare, o "pulmonary vascular disease" (PVD), consiste in una crescita anomala dei vasi polmonari, che esita in una riduzione della superficie di scambio alveolo-capillare, di entità variabile [25]. È costituita da una componente reattiva (trattabile) e da una fissa, legata a un letto vascolare poco sviluppato (non trattabile).

L'ipertensione polmonare arteriosa (PAH) è una nota complicanza della PVD, ma ne rappresenta solo l'estremo dello spettro. In realtà la PVD precede l'esordio clinico dell'ipertensione polmonare e verosimilmente esiste ben prima che venga posta la diagnosi di ipertensione polmonare [26]. L'ipertensione arteriosa polmonare interessa un sesto dei neonati pretermine extremely low birth-weight (ELBW) [27–29], e complica il decorso del 12-25% dei neonati con BPD, con massima incidenza nei casi gravi [28,30]. La PAH BPD-relata è associata a un'elevata mortalità e correla con la gravità dell'ipertensione, la probabilità di sopravvivenza stimata è del 52% a tre anni dalla diagnosi [31,32].

Quando diagnosticata a 7 giorni di vita presenta un rischio più elevato di ricorrere a 36 settimane di età postmestruale e di associarsi a BPD grave [28]. Anche se assente al momento della dimissione, può presentarsi successivamente [24,33]. Sulla base della significativa correlazione tra ipertensione arteriosa polmonare e sopravvivenza nei neonati affetti da BPD, una precoce diagnosi può fornire utili elementi prognostici e supportare un approccio terapeutico precoce e più aggressivo, possibilmente migliorandone l'outcome.

Altre anomalie cardio-vascolari, cardiache ed extra-cardiache, si possono sviluppare nel neonato con malattia polmonare cronica. Tra esse l'ipertrofia del ventricolo sinistro, la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e la stenosi delle vene polmonari.

b. Ipertrofia ventricolare sinistra

I cardiomiociti proliferano fin nelle ultime settimane di gestazione [34] e il loro numero definitivo si stabilisce in epoca perinatale. Dopo la nascita la crescita è caratterizzata perlopiù da ipertrofia [35]. Il normale sviluppo maturativo durante la vita fetale è pertanto interrotto dalla nascita pretermine. Il miocardio del prematuro inoltre, dopo la nascita va incontro a un maggiore incremento di massa e volume rispetto a quanto avviene nel neonato a termine, aumento non necessariamente associato all'uso di corticosteroidi o all'ipertensione arteriosa sistemica. L'evidenza di rimodellamento postnatale suggerisce quindi una potenziale finestra per la prevenzione delle patologie cardiovascolari in età successive [36].

c. Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro in neonati con malattia polmonare è stata segnalata in letteratura per la prima volta nel 2008 [37]. Il meccanismo con cui si sviluppa non è ancora chiaro. Il quadro clinico è caratterizzato da edema polmonare non responsivo alla terapia diuretica o che addirittura peggiora in seguito alle terapie vasodilatatorie convenzionali (quali ossido di azoto e sildenafil), compromettendo la funzionalità respiratoria. L'alterato rilasciamento del ventricolo sinistro aumenta la pressione di riempimento dell'atrio sinistro, che a sua volta aumenta la pressione venosa polmonare inducendo edema polmonare e ipertensione venosa post-capillare, indistinguibile ecograficamente dall'ipertensione polmonare arteriosa [38]. La disfunzione diastolica sinistra va sospettata e ricercata nei casi di edema polmonare persistente, nonostante terapia diuretica aggressiva, o ipertensione polmonare che poco risponde ai vasodilatatori. Spesso la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro si associa a valori di pressione arteriosa sistemica elevata, soprattutto nei neonati con malattia polmonare cronica e supporto respiratorio a 36 settimane di EC [39,40].

d. Ipertensione arteriosa sistemica

Nei neonati con supporto respiratorio a 36 settimane di EC è stata riportata in letteratura un'incidenza di ipertensione arteriosa sistemica che varia dal 7% al 43%. La terapia standard negli adulti con ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare sinistra mira alla riduzione del postcarico sistemico utilizzando ACE-inibitori e diuretici. L'esperienza di questo approccio terapeutico dell'ipertensione arteriosa sistemica è limitata nei neonati e nei lattanti, tuttavia la letteratura recente ha iniziato a evidenziare il suo utilizzo e i vantaggi nel migliorare l'outcome respiratorio di alcuni neonati con BPD [43].

e. Stenosi delle vene polmonari

La stenosi delle vene polmonari è una lesione acquisita, a eziologia incerta. Essa si associa in due terzi delle diagnosi alla BPD [41], in particolare alle BPD gravi

[42]. Ha un decorso subdolo, presentandosi nella maggior parte dei casi con PAH, indistinguibile dall'ipertensione sviluppatasi dalla PVD, e dopo la dimissione. La sopravvivenza a due anni dalla diagnosi è del 47%. Il trattamento chirurgico o transcateretere è efficace, ma non riduce la mortalità.

f. Shunt sinistro-destri

Una superficie vascolare ridotta implica che anche modesti shunt sinistro-destri possano comportare un aumento di flusso significativo, causando edema, peggioramento della meccanica polmonare e incremento del fabbisogno di ossigeno, fino all'aumento delle resistenze vascolari polmonari. Forame ovale pervio, difetto interatriale, dotto arterioso pervio e collaterali aorto-polmonari si associano più frequentemente alla BPD, con maggiore impatto emodinamico a parità di caratteristiche, rispetto ai prematuri che non hanno sviluppato questa complicanza [31].

Il possibile sviluppo di tali anomalie cardiovascolari rende ragione della necessità di una sorveglianza della funzione cardiocircolatoria nel neonato pretermine < 32 settimane di gestazione almeno alla dimissione e/o al compimento delle 36 settimane di età post-mestruale, in particolar modo se con malattia polmonare cronica.

Supporto respiratorio alla dimissione

Il neonato può essere dimesso con una delle seguenti forme di assistenza respiratoria:

- ◇ Ossigenoterapia mediante nasocannule a bassi flussi
- ◇ Supporto respiratorio non invasivo su uno o due livelli di pressione per via nasale (Alti flussi, CPAP, BiPAP, IPPV)
- ◇ Ventilazione invasiva tramite tracheostomia

E' indispensabile che all'interno della TIN ci sia un medico "prescrittore", accreditato dal sistema sanitario regionale, che prescriva dispositivi e materiali per l'assistenza respiratoria (ventilatore, monitor, materiale di consumo e servizio home care provider e quant'altro necessario all'assistenza del paziente medicalmente complesso) in modo indipendente e non condizionato dai costi.

Il Box 27 in APPENDICE riassume i dispositivi e i presidi che il medico prescrittore della terapia intensiva neonatale può scegliere per dimettere un bambino che necessita di assistenza respiratoria domiciliare. Nella scelta dei presidi è fondamentale testarne l'efficacia sul paziente durante il ricovero e avviare un programma di formazione dei caregiver.

La ventilazione domiciliare in età pediatrica è uno dei servizi socio sanitari più complessi e viene erogata attraverso l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI). Su indicazione della struttura di dimissione, le strutture territoriali di appartenenza del paziente provvedono poi a erogare le prestazioni sanitarie e socio-assistenziali (Box 28 in APPENDICE).

Bibliografia

1. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim.* 2019 Dec;5(1):78.
2. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017 Nov;132:170–7.
3. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory phenotypes for preterm infants, children, and adults: Bronchopulmonary dysplasia and more. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 May;15(5):530–8.
4. Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, Nilan K, et al. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun;201(11):1398–406.
5. Laughon M, Allred E, Bose C, O'Shea T, Van Marter L, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1124–31.
6. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Aug;168(3):356–96.
7. Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M, et al. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *J Pediatr.* 2017 Dec;191:15–21.e1.
8. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert T V., Moore PE. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul;192(2):134–56.
9. Haggie S, Robinson P, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Bronchopulmonary dysplasia: A review of the pulmonary sequelae in the post-surfactant era. *J Paediatr Child Health.* 2020 May;56(5):680–9.
10. Armoni Domany K, Hossain M, Nava-Guerra L, Khoo M, McConnell K, Carroll J, et al. Cardioventilatory Control in Preterm-born Children and the Risk of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun;197(12):1596–603.
11. Ortiz LE, McGrath-Morrow SA, Sterni LM, Collaco JM. Sleep disordered breathing in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Dec;52(12):1583–91.
12. McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD? *Thorax.* 2019;13.
13. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007 Nov;357(19):1946–55.
14. Sindelar R, Shepherd EG, Ågren J, Panitch HB, Abman SH, Nelin LD, et al. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res.* 2021 Dec;90(6):1139–46.
15. Shepherd EG, Clouse BJ, Hasenstab KA, Sitaram S, Malleske DT, Nelin LD, et al. Infant pulmonary function testing and phenotypes in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2018 May;141(5).
16. Goss K, Beshish A, Barton G, Haraldsdottir K, Levin T, Tetri L, et al. Early Pulmonary Vascular Disease in Young Adults Born Preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Dec;198(12):1549–58.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.
18. Higano NS, Bates AJ, Gunatilaka CC, Hysinger EB, Critser PJ, Hirsch R, et al. Bronchopulmonary dysplasia from chest radiographs to magnetic resonance imaging and computed tomography: adding value. *Pediatr Radiol.* 2022 Apr;52(4):643–60.
19. Pezza L, Alonso-Ojembarrena A, Elsayed Y, Yousef N, Vedovelli L, Raimondi F, et al. Meta-Analysis of Lung Ultrasound Scores for Early Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Apr;19(4):659–67.
20. Duijts L, van Meel E, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer W, et al. European

- Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020 Jan;55(1).
21. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, Reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003;23(6):451–6.
 22. Vento G, Vendettuoli V, Aurilia C, Tana M, Tirone C, Lio A, et al. A modified physiologic test for bronchopulmonary dysplasia: a clinical tool for weaning from CPAP and/or oxygen-therapy the premature babies? *Ital J Pediatr*. 2019 Jan;45(1).
 23. Levy PT, Jain A, Nawaytou H, Teitel D, Keller R, Fineman J, et al. Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:199–209.e4.
 24. Savoia M, Morassutti FR, Castriotta L, Pavoni D, Mourani PM, Freschi P, et al. Pulmonary hypertension in a neonatologist-performed echocardiographic follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1711–20.
 25. Baker CD, Abman SH. Impaired pulmonary vascular development in bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. NIH Public Access; 2015; pp 344–51.
 26. Abman S, Lovering A, Maron B. Pulmonary Vascular Disease across the Life Span: A Call for Bridging Pediatric and Adult Cardiopulmonary Research and Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec;198(12):1471–3.
 27. Patel MD, Breatnach CR, James AT, Choudhry S, McNamara PJ, Jain A, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Afterload in Preterm Infants: Maturational Patterns of Pulmonary Artery Acceleration Time Over the First Year of Age and Implications for Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jul;32(7):884–894.e4.
 28. Mourani P, Sontag M, Younoszai A, Miller J, Kinsella J, Baker C, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(1):87–95.
 29. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012;129(3).
 30. Farrow K, Steinhorn R. Pulmonary hypertension in premature infants. Sharpening the tools of detection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(1):12–4.
 31. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, Fries MWF, Kooi EMW, Bos AF, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2021 Jan;106(1):45–50.
 32. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andradeb O, Lacro R V., Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1260–9.
 33. del Cerro M, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro J, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Jan;49(1):49–59.
 34. Rudolph A. Myocardial growth before and after birth: clinical implications. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):129–33.
 35. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, et al. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell*. 2015 Jun;161(7):1566–75.
 36. Cox D, Bai W, Price A, Edwards A, Rueckert D, Groves A. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019 May;85(6):807–15.
 37. Mourani PM, Ivy DD, Rosenberg AA, Fagan TE, Abman SH. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2008 Feb;152(2):291–3.
 38. Sehgal A, Steenhorst JJ, McIennan DI, Merkus D, Ivy D, McNamara PJ. The Left Heart, Systemic Circulation, and Bronchopulmonary Dysplasia: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics. *J Pediatr*. 2020 Oct;225:13–22.e2.
 39. Sehgal A, Steenhorst JJ, McIennan DI, Merkus D, Ivy D, McNamara PJ. The Left Heart,

- Systemic Circulation, and Bronchopulmonary Dysplasia: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics. *J Pediatr.* 2020 Oct;225:13-22.e2.
40. Sehgal A, Krishnamurthy MB, Clark M, Menahem S. ACE inhibition for severe bronchopulmonary dysplasia – an approach based on physiology. *Physiol Rep.* 2018 Sep;6(17):e13821.
 41. Swier NL, Richards B, Cua CL, Lynch SK, Yin H, Nelin LD, et al. Pulmonary Vein Stenosis in Neonates with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2016 Jun;33(7):671–7.
 42. Mahgoub L, Kaddoura T, Kameny AR, Lopez Ortego P, Vanderlaan RD, Kakadekar A, et al. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Aug;52(8):1063–70.
 43. Sehgal A, Krishnamurthy M, Clark M, Menahem S. ACE inhibition for severe bronchopulmonary dysplasia - an approach based on physiology. *Physiol Rep.* 2018 Sep;6(17):e13821.

Valutazione cardiorespiratoria del neonato al Follow-up

Emanuela Zannin, Lidia Grappone, Iuri Corsini, Marilena Savoia, Daniela Doni

Follow-up respiratorio

Nei bambini nati sotto le 32 settimane di età gestazionale possono persistere anomalie respiratorie funzionali significative, associate ad una aumentata morbilità respiratoria per tutto il primo anno di vita e fino all'età prescolare e scolare [1], soprattutto nei pazienti con forme più gravi di malattia respiratoria neonatale. I lattanti con diagnosi di BPD hanno infatti un rischio aumentato per frequenza e gravità di infezioni respiratorie rispetto ai prematuri con RDS non evoluta in forme croniche, che implica anche un aumentato rischio di riospedalizzazione nei primi 2 anni di vita [2-4].

Alla dimissione è quindi necessario impostare un programma di Follow-up respiratorio ed è ragionevole prevedere diversi percorsi sulla base della gravità della malattia polmonare. Nel presente paragrafo la gravità della malattia è definita sulla base dell'assistenza respiratoria a 36 settimane di età postmestruale e nel corso del primo anno di età corretta o alla dimissione, nonché sulla base della gravità dei sintomi respiratori insorti nel corso del primo anno di vita. Questo approccio consente di porre il focus sui sintomi respiratori, riservando uno sguardo più attento alla malattia polmonare cronica della prematurità piuttosto che alla BPD. Le società scientifiche internazionali non danno precise indicazioni per il Follow-up del bambino con malattia respiratoria cronica della prematurità. Le recenti linee guida della European Respiratory Society (ERS) sulla gestione a lungo termine di questi pazienti danno solo delle raccomandazioni "condizionate" che si basano su un basso livello di evidenza e su un rapporto costo-beneficio [5].

a. Neonati senza assistenza respiratoria a 36 settimane di EC

In questi neonati non è indispensabile una valutazione specialistica cardio-respiratoria durante il Follow-up, ma è sufficiente il Follow-up del neonato pretermine. In occasione delle visite pediatriche di Follow-up a 3-6-12-24 mesi di età corretta la raccolta dei dati anamnestici e l'esame obiettivo dovrebbero essere orientati anche alla ricerca dei segni di malattia respiratoria cronica della prematurità (registrare frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno) e al rilievo di informazioni riguardanti l'ambiente familiare (e.g. genitori fumatori, fratelli), l'inserimento in comunità, la presenza di familiarità per allergie, la profilassi per il virus respiratorio sinciziale e le infezioni respiratorie (e.g. frequenza, gravità, farmaci somministrati, relativi ricoveri ospedalieri). Opportuna la spirometria a 5-6 anni.

b. Neonati in assistenza respiratoria a 36 settimane di EC ma senza supporto respiratorio alla dimissione o nel primo anno di vita.

Per questi neonati sarebbe opportuno prevedere a 3-6-12-24 mesi di età corretta, oltre ad anamnesi ed esame obiettivo orientati, test di funzione respiratoria ed ecografia polmonare, laddove disponibili. Indicata è invece almeno la spirometria a 5-6 anni.

c. Neonati in supporto respiratorio nel corso del primo anno di età corretta o con gravi sintomi o frequenti riacutizzazioni respiratorie dopo la dimissione

Nei bambini con malattia respiratoria cronica della prematurità, ovvero tutti quelli in supporto respiratorio nel primo anno di età corretta o con gravi sintomi o frequenti riacutizzazioni respiratorie, oltre alla visita con esame obiettivo e raccolta anamnestica orientati, può essere opportuno fare riferimento a centri di Follow-up di secondo livello per consulenza o per eseguire test di funzionalità respiratoria almeno una volta all'anno e per variazioni significative del trattamento. Nonostante non ci sia evidenza che monitorare la funzione respiratoria porti a benefici nel lungo termine, le recenti linee guida della ERS relative alla gestione dei bambini con BPD suggeriscono comunque di effettuare i test di funzionalità respiratoria poichè non comportano nessun rischio, ma possono fornire informazioni sulla patofisiologia della malattia e per la personalizzazione del trattamento. Specificamente nei bambini che necessitano di supporto respiratorio è opportuno effettuare delle visite ambulatoriali periodiche per rivalutare la necessità di modificare i parametri del supporto stesso o la possibilità di sospensione.

- 1. Neonati in O₂ terapia o supporto respiratorio non invasivo.** In questi pazienti è opportuno effettuare valutazione ambulatoriali ogni 1-2 mesi per stabilire eventuali modifiche o la sospensione dell'assistenza respiratori.
- 2. Neonati in ventilazione meccanica portatori di tracheostomia.** In questi pazienti è opportuno effettuare valutazione ambulatoriale ogni 3-4 mesi per stabilire eventuali modifiche dei parametri di ventilazione. Rispetto ai pazienti con assistenza respiratoria non invasiva, è verosimile che le condizioni dei pazienti portatori di tracheostomia cambino più lentamente e quindi anche la necessità di variazioni del trattamento. Per quanto riguarda la sospensione della ventilazione e la decannulazione, il percorso è più delicato rispetto alla sospensione del supporto respiratorio non invasivo. Tale percorso può essere avviato in caso di miglioramento della malattia polmonare e stabilità delle vie aeree; non è invece condizionato dall'ossigenodipendenza a cui si può sopperire attraverso la ventilazione non invasiva (NIV). Non esistono prove evidence based nè consensus su timing, indicatori di obiettivo o Follow-up. I pochi dati presenti in letteratura fanno riferimenti al percorso utilizzato per altre patologie pediatriche e sono estrapolate dall'esperienza di alcuni centri e su piccoli numeri. La maggior parte dei pazienti sospende la ventilazione entro i 5 anni di età ed è decannulato entro l'anno successivo. Il tasso di fallimento della decannulazione al primo tentativo varia dal 6,5 e il 21,4% e questa variabilità probabilmente è legata a:

- alterazioni delle vie aeree (stenosi subglottica, laringo-tracheo-broncomalacia, cleft laringeo, stenosi sopraglottica), delle corde vocali (granulomi o paralisi delle corde vocali) e lesioni peristomali (granulazioni, tracheomalacia stomale, stenosi)
- anomalie genetiche
- disfunzioni dell'alimentazione (disfagia e inalazione)
- comorbilità gravi come l'ipertensione polmonare
- protocollo di decannulazione adottato

Una broncoscopia diagnostica ed eventualmente interventistica è necessaria prima o contestualmente alla decannulazione. E' preferibile effettuare anche una polisonnografia per valutare la presenza di apnee centrali frequenti nei prematuri a causa degli alterati meccanismi di controllo del respiro o di apnee ostruttive durante il sonno dovute dall'instabilità delle vie aeree. La decannulazione finale prevede un monitoraggio intrapedaliero del paziente per almeno 24-48 ore. A quanto scritto sopra si aggiunge che, se durante il Follow-up insorge il sospetto di anomalie delle vie aeree o di apnee ostruttive del sonno che non erano state riscontrate durante la degenza, è opportuno effettuare una fibroscopia o una polisonnografia per approfondire. In APPENDICE, nel Box 27 e 28 vengono descritti i diversi dispositivi e materiali per il supporto respiratorio domiciliare e viene descritta l'Assistenza Domiciliare Integrata (DAI) nel neonato.

Follow-up cardiocircolatorio

Le anomalie cardiache ed extra-cardiache descritte nel capitolo 20, riscontrabili durante la degenza, possono emergere od evolvere anche dopo la dimissione. Pertanto tutti i neonati sotto alle 32 settimane di EG, indipendentemente dall'evoluzione clinica, devono eseguire ad ogni controllo di Follow-up:

- Anamnesi
- Esame Obiettivo orientato (problematiche cardiocircolatorie)
- Saturazione di O₂ periferica
- PAS
- ECG su indicazione clinica

La valutazione cardiocircolatoria con ecocardiografia raccomandata e descritta almeno nei neonati con supporto respiratorio a 36 settimane di età corretta e alla dimissione prosegue nel Follow-up ambulatoriale (vedi BOX 30).

a. Esame ecocardiografico

L'ecocardiografia viene considerata la prima linea nella diagnosi dell'ipertensione polmonare e delle anomalie cardio-vascolari associate alla malattia polmonare cronica [6,7]. L'esame ecocardiografico di screening ed i controlli successivi sono necessariamente esami completi. L'esame ecocardiografico completo include anche le valutazioni ecocardiografiche che mirano alla diagnosi dell'ipertensione

polmonare e la ricerca delle anomalie cardiache ed extra-cardiache che si possono associare alla PVD, come sottolineato e descritto nel capitolo 20.

b. Timing dell'esecuzione dell'esame ecocardiografico

Le linee guida dell'American Heart Association and American Thoracic Society raccomandano lo screening per ipertensione polmonare ed anomalie cardio-vascolari associate nei neonati affetti da malattia respiratoria cronica con ecocardiografie seriate, ad intervalli di almeno 4-6 mesi [9], modulando la frequenza in base al decorso clinico e all'esito delle indagini diagnostiche effettuate.

Lo European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network raccomanda che tutti i neonati con sospetta o dimostrata ipertensione polmonare siano sottoposti a stretto Follow-up, con ecocardiografie ogni 1-2 mesi [10]. Il riscontro di ipertensione polmonare, in particolar modo in presenza di BPD di grado grave, suggerisce una frequenza di re-screening ogni 1-2 mesi [11].

La letteratura ad ora disponibile, pertanto, non permette di definire quale sia il miglior timing per lo screening ed i controlli successivi dell'ipertensione polmonare e delle anomalie associate alla malattia polmonare cronica. I dati emersi sinora tuttavia permettono di raccomandare un Follow-up ecocardiografico nelle seguenti condizioni cliniche e relativi intervalli indicati:

1. in presenza di supporto respiratorio a 36 settimane di EC ma non alla dimissione, ogni 4-6 mesi fino all'anno di età post-natale
2. nei neonati con diagnosi di ipertensione polmonare e nei neonati con assistenza respiratoria domiciliare, più frequentemente ogni 1-2 mesi
3. indicano inoltre la necessità di valutazioni ecocardiografiche più frequenti anche: infezioni respiratorie ricorrenti, richiesta di ossigeno che non migliora, la gravità dell'ipertensione e modifiche della terapia, riscontro di anomalie associate, cardiache o extracardiache.

A qualunque età post-natale inoltre, l'ecocardiografia di screening è raccomandata: in neonati con grave distress respiratorio, prolungata ventilazione e/o ossigeno dipendenza, ipercapnia elevata, episodi di cianosi ricorrenti, crisi di agitazione e desaturazione non spiegabili, edema polmonare persistente non responsivo ai diuretici, peggioramento dell'ipertensione polmonare in risposta ai vasodilatatori.

c. Cateterismo cardiaco

Il cateterismo cardiaco viene fortemente considerato quando non si riesca a valutare la gravità dell'ipertensione arteriosa polmonare, in presenza di scarsa risposta alla terapia anti-ipertensiva polmonare e per identificare possibili anomalie cardiache ed extra-cardiache di cui si sospetta la significatività clinica [7].

Per concludere nella complessità della traiettoria della malattia polmonare cronica del pretermine, il Follow-up cardiorespiratorio richiede in ogni caso di essere modulato sulle caratteristiche del singolo paziente.

In Appendice nel BOX 29 e BOX 30 vengono riportati i controlli consigliati alla di-

missione e al Follow-up in funzione del Livello Clinico-Diagnostici.

Nella Tabella del Calendario di Controlli vengono schematicamente riportati i controlli da effettuare nelle diverse tappe del Follow-up.

Per ulteriore chiarezza ribadiamo che tutto i bambini con EG < 32 settimane effettuano i controlli del Livello *Screening*, mentre i bambini con EG < 32 settimane e supporto respiratorio a 36 settimanePMA e i neonati EG < 32 settimane e con malattia cronica della prematurità e/o fenotipo cardiovascolare (punto 2 e 3 del BOX 30) effettuano i controlli del Livello *Specialistico*.

Bibliografia

1. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim.* 2019 Dec;5(1):78.
2. Haggie S, Robinson P, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Bronchopulmonary dysplasia: A review of the pulmonary sequelae in the post-surfactant era. *J Paediatr Child Health.* 2020 May;56(5):680–9.
3. Armoni Domany K, Hossain M, Nava-Guerra L, Khoo M, McConnell K, Carroll J, et al. Cardioventilatory Control in Preterm-born Children and the Risk of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun;197(12):1596–603.
4. Ortiz LE, McGrath-Morrow SA, Sterni LM, Collaco JM. Sleep disordered breathing in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Dec;52(12):1583–91.
5. Duijts L, van Meel E, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer W, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020 Jan;55(1).
6. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015 Nov;132(21):2037–99.
7. Levy PT, Jain A, Nawaytou H, Teitel D, Keller R, Fineman J, et al. Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *J Pediatr.* 2020 Feb;217:199–209.e4.
8. Savoia M, Morassutti FR, Castriotta L, Pavoni D, Mourani PM, Freschi P, et al. Pulmonary hypertension in a neonatologist-performed echocardiographic follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1711–20.
9. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, Fries MWF, Kooi EMW, Bos AF, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2021 Jan;106(1):45–50.
10. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016 May;102:ii49–56.
11. Abman S, Collaco J, Shepherd E, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty S, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017 Feb;181:12–28.e1.

G

**AREA DI VALUTAZIONE
DELLA QUALITÀ
DELLA VITA**

Valutazione della qualità della vita in rapporto allo stato di salute nel neonato pretermine

Francesca Gallini, Domenico Umberto De Rose

È ormai un dato ben noto come gli outcome, sia a breve che a lungo termine, dei neonati pretermine all'interno degli studi di Follow-up, possano essere valutati da diverse prospettive, come quella del sintomo, della funzione, dei costi economici (diretti ed indiretti) e della percezione soggettiva, tutte ugualmente importanti e degne di considerazione.

Una recente revisione della letteratura, condotta da un gruppo multidisciplinare e internazionale di professionisti sanitari e di rappresentanti dei pazienti [1], ha identificato come fondamentali gli esiti raggruppati in questi tre domini: quello della salute fisica, della salute mentale e neuropsicologica e del funzionamento sociale. All'interno di quest'ultimo si sottolinea l'importanza della valutazione della comunicazione e impatto sulla famiglia, e soprattutto della qualità della vita (QoL).

La qualità della vita (QoL) è un concetto omnicomprensivo che include diversi fattori in grado di influenzare la percezione soggettiva della vita di un individuo (fattori economici, culturali, politici, ambientali, religiosi, relativi alla salute).

Nella pratica clinica si scelgono di utilizzare quegli aspetti della QoL che dipendono dalla salute (HRQoL: Health-Related QoL) come distinti da quelli che dipendono da aspetti economici, spirituali, sociali. La HRQoL è pertanto una misura multidimensionale delle conseguenze di una malattia o di una terapia sulla percezione individuale del proprio stato di salute, inteso "non solo come assenza di malattia ma come presenza di benessere fisico, mentale e sociale" (OMS 1948). Questa valutazione può non essere correlata al tipo di malattia o alla sua gravità, ma è fortemente influenzata dai valori soggettivi di un individuo.

Come valutare la qualità della vita

È importante ricordare che il bambino è un individuo in continuo sviluppo e che in età pediatrica anche i valori soggettivi tendono a modificarsi con il tempo, risultando spesso molto diversi da quelli degli adulti. È pertanto fondamentale valutare separatamente le diverse età pediatriche con test adeguati [2-4].

Gli strumenti utilizzati per valutare la HRQoL sono in genere questionari auto-somministrati, compilati cioè direttamente dal paziente: sotto gli 8 anni, tuttavia, i questionari sono quasi sempre compilati dai soli genitori (parental-form) [4].

Esistono vari tipi di questionari, diversi per ispirazione, genesi, e utilizzo. Alcuni analizzano lo stato di salute generale e sono detti generici, altri la sintomatologia relativa ad una singola patologia e definiti, per questo, patologia-specifici, ed infine i questionari settoriali che prendono in esame i sintomi e la funzionalità di particolari distretti corporei (arto superiore, arto inferiore, rachide).

I questionari si compongono di domini, ciascuno dei quali costituito da una serie di quesiti (items). Il dominio identifica un particolare aspetto della vita (per esempio la salute mentale) o della sintomatologia (come la ridotta funzionalità di un apparato).

La maggior parte dei questionari generici analizza più di un aspetto della HRQoL, comprese le implicazioni psicologiche, mentre i patologia-specifici e i settoriali non considerano alcun aspetto emotivo, né psicologico.

Generalmente i questionari vengono somministrati da personale medico o comunque specializzato ai ragazzi e/o ai loro genitori, direttamente o tramite intervista telefonica e devono essere compilati in un luogo isolato e senza interferenza alcuna. L'intervista telefonica spesso non è ritenuta adatta e potrebbe rappresentare un bias nella valutazione della HRQoL. È possibile utilizzare questionari scritti oppure somministrare delle immagini.

Il calcolo dei punteggi è stato un punto a lungo oggetto di dibattito: nella maggioranza dei casi ci si è orientati verso una suddivisione dei punteggi in domini specifici, senza inficiare, tuttavia, l'aspetto di globalità che una misura della QoL deve esprimere.

Tra i questionari generici [5-8] tradotti in italiano, più utilizzati in ambito internazionale nei primi anni di vita, si ricordano:

- a) TAPQoL (TNO-AZL Preschool children Quality of Life questionnaire)
- b) Peds QL Infant Scales
- c) CHQ (Child Health Questionnaire)
- d) SF36 (Medical Outcome Survey Short Form-36)

a. Il TAPQoL è un Parental Form utilizzato nei primi anni di vita, per il quale sono disponibili dati normativi relativi alla popolazione italiana. È stato recentemente utilizzato nello studio multicentrico italiano NEO-ACQUA (Neonatal Adequate Care for Quality of Life) su 178 neonati VLBW versus 178 nati a termine in 25 ospedali italiani [9]. È costituito da 43 quesiti relativi a 12 domini e valuta anche la reazione emotiva del bambino ai suoi problemi di salute [5].

b. Il Peds QL è un questionario generico sviluppato su 23 quesiti, per diverse fasce di età pediatrica e adulta, a partire dai 2-4 anni fino ai 13-18 anni. Ne esiste anche una versione patologia-specifica, che valuta l'impatto di malattie croniche sulla percezione del proprio stato di salute. È l'unico che copre una fascia di età così ampia [6].

c. Il CHQ è uno strumento riconosciuto a livello internazionale, di cui sono disponibili varie forme: alcune adatte alla compilazione da parte dei genitori (i cosiddetti parental form CHQ-PF50 e PF-28), altre adatte alla compilazione da parte

dei bambini di almeno 8 anni di età (child form CHQ-CF87). È diviso in 14 domini, riassunti in dieci scale, che analizzano uno specifico aspetto della QoL. Sono stati condotti molti studi per testare la validità strutturale del CHQ-PF50 e di ognuna delle sue dieci scale in modo da soddisfare un doppio modello di salute: fisica e psicosociale. Questi studi hanno permesso di costruire due scale riassuntive di ogni item, il Physical Summary e lo Psychosocial Summary (PhS e PsS) e forniscono uno spunto per ulteriori future versioni più brevi del CHQ [7].

d. L' SF-36 è un questionario caratterizzato dalla rapidità di esecuzione (dieci minuti), comprende 36 domande che concorrono a formare 8 scale: funzionalità fisica, limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici, dolore fisico, salute in generale, vitalità, limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi, attività sociali, salute mentale. Per ogni scala il punteggio va da 0 a 100. A punteggi più alti corrisponde una migliore qualità di vita. È inoltre possibile calcolare due punteggi riassuntivi, uno riguardante la funzionalità fisica, l'altro la funzionalità mentale, standardizzati rispetto a un valore normale di 50 ± 10 . Per questo strumento sono disponibili i dati normativi relativi alla popolazione italiana, divisi per fascia di età e sesso [8].

Un nuovo strumento di autovalutazione della qualità della vita specifico per i neonati VLBW, sviluppato proprio in Italia, è il questionario S.O.L.E. (Strips Of Life with Emoticons). Al fine di poterlo somministrare a bambini con età, capacità cognitive e livelli di disabilità differenti, si è scelto di usare un approccio prevalentemente pittorico, invece di usare domande scritte.

Il questionario è composto da 36 items ed è costituito da vignette a colori che riproducono i diversi momenti della giornata di un bambino (il risveglio al mattino, i risvegli durante la notte, il momento della colazione, la scuola, il gioco ecc.) ed alcune occasioni particolari come il cenare fuori, l'andare al cinema o in vacanza. Sono illustrate anche alcuni eventi correlati allo stato di malattia che possono presentare alcuni bambini come il ricovero in ospedale, le sedute di terapia riabilitativa o il fatto di indossare i tutori. In tutte le vignette manca la faccia del protagonista che il bambino deve inserire scegliendo tra tre diverse possibili espressioni: felice, triste ed indifferente. In questo modo il bambino può esprimere, sotto forma di gioco, e senza bisogno di essere interrogato e di raccontarlo a parole, la sua soddisfazione, insoddisfazione o indifferenza per le varie situazioni illustrate e che rappresentano i momenti più salienti della vita quotidiana di un bambino nato prematuro.

Questo approccio pittorico consente inoltre un veloce training degli operatori, necessita di poche istruzioni verbali e può inoltre essere facilmente tradotto in lingue e contesti differenti [10].

La HRQoL nelle diverse fasce di età

Nella valutazione della HRQoL dobbiamo considerare tre diversi periodi: infanzia (0-12 anni), adolescenza (12-18 anni) ed età adulta (> 18 anni).

a. Infanzia

I bambini nati pretermine generalmente mostrano una HRQoL più bassa dei propri coetanei nati a termine. Tuttavia, questi risultati sono spesso influenzati dalle valutazioni della qualità di vita da parte dei genitori, considerato lo scarso utilizzo dei self-reported form sotto i 12 anni. Le differenze rimangono anche dopo aver corretto per età, sesso e stato socio-economico, in particolare nelle aree della salute fisica, del comportamento e della funzione [4].

Tale effetto negativo sulla percezione dell'HRQoL sembra ridursi con il passare del tempo: mentre in età prescolare e scolare le valutazioni sulla HRQoL dei bambini prematuri risultano generalmente peggiori rispetto a quelle dei coetanei nati a termine, in età adolescenziale ed adulta i soggetti nati prematuri riferiscono valutazioni simili a quelle dei gruppi di controllo [3].

b. Adolescenza

Gli adolescenti ex-pretermine riportano una buona percezione della HRQoL, simile a quella dei loro coetanei nati a termine, ad eccezione dei soggetti con disabilità grave e moderata. I loro genitori però riferiscono una HRQoL peggiore rispetto a quella riportata dai ragazzi, sia nei prematuri che nei controlli a termine, con una buona concordanza per quanto riguarda gli aspetti fisici (vista, udito, deambulazione, destrezza) ed una scarsa concordanza relativa alle funzioni psicologiche (linguaggio, capacità cognitive, dolore) [4]. I genitori riportano soprattutto problemi emozionali, di socialità ed in termini di rapporti con gli amici [11].

c. Età adulta

In età adulta, nonostante tra i soggetti ex pretermine ci sia una maggior prevalenza di patologie croniche, di disturbi psicologici e difficoltà di socializzazione, la valutazione della HRQoL (soprattutto nei questionari autosomministrati) è complessivamente buona con punteggi simili ai controlli a termine [12].

Se analizziamo i fattori che entrano in gioco nel miglioramento della QoL nell'arco della vita, pur non escludendo l'effetto della "resilienza" dell'individuo direttamente coinvolto dall'evento traumatico della nascita pretermine, dobbiamo però tenere in considerazione il possibile "bias" derivante dal diverso metodo di valutazione (parental form vs questionari autosomministrati) [3,13].

Un dato molto interessante che emerge dagli studi sulla qualità della vita è che se si confrontano le valutazioni della HRQoL riportate dai prematuri adolescenti con quelle riportate dai genitori o dai medici curanti, le valutazioni peggiori risultano sempre essere quelle riferite dai curanti e, subito dopo, dai genitori, mentre quelle riportate dai pazienti prematuri sono sempre le migliori. I risultati di questi studi sono elementi nuovi, diversi e sicuramente molto importanti da considerare quando si parla di assistenza ai gravi pretermine in rapporto ai loro outcomes.

Follow-up longitudinale della qualità della vita

Per ovviare a queste problematiche sull' interpretazione dell'andamento nel tempo della percezione del proprio stato di salute, alcuni autori hanno recentemente sottolineato l'importanza di valutare la traiettoria della HRQoL, nel tempo, in una stessa coorte di soggetti nati pretermine e seguiti longitudinalmente.

I risultati sono abbastanza eterogenei, sia per tipologia dei soggetti inclusi che di test utilizzati. Mentre la valutazione della popolazione tedesca e olandese ha evidenziato valori stabili della HRQoL dall'adolescenza all'età adulta [14,15], uno studio canadese ha mostrato un peggioramento della HRQoL nel tempo sia nei prematuri che nei controlli [16].

Da questi studi emerge comunque il suggerimento di identificare la traiettoria della HRQoL del bambino pretermine in questione piuttosto che valutarla puntualmente una singola volta durante il Follow-up, con particolare attenzione non solo ai punteggi totali ma ai vari domini, per personalizzare il Follow-up e identificare meglio le aree specifiche in cui è necessario intervenire precocemente.

In conclusione è importante ricordare come eminenti organizzazioni internazionali quali la FDA (Food and Drug Administration), l'AAP (American Academy of Pediatrics), la EMA (European Medicines Agency) e la WHO (World Health Organization) raccomandino la valutazione costante e standardizzata della HRQoL, sia per valutare adeguatamente la validità degli interventi medici negli studi di Follow-up, sia per guidare le decisioni terapeutiche nelle popolazioni più a rischio.

Bibliografia

1. Schouten E, Haupt J, Ramirez J et al. Standardized outcome measures for preterm and hospitalized neonates: an ICHOM standard set. *Neonatology* 2022; 11: 1-12.
2. Saigal S, Stotkopf B, Feeny D, Furlong W, Burrows E, Rosenbaum PL, Hoult L. Differences in preferences for neonatal outcomes among health care professionals, parents and adolescents. *JAMA* 1999;281:1991-1997.
3. Zwicker J, Harris S. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics* 2008;121:e366-e376.
4. Vieira ME, Linhares MB. Quality of life of individuals born preterm: a systematic review of assessment approaches. *Qual Life Res.* 2016;25:2123-39.
5. Bunge EM, Essink-Bot M, Kobussen M et al. Reliability and validity of health status measurement by the TAPQOL. *Arch Dis Child* 2005;90:351-358
6. Varni JW, Limbers CA, Neighbors K et al. The PedsQL™ Infant Scales: feasibility, internal consistency reliability, and validity in healthy and ill infants. *Qual Life Res.* 2011;20:45-55.
7. Landgraf J. Child health questionnaire (CHQ): a user's manual. Boston 1996.
8. Apolone G, Mosconi P, Ware JE: Questionario sullo stato di salute SF-36. Milano: Guerini e associati, 1997. Montiroso R, Del Prete A, Bellù R, Tronick E, Borgatti R; Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):e1129-37.
9. Montiroso R, Del Prete A, Bellù R, Tronick E, Borgatti R; Neonatal Adequate Care

- for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1129-37
10. Olivieri I, M Bova S, Fazzi E, Ricci D, Tinelli F, Montomoli C, Rezzani C, Balottin U, Orcesi S; SOLE VLBWI Questionnaire Study Group. Patient-reported outcomes measure for children born preterm: validation of the SOLE VLBWI Questionnaire, a new quality of life self-assessment tool. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Sep;58(9):957-64.
 11. Stahlmann N, Eismann N, Thyen U, et al. Long term health outcomes and health related quality of life in adolescents from a cohort of extremely premature infants born at less than 27 weeks of gestation in northern Germany. *Neuropediatrics* 2016;121:e366-e376.
 12. Roberts G, Burnett A, Lee K et al. Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *J Pediatr* 2013;163:1008-13.
 13. Ferrand A, Gorgos A, Ali N, Payot A. Resilience Rather than Medical Factors: How Parents Predict Quality of Life of Their Sick Newborn. *J Pediatr*. 2018 Sep;200:64-70.e5
 14. Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Health-related quality of life into adulthood after very preterm birth. *Pediatrics* 2016;137:e20153148.
 15. van Lunenburg A, van der Pal SM, van Dommelen P, van der Pal-de Bruin KM, Bennebroek Gravenhorst J, Verrips GH. Changes in quality of life into adulthood after very preterm birth and/or very low birth weight in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Mar 26;11:51.
 16. Saigal , Ferro M, Van Lieshout R , et al. Health related quality of life trajectories of extremely low birth weight survivors into adulthood. *J Pediatr* 2016;179:168-73.

H

**VACCINAZIONI
E IMMUNOPROFILASSI**

Vaccinazioni

Nadia Battajon

Il Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (European Vaccine Action Plan 2015–2020, EVAP) rappresenta la contestualizzazione del Piano Globale (Global Vaccine Action Plan 2011–2020, GVAP) nella Regione Europea dell'OMS. Esso è stato approvato dalla 65° Assemblea Mondiale della Sanità con la Risoluzione WHA65.17, come struttura operativa per implementazione della visione di un mondo in cui ogni individuo, indipendentemente da dove sia nato, dove viva e chi sia, possa godere di una vita libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione, grazie alla disponibilità dei vaccini, che deve essere garantita dalle Autorità Sanitarie, e da una politica coerente con gli obiettivi di Health 2020 [1]. Secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, il calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente in Italia a tutta la popolazione, nella fascia d'età compresa fra la nascita e i 6 anni è riportato in Appendice.

Vaccinazioni nei primi due anni di vita

Durante il primo anno di vita è fondamentale vaccinare il bambino, somministrando i cicli di base di vaccini che poi richiederanno (nella maggior parte dei casi) una dose di richiamo durante il secondo anno di vita.

- ◇ Il vaccino esavalente (DTPa/IPV/Ep B/Hib) protegge contro la difterite, il tetano, la pertosse, la polio, l'epatite B e le infezioni da *Haemophilus influenzae* tipo b e viene somministrato in tre dosi (al terzo, al quinto e al dodicesimo mese). Riguardo questo vaccino è importante considerare che:
 - il terzo mese inizia al 61° giorno di vita, e che è opportuno iniziare la somministrazione del vaccino esavalente il prima possibile per fornire una protezione rapida soprattutto nei confronti della pertosse, la cui gravità clinica è tanto maggiore quanto più è contratta precocemente
 - nel caso di neonati da madre HBsAg positiva, la vaccinazione monovalente anti-epatite B deve essere somministrata al più presto subito dopo la nascita, contemporaneamente all'iniezione in altra sede anatomica delle immunoglobuline specifiche anti-HBs. Seguirà, poi, la 2ª dose di vaccino monovalente anti-epatite B al compimento del primo mese (a distanza di 4 settimane dalla prima); a partire dalla 3ª dose, che deve essere effettuata dal 61esimo giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

- ◇ Il vaccino pneumococcico coniugato (PCV) protegge contro le infezioni causate dal batterio *Streptococcus pneumoniae* e la somministrazione è raccomandata contemporaneamente alla vaccinazione con esavalente, ma in sede anatomica diversa (quadricipite femorale della coscia contro-laterale).
- ◇ Il vaccino contro il meningococco B (MenB) protegge contro le infezioni causate dal batterio *Neisseria meningitidis*. Il ciclo vaccinale consiste di quattro, tre o due dosi a seconda dell'età di somministrazione della prima dose. Riguardo questo vaccino è importante considerare che:
 - la somministrazione è raccomandata per tutti i nuovi nati ed è cruciale iniziarla il prima possibile, poiché le malattie causate da questo agente eziologico hanno l'incidenza massima nei primi due anni di vita
 - la somministrazione simultanea del vaccino meningococcico B con altri prodotti può determinare un aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato
- ◇ Il vaccino contro il rotavirus protegge contro le infezioni da rotavirus, viene somministrato per via orale ed è raccomandato universalmente a tutti i bambini a partire dalla sesta settimana di vita. Il ciclo vaccinale consiste di 2 o 3 dosi (in base al vaccino utilizzato) e può essere somministrato contemporaneamente agli altri vaccini previsti nei primi mesi di vita (esavalente, pneumococco coniugato e meningococco B). L'intervallo minimo tra le dosi è di 4 settimane; il ciclo vaccinale deve essere completato non oltre le 24 o 32 settimane di vita in base al vaccino utilizzato.
- ◇ Il vaccino anti-influenzale è raccomandato e offerto gratuitamente a partire dai 6 mesi di vita, ai bambini appartenenti a gruppi a rischio (esempio BPD, cardiopatie congenite, malattie metaboliche)

Le vaccinazioni nel secondo anno di vita sono:

- ◇ le prime dosi di vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e contro la varicella (V) (13°-15° mese), sono somministrate mediante vaccino combinato quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella in diversa sede anatomica
- ◇ la vaccinazione contro il meningococco C (MenC) protegge contro le infezioni causate dal batterio *Neisseria meningitidis* ed è raccomandata tra il 13° e 15° mese di vita. Riguardo questo vaccino è importante considerare che:
 - in alternativa al vaccino anti-meningococco C, alcune Regioni offrono il vaccino tetravalente A,C,Y,W135 per una protezione più ampia per quei ceppi di meningococco che, pur ancora sporadici nel nostro Paese, mostrano una tendenza all'espansione, principalmente in conseguenza dei cambiamenti climatici, dei viaggi, e dei movimenti migratori

Alcune note riguardo alla condizione clinica di **“prematùrità”** sono desumibili sia dal succitato Piano nazionale, sia dal Rapporto Rapporti ISTISAN 19/3 (2) dell'ISS:

- ◊ Nei neonati nati prematuri si dovrebbero seguire le stesse precauzioni che nei bambini nati a termine. Nè l'età gestazionale, né il peso neonatale, né il raggiungimento di un certo peso sono criteri per posporre l'inizio delle vaccinazioni.
- ◊ Ciò comporta che i bambini ancora ospedalizzati al momento del raggiungimento dei 2 mesi di età cronologica dovrebbero essere vaccinati, a condizione che siano clinicamente stabili (cioè non affetti, in quel momento, da infezione grave, disturbo metabolico, patologia acuta renale, cardiovascolare, neurologica, respiratoria).
- ◊ La maggior parte dei bambini pretermine, compresi quelli che assumono cortisonici per broncodisplasia, producono una sufficiente risposta immunitaria indotta da vaccino.
- ◊ I dosaggi, il volume e il tipo di vaccini (compresi i combinati) sono gli stessi di quelli utilizzati nel bambino a termine. I bambini pretermine e di basso peso per lo più tollerano la maggior parte delle vaccinazioni. Per il rischio potenziale di insorgenza di apnea, bradicardia e desaturazione quando la vaccinazione viene effettuata in neonati estremamente pretermine (EG <28 sg e di PN < 1500 gr) e in particolare in neonati con precedente storia di insufficienza respiratoria, è opportuno che la prima somministrazione sia eseguita in ospedale con un monitoraggio della respirazione per le 48-72 ore successive.
- ◊ Nei neonati pretermine (EG <32 sg e PN < 1500 gr), la serie di immunizzazione per vaccino pneumococcico coniugato (PCV) raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna di 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (2,4,6, e 12 mesi)
- ◊ Alcuni dati suggeriscono che nei bambini pretermine le infezioni da rotavirus possono avere forme più gravi e un aumento di rischio di ospedalizzazione. È raccomandato che il bambino pretermine in buona salute esegua la prima dose a partire da 6 settimane di età cronologica e comunque prima della 15^a settimana e completi il ciclo entro l'età cronologica degli 8 mesi. È preferibile attendere e vaccinare i bambini di basso peso tempestivamente dopo la dimissione, se il ricovero non supera le 15 settimane, per evitare la diffusione del virus con le feci all'interno dell'ospedale. Tuttavia se la dimissione non è prevista entro le 15 settimane è accettabile che la vaccinazione antirotavirus sia eseguita in ospedale, il rischio di trasmissione nosocomiale è molto basso. Non è necessario isolare i bambini vaccinati in ospedale dagli altri bambini.

Vaccinazioni 5-6 anni di vita

L'epoca dell'entrata nella scuola primaria è il momento del richiamo delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite che può essere effettuata preferenzialmente con vaccini combinati. Simultaneamente è raccomandata la somministrazione del vaccino quadrivalente MPRV, che consente la rivaccinazione in contemporanea a DTP-IPV con due sole iniezioni in sedi anatomiche diverse. Si ricorda che la vaccinazione MPRV non è tecnicamente un richiamo ma piuttosto una rivaccinazione, che ha lo scopo di ottenere la risposta primaria nel circa 5% dei bambini che non avevano risposto alla prima immunizzazione tra 13° e 15° mese di vita. Come sempre deve essere rammentata nei soggetti a rischio l'immunizzazione anti-influenzale, anti pneumococcica e anti-epatite A, queste ultime se non effettuate in precedenza.

Il calendario vaccinale completo è riportato nella Figura 11 in APPENDICE.

Vaccinazione nei bambini con disturbi neurologici

Una nota a parte merita l'utilizzo di vaccini nei bambini affetti da disturbi neurologici. Nel Rapporto ISTISAN [2] viene esplicitato che il disturbo neurologico non rappresenta di per sé una controindicazione alla somministrazione delle vaccinazioni. E' solo indicata precauzione (non controindicazione assoluta) per il vaccino Pertosse adulti e pediatrico (aP) e combinato difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio, Haemophilus tipo b (esavalente) in disturbi neurologici progressivi, incluse S. di West, epilessia non controllata, encefalopatia progressiva fino a che lo stato neurologico non è stato sufficientemente chiarito o non è stabilizzato. Sono invece citati tra le "false controindicazioni" i disturbi neurologici stabilizzati (esempio: convulsioni ben controllate, paralisi cerebrale [2] ritardo dello sviluppo).

Bibliografia

1. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it>)
2. Istituto Superiore di Sanità Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. (aggiornamento 2018). A cura di Giovanni Gallo, Rosanna Mel, Elisa Ros e Antonietta Filia 2018, Rapporti ISTISAN 19/3

Immunoprofilassi dell'infezione da VRS

Domenico Umberto De Rose, Andrea Dotta

Il VRS è il principale agente causale delle infezioni delle basse vie respiratorie (Lower Respiratory Tract Infections, LRTI) del lattante, e la principale causa di ospedalizzazione per bronchiolite nel primo anno di vita. In un ampio studio di coorte condotto in Italia su bambini ospedalizzati per LRTI, l'85% dei soggetti risultava positivo per VRS [1]. I tassi più alti di ospedalizzazione sono stati osservati in sottogruppi di soggetti con specifiche condizioni cliniche (broncodisplasia polmonare, cardiopatia congenita, immunodeficienze primitive, bassa età gestazionale): in queste categorie ad alto rischio, in assenza di un vaccino ad oggi disponibile, l'immunoprofilassi attraverso la somministrazione di anticorpi monoclonali si è rivelato essere un intervento adeguato.

Il Palivizumab è un anticorpo monoclonale rivolto verso la proteina di fusione F del VRS, da somministrare una volta al mese durante il periodo epidemico per un totale di 5 dosi. L'efficacia è stata ampiamente dimostrata [2,3,4]. Nonostante esista un generale consenso riguardo il trattamento nei nati pretermine <32 settimane, nei pazienti con cardiopatie congenite emodinamicamente significative, BPD ed ernia diaframmatica congenita, le indicazioni relative ai soggetti con età gestazionale superiore alle 32 settimane differiscono da paese a paese, sia per quel che riguarda la durata dell'immunoprofilassi, sia per ciò che concerne i fattori di rischio da tenere in considerazione.

Il Nirsevimab è un nuovo anticorpo monoclonale, sempre diretto verso la proteina F del VRS, a lunga durata d'azione, progettato per proteggere i neonati per l'intera stagione epidemica con una singola dose. La sicurezza e l'efficacia nella prevenzione delle LRTI e delle ospedalizzazioni per 150 giorni sono state stabilite attraverso due RCT in neonati nati >29 settimane [5,6]. Tuttavia, non è ancora stato autorizzato per l'utilizzo clinico. Sono inoltre in corso ulteriori studi riguardo l'efficacia negli altri neonati a rischio di infezione severa da VRS (es. neonati con BPD o cardiopatie congenite emodinamicamente significative, neonati nati ≤35 settimane) [7,8].

È ancora in fase di studio un eventuale Vaccino per il VRS da somministrare alla madre, sebbene alcuni recenti studi mostrino risultati incoraggianti [9]. In questo ambito resta ancora molto da definire, come il periodo ottimale per la somministrazione della vaccinazione alla madre in gravidanza. Di solito, in seguito alla vaccinazione materna, il picco del passaggio transplacentare degli anticorpi materni al feto avviene circa 4 settimane prima del parto. Un'eventuale nascita pretermine potrebbe avvenire prima del passaggio transplacentare degli anticorpi materni al

feto, vanificando così il tentativo di proteggere i neonati prematuri, che rientrano tra le categorie più fragili da proteggere contro il VRS.

In attesa di un vaccino materno, la profilassi con anticorpi monoclonali rimane dunque il caposaldo della prevenzione della bronchiolite da VRS.

Le **Raccomandazioni della SIN** più recenti sono quelle pubblicate nel 2015 [10], che prevedono, come schema di profilassi, quanto segue:

- bambini nati < 29 settimane EG (fino a 28 settimane + 6 gg) che hanno meno di 12 mesi di età all'inizio della stagione epidemica (livello di prova II - forza della raccomandazione A)
- bambini nati tra 29 settimane e 35 settimane EG che hanno meno di 6 mesi di età all'inizio della stagione epidemica in presenza di condizioni di rischio che predispongono ad infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione (livello di prova IV - forza della raccomandazione B)
- bambini con BPD che hanno meno di 12 mesi all'inizio della stagione epidemica e durante il secondo anno di vita se hanno ricevuto terapia con O₂, broncodilatatori, diuretici e corticosteroidi per via sistemica nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica (livello di prova II- forza della raccomandazione A)
- bambini con cardiopatia cianogena pre-intervento chirurgico o post-intervento palliativo su indicazione del cardiologo pediatra in base alle specifiche condizioni emodinamiche (livello di prova IV – forza della raccomandazione A)
- bambini con cardiopatia acianogena in terapia per insufficienza cardiaca congestizia e che saranno sottoposti ad intervento chirurgico; ipertensione polmonare da moderata a severa; cardiopatia congenita sottoposta a correzione chirurgica che continuano a necessitare di terapia per insufficienza cardiaca congestizia; cardiomiopatia dilatativa in terapia medica anti-scompenso; in attesa di trapianto o nel periodo successivo al trapianto (livello di prova II - forza della raccomandazione A)
- bambini con ernia diaframmatica congenita, atresia esofagea, malformazioni polmonari o patologie neuromuscolari, o portatori di tracheotomia nel primo anno di vita (livello di prova V - forza della raccomandazione B)
- bambini con immunodeficit, sindrome di Down, fibrosi cistica, patologie da accumulo o trapianto polmonare (livello di prova V - forza della raccomandazione B)

Più recenti sono, invece, le indicazioni di un consenso di esperti europei [11] nelle quali si consiglia di suggerire la profilassi mediante Palivizumab nelle seguenti categorie a rischio:

- A. Pazienti nati pretermine (livello di prova Ia – forza della raccomandazione A)
- nati < 29 settimane EG (fino a 28 settimane + 6 gg) che hanno meno di 9 mesi di età all'inizio della stagione epidemica
 - nati tra 29 e 31 settimane che hanno meno di 6 mesi di età all'inizio della stagione epidemica
 - nati tra 32 e 35 settimane che hanno meno di 6 mesi di età all'inizio della sta-

gione epidemica in presenza di condizioni di rischio che predispongono ad infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione

B. Pazienti con broncodisplasiapolmonare (livello di prova Ia– forza della raccomandazione A)

- Bambini con ≤ 12 mesi all'inizio della stagione epidemica
- Bambini nel secondo anno di vita, ancora ad alto rischio

C. Pazienti con cardiopatie congenite (livello di prova Ia – forza della raccomandazione A)

- Bambini con ≤ 12 mesi con cardiopatia cianogena o acianogena emodinamicamente significativa
- Bambini nel secondo anno di vita con cardiopatia cianogena o acianogena, ancora emodinamicamente instabili

D. Pazienti con sindrome di Down (livello di prova IIc – forza della raccomandazione B)

- Bambini con ≤ 24 mesi

E. Pazienti con Fibrosi Cistica (livello di prova IV – forza della raccomandazione C)

- Bambini con ≤ 12 mesi
- Bambini nel secondo anno di vita con segni di malattia polmonare severa o peso $< 10^{\circ}$ centile

F. Pazienti con Anomalie polmonari o Disordini Neuromuscolari (livello di prova IV – forza della raccomandazione C)

- Bambini con ≤ 24 mesi con patologie a carico delle basse vie aeree (es. ipotonia, paralisi cerebrali infantili, ernia diaframmatica congenita, malattie interstiziali polmonari, malformazioni delle vie aeree, portatori di tracheostomia)

G. Pazienti con Immunodeficienze primitive o acquisite (livello di prova IV – forza della raccomandazione C)

- Bambini con ≤ 24 mesi con immunodeficienze primitive o secondarie (es. soppressione immunitaria in seguito a trapianto ematopoietico di cellule staminali, trapianto di organi solidi o chemioterapia)

Procedure

- Il periodo di esecuzione della profilassi con Palivizumab è quello epidemico (ottobre/novembre – marzo/aprile), con un massimo di 5 dosi (non è stato stabilito il beneficio in termini di protezione al di sopra delle 5 dosi)
- I bambini ospedalizzati prossimi alla dimissione in periodo epidemico dovrebbero ricevere la loro prima dose di Palivizumab 48-72 ore prima della dimissione stessa
- Il dosaggio di Palivizumab è 15 mg/kg/dose ogni 4 settimane per via intramuscolare [10]
- Una volta iniziata la profilassi con Palivizumab, va completata fino alla fine della stagione epidemica

NOTE

Gli anticorpi monoclonali non interferiscono con la risposta ai vaccini. Nei bambini ad alto rischio sono fondamentali, per la prevenzione, misure preventive addizionali, di cui vanno edotti tutti i caregivers. In particolare, va posto l'accento sulla necessità di evitare il fumo passivo e l'esposizione a luoghi affollati, soprattutto in periodo epidemico. L'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (mascherine chirurgiche o FFP2) da parte degli adulti si è dimostrato efficace nel ridurre il numero delle ospedalizzazioni per bronchiolite nei lattanti durante la pandemia da COVID-19 [12]. Va inoltre incoraggiato l'allattamento al seno (che si è dimostrato protettivo anche in uno studio multicentrico italiano [13]) e vanno istruiti i caregiver ad un'adeguata igiene delle mani.

Bibliografia

1. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, et al.; Osservatorio VRS Study Group. Four-year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the 'Osservatorio VRS' Study (2000–2004). *New Microbiol* 2006;29:35–43.
2. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531–537.
3. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–540.
4. Garegnani L, Styrismisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757.
5. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415–425.
6. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837–846.
7. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the safety of MEDI8897 for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRTI) in high-risk children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488> (Accessed on May 1st, 2022).
8. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022; 386:892.
9. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 Apr 28;386(17):1615–1626.
10. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Società italiana di Neonatologia 2015.
11. Luna MS, Manzoni P, Paes B, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Feb;33:35–44.
12. Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. 2021; 180(6):1969–1973.
13. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, et al.; Italian Neonatology Study Group on RSV Infections. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev*. 2013; 89

I

CALENDARIO DEI CONTROLLI

Calendario dei controlli

Francesca Gallini, Monica Fumagalli

Il calendario dei controlli può variare da centro a centro a seconda sia degli obiettivi che ciascun servizio di Follow-up del prematuro si pone, sia delle risorse di cui si dispone. È importante comunque stabilire un calendario di tappe indispensabili nei controlli di Follow-up atto a garantire la massima uniformità nei tempi di valutazione dei principali outcome, l'individuazione precoce dei principali esiti, garantendo nello stesso tempo il minimo drop out e il minimo disagio per le famiglie. Ovviamente, bambini dimessi con problematiche specifiche, quali ad esempio l'idrocefalo postemorragico, la displasia broncopolmonare in ossigeno-terapia oppure forme ancora attive di retinopatia del pretermine, avranno necessità di un timing personalizzato dei controlli post-dimissione. Da ricordare inoltre che fino ai 24 mesi i controlli per la valutazione dell'accrescimento e delle tappe dello sviluppo neurologico, devono essere programmati considerando l'età corretta, ovvero quella calcolata dall'epoca presunta di nascita (40 settimane); solo successivamente si considera l'età reale, ovvero quella calcolata dalla effettiva data di nascita.

Di seguito viene riportato il calendario ottimale, valido sia per l'individuazione precoce di disturbi neurologici gravi che di anomalie transitorie, che permette anche un dettagliato studio dell'accrescimento, delle funzioni visive e uditive e degli esiti respiratori.

Dimissione

Il primo contatto con la famiglia dovrebbe avvenire proprio al momento della dimissione. Qui l'équipe del Follow-up si presenta, prende le "consegne" sullo stato di salute del piccolo al momento dell'uscita dalla TIN e illustra brevemente alla famiglia come e dove avverranno i controlli successivi. Sarebbe utile fornire ai genitori, già in questa sede, un recapito telefonico dell'ambulatorio di Follow-up, in modo da offrire un supporto immediato, qualora fosse necessario e provare a contenere l'ansia della famiglia nei primissimi giorni a casa.

7-10 giorni dalla dimissione: 1° visita di Follow-up

È questo il primo momento della vera presa in carico del bambino e della sua famiglia. In questa tappa si illustra in dettaglio il programma del Follow-up, si valuta l'adattamento della famiglia e del bambino alla nuova situazione e si prendono tutte le informazioni sul territorio cui la famiglia fa riferimento (Pediatra di Famiglia, Ospedale, Servizi di Riabilitazione, UONPIA etc).

40 settimane di età corretta

L'epoca in cui il prematuro sarebbe dovuto nascere è un momento fondamentale per una valutazione Pediatrica, Neurologica, Oculistica e per l'esecuzione dell'E-cografia cerebrale e/o Risonanza Magnetica dell'encefalo. In questa tappa è importante illustrare il calendario delle vaccinazioni consigliate.

Da tenere in considerazione che alcuni dei bambini pretermine, con decorso neonatale più complicato, potrebbero ancora essere ricoverati a questa età.

2-3 mesi di età corretta

In questa tappa del Follow-up vengono valutati quadri patologici già presenti alla dimissione (sequele polmonari, evoluzione delle lesioni cerebrali maggiori), vengono individuate anomalie emergenti nell'ambito dello sviluppo neurologico, neurosensoriale e dell'accrescimento e viene fatto un bilancio dell'assetto marziale e minerale. Da ricordare quest'età per l'esecuzione degli ABR in tutti i prematuri a rischio, al fine di porre la diagnosi di ipoacusia che necessita di protesizzazione entro i tempi più utili per garantire un adeguato sviluppo del linguaggio. Prosegue lo screening visivo e la valutazione dell'accrescimento. In quest'epoca si danno i primi consigli sull'inizio del divezzamento.

6-8 mesi di età corretta

A quest'età viene valutata la prosecuzione del divezzamento, viene controllata l'evoluzione di disturbi neurologici minori o transitori e l'eventuale comparsa di disturbi neurologici maggiori. Prosegue lo screening visivo, uditivo e la valutazione dell'accrescimento.

12-14 mesi di età corretta

A quest'età è possibile valutare, con i test di sviluppo adeguati, lo sviluppo neurologico insieme a quello cognitivo, comportamentale e del linguaggio. Si definiscono la maggior parte dei deficit neurologici maggiori. Prosegue lo screening visivo e la valutazione dell'accrescimento.

18-24 mesi di età corretta

In questo periodo di vita i fattori ambientali iniziano ad avere una influenza più forte sullo sviluppo, le abilità cognitive vengono distinte da quelle motorie, si sviluppano meglio il linguaggio e le capacità di ragionamento. I test valutati a quest'età hanno una maggiore predittività dell'outcome scolastico rispetto a quelli somministrati più precocemente. Quest'età è un momento cruciale per valutare il recupero del deficit di crescita intra ed extrauterino.

36 mesi di età corretta

Tra i 3 ed i 4 anni si può iniziare a valutare l'intelligenza nell'ambito dello sviluppo, si possono valutare indicatori precoci delle funzioni esecutive e le competenze visuomotorie. È possibile anche differenziare le competenze verbali da quelle non verbali.

4.5-5 anni

In età prescolare prosegue la valutazione di tutte le aree specifiche con test specifici. In particolare in questa tappa è possibile iniziare una vera valutazione delle funzioni esecutive e la valutazione dei prerequisiti dell'apprendimento. Prosegue ovviamente anche la valutazione comportamentale con test specifici dell'età. Dai 5 anni è possibile effettuare la Spirometria in tutti i bambini.

6-7 anni

Prosegue In età scolare la valutazione di tutte le aree specifiche con i test adatti. Inizia a quest'età l'utilizzo di specifiche batterie per la valutazione degli apprendimenti scolastici.

In APPENDICE viene riportato uno schema dei tempi e delle valutazioni da eseguire, differenziati in Area Valutativa Neurologica e Non Neurologica.

Il Livello *Screening* e Livello *Specialistico* riportati nello schema riassuntivo fanno riferimento ai due Livelli di valutazione Clinico-Diagnostici da effettuare nei servizi di Follow-up:

- Livello Clinico-Diagnostico *Screening* che include le valutazioni clinico-diagnostiche che devono essere effettuate in tutti i bambini arruolati nel Follow-up, indipendentemente dal livello organizzativo del servizio di Follow-up
- Livello Clinico-Diagnostico *Specialistico* che include le valutazioni clinico-diagnostiche specialistiche riservate ai bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico. Questo livello di approfondimento viene previsto in tre condizioni:
 - ◊ Bambini con gravità clinica definita alla dimissione o che hanno un punteggio inferiore di almeno 2 DS rispetto alla media nei test effettuati nel Livello *Screening*, in qualsiasi tappa del Follow-up
 - ◊ Forte sospetto clinico dello specialista di una anomalia importante nella traiettoria di sviluppo del bambino
 - ◊ Bambini inseriti in progetti di ricerca

L

FAMIGLIA
E FOLLOW-UP

Care della famiglia

Paola Cavicchioli, Nadia Battajon

Gli effetti positivi a breve e a lungo termine delle cure individualizzate centrate sulla famiglia sono ormai noti da tempo [1,2,3]. Quando i neonati ricoverati in TIN vengono separati dai loro genitori, diventa difficile per i genitori assumere il loro ruolo di caregiver. L'apertura dei reparti di TIN 24 ore su 24 rappresenta quindi il prerequisito per un reale e continuativo coinvolgimento dei genitori nella cura del loro bambino con ricadute positive sui neonati, sui genitori e sugli operatori.

Tra i principali benefici ricordiamo la riduzione della durata del ricovero ospedaliero e del tasso di complicanze mediche, il miglioramento della regolazione del sonno e della gestione dello stress e del dolore, l'aumento della kangaroo-care e dell'allattamento al seno, il miglioramento dell'outcome relativo allo sviluppo del bambino e della qualità della vita nel corso dell'infanzia.

Oltre ai benefici sul bambino sono stati documentati benefici diretti e indiretti anche sui genitori, in particolare: riduzione dello stress, aumentata fiducia in sé stessi e maggiore benessere riduzione del rischio di depressione materna, aumento della soddisfazione relativa alla comunicazione sul proprio bambino. È chiaro come tutto questo abbia un impatto significativo sulla cura del neonato dopo la dimissione e sulla relazione con i suoi genitori e come l'outcome del bambino dipenda molto dalle risorse, dalle competenze e dal supporto della famiglia [4,5].

La dimissione dall'ospedale

La dimissione è sempre un momento di grande felicità, ma anche di paura e di incertezza per i genitori e non può essere unicamente un evento che conclude il tempo del ricovero, essa fa parte di tutto il percorso di accompagnamento verso l'autonomia del neonato e dei genitori.

L'assistenza incentrata sul paziente, lo stretto coinvolgimento dei genitori e la condivisione delle decisioni sono essenziali in particolare nei neonati con bisogni complessi. Una adeguata preparazione e pianificazione della dimissione riduce la durata del ricovero, i costi dell'assistenza sanitaria, porta a migliori competenze e sicurezza dei genitori (Tabella 1), ad una riduzione dello stress per tutta la famiglia e riduce il rischio di ri-ospedalizzazione [6].

I medici che si sono presi cura del bambino durante il ricovero in TIN coinvolgono il pediatra di libera scelta già prima della dimissione, avviano una comunicazione strutturata con i servizi sanitari di comunità ed i servizi di Follow-up. Per i bambini ad alta complessità di cura è necessario attivare uno specifico piano di assistenza domiciliare protetta e integrata che preveda la fornitura di attrezzature mediche, nutrizione, farmaci e tutto il sostegno necessario [7].

Competenze da promuovere nei genitori prima della dimissione
<ul style="list-style-type: none"> • Promozione dello sviluppo e del benessere del bambino • Preparazione di un ambiente facilitante che permetta l'espressione di tutte le potenzialità del bambino • Identificazione dei segni di disagio e dei sintomi di malattia • Informazione sul programma di Follow-up per continuità delle cure • Informazione e sostegno <ul style="list-style-type: none"> all'allattamento al seno alla vaccinazione e alla immunoprofilassi (es Anti VRS) alla preparazione di un ambiente sicuro per il sonno alla sicurezza del seggiolino in auto alla non esposizione al fumo e all'utilizzo dell'alcool

Tabella 1: Competenze genitoriali in dimissione.

L'arrivo a casa

All'arrivo a casa i genitori non hanno più il sostegno degli infermieri, né la rassicurazione del monitor, ma la conoscenza del loro bambino avvenuta già in TIN è la base per la loro autonomia. Nell'ambiente familiare entrano in contatto con il bambino in modo diverso, ritrovano sintonia attraverso la voce, la vicinanza, il tocco ed i gesti, regolandone la risposta fisiologica, comportamentale ed emotiva. Imparano a rispondere alle nuove esigenze, comprese quelle nutrizionali, individuano eventuali problemi sapendo a chi rivolgersi per chiedere aiuto. A volte, soprattutto per le famiglie più fragili, si rende necessario attivare la fase che si può definire "dell'autonomia accompagnata a distanza" in cui viene data la possibilità di telefonare se in difficoltà o offrire una "home visiting" [5,6].

Il Follow-up

Il Follow-up è una diretta continuazione del ricovero e della dimissione in un percorso condiviso e pianificato con la famiglia [7,8].

Il primo contatto con la famiglia dovrebbe avvenire proprio al momento della dimissione. Qui l'equipe del Follow-up si presenta, prende le "consegne" sullo stato di salute del piccolo al momento dell'uscita dalla TIN e illustra brevemente alla famiglia come e dove avverranno i controlli successivi.

Il valore clinico del Follow-up, infatti, è strettamente collegato al sostegno della famiglia e non può limitarsi ad un calendario di visite "di controllo" standardizzate, ma deve rappresentare un prezioso strumento di accompagnamento del nucleo genitori-figlio.

Il percorso abilitativo che affianca il Follow-up mira a rendere i genitori protagonisti attivi e consapevoli. L'anticipazione condivisa degli "appuntamento funzionali" permette loro di accompagnare il bambino alle sue progressive conquiste senza "fermarlo" per eccesso di ansia e senza spronarlo o stimolarlo in modo non appropriato per "recuperare il tempo perduto".

I genitori devono sentire intorno a loro l'esistenza di una rete efficace di comunicazione tra ospedale, pediatra di famiglia e il territorio (consultori, servizi sociali, servizi di igiene e prevenzione). In occasione di accesso di Pronto Soccorso e/o di riammissione in ospedale, il percorso dovrà essere ben definito e facilitato; questi

eventi devono essere monitorati periodicamente come indicatori di una dimissione appropriata e di una buona presa in carico del Follow-up [9].

L'intervento a supporto della relazione genitore-bambino inizia in ospedale e continua nell'ambiente domestico. È importante che durante le regolari visite di Follow-up del bambino venga effettuato anche lo screening mirato della salute psicologica dei genitori. [10]

L'esperienza della nascita molto pretermine è stressante per i genitori. Le madri dei bambini ad alto rischio spesso soffrono per la perdita del loro ruolo e sono ad aumentato rischio di stress psicologico e genitoriale. Durante e dopo l'ospedalizzazione, i genitori possono manifestare sintomi di depressione, disturbi post-traumatici da stress (PTSD) o una combinazione di entrambi. La salute psicologica del genitore è correlata alla salute ed allo sviluppo del bambino, incidendo sull'outcome del bambino stesso.

Gli interventi sullo sviluppo dopo la dimissione dalla TIN, come il "Maternal Infant Transaction Programme" (MITP) e l'"Infant Behavioural Assessment and Intervention Programme" (IBA-IP) sembrano migliorare lo sviluppo cognitivo del bambino attraverso la sensibilità genitoriale ed una migliore interazione genitore-bambino [8,10].

Nelle diadi genitori-bambini molto pretermine, possono facilmente verificarsi difficoltà nello stabilire interazioni con risposte sensibili, perché i bambini, possono essere meno responsivi e meno portati ad esplorare, con maggiori difficoltà di alimentazione e di sonno e/o possono sperimentare maggiore stress e disorganizzazione. I problemi possono però essere bidirezionali, considerato che depressione e stress cronico sono più comuni nei genitori di bambini pretermine, impedendo i cambiamenti neurobiologici e psicologici che sostengono, in condizioni di normalità, la genitorialità sensibile.

Rafforzare la comprensione dei genitori dell'influenza che l'ambiente ha sullo sviluppo precoce dell'encefalo, fornire informazioni sui segnali comportamentali del bambino e sulla progressione a piccoli passi, può aiutarli nel loro compito di mediazione e può favorire aspettative adeguate relativamente allo sviluppo. Il riconoscimento dei "punti di forza" del bambino contribuisce a sostenere il senso di adeguatezza e di fiducia dei genitori sia nei confronti di loro stessi che del proprio bambino. Il benessere dei genitori migliora la sensibilità e le risposte adeguate verso il bambino, attivando e rafforzando circuiti cerebrali adeguati [8].

In conclusione, i genitori continuano ad aver bisogno che qualcuno si prenda cura di loro anche dopo la dimissione. L'equipe del Follow-up collabora con il pediatra di libera scelta e coordina l'intervento dei vari specialisti; i servizi sociali possono facilitare la vita pratica della famiglia fornendo indicazioni su permessi di lavoro, esenzioni, sostegni economici; la famiglia di origine può dare un supporto emotivo/affettivo stabile e duraturo. [7,9] Anche le associazioni dei genitori in collaborazione con il personale del reparto e dell'equipe del Follow-up possono essere di valido aiuto attraverso l'organizzazione di incontri di gruppo e di sostegno sia durante la permanenza in TIN sia dopo la dimissione.

Bibliografia

1. Westrup B. Family-Centered Developmentally Supportive Care. *NeoReviews*. 1. August 2014;15(8):e325–35.
2. EFCNI, Warren I, Westrup B et al., European Standards of Care for Newborn Health: Education and training for infant- and family-centred developmental care (IFCDC). 2018
3. Montirosso R, Tronick E, Borgatti R. Promoting Neuroprotective Care in Neonatal Intensive Care Units and Preterm Infant Development: Insights From the Neonatal Adequate Care for Quality of Life Study. *Child Dev Perspect*. März 2017;11(1):9–15.
4. EFCNI, Westrup B, Kuhn P et al., European Standards of Care for Newborn Health: Family access. 2018
5. EFCNI, Pallás-Alonso C, Westrup B et al., European Standards of Care for Newborn Health: Parental involvement. 2018
6. EFCNI, Hüning BM, Härtel C et al., European Standards of Care for Newborn Health: Transition from hospital to home. 2018
7. EFCNI, Damhuis G, König K et al., European Standards of Care for Newborn Health: Case management and transition to home. 2018
8. EFCNI, Koldewijn K, Wolf MJ et al., European Standards of Care for Newborn Health: Post-discharge responsive parenting programmes. 2018.
9. EFCNI, van Kempen A, van Steenbrugge G et al., European Standards of Care for Newborn Health: Coordination and integration of care after discharge home; 2018.
10. EFCNI, Houtzager BA, van Wassenaeer-Leemhuis A et al., European Standards of Care for Newborn Health: Parental mental health. 2018

Il supporto psicologico alla famiglia “prematura”: triade madre-padre-bambino

Maria Mallardi, Laura Monti, Daniela Pia Rosaria Chieffo

La psicologia, come disciplina di sostegno della sfera emozionale, comportamentale e affettiva, entra di diritto nella struttura ospedaliera con un ruolo non certo subordinato, ma piuttosto attivo nell'ambito di tutti i protocolli di cura delle molteplici patologie.

Misurarsi con la malattia, con la gioia e con il dolore, con la nascita e con il fine vita non è solo il vissuto del paziente, ma della sfera relazionale che ruota intorno a lui in quel microcosmo chiamato ospedale e che coinvolge il malato, i suoi familiari e tutto lo staff medico-sanitario. Per questo un ospedale “umano” non si occupa solo della malattia organica, del corpo, ma si prende cura della psiche del paziente e, nel caso dei reparti pediatrici, del bambino e dei suoi genitori.

In questo senso, il ruolo dello psicologo non è mai circoscritto in un rapporto individuale, ma piuttosto si deve sviluppare all'interno di una struttura di gruppo, in cui alle problematiche e alle angosce del paziente faccia eco l'ansia depressiva e l'apprensione dei familiari, nonché il carico mentale ed emozionale del medico, dell'infermiere e dell'operatore coinvolti in una interazione con il dolore che solo una prassi mirata di sostegno psicologico può contenere.

L'attività di sostegno psicologico in TIN

Sempre più spesso gli psicologi clinici vengono coinvolti nelle Unità di TIN (Terapia Intensiva Neonatale), anche nel rispetto delle raccomandazioni della National Perinatal Association. Il loro ruolo è duplice e si rivolge sia ai genitori per fornire validi strumenti di contenimento emotivo, per alleviare la loro sofferenza e per sviluppare un attaccamento sicuro madre/padre-figlio, sia agli operatori sanitari tutti al fine di evitare condizioni di burn-out in una situazione logistica e ambientale in cui il dolore può creare disorientamento e carichi di stress assai elevati.

L'attività di sostegno con i genitori tende ad agire sul trauma che la stessa TIN induce e si lavora per instaurare una interazione positiva tra genitori e figli contribuendo così ad abbassare il livello dell'ansia e della depressione. Ci si misura con la malattia, spesso grave ed irreversibile e con la morte a cui deve seguire un percorso di elaborazione spesso di insostenibile durezza.

Il sostegno psicologico agli operatori si pone l'obiettivo di far percepire un alto livello di condivisione degli adempimenti terapeutici svolti anche da parte di altri

reparti per evitarne l'isolamento e gli stati di conflitto con le conseguenti dinamiche di chiusura nell'équipe, oltre al possibile inaridimento del potenziale trasformativo e creativo dell'équipe stessa.

Importante è la comunicazione: una continua azione di confronto tra tutti i componenti del team per avviare un dialogo sullo scambio di esperienze, comunque condivise, in cui si possano sciogliere i nodi di uno stress e di un dolore che spesso dal paziente traumaticamente si riversano sul proprio mondo interiore e sulle molteplici esperienze del proprio vissuto.

L'attività di sostegno è svolta dalla figura professionale dello psicologo che opera all'interno di un team articolato e multidisciplinare composto da neonatologi, neuropsichiatri, psichiatri, caposala e infermieri, e a cui partecipa il servizio di bioetica, i servizi sociali, e le associazioni che svolgono un lavoro all'interno di programmi di assistenza ai genitori.

L'esperienza tattile-affettiva

Nel dettaglio, si è visto come l'interazione madre-bambino basata sul contatto di quest'ultimo col calore del corpo materno [1] produca degli effetti clinicamente rilevanti non solo sulla maturazione delle funzioni neurovegetative del bambino (mantenimento della temperatura corporea, innalzamento della soglia di irritabilità, regolazione ciclo sonno-veglia, ecc.) ma anche su alcune funzioni del sistema nervoso centrale. Ad esempio uno studio italiano [2] ha dimostrato che un aumentato livello di manipolazione corporea nei prematuri, tra cui il massaggio effettuato da personale specializzato, produrrebbe miglioramenti cerebrali sensibili sia a livello generale, accelerando la maturazione dell'attività EEG, sia a livello specifico sul sistema visivo, aumentando la velocità di elaborazione degli stimoli misurata attraverso i potenziali evocati visivi (PEV) e ancora riducendo i livelli ematici di cortisolo. Sebbene non vi siano ancora evidenze definitive circa gli effetti a lungo-termine di tali pratiche sullo sviluppo cognitivo, comunque esse appaiono estremamente promettenti da un punto di vista clinico e interessanti da un punto di vista teorico. Nel primo caso proiettano un nuovo scenario di intervento terapeutico/riabilitativo, incentrato non più soltanto sulle procedure mediche tradizionali di tipo farmacologico, chirurgico, ecc., ma anche sull'utilizzo di pratiche più umanizzanti basate sul contatto corporeo e sull'interazione madre-bambino. Nel secondo caso, esse forniscono un punto di vista di sintesi sui modelli di interazione tra fattori genetici/ambientali nello sviluppo neuro-cognitivo del prematuro, assegnando un ruolo diverso al concetto di esperienza non più come sistema sensoriale esterno a cui il bambino è passivamente esposto, ma come interazione affettiva madre-bambino di cui esso è parte fondamentale [3].

Diventare genitori del bambino prematuro in TIN

La TIN è un 'non-luogo', in cui la nascita ed il riconoscimento della propria genitorialità non sono automatici, bensì il frutto di un processo lento e travagliato, che attraversa tre passaggi obbligatori, tanti quanti sono i livelli di contatto col proprio 'cucciolo'. In questo 'non-luogo', in cui non è mai concesso festeggiare, timori giornalieri s'alternano a timide conquiste: un contatto, una poppata, un primo respiro spontaneo [4].

L'arrivo in ospedale per un parto prematuro è un'esperienza dolorosa ed emotivamente traumatica per una madre, per i genitori. Il castello di aspettative crolla, tutto l'investimento emotivo ed anche fantastico sull'arrivo di un bambino meraviglioso, costruito sui modelli che riproducono il sé bambino che riporta una madre alla propria infanzia, e parimenti la proiezione di un padre in un immaginario di identificazione che durante i mesi dell'attesa si sviluppa, si interrompe bruscamente. Il bambino ideale, sognato e idealizzato finisce in un piccolo esserino sofferente e spesso affetto da gravi patologie.

Lo sconvolgimento emotivo dei genitori è enorme e le paure li invadono prepotentemente. Il distacco e la lontananza dal proprio figlio inducono dubbi, incertezze e angoscia di morte e una delusione interiore avanza rendendo contrastanti tutti i sentimenti che stravolgono la relazione madre-padre-bambino.

Nell'inconscio un meccanismo di rifiuto può farsi avanti come estrema difesa, quasi che nella negazione possa esserci la tutela di noi stessi e piano piano tutto l'investimento emotivo creato nell'attesa della nascita si perde in una apatica lontananza dagli eventi.

Anche il senso di colpa può rendere ancora più difficile la sopportazione di tanto dolore: senso di colpa di una madre per non essere riuscita, come altri genitori, a completare la gestazione e per essere incapace a dare una vita sana al proprio bambino e poi senso di colpa come punizione nel caso di interruzioni non spontanee di gravidanze. Sensazioni molteplici si affastellano nella mente e il peso dell'angoscia rende quasi insostenibile la realtà, mentre avanza per entrambi i genitori la consapevolezza di non essere riusciti a generare un figlio sano, bello, forte. Un insieme di emozioni negative pervade i genitori e il grave disagio si riversa in ansia e depressione: uno stress di tipo traumatico [5].

In questo quadro depressivo dei genitori si inserisce il valore dell'attività di sostegno psicologico come bisogno e implicita richiesta di aiuto. Tale attività di sostegno psicologico è volta a contenere il dolore e la depressione accompagnando una madre e un padre nella ricucitura di una relazione con il proprio bambino e nell'accettazione di fronte all'evento traumatico, alle gravi patologie del proprio figlio, di fronte alla morte.

Il trauma del parto prematuro e la conseguente patologia possono interrompere momentaneamente i contatti relazionali madre-padre-bambino; la terapia psicologica ha come obiettivo il ripristino della relazione, lavorando sul recupero del contatto fisico per rafforzare quell'attaccamento intimo, soprattutto quando il rifiuto e il distacco sono difesa dalla propria emotività.

Gli approfondimenti scientifici evidenziati nel paragrafo precedente, dimostrano che quanto più ricca sarà la trasmissione e la veicolazione di messaggi emozionali verso il feto e poi verso il neonato attraverso tutti gli strumenti sensoriali, tanto più complesso e completo sarà lo sviluppo neurologico del bambino. Per questo l'esperienza di coinvolgimento sensoriale, di contatto pelle a pelle viene promossa nella terapia su genitori di nati prematuri, cercando di riallacciare quei contatti relazionali che il trauma di un parto pretermine può spesso aver interrotto.

Ansia e depressione tagliano quel filo che lega a livello cerebrale madre e bambino bloccando lo sviluppo dell'apprendimento: così una indisponibilità materna

all'interazione relazionale produrrà nel bambino un abbassamento della capacità di elaborare le proprie emozioni [6]. Lo psicologo clinico accompagna, dunque, i genitori fino all'uscita dalla TIN, periodo carico di stress, fino a quando altri medici, pediatri neuropsichiatri e psicologi forniranno l'idoneo supporto di assistenza per il futuro dei loro bambini.

La continuità del supporto psicologico al Follow-up

Il trauma vissuto durante la permanenza in reparto accende nella diade genitoriale le paure relative al possibile futuro che potrebbe avere il bambino.

Ciò che avviene dopo la dimissione dalla Terapia Intensiva Neonatale dipende dal tipo di prematurità e dal tipo di conseguenze che si sono verificate. Infatti, maggiore è la prematurità, maggiore è il tempo di degenza in reparto, maggiore sarà lo stress psicologico provato dai genitori. Inoltre, la condizione medica del neonato prematuro cambia a seconda dell'esito della risonanza e di eventuali patologie subentrate. Il Follow-up prevede incontri precisi secondo determinate tappe di sviluppo del neonato, al fine di monitorarlo. Allo stato attuale è ben strutturata la figura dello psicologo per le valutazioni cognitive e del linguaggio durante il Follow-up. Tuttavia, il percorso di sostegno psicologico della famiglia, per quanto ormai universalmente consigliato, è ancora poco presente nel contesto nazionale, come evidenziato dalla recente survey sui servizi di Follow-up della SIN.

Alla luce di quanto detto finora appare importante poter prevedere in Follow-up uno spazio dedicato alla famiglia che si strutturi in vari incontri, all'interno dei quali poter far emergere il vissuto emotivo relativo all'arrivo a casa, ai primi giorni e ai primi mesi di vita. L'accompagnamento nei primi anni di vita diventa importante al pari di quello che viene fatto all'interno del reparto. L'elaborazione del trauma vissuto, il contenimento e il poter risignificare le paure potrebbe consentire un miglioramento della relazione che s'instaura all'interno della triade madre-padre-bambino.

Bibliografia

1. Mark S Scher, Susan Ludington-Hoe, Farhad Kaffashi, Mark W Johnson, Diane Holditch-Davis, Kenneth A Loparo. Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clin Neurophysiol.* 2009 Oct;120(10):1812-8.
2. Andrea Guzzetta, Sara Baldini, Ada Bancale, Laura Baroncelli, Francesca Ciucci, Paolo Ghirri, Elena Putignano, Alessandro Sale, Alessandro Viegi, Nicoletta Berardi, Antonio Boldrini, Giovanni Cioni, and Lamberto Maffei. Massage Accelerates Brain Development and the Maturation of Visual Function. *J Neurosci.* 2009 May 6;29(18):6042-6051.
3. Giovanni Mento, Patrizia Silvia Bisiacchi. Sviluppo neuro-cognitivo in nati pretermine: la prospettiva delle Neuroscienze cognitive dello sviluppo. *Tratto da Psicologia clinica dello sviluppo (ISSN 1824-078X), Fascicolo 1, aprile 2013. Ed. Il Mulino.*
4. Marcello Florita, 2016. *Come respira una piuma. Ed. Ensemble.*
5. Quatraro R. M., Grussu P. (2018). *Psicologia clinica perinatale. Dalla teoria alla pratica. Edizioni Erikson.*
6. Monika Stablum, Arturo Giustardi, 2021. *Coinvolgimento dei genitori nella terapia intensiva H24. Libreria A.I.C.I.P.*

Le associazioni dei genitori

Monica Ceccatelli Collini, Martina Bruscaignin per Vivere Onlus

La nascita prematura o il ricovero in TIN alla nascita per altre patologie, è un evento estremamente stressante e totalmente diverso da come i genitori avevano immaginato la nascita del proprio figlio.

In caso di prematurità è uno strappo inatteso, così raccontano le mamme, che si trovano a vivere anche un pesante senso di colpa. Nella coppia, la separazione dal proprio bambino determina una interruzione del fisiologico evolversi delle competenze genitoriali.

L'ambiente della TIN è un luogo che intimorisce, freddo, dove tubi e macchine amplificano la distanza e confermano a madre e padre la loro mancata protezione sul figlio. È un luogo complesso per quello che vi accade, del quale ci dicono i genitori, non conoscevano l'esistenza.

Per questo è fondamentale fin dal primo giorno, coinvolgere ed integrare la famiglia nel percorso di cura e accudimento del neonato. Altrettanto importante è motivare e sostenere la presenza attiva della famiglia in TIN proprio perché in questo modo si sancisce e si conferma ai genitori il loro ruolo: affettivo, di relazione, di cura, di promotori delle competenze. Questo, passo dopo passo, permetterà ai genitori di riappropriarsi del proprio bambino, di comprendere il suo linguaggio e prepararsi al rientro a casa.

Il coinvolgimento attivo dei genitori durante il ricovero è inoltre la base su cui si struttura il percorso di Follow-up neuroevolutivo, che ha come obiettivo proprio accompagnare l'evoluzione delle competenze genitoriali nel percorso di crescita del bambino, individuando precocemente eventuali disarmonie e programmando interventi specifici.

Numerosi studi di Follow-up evidenziano come la prematurità di base sia un fattore di rischio per numerosi disturbi del neurosviluppo e alterazioni nel normale processo di crescita dei bambini.

Il trauma psicologico dei genitori, il non poter prendersi cura dei loro bambini, la separazione, la mancanza di contatto (a causa di regole di reparto o orari restrittivi), alterano e tendono non solo a procrastinare il processo di attaccamento e lo sviluppo delle funzioni genitoriali, ma anche a rendere estremamente fragile il percorso di crescita emotivo e comportamentale dei bambini.

Nelle realtà in cui i reparti sono aperti H24, i genitori sono presenti e si prendono cura del loro figlio, viene facilitato il processo di attaccamento, la costruzione di identità propria e dei legami affettivi del bambino.

Promuovere la relazione, e la qualità della relazione, diventa quindi uno dei principali fattori di protezione per un adeguato sostegno allo sviluppo neuropsicom-

torio, emotivo e comportamentale del bambino. Questo si può osservare anche nella cura dell'ambiente che protegge il neonato per ridurre al minimo l'iperstimolazione e le fonti di stress o stimolazione inadeguata. Allo stesso modo il coinvolgimento attivo dei genitori durante l'esecuzione di procedure riduce l'esperienza dolorosa e tutto quell'insieme di stimolazioni avverse che possono produrre stress tossico con conseguenze a breve e a lungo termine.

Come emerge dai gruppi di incontro delle associazioni di genitori, che coprono tutta Italia, l'arrivo a casa è il momento dove ci si scopre famiglia e dove si continua da soli quello che in TIN si faceva con gli operatori. Se la famiglia è stata coinvolta nel percorso di cura questo risulterà molto facile e mitigherà l'ansia.

Se invece alla famiglia non si è data la possibilità di prendersi cura attivamente del proprio bambino fino al momento della dimissione, l'arrivo a casa sarà fonte di forte ansia e preoccupazione. I genitori porteranno a casa un bambino che non conoscono, che non sentono pienamente loro e di cui non decifrano i comportamenti. Tenderanno quindi a emulare gesti visti fare dagli operatori durante la degenza, pensando che sia l'approccio corretto da usare con il bambino, quasi assumendo più un ruolo infermieristico che genitoriale.

Il percorso di Follow-up è di estrema importanza. In caso di neonati con problematiche cliniche conclamate e definite, il programma post dimissione dovrebbe seguire un percorso specifico, con una presa in carico da parte dei servizi territoriali competenti parallelamente alle visite di Follow-up. Il personale dedicato al Follow-up che opera nella struttura, che conosce la storia di quel neonato, in genere assume il ruolo di case manager e coordina i vari interventi in collaborazione con le strutture territoriali.

In questi casi, la comunicazione durante la degenza, alla dimissione ed alle successive visite di Follow-up, riveste un ruolo fondamentale. Gli operatori devono accertarsi che i genitori abbiano compreso chiaramente le problematiche del figlio (in caso di necessità avvalersi di un mediatore culturale), e che abbiano ben chiara la tipologia di percorso che il bambino dovrà affrontare. Un momento da preparare con estrema cura è la consegna della lettera di dimissione, in particolare se si evidenziano patologie.

Nel caso in cui al momento della dimissione non si evidenzino patologie il percorso che si avvia con il programma di Follow-up diventa determinante per approfondire l'acquisizione delle tappe dello sviluppo neuropsicomotorio e l'eventuale insorgere di disarmonie. In questo tempo è necessario approfondire anche gli aspetti relazionali genitore-bambino perché sono uno dei principali fattori di protezione per un normale sviluppo.

Gli appuntamenti di Follow-up hanno una grande importanza per i genitori. Spesso sono l'unico reale momento di confronto, soprattutto quando i servizi territoriali non offrono strutture adeguate o associazioni specifiche in grado di comprendere, nella loro interezza, i risvolti di una nascita pretermine.

Uno degli aspetti più angoscianti dei primi anni di vita del bambino, è la paura del futuro. Il sentire del genitore deve essere colto, ma soprattutto accolto dagli operatori sanitari durante le visite del Follow-up.

Anche le domande che apparentemente possono sembrare meno pertinenti de-

sono trovare comunque risposte, per questo supportare i genitori con consigli adeguati che possono aiutare ad attenuare lo stato d'ansia, è importante. Continuare anche dopo la dimissione gli incontri fra pari, promossi dalle associazioni di genitori, ha un effetto positivo per le famiglie che mantengono il contatto e che si sentono sostenute ed accompagnate, soprattutto quando hanno percorsi più difficili da affrontare. La pandemia ci ha insegnato che possono avvenire anche da remoto e questa modalità ha facilitato i genitori a partecipare.

Un altro aspetto che potrebbe determinare la vita futura del bambino è l'indicazione o meno a seguire percorsi riabilitativi come la neuro-psicomotricità, la fisioterapia, la logopedia, ecc. Dagli ultimi studi viene evidenziato come, anche in caso di dimissioni di un bambino che non presenta fattori di rischio, il supporto di percorsi abilitativi/riabilitativi specializzati, possa favorire una crescita sotto il profilo relazionale, cognitivo, comportamentale.

Inoltre, si riscontra come la maggior frequenza di problemi comportamentali fra i bambini nati pretermine, permanga anche quando venga esclusa l'influenza dei fattori di rischio perinatali, sociali e cognitivi. I problemi comportamentali più comuni sono le scarse capacità interattive/sociali, la scarsa autoregolazione comportamentale ed emotiva e una ridotta capacità attentiva con difficoltà a portare a termine i compiti assegnati.

Questo è un aspetto che le famiglie devono comprendere e che deve essere sostenuto sia dagli operatori sanitari che effettuano le visite di Follow-up sia dalle associazioni dei genitori che interagiscono con la famiglia anche dopo la dimissione.

Le associazioni dei genitori nel Follow-up

Le associazioni di genitori, in quanto composte da persone che hanno vissuto le difficoltà relative alla nascita e alla crescita dei propri figli, sono in grado di sostenere questi percorsi, condividendo ed accompagnando le famiglie che spesso si ritrovano alla ricerca confusa e affannosa di una soluzione che è basata sul bisogno momentaneo. Non raramente accade che a fronte di una problematica di un bambino, operatori di diverse istituzioni propongano soluzioni differenti e contrastanti. Questo avviene perché non fanno parte di percorsi strutturati e condivisi. Purtroppo da un'analisi dello scenario attuale, il servizio sanitario nazionale, garantisce una presa in carico dei bambini con problematiche più gravi e con disabilità, ma il feedback dell'associazionismo sul territorio ha evidenziato che per i casi a rischio o in evoluzione non si trovano o si fatica a trovare adeguate risposte sia nelle strutture pubbliche che in quelle private. La presa in carico di un bambino nato gravemente pretermine deve essere effettuata attraverso un'equipe multidisciplinare di figure professionali specializzate nel percorso di crescita di questi bambini, adeguatamente formate e con esperienza dal punto di vista clinico ma soprattutto nella gestione degli aspetti relazionali.

Le associazioni di genitori, inoltre, si fanno carico di fornire informazioni dettagliate e specifiche sulle normative che regolano la maternità (congedo parentale, legge 104 e altro) e i vari servizi sociosanitari presenti nel territorio di appartenenza. In molti casi le associazioni dei genitori finanziano progetti nell'ambito della organiz-

zazione dei percorsi di Follow-up, sia per l'acquisto di strumentazione necessaria, che per il supporto di personale dedicato specificatamente formato, nonché per il prolungamento di tali controlli fino all'età scolare.

Le associazioni di genitori, proprio per l'esperienza personale e per quella di sostegno alle famiglie in questi anni, chiedono che il Follow-up sia esteso per tutti almeno fino all'età scolare, ma l'obiettivo sarebbe di farlo arrivare fino all'adolescenza.

La maggior parte delle associazioni italiane dei genitori dei nati pretermine sono riunite nel coordinamento nazionale "Vivere Onlus" che ha come obiettivo il miglioramento delle cure dei neonati ospedalizzati alla nascita ed il sostegno al neonato ed alla famiglia sia durante l'ospedalizzazione che durante la crescita. Vivere Onlus promuove varie iniziative sia a livello nazionale, sia a livello europeo come partner della European Foundation for the care of the newborn infant EFCNI. Con la Fondazione EFCNI Vivere Onlus ha partecipato al progetto "European Standard of Care for Newborn Health", che comprende anche un Capitolo dedicato al Follow-up e alle cure post-dimissione, e alla traduzione in italiano dell'intero progetto. Il Coordinamento Nazionale Vivere Onlus, nato nel 2004, è formato da associazioni dei genitori dei bambini nati prematuri. Fanno parte del Coordinamento oltre 50 associazioni distribuite sull'intero territorio nazionale le quali sono in collegamento costante con il Direttivo di Vivere Onlus.

Nel sito di Vivere Onlus si trova un elenco aggiornato delle associazioni locali che in contatto ed in collaborazione con le varie TIN, offrono attività di supporto e sostegno sia per le famiglie che per i vari reparti.

Vivere Onlus è un'organizzazione attiva nel settore socio-sanitario e non ha scopo di lucro, il nostro impegno ed i nostri progetti sono dedicati ai neonati che nascono prematuramente o con patologie, al sostegno delle loro famiglie e alla salute materno-infantile.

Vivere Onlus è collegata con EFCNI European Foundation for the Care of Newborn Infants, che ha costruito una rete paneuropea di associazioni di genitori di neonati a rischio. Siamo in collegamento anche con le organizzazioni che fanno parte della rete paneuropea.

Contatti e riferimenti:

Vivere Onlus: www.vivereonlus.com info@vivereonlus.com

EFCNI: www.efcni.org

Bibliografia

1. Carta dei Diritti del Bambino nato prematuro https://www.vivereonlus.com/_files/ugd/d158c1_dc0bfc6ebafb49658b5d8859a8662220.pdf
2. European Standard of Care for Newborn Health – Follow-Up e cure post-dimissione

M

**INTEGRAZIONE
FOLLOW-UP
E TERRITORIO**

M

Rapporti con i servizi territoriali

Odoardo Picciolini

Il contatto, la collaborazione e l'invio ai servizi territoriali sono un aspetto di grande rilievo nella presa in carico integrata del prematuro nel percorso di Follow-up. Gli operatori dell'area riabilitativa sono interlocutori costanti del servizio di Follow-up. In molti casi sono strutturati nel servizio stesso, collaborando alla valutazione del bambino e all'intervento precoce.

Tuttavia, esiste spesso una criticità tra la presa in carico del Follow-up e l'invio ai servizi territoriali, in quanto la famiglia non è accompagnata adeguatamente nel contatto con i servizi oppure i servizi non conoscono le aspettative degli inviati e mancano di informazioni pertinenti per una buona e tempestiva presa in carico.

Negli ultimi anni è stata dedicata particolare attenzione alle ipotesi culturali e organizzative della Family Centered Care e dei Family Centered Services [1,2].

Sempre più studi hanno evidenziato come l'attenzione ai bisogni di tutti i membri della famiglia, il sostegno allo sviluppo della capacità di empowerment dei genitori, l'agire per incrementare la qualità dell'integrazione tra i servizi, riduca le ansie dei genitori, migliori gli outcome nei pazienti, consentendo, anche, sentimenti di maggiore fiducia nei professionisti riguardo al proprio ruolo e alla relazione con i genitori [3].

Nel 2010, per sviluppare e approfondire questo percorso di invio ai servizi di riabilitazione, il GIPCI (Gruppo Italiano Paralisi Cerebrali Infantili) composto da figure interprofessionali (fisiatra, neuropsichiatra infantile, psicologo, fisioterapista, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva) impegnate nella riabilitazione del bambino sia in realtà ospedaliera che territoriali, ha definito buone prassi finalizzate al miglioramento della presa in carico e a strutturare reti più efficaci ospedale-territorio [4]. Sono state proposte 4 macroaree di intervento considerate le più significative del percorso di "presa in carico" del bambino con esiti di patologia complessa:

1. Invio della famiglia e del piccolo paziente
2. Articolazione del Processo Riabilitativo
3. Interventi di Rete (comprende i rapporti con le comunità infantili e la scuola)
4. Formazione - L'Informazione - Comunicazione e Ricerca

Su tali aree critiche dovrà essere sviluppato il monitoraggio.

Anche il gruppo di lavoro NIDA (Network Italiano per il riconoscimento precoce dei Disturbi dello spettro Autistico), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, ha recentemente proposto sia strumenti di valutazione specifici per i disturbi del neurosviluppo sia percorsi formativi e operativi per un fast track efficace riguardo il passaggio tra Follow-up e/o pediatria di famiglia e centro NIDA. La Regione Lombardia ha recentemente attivato un gruppo di lavoro sulla individuazione precoce

e l'invio del prematuro con rischio di ASD (Autism Spectrum Disorder) ai servizi di neuropsichiatria infantile [5].

Proposta operativa. Si propongono i seguenti indicatori, utili al monitoraggio della interazione tra Follow-up e servizi territoriali, con l'obiettivo di favorire un miglioramento nel percorso di cure ospedale-territorio [6-10], nel delicato periodo dell'invio e della gestione integrata del bambino e della sua famiglia:

- Utilizzo di una scheda di segnalazione ai servizi e monitoraggio dell'accessibilità ai servizi cui si invia il bambino
- Somministrazione di questionari sulla percezione delle cure
- Utilizzo del modello ICF-CY come linguaggio comune, per definire normalità (score 0-1), anomalie minori (score 2), o severe (score 3-4)
- Discussione dei casi clinici strutturata 1 o 2 volte per anno, in presenza o in remoto con il pediatra di famiglia e gli operatori dei servizi territoriali
- Check list di compliance familiare supportata da un case manager del Follow-up (comprendente informazione sul programma post-dimissione, giudizio positivo sul contesto familiare e sulla capacità dei genitori di prendersi cura del bambino; addestramento della madre o di chi si prende cura del bambino, sulle manovre necessarie per la cura del bambino, nei casi di invio all'assistenza domiciliare, coinvolgimento del pediatra di famiglia e delle associazioni di genitori in caso di patologie specifiche).

Bibliografia

1. Law M, Teplicky R, King S et al. Family-centred service: moving ideas into practice. *Child Care Health Dev* 2005; 31 (6): 633-636.
2. Bartlett D.J, Chiarello L.A, Westcott McCoy S. et al. The Move and Play Study: An Example of Comprehensive Rehabilitation Outcomes Research. *Phys Ther* 2010; 90: 11-18.
3. Ellis J.M, Logan S. Home based, parent mediated, early educational intervention for children with, or biologically at risk of, developmental disability. *The Cochrane Collaboration* 2010, John Wiley & Sons
4. Fedrizzi (ed), Atti del V Corso di formazione permanente in Neuroriabilitazione dell'età evolutiva 2011, Franco Angeli.
5. Network italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico, M.L. Scattoni, ISS 2012.
6. Cerioli M. L'esperienza di valutazione della qualità delle cure attraverso la Measure of Processes Of Care 56 in un servizio in Italia. E. Fedrizzi (ed), Atti del V Corso di formazione permanente in Neuroriabilitazione dell'età evolutiva 2011, Franco Angeli.
7. Spencer-Smith M, Spittle A, Doyle L et al. Long term benefits of home-based preventive care for preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;130:1094-1101.
8. Spittle A. et al. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants (review). *Cochrane database Syst. Rev.* 2012.
9. EFCNI, Hüning BM, Härtel C et al. European Standards of Care for Newborn Health: Transition from hospital to home; 2018.
10. EFCNI, van Kempen A, van Steenbrugge G et al., European Standards of Care for Newborn Health: Coordination and integration of care after discharge home; 2018.

I rapporti con il pediatra di famiglia

Silvana Gangi, Odoardo Picciolini, Marina Picca

La Carta Dei Diritti del Bambino nato prematuro, all'Articolo 8, cita che "il neonato prematuro ha diritto alla continuità delle cure post ricovero, perseguita attraverso un piano di assistenza personale, esplicitato e condiviso con i genitori, che coinvolga le competenze del territorio...".

Gli Standard Europei per la cura del neonato, nel coordinamento ed integrazione delle cure dopo la dimissione, dichiarano che l'assistenza di Follow-up deve integrarsi con i servizi primari, secondari e terziari, quali medici di famiglia, pediatri, neonatologi e altri operatori sanitari. È necessario che vi sia collaborazione multidisciplinare e coordinamento tra i diversi professionisti, per evitare che le famiglie, sperimentino inadeguatezza nelle cure o inutili duplicazioni del trattamento [1,2]. Tra i benefici a lungo termine, vengono menzionati la riduzione degli accessi in Pronto Soccorso [3], la continuità delle cure [4], la migliore comunicazione tra gli operatori sanitari [5], l'identificazione precoce dei bisogni sanitari [1,6], e la riduzione dei costi sanitari [7].

Anche la Federazione Italiana Medici Pediatri nel 1987 si era già espressa dichiarando auspicabile prevedere una relazione tra Pediatra di famiglia e Patologia Neonatale [8,9]. Da quanto sopra si deduce quanto sia importante, soprattutto per i neonati più complessi, coinvolgere il pediatra di libera scelta, già dalla fase di preparazione della dimissione.

Le modalità di attuazione di tale collaborazione possono essere diverse a seconda delle realtà locali, ma devono essere comunque attuate.

In relazione al contesto di cura si possono ipotizzare per i neonati ad alta complessità assistenziale ricoverati queste modalità operative da implementare con gradualità:

1. È importante invitare i genitori a scegliere il pediatra e a prendere contatti con lo stesso per raccontare del bambino. È auspicabile che vi sia un incontro tra i genitori e il pediatra, mentre il bambino è ancora ricoverato, utile per conoscere la coppia genitoriale e per poter parlare del bambino senza l'incombenza delle cure da dare al bambino quando presente.
2. Il neonatologo responsabile della dimissione potrà allora contattare il pediatra di famiglia e lo inviterà in reparto a conoscere il bambino, comunicando la situazione clinica dello stesso ed evidenziano i problemi aperti alla dimissione.
3. Al momento della dimissione dal reparto, i genitori riceveranno i documenti

della dimissione con la storia clinica del bambino, la terapia consigliata alla dimissione, i controlli ed esami previsti con le relative impegnative. Verrà in quel contesto consegnata copia della lettera di dimissione anche per il pediatra di famiglia.

4. Una volta dimesso il bambino, è buona cosa suggerire che la prima visita del pediatra avvenga in tempi brevi a domicilio, in modo da conoscere anche il contesto ambientale per verificare eventuali altri bisogni che si possono evidenziare una volta che il bambino è giunto a casa.
5. La prima visita di Follow-up avverrà una decina di giorni dopo la dimissione. Si potrà verificare la presa in carico da parte del pediatra e sarà utile anche per la pianificazione degli appuntamenti del primo anno di vita. Verrà rilasciata copia della visita anche per il pediatra curante.

Nei casi più complessi con bambini dimessi con presidi medici può rendersi opportuna l'attivazione di un'assistenza domiciliare. Generalmente quest'ultima è attivabile dal neonatologo del reparto per un primo periodo post dimissione ma poi verrà richiesta attivazione dal pediatra di famiglia.

Importante in queste situazioni l'attivazione della rete di supporto al nucleo familiare ed altrettanto importante è la disponibilità da parte di tutti gli operatori coinvolti a riunioni di rete per ottimizzare gli interventi.

Il Servizio di Follow-up deve rimanere disponibile ai contatti con il pediatra e con gli altri operatori ogni qualvolta vi siano bisogni nuovi ai quali rispondere, rilevati da qualunque professionista.

Diventa pertanto importante che il pediatra di famiglia conosca il calendario dei controlli specialistici e strumentali, l'indicazione ad eventuali interventi di immunoprofilassi, le indicazioni nutrizionali e terapeutiche. È importante inoltre favorire forme semplici ed efficaci di comunicazione tra il centro di Follow-up e il Pediatra. Queste modalità di interazione potranno contribuire a rendere il pediatra di famiglia un valido sostegno per i genitori, condividendo le problematiche e rafforzando i consigli dati.

Valutazione dello sviluppo neurofunzionale

Da quanto descritto emerge come il coinvolgimento dei Pediatri di famiglia è fondamentale per la riuscita di qualsiasi programma di Follow-up.

A partire da questa premessa riportiamo l'esperienza di collaborazione realizzata in Lombardia dove è stato intrapreso un percorso formativo mirato a condividere, con i Pediatri di famiglia, le modalità di presa in carico dei bambini dimessi. Altro obiettivo è stato quello di mettere a punto un intervento di formazione continua e strumenti di lavoro da utilizzare durante i bilanci di salute con particolare attenzione allo sviluppo neurofunzionale.

Già l'ISS ha proposto strumenti semplici, utilizzabili dai Pediatri di famiglia su tutti i bambini, indipendentemente dai fattori di rischio, quali le Schede Disturbi del Neurosviluppo, illustrate nel Capitolo 32.

Tutti i servizi di Follow-up si rivolgono ai bambini ad alto rischio, quali i VLBW, Very Preterm, neonati con sofferenza ipossico-ischemica alla nascita o con problemi neurologici; tuttavia, esistono altre categorie a minor rischio, quali i neonati pretermine con EG > 32 settimane (moderately preterm e late preterm), che non sempre entrano in programmi di valutazione longitudinale specifici ma che sono meritevoli di osservazione e attenzione. In questo contesto, si è pensato che potesse essere utile trasferire al Pediatra di famiglia competenze per quanto riguarda i bambini a minor rischio di alterazioni dello sviluppo, attraverso interventi di formazione continua e progettazione di strumenti di lavoro adeguati.

In collaborazione con i Pediatri di famiglia della SICuPP (Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche, Società scientifica affiliata SIP) Lombardia sono state elaborate delle schede per la valutazione dello sviluppo neurofunzionale, da utilizzare durante i bilanci di salute tenendo conto delle fasce di età previste dalla Regione Lombardia. Sono schede basate sull'anamnesi di sviluppo, l'osservazione del comportamento del bambino durante il controllo clinico, il colloquio con i genitori e poche prove da somministrare al bambino durante la visita, accanto alla valutazione dello sviluppo auxologico, degli aspetti cardiorespiratori e nutrizionali.

Tali schede di Valutazione dello Sviluppo Neurofunzionale 0-3 anni (e l'elenco del Gruppo di Lavoro) sono disponibili online sul sito ufficiale della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano (<https://www.policlinico.mi.it/schede-sviluppo-neurofunzionale>) [10].

L'utilizzo di queste schede di valutazione consente di discriminare meglio i bambini a sviluppo tipico da quelli con immaturità o alterazioni dello sviluppo da inviare per un approfondimento specialistico. Questo materiale è stato organizzato in un libretto, costituito da 8 schede età-specifiche, corredate di note e immagini esemplificative su tutte le prove indicate, in modo da facilitarne l'utilizzo da parte dei Pediatri. Sempre sul sito sono inoltre consultabili anche le schede di promozione dello sviluppo EISMAART (nella versione in Italiano) rivolte ai genitori (vedi anche Capitolo 17).

Bibliografia

1. Law J, McCann D, O'May F. Managing change in the care of children with complex needs: healthcare providers' perspectives. *J Adv Nurs*. 2011 Dec; 67(12):2551-60.
2. Moyer VA, Singh H, Finkel KL, Giardino AP. Transitions from neonatal intensive care unit to ambulatory care: description and evaluation of the proactive risk assessment process. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct; 19 Suppl 3:i26-30.
3. Ahmadpour_Kacho M, Pasha YZ, Alibadi BM. Outcome of very-low- birthweight infants after discharge with a discharge weight of 1500 grams. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2012 Apr; 54(2):196-9.
4. Smith LD. Continuity of care through nursing case management of the chronically ill child. *Clin Nurse Spec CNS*. 1994 Mar; 8(2):65-8.
5. Opel DJ. A push for Progress with Shared decision-making in Pediatrics. *Pediatrics*. 2017;139(2).
6. Gillette Y, Hansen NB, Robinson JL, Kirkpatrick K, Grywalski R. Hospital-based case management for medically fragile infants: results of a randomized trial. *Patient Educ Couns*. 1991 Feb; 17(1):59-70.

7. Thompson DG, Maringer M. Using case management to improve care delivery in the NICU. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 1995 Oct; 20(5):257-60.
8. Marinello R, Svaluto Moreolo G. Stato e prospettive dei rapporti con la pediatria di II livello. *Il pediatra (IX)* 1987;42:20.
9. Colarizzi P, Chiappe S, Paludetto R. Requisiti e raccomandazioni per il Follow-up del neonato a rischio. *Neonatologia* 1988 Supplemento.
10. Picciolini O, Picca M, Fontana C, Gallia PM, Marinello R, Messina L, Mezzopane A, Porro M, Russo AR, Tagliabue P. <https://www.policlinico.mi.it/schede-sviluppo-neurofunzionale>

N

**IL FOLLOW-UP
E LA RICERCA**

Il Follow-up dei nati pretermine: tra clinica e ricerca

Marina Cuttini

Introduzione

Le prime esperienze documentate di Follow-up dei nati pretermine, iniziate quasi contestualmente alla creazione dei reparti di Neonatologia, erano dirette a conoscere gli esiti delle cure, soprattutto in termini di sopravvivenza, e a stimarne l'efficacia [1]. In questo senso, si può dire che il Follow-up sia nato proprio con finalità di conoscenza e ricerca. Risale al 1953 l'articolo di Julius Hess [2], che presentava una casistica trentennale di bambini di peso molto basso nati a Chicago negli anni '30, con dati dettagliati su sopravvivenza, sviluppo "fisico e mentale" dei dimessi, matrimoni e, per i maschi, partecipazione alla seconda guerra mondiale: certamente il primo esempio di Follow-up davvero a lungo termine. Qualche anno più tardi in Europa Cecil Drillien, dell'Università di Edinburgo, pubblicava un confronto tra la sopravvivenza dei nati con peso <5 libbre e mezzo (circa 2500 gr) rispettivamente nel 1945 e 1954, mostrando qualche miglioramento [3]. Il lavoro di Lubchenko [4], uscito 10 anni dopo quello di Hess, riportava oltre alla mortalità anche dati dettagliati sugli esiti a distanza, particolarmente di tipo neurologico e visivo (68% a dieci anni di età).

Questi primi studi, con gli elevati tassi di disabilità documentati tra i sopravvissuti, hanno posto le basi per lo sviluppo delle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) e dei programmi di Follow-up come li conosciamo oggi [1]. Parallelamente all'aumento della sopravvivenza a età gestazionale progressivamente più precoce hanno acquisito sempre maggior rilevanza, sia sotto il profilo clinico che di ricerca scientifica, le valutazioni a medio e lungo termine della salute e benessere dei dimessi, inclusi sviluppo psicomotorio, cognitivo e comportamentale, successo scolastico e qualità di vita. Più recentemente, anche la salute psicologica dei genitori, in particolare della madre [5], e la relazione con la salute e lo sviluppo del bambino [6] sono diventate oggetto di indagine.

Lottica su cui si basa l'istituzione dei programmi di Follow-up clinico è quella della prevenzione secondaria, e cioè l'idea che una diagnosi precoce permetta di anticipare i necessari interventi terapeutici o riabilitativi, migliorandone l'efficacia. Questo in realtà non è sempre vero, in quanto contano sia la disponibilità di un intervento efficace che le capacità organizzative di applicarlo tempestivamente. Il Follow-up però è importante anche per i genitori, che devono essere informati su come cresce e si sviluppa il loro bambino, e su eventuali problemi previsti per il futuro. La professionalità specifica e la multidisciplinarietà offerte da un program-

ma di Follow-up sono particolarmente utili nelle fasi di transizione, ad esempio al momento di entrare nella scuola, e possono rappresentare un punto di riferimento fondamentale per i genitori, soprattutto in caso di famiglie disagiate [7].

I programmi di Follow-up sono importanti anche per altri motivi, incluse le opportunità di esperienza per i medici e altro personale sanitario in formazione e, come è stato fino dagli esordi, la raccolta di dati a fini di audit clinico e di ricerca scientifica. A partire dallo storico studio olandese POPS [8], che ha reclutato nel 1983 una coorte di nati di peso molto basso o EG <32 settimane con Follow-up a lungo termine, molti Paesi hanno iniziato studi prospettici simili a livello nazionale e internazionale. Dopo POPS, i cui partecipanti ormai adulti sono ancora monitorati, uno dei primi studi di Follow-up intrapresi a scopo di ricerca è stato Epicure in Inghilterra [9], seguito da Epibel in Belgio [10], Epipage in Francia [11], Express in Svezia [12], e altri ancora. In Danimarca, lo studio detto "delle 100.000 gravidanze" ha scelto invece di reclutare le donne a inizio gravidanza, vista l'importanza della salute materna per le sue connessioni con il parto pretermine e con la salute a breve e lungo termine del neonato [13].

E' interessante notare come l'istituzione di coorti neonatali prospettiche non sia limitata ai Paesi Europei, e neppure a quelli economicamente sviluppati. Lo stato di Victoria in Australia conduce studi consecutivi di Follow-up di area a partire dagli anni '90 [14]. Inoltre, reti regionali o nazionali di UTIN ("network") con programmi di Follow-up esistono in Australia e Nuova Zelanda (<http://www.anznn.net>), Canada (<http://www.canadianneonatalnetwork.org> e <https://cnfun.ca/>) e Stati Uniti (<https://public.vtoxford.org>). Una recente revisione sistematica ha identificato una trentina di coorti di nascita nei Paesi africani [15].

In Italia, uno dei primi esempi di studio multicentrico di Follow-up a fini di ricerca è stato quello organizzato presso il Burlo Garofolo di Trieste nel 1987, con il reclutamento di 634 neonati di peso molto basso in 8 UTIN, e Follow-up fino ai 2 anni di età [16]. Più recentemente, lo studio ACTION ("Accesso alle Cure e Terapie Intensive Ostetrico-Neonatalogiche) ha seguito i nati tra il 2003-2004 con EG < 32 settimane fino ai due anni di età corretta in 5 regioni (Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio e Calabria), e fino all'età scolare in tre di queste [17,18].

Gli studi prospettici di Follow-up, particolarmente se inclusivi di tutti i dimessi in una determinata popolazione o area geografica, sono però complessi da organizzare e costosi in termini di risorse finanziarie e di personale. Combinare il Follow-up clinico con la ricerca può rappresentare una scelta vincente, sia per motivi di efficienza che per massimizzare la cooperazione delle famiglie, e raggiungere quindi gli elevati tassi di partecipazione necessari per garantire la rappresentatività dei risultati. Inoltre, avere un Follow-up attivo con raccolta standardizzata dei dati sugli esiti può permettere più facilmente l'inserimento di altri studi ad hoc, di durata più limitata nel tempo, quali ad esempio la valutazione di un nuovo fattore di rischio o anche uno studio clinico controllato randomizzato, utilizzando il Follow-up già in essere per la valutazione dei relativi esiti.

E' importante specificare che, anche quando l'obiettivo principale del Follow-up è di tipo clinico, la previsione di poter utilizzare i dati raccolti a fini di ricerca, ad esempio con presentazioni ai Convegni e pubblicazioni scientifiche, suggerisce

di richiedere sempre il parere del Comitato di Etica e il consenso informato dei genitori. Per i Follow-up a lungo termine, diventano rilevanti il coinvolgimento dei bambini [19] e, particolarmente quando l'obiettivo è esclusivamente di ricerca, anche il loro consenso [20].

Follow-up e ricerca scientifica: gli obiettivi.

La valutazione delle condizioni di salute e sviluppo dei bambini pretermine dimessi dalle TIN rappresenta ancora oggi il principale obiettivo di ricerca nel Follow-up. I risultati vengono in genere espressi come prevalenza al momento della valutazione, e cioè come numero di "casi" sul totale dei bambini esaminati, accompagnati dall'intervallo di confidenza al 95% che quantifica il grado di incertezza campionaria. Questi dati possono essere utilizzati per confronti temporali, cioè per misurare come si sono modificate le condizioni dei dimessi nel tempo in parallelo con il miglioramento delle cure [14], e per attività di "benchmarking", cioè di confronti trasversali tra UTIN, regioni o anche Paesi. Il "benchmarking" è tipico dei network e i risultati, se adeguatamente analizzati e discussi, contribuiscono a identificare i protocolli di cure più utili e migliorare la qualità delle cure, attraverso la valutazione degli esiti alla dimissione e anche successivamente. Infatti, anche se i network sono nati con l'obiettivo di registrare e analizzare i dati perinatali, è ormai divenuto chiaro come il Follow-up sia essenziale per superare il livello più immediato delle condizioni alla dimissione, e includere nella valutazione le problematiche che possono emergere a distanza, con la crescita e l'inserimento scolastico.

Sotto il profilo epidemiologico, gli studi di Follow-up del pretermine appartengono alla categoria degli studi di coorte, in cui un gruppo di soggetti accomunati da determinate caratteristiche (criteri di eleggibilità e di esclusione) viene seguito nel tempo per misurare esiti predefiniti, spesso con raccolte di informazioni ripetute nel tempo. Al di là dei fini descrittivi già menzionati, gli studi di coorte vengono usati anche per identificare relazioni di causa-effetto tra i possibili fattori di rischio e gli esiti, che siano di salute e sviluppo o anche di altro tipo. Infatti, uno dei principali vantaggi del disegno prospettico di coorte è la possibilità di analizzare con lo stesso studio esiti molteplici.

Lo studio di coorte forse più noto è quello condotto negli anni '50 da Richard Doll [21] per verificare la relazione tra fumo di sigaretta e tumore polmonare. La coorte era rappresentata da tutti i medici inglesi di sesso maschile, e l'accertamento dell'esito è stato condotto attraverso l'utilizzo dei certificati di morte. Il Follow-up si è protratto per 50 anni [22] tanto è vero che Doll, medico egli stesso, si definiva uno dei più anziani sopravvissuti della sua coorte.

Nel caso dei nati pretermine i fattori di rischio (o specularmente quelli protettivi) riguardano ovviamente le variabili perinatali, sia di tipo ostetrico che neonatologico, ma anche la salute pre-concezionale dei genitori, le loro condizioni socio-demografiche e economiche, le esposizioni ambientali, i trattamenti e le procedure sanitarie. Questo ultimo aspetto, però, è più controverso. Come è noto, il tipo di studio più adeguato per valutare l'efficacia di un trattamento è rappresentato dal trial clinico controllato randomizzato dove l'assegnazione casuale ("random")

dell'intervento permette, in campioni di numerosità adeguata, il bilanciamento delle caratteristiche prognostiche tra i gruppi di trattati e non, garantendone la confrontabilità. Però, non tutti gli interventi sono suscettibili di assegnazione randomizzata. Questo vale per alcuni interventi ritenuti a priori sicuramente efficaci o addirittura salvavita, quali l'uso del paracadute nei lanci dagli aerei [23] o la manovra di Hemlich, ma anche per interventi complessi, ad esempio di tipo chirurgico, o costituiti da componenti molteplici come possono essere quelli di natura organizzativa. In questi casi gli studi osservazionali di Follow-up, anche attraverso l'uso di tecniche statistiche appropriate, possono essere utilizzati a fini valutativi [24,25]. In fondo, la stessa terapia intensiva neonatale si è diffusa senza che la sua efficacia venisse confermata da un formale trial clinico randomizzato: è stato sufficiente confrontarne i dati di sopravvivenza con quelli delle regioni in cui le UTIN non esistevano ancora.

Infine un programma di Follow-up, particolarmente se su vasta scala come quelli collegati a un network di UTIN con raccolta continuativa dei dati nel tempo, può essere utilizzato per valutare il grado di effettiva implementazione degli interventi risultati efficaci alla valutazione sperimentale, quale ad esempio il solfato di magnesio prenatale [26], oppure al contrario di quelli da abbandonare [27], nonché per una sorveglianza di possibili esiti avversi a distanza.

Ma oltre alla sopravvivenza e alla disabilità neurosensoriale, quali sono oggi i temi di interesse per la ricerca di Follow-up dei nati pretermine? Nel contesto del progetto Europeo ReCAP (Research on Children and Adults born Preterm, <https://re-cap-preterm.eu>), è stato condotto con modalità Delphi uno studio per identificare le attuali priorità di ricerca per i bambini altamente pretermine [28]. I partecipanti appartenevano a tre gruppi: professionisti e ricercatori in ambito perinatale (ostetrici, neonatologi, personale infermieristico, epidemiologi); personale coinvolto nel Follow-up (pediatri, psicologi e fisioterapisti); e un gruppo di genitori e di adulti nati pretermine. I dieci temi più frequentemente identificati come prioritari sono elencati nella Tabella 1. Questi risultati non cancellano naturalmente l'importanza degli esiti più comunemente studiati nel Follow-up del pretermine, ma piuttosto identificano ulteriori aree di interesse, anche in relazione a esiti fino a ora identificati come "minori" e quindi poco studiati.

1. Educazione dei nati altamente pretermine
2. Cure e esiti dei nati estremamente pretermine, incluse decisioni etiche
3. Crescita e nutrizione, incluso allattamento al seno
4. Benessere emotivo e inclusione sociale
5. Distress dei genitori
6. Impatto delle circostanze sociali sugli esiti
7. Organizzazione e pratiche dei reparti ostetrici e neonatali
8. Fattori/interventi perinatali e complicanze a lungo termine
9. Disabilità minori e impatto sugli apprendimenti e la qualità della vita
10. Modifiche nel tempo della condizione di disabilità

* Da: Zeitlin J et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020; 105: 538-544.

Tabella 1. Temi di ricerca del Follow-up

Sono però emerse differenze di valutazione collegate alla tipologia e professionalità dei partecipanti. Per il personale sanitario di ambito perinatale, le tre principali priorità di ricerca erano le cure e gli esiti dei nati estremamente pretermine, l'organizzazione e le pratiche dei reparti ostetrici e neonatali, e l'associazione tra fattori e cure perinatali e complicanze a lungo termine. Invece, il personale coinvolto nel Follow-up ha indicato al primo posto le disabilità minori e il loro impatto su apprendimento e qualità della vita, seguite a pari merito dal distress psicologico dei genitori e dal tema della educazione dei nati pretermine. Infine, il gruppo dei genitori e adulti nati pretermine ha mostrato di condividere con il personale del Follow-up l'interesse per l'educazione dei pretermine, indicando però al primo posto il loro benessere emotivo e l'inclusione sociale e al terzo lo sviluppo motorio e l'impatto delle circostanze sociali sugli esiti. Queste differenze confermano l'importanza di includere anche gli esiti rilevanti per i genitori e i bambini, come peraltro segnalato recentemente anche da altri Autori [29,30].

E' interessante notare come i partecipanti allo studio Delphi, oltre a dare il loro voto ai temi proposti dai ricercatori ReCAP, ne abbiano suggerito che non comparivano nelle liste originariamente proposte dal protocollo di ricerca. Tra questi, il primo posto spetta allo sviluppo cognitivo del bambino pretermine, seguito dalle conseguenze economiche per la famiglia e la società, e dalla conduzione di studi longitudinali per valutare le modifiche nel tempo delle cure e degli esiti di salute [28].

La scelta della popolazione del Follow-up: criteri di eleggibilità, studi di area e di centro.

Fino agli anni '90 i neonati venivano quasi sempre classificati in termini di peso alla nascita, a causa dei larghi margini di incertezza offerti dalla valutazione ostetrica dell'età gestazionale (EG) e, particolarmente per i nati più immaturi, anche da quella postnatale [31].

Però, il peso neonatale dipende sia dall'età gestazionale che dalla crescita intrauterina. Di conseguenza, le coorti definite sulla base del peso (ad esempio, peso inferiore a 2500, o a 1500 grammi) rappresentano popolazioni "troncate", e quindi non omogenee per caratteristiche prognostiche e livello di rischio [32]. A questo proposito, la Figura 1 mostra la distribuzione del peso alla nascita per età gestazionale dell'intera coorte ACTION, reclutata alla nascita sulla base del doppio criterio di EG < 32 settimane compiute oppure peso alla nascita < 1500 grammi.

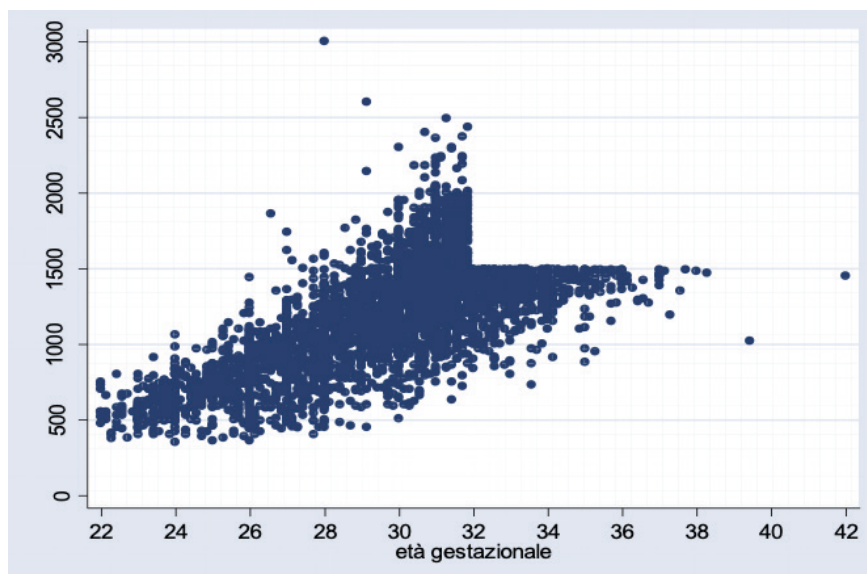


Figura 1: Coorte ACTION, distribuzione del peso neonatale per età gestazionale (settimane compiute).

È evidente come la distribuzione del peso per settimana di gestazione sia rappresentata per intero solo fino alla 32 settimana. Successivamente la coorte appare troncata, e include essenzialmente soltanto neonati piccoli per l'età gestazionale.

Con la diffusione dell'ecografia fetale, la precisione delle misurazioni ecografiche è aumentata, e la valutazione ostetrica dell'EG mediante ecografia precoce è diventata il parametro di riferimento. Di conseguenza l'EG, che ha una relazione diretta con la maturazione degli organi e la probabilità di sopravvivenza, si è imposta come criterio prognostico principale, in base al quale sempre più spesso vengono selezionate le coorti di nascita. Infatti, la gran parte degli studi di Follow-up che vengono pubblicati oggi riguarda i neonati altamente pretermine, con EG <32 settimane compiute. Esiste però un grande interesse negli esiti della prematurità estrema, attualmente tra le 21-22 e le 25 settimane, come pure nei cosiddetti "late preterm" (EG 34-36 settimane compiute) che, a differenza di quanto si riteneva, non sono esenti da problemi di sviluppo se confrontati con i nati a termine, e inoltre rappresentano un gruppo più numeroso rispetto a quelli altamente pretermine.

L'identificazione di ulteriori criteri di selezione, o eleggibilità, di una coorte di nati dipende dagli obiettivi della ricerca. Il Follow-up clinico interessa naturalmente i dimessi dalle Terapie Intensive Neonatali. Però, le loro caratteristiche e condizioni di salute a distanza possono essere influenzate dalla mortalità in sala parto e UTIN [33,34]. Per questo motivo la maggior parte dei grandi studi di Follow-up costruiti a fini di ricerca utilizzano come criterio di eleggibilità la vitalità alla nascita o addirittura all'inizio del travaglio [35].

Il terzo importante criterio di eleggibilità è rappresentato dal luogo di nascita.

Molti dei progetti di ricerca precedentemente menzionati hanno un disegno “di popolazione” (tutti i residenti di una definita area geografica) o “di area” (tutti i nati nell'area geografica), allo scopo di limitare i le distorsioni (“bias”) nella valutazione della sopravvivenza e degli esiti di sviluppo dovuti a selezione dei partecipanti. Si tratta di studi molto impegnativi e costosi, e ovviamente è molto difficile mantenere la raccolta dei dati perinatali nel tempo. Possono essere ripetuti, come è stato per Epicure in Inghilterra [33], e per Epipage in Francia [34], allo scopo di tener conto dei progressi dell'assistenza ostetrico-neonatale e dei possibili cambiamenti delle caratteristiche delle madri e dei neonati, ma l'unica possibilità per mantenere un reclutamento di nuovi nati continuativo a livello di popolazione è attivare un collegamento con i dati di routine, come avviene nei Paesi Scandinavi. Gli studi “di centro” possono essere più semplici da realizzare, ma i singoli centri hanno in genere casistiche insufficienti per permettere l'identificazione di associazioni di causa-effetto e la generalizzazione dei risultati.

Si sono invece affermati i grandi network di UTIN, a livello nazionale o anche internazionale, che permettono di raggiungere casistiche di grande numerosità, con dati sempre aggiornati rispetto ai progressi assistenziali, e capacità di misurare i cambiamenti degli esiti di mortalità e morbosità che ne conseguono. Rispetto agli studi di area, i risultati dei network possono essere maggiormente soggetti ai “bias” di selezione prima menzionati, cioè errori sistematici dovuti ad esempio alle morti neonatali che avvengono prima di raggiungere le UTIN del network oppure perché, al contrario, alcuni neonati non necessitano di trasferimento [38]. La regionalizzazione dell'assistenza perinatale, con inclusione nel network di tutte le UTIN nell'area con i relativi punti nascita afferenti, potrebbe rappresentare una soluzione adeguata, anche se più complessa dal punto di vista organizzativo. Infine, raggiungere un collegamento tra i dati dei network di UTIN e quelli di popolazione raccolti di routine (flussi informativi dei Certificati di Assistenza al parto, abortività spontanea e IVG) non è semplice, ma permetterebbe tra l'altro un più efficiente utilizzo di dati che vengono comunque raccolti, ma non sufficientemente sfruttati.

Criteri di selezione ulteriori rispetto a quelli fin qui citati possono dipendere dall'obiettivo dello studio, quale la valutazione degli esiti di un particolare fattore di rischio (asfissia alla nascita, presenza di anomalie congenite o di malattie rare) o trattamento (ad esempio, la procreazione medicalmente assistita). Si tratta però di studi o registri “ad hoc” in cui criteri di eleggibilità e dimensioni del campione vanno definiti di volta in volta [7,39].

Per quanto riguarda i nati altamente pretermine, quando possibile sarebbe utile considerare la possibilità di avere anche un gruppo di controllo, sia pure meno numeroso, di nati a termine [7,33]. Questo aspetto è interessante non soltanto sotto il profilo della ricerca, ma anche dal punto di vista clinico, soprattutto per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati dei test di sviluppo, la cui standardizzazione sulla popolazione nazionale non è sempre disponibile o aggiornata [7].

Le informazioni da registrare: standardizzazione e confrontabilità.

Le informazioni da registrare variano a seconda degli obiettivi del Follow-up e delle risorse disponibili, nonché naturalmente in base all'età dei bambini. Ci sono però alcuni punti da considerare quando si intenda usare i risultati del Follow-up, oltre che per la clinica, anche a fini di ricerca.

Per ogni variabile che si decide di includere, sia che si tratti di un possibile fattore di rischio oppure di un esito, è fondamentale la standardizzazione della definizione operativa e delle modalità di misurazione. Si tratta di un punto cruciale non soltanto per quanto riguarda la registrazione del dato, che deve essere effettuata in maniera omogenea per tutta la popolazione dello studio, e tra i centri nel caso di studio multicentrico, ma anche per poter poi confrontare i risultati con quelli della letteratura, partecipare alle meta-analisi o anche a nuove analisi dati condivise.

Proprio per garantire la confrontabilità tra i diversi studi, da diversi anni ormai si propone di identificare un insieme di variabili fondamentali ("core") che dovrebbero essere previste in ogni studio di Follow-up. Questo gruppo di variabili, detto anche "minimum dataset", riguarda soprattutto gli esiti di salute e sviluppo, e non esclude naturalmente l'aggiunta di ulteriori variabili relative agli obiettivi del singolo studio e agli interessi specifici dei ricercatori.

Tra i diversi lavori pubblicati su questo tema, uno dei più recenti è la revisione della letteratura condotta da un gruppo multidisciplinare e internazionale di professionisti sanitari e di rappresentanti dei pazienti [40]. Il gruppo, convocato dall' "International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM)" ha lavorato con metodo Delphi, per identificare 21 esiti di salute fondamentali per i neonati pretermine e ospedalizzati, e 14 strumenti di misura.

Gli esiti identificati come fondamentali sono raggruppati in tre "dominii":

- salute fisica (comprende sopravvivenza, capacità visiva e uditiva, sviluppo motorio, disabilità, funzionalità polmonare, nutrizione e crescita, sonno, presenza di dolore, ricoveri in ospedale);
- salute mentale e neuropsicologica (ansia, depressione, comportamento, sviluppo cognitivo e neuropsicologico)
- funzionamento sociale (scuola, socializzazione, relazione con gli altri, qualità della vita, comunicazione e impatto sulla famiglia).

Alcuni degli esiti richiedono una valutazione clinica, mentre altri possono essere riferiti dai genitori. Gli strumenti per i genitori includono il Questionario sui punti di Forza e Debolezza [41] per i problemi emotivi e comportamentali, il PARCA-R per la valutazione cognitiva [42,43], e il TAPQOL per la qualità della vita [44].

La caratteristica principale della proposta del gruppo ICHOM è la relativa semplicità del set di misurazioni, coniugata però con un buon grado di rigore metodologico. Il dataset proposto è davvero "minimo", e può certamente essere integrato; come tale, però, si propone anche per l'uso in Paesi a medio e basso reddito. Tra le possibili integrazioni, sono interessanti variabili che abbiano implicazioni sia in termini di cure prestate che di tipo economico, quali ad esempio le visite mediche effettuate al di fuori del Follow-up, gli accessi al Pronto Soccorso, e i ricoveri ospedalieri [45,46].

Sul versante dei fattori di rischio, sono essenziali le informazioni relative alla nascita, patologie e trattamenti durante il ricovero in UTIN, condizioni di salute e alimentazione alla dimissione, peraltro usualmente registrate nel contesto del network. Meno usuale è la raccolta di dati ostetrici che riguardino sia il feto, quali epoca della prima ecografia e metodo di determinazione dell'età gestazionale, sia la donna, in termini di patologie in gravidanza e interventi effettuati. Dal momento che la salute del neonato è legata a quella della madre, la disponibilità di queste informazioni è cruciale ai fini della ricerca di tipo eziopatogenetico. Se possibile, è interessante anche la registrazione di dati relativi al periodo precedente alla gravidanza. Ad esempio, informazioni importanti e abbastanza semplici da ottenere al momento della nascita sono le variabili antropometriche dei genitori, o almeno della madre, quali altezza e peso pre-gravidico.

La gravidanza e il periodo del Follow-up rappresentano una occasione importante per lo screening degli stili di vita e della salute psicologica della madre, o meglio di entrambi i genitori. Come è noto, abitudini quali il fumo in gravidanza rappresentano fattori di rischio noti e importanti, che meritano di essere considerati in un progetto prospettico di Follow-up [18,47]. Il distress psicologico materno, legato ai periodi del concepimento, gravidanza e post-partum, è un fenomeno frequente, comune a diversi Paesi e culture, e di lunga durata [48]. Se non riconosciuto, può avere effetti negativi sulla salute della madre, andamento ed esito della gravidanza [5], relazione madre-bambino [49], e influire pesantemente sulla salute e lo sviluppo del bambino [6,50] fino all'adolescenza [51]. Anamnesi ostetrica e utilizzo abituale di questionari standardizzati auto-compilati per lo screening e il monitoraggio del distress materno, possibilmente sia in gravidanza fin dalla prima visita prenatale che dopo la nascita [52], sono importanti sia sotto il profilo clinico che di ricerca; come tutti gli screening però devono essere integrati in un percorso che includa il monitoraggio e, se necessario, la conferma diagnostica e l'intervento terapeutico.

Infine, un altro gruppo di informazioni essenziali riguardanti i genitori include le variabili di tipo demografico e socio-economico, quali ad esempio età e Paese di origine, scolarità e professione. Diversi studi hanno dimostrato l'influenza di queste variabili sulla nascita pretermine e sugli esiti di salute e sviluppo dei bambini [53,54]; rispetto alle variabili perinatali, l'influenza di quelle socio-demografiche e sullo sviluppo del bambino sembra aumentare con il crescere dell'età.

Perdite al Follow-up e informazioni incomplete: prevenzione e terapia.

A differenza delle antiche coorti romane, caratterizzate dalla appartenenza a vita dei loro membri che potevano in qualsiasi momento essere richiamati in servizio, le moderne coorti epidemiologiche sono funestate da fenomeni di "attrito", o perdita di partecipanti nel tempo, che stanno purtroppo diventando sempre più rilevanti. Nel corso degli ultimi trent'anni infatti i tassi di partecipazione agli studi longitudinali si sono progressivamente abbassati, passando da una media di 80% agli attuali 40-50%, o anche meno [55].

I motivi di abbandono del Follow-up sono molteplici, dai trasferimenti delle fa-

miglie alla perdita di motivazione, difficoltà economiche, modifiche del nucleo familiare, problemi di salute del bambino, dei genitori o di altri familiari, e altro ancora. Le perdite al Follow-up non sono quasi mai casuali ("random"), ma sono in genere collegate alle caratteristiche delle famiglie (ad esempio genitori stranieri o di basso livello educativo, condizioni disagiate, madri molto giovani o di età avanzata, famiglie monoparentali) oppure dei bambini, cioè proprio a quei fattori potenzialmente collegati agli esiti oggetto del Follow-up [56, 57]. Di conseguenza, il gruppo che viene seguito e studiato nel programma di Follow-up può essere molto diverso, sia per distribuzione dei fattori di rischio che per presenza e gravità degli esiti di salute e sviluppo, da quello reclutato alla dimissione dalla UTIN sulla base dei criteri di eleggibilità prescelti.

Si parla di "bias", cioè errore sistematico, di selezione, quando a causa della perdita al Follow-up i risultati dello studio sono diversi da quelli che si sarebbero ottenuti sulla base della intera coorte originaria. Ad esempio, uno studio condotto su neonati di peso molto basso (401-1000 gr) ha mostrato che i bambini valutati al Follow-up a 18-22 mesi avevano punteggi di sviluppo al test di Bayley peggiori rispetto a quelli (stimati attraverso modelli matematici) dei bambini che non si erano presentati [58], verosimilmente perché i loro genitori, consapevoli dell'esistenza di problemi, erano più motivati a presentarsi ai controlli. Non è però sempre facile identificare la direzione del bias di selezione [56]. Può accadere anche che i bambini con esiti di salute importanti siano più difficili da rintracciare [59], o che entrino in percorsi di valutazione e trattamento specifici, abbandonando l'originario programma di Follow-up e selezionando il campione in senso positivo. Pertanto le perdite al Follow-up, assieme a fattori precedentemente discussi quali le differenze nei criteri di reclutamento della coorte e nella definizione e registrazione delle variabili, possono contribuire alla variabilità degli esiti di salute che si riscontra frequentemente tra diversi studi, e tra diverse UTIN all'interno dei network [60]. Infine, quando i fattori che spiegano l'abbandono sono collegati sia agli esiti di salute che ai relativi fattori di rischio, viene alterata non soltanto la stima della frequenza dell'esito, ma anche la possibilità di identificare correttamente le relazioni di causa-effetto tra questo e i fattori di rischio [55]. E' quindi cruciale cercare di rintracciare ogni bambino e, se questo non è possibile, tener conto dei casi persi al Follow-up riportandone numerosità e caratteristiche [61].

Nel contesto del progetto ReCAP, è stato condotto uno studio qualitativo per meglio comprendere i motivi dell'abbandono del Follow-up da parte dei partecipanti nelle coorti di nati pretermine in Danimarca, Italia e Portogallo [62], e identificare strategie in grado di contrastarli. Sono stati coinvolti sia un gruppo di genitori dei bambini, sia i ricercatori che in ruoli diversi (psicologi, personale amministrativo, statistici) potevano entrare in contatto con le famiglie. I dati sono stati raccolti mediante discussioni di gruppo ("focus groups") e interviste individuali, tutte registrate e trascritte in modo anonimo. Tra i motivi della mancata partecipazione, sono stati citati l'uso dei questionari postali invece della classica visita di Follow-up, e l'insufficiente feed-back sui risultati della ricerca. Infatti per molti genitori la visita di Follow-up rappresenta non soltanto l'occasione di contribuire alla ricerca scientifica, ma anche una occasione di contatto facilitato con il perso-

nale sanitario e di verifica delle condizioni di salute e sviluppo del bambino, spesso mediante test specifici e non comunemente utilizzati nella clinica.

Tra gli incentivi invece sono emersi la flessibilità dell'approccio (ad esempio, proposta di un questionario elettronico o di una intervista telefonica piuttosto che il questionario postale, l'offerta di una visita nel momento più conveniente per i genitori, eventualmente anche a domicilio), e il ritorno di informazione sui risultati della valutazione, sia a livello individuale che come rapporti di ricerca formulati in maniera comprensibile [62]. Molto importante si è rivelato il mantenere contatti continuativi con le famiglie, ad esempio mediante una newsletter, o anche bigliettini di auguri annuali per il compleanno dei bambini. Tutto questo, impegnativo dal punto di vista organizzativo e di risorse, favorisce però il coinvolgimento delle famiglie e la loro "identificazione" anche a lungo termine con il progetto di Follow-up, migliorando le probabilità di partecipazione sostenuta nel tempo.

Un altro problema che può riscontrarsi frequentemente in ogni tipo di studio è rappresentato da una insufficiente qualità delle informazioni registrate per i bambini che hanno partecipato, e la presenza di dati mancanti. Ancora una volta, le cause possono essere molteplici. Disattenzione e incertezza rispetto alla interpretazione di una domanda, o delle possibili risposte proposte, sono frequenti nei questionari auto-compilati dai genitori, in particolare in assenza di qualcuno a cui chiedere spiegazioni. Però, il fenomeno della compilazione incompleta si verifica anche quando i questionari sono compilati dallo stesso personale sanitario o di ricerca. L'unica ricetta davvero valida è il controllo attento di ogni scheda o questionario compilato volta per volta, il più presto possibile, con l'identificazione dei dati mancanti o poco plausibili e la tempestiva richiesta di chiarimenti al compilatore o al genitore stesso, di persona o al telefono.

Un tasso di risposta troppo basso o una cattiva qualità dei dati raccolti possono inficiare il valore di una ricerca. D'altra parte, non sempre è possibile recuperare le informazioni mancanti, né tanto meno obbligare qualcuno a partecipare a un progetto di ricerca. Pertanto, in questi ultimi anni si sono diffuse tecniche statistiche che permettono, entro certi limiti, di porre rimedio sia alla perdita di partecipanti allo studio che alle informazioni mancanti.

Nel primo caso, rappresentato dalla mancata partecipazione delle famiglie al Follow-up, una delle tecniche più usate è l'"Inverse Probability Weighting" (IPW) che consiste nell'attribuire, in fase di analisi, un peso maggiore ai dati di quei partecipanti che abbiano caratteristiche simili ai soggetti persi al Follow-up [63]. Ad esempio, immaginando che su 100 bambini di prematurità estrema (EG < 28 settimane) con madre di scolarità bassa soltanto un quarto abbia preso parte al Follow-up, il "peso" da assegnare a ognuno dei 25 partecipanti è pari a 4, cioè all'inverso della probabilità di partecipazione. Ognuno di questi bambini quindi rappresenterà nella analisi, oltre a sé stesso, altri 3 bambini con EG < 28 settimane e madre di bassa scolarità. L'uso dell'IPW presuppone la disponibilità delle informazioni al reclutamento iniziale per tutta la coorte, e quindi in questo esempio la conoscenza di EG e scolarità materna di tutti, partecipanti o meno al Follow-up. Normalmente, i "pesi" vengono calcolati attraverso un modello logistico multivariato che include come variabile dipendente la partecipazione, e come "pre-

dittori” tutte le informazioni disponibili anche per i casi persi al Follow-up [63]. Invece, i dati mancanti per i bambini che pure partecipano al Follow-up possono sembrare un fenomeno trascurabile quando si considera una variabile alla volta, ma purtroppo si sommano quando si effettua una analisi multivariata, per studiare ad esempio l'associazione tra un gruppo di variabili (fattori di rischio e potenziali confondenti) e la variabile di esito prescelta (mortalità, punteggio di sviluppo o altro). Infatti, tutti i casi con almeno un dato mancante nel gruppo dei predittori vengono automaticamente espulsi dal modello di analisi multivariata, con una riduzione non casuale delle dimensioni del campione, e della possibilità di identificare in maniera corretta le relazioni oggetto di studio. Per correggere questo problema, i moderni programmi di analisi statistica permettono abbastanza facilmente di “imputare” i valori mancanti, cioè di stimarli a partire da tutte le altre variabili presenti nel modello multivariato, inclusa quella di esito (Austin et al 2021). Queste tecniche di statistica “terapeutica” però, per quanto ingegnose e utili per ridurre l'errore, non sostituiscono la necessaria attenzione in fase di raccolta dati di cui si è parlato in precedenza. Come sempre, prevenire è meglio di curare.

Il progetto ReCAP: una banca dati degli studi di Follow-up.

Si è concluso recentemente il progetto ReCAP (Research on Children and Adults born Preterm, www.recap-preterm): si tratta un progetto Europeo preparato per il bando “SCP1-PM-04-2016. Networking and optimizing the use of population and patient cohorts at EU level”, con l'obiettivo di massimizzare l'utilizzo delle coorti nazionali o internazionali esistenti in Europa attraverso l'applicazione di tecnologie innovative per condividere e analizzare i dati. Il progetto, coordinato da TNO in Olanda, aveva due coordinatori scientifici, uno per la parte pediatrica (INSERM, Parigi) e uno per quella degli adulti (Università di Warwick, Gran Bretagna).

La selezione delle coorti partecipanti si è basata sul duplice criterio della età gestazionale (< 32 settimane) e del peso alla nascita (< 1500 grammi), in modo da includere anche le coorti più antiche. Inoltre, gli studi dovevano essere di popolazione o di area, e avere almeno un punto di Follow-up dopo la dimissione dai reparti di neonatologia. Hanno aderito al progetto 20 Istituti in 12 Paesi Europei, con 20 coorti (12 pediatriche e 8 di adulti). Successivamente si sono uniti al progetto anche i registri nazionali dei Paesi scandinavi, dove la raccolta dei dati correnti materno-infantili comprende l'intera popolazione.

L'Italia partecipa con due coorti: 1) il ramo italiano dei progetti internazionali EPICE (nati nel 2011-12, con Follow-up ai 2 anni di età corretta) e SHIPS (Follow-up a 5 anni della stessa coorte); lo studio italiano ACTION (nati nel 2003-5).

All'interno di ReCAP sono stati realizzati diversi studi e iniziative specifiche, quali la “Summer School” online per presentare le diverse attività collegate al progetto, quali gli studi qualitativi su personale sanitario/di ricerca e genitori per comprendere le cause di abbandono del Follow-up, di cui si è parlato in precedenza; uno studio condotto attraverso la piattaforma sulla salute degli adulti nati pretermine nella popolazione generale; e tre progetti di analisi dati condivise, che riguardano i nati con EG 22-25 settimane, ancora in corso.

Si è formato inoltre un gruppo di giovani ricercatori ("Early Career Researchers"), che ha organizzato i suoi incontri, di persona e online, a lato di quelli generali del progetto, discutendo sia le proprie analisi sia altri problemi professionali; e ci sono stati scambi di giovani ricercatori tra i centri partecipanti a ReCAP.

La parte più innovativa, ma anche più complessa, di ReCAP riguarda la piattaforma elettronica che permette sia la mappatura e l'armonizzazione delle variabili che riguardano temi comuni alle diverse coorti, sia l'analisi dei dati che può essere effettuata mediante il software libero "R".

La piattaforma è costruita per accettare l'inclusione di nuovi dati, sia come ulteriori punti di Follow-up delle coorti già presenti, sia come nuove coorti. Il problema principale però riguarda la sostenibilità a lungo termine del progetto, soprattutto per quanto riguarda i costi per la gestione della piattaforma e del sito web. Attualmente sono in discussione possibili iniziative per continuare le attività, da nuovi finanziamenti su progetti specifici a accordi con Università e Istituti di ricerca potenzialmente interessati.

Bibliografia

1. Sauve R, Lee SK. Neonatal follow-up programs and follow-up studies: historical and current perspectives. *Paed Child Health* 2006; 11: 267-270.
2. Hess JH. Experiences gained in a thirty year study of prematurely born infants. *Pediatrics* 1953; 11: 425-434.
3. Drillien CM. Growth and development in a group of children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1958; 33: 10-18.
4. Lubchenco L, Horner F, Reed L et al. Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am J Dis Child* 1963; 106: 135-149.
5. Ibanez G, Charles MA, Forhan A et al.; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Depression and anxiety in women during pregnancy and neonatal outcome: data from the EDEN mother-child cohort. *Early Hum Dev* 2012; 88: 643-649.
6. Kingston D, Tough S, Whitfield H. Prenatal and post-partum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Neuroscience* 2017; 342: 154-166.
7. Doyle LW, Anderson PJ, Battin M et al. Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr* 2014; 14: 279.
8. Veer S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, et al. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants (POPS) in The Netherlands. *Lancet* 1991; 338: 33-36.
9. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 378-384.
10. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, et al.; Extremely Preterm Infants in Belgium Study Group. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* 2004; 114: 663-75.
11. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, et al; Epipage study group. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F139-144.
12. Serenius F, Källén K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013; 309: 1810-1820.
13. Olsen J, Melbye M, Olsen SF, et al. The Danish National Birth Cohort - its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001; 29: 300-307.

14. Cheong JLY, Olsen JE, Lee KJ, et al; Victorian Infant Collaborative Study Group. Temporal trends in neurodevelopmental outcomes to 2 years after extremely preterm birth. *JAMA Pediatr* 2021; 175:1035-1042.
15. Campbell A, Rudan I. Systematic review of birth cohort studies in Africa. *J Glob Health* 2011; 1: 46-58.
16. de Vonderweid U, Spagnolo A, Corchia C, et al. Italian multicentre study on very low-birth-weight babies. Neonatal mortality and two-year outcome. *Acta Paediatr* 1994; 83: 391-396.
17. Cuttini M, Caravale B, Carnielli V, et al. A two-year follow-up study of very preterm infants in Italy: aims and study design. *Paediatrics and Child Health* 2009; 19 (S2): S145-S152.
18. Zoia S, Biancotto M, Caravale B et al. Early factors associated with risk of developmental coordination disorder in very preterm children: A prospective area-based cohort study in Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022, Epub ahead of print.
19. Preston J, Stones SR, Davies H, et al. How to involve children and young people in what is, after all, their research. *Arch Dis Child* 2019; 104: 494-500.
20. Hein IM, De Vries MC, Troost PW, et al. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015;16:76-82.
21. Doll R, Bradford Hill A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954; 2: 4877.
22. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
23. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327: 1459-1461.
24. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A et al.; EPICE Research Group. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016; 5: i2976.
25. Paneth N, Joyner M. The use of observational research to inform clinical practice. *J Clin Invest* 2021; 131 (2): e146392.
26. Wolf HT, Huusom L, Weber T, et al.; EPICE Research Group. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e013952.
27. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, et al; on behalf of the EPICE Research Group. Postnatal corticosteroids policy for very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2020; 117: 308-315.
28. Zeitlin J, Sentenac M, Morgan AS, et al.; RECAP Preterm child cohort research group. Priorities for collaborative research using very preterm birth cohorts. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: F538-F544.
29. Jaworski M, Janvier A, Bourque CJ, et al. Parental perspectives on important health outcomes of extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; Epub ahead of print.
30. Algurén B, Ramirez JP, Salt M et al. Development of an international standard set of patient-centred outcome measures for overall paediatric health: a consensus process. *Arch Dis Child* 2021; 106: 868-876.
31. Hack M, Fanaroff AA. How small is too small? Considerations in evaluating the outcome of the tiny infant. *Clinics in Perinatology* 1988; 15: 773-788.
32. Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA et al. Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 604-613.
33. DeMauro SB, Schmidt B. Comparing like with like when reporting neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *J Pediatr* 2018; 197 :10-12.

34. Beltempo M, Shah PS. The importance of harmonized databases for infants born extremely preterm. If you are not counted, you are not accounted. *JAMA Network Open* 2021; 4: e219709.
35. Zeitlin J, Maier RF, Cuttini M, et al; EPICE and SHIPS Research Group. Cohort Profile: Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) very preterm birth cohort. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 372-86.
36. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345: e7976.
37. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S et al.; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021; 373: n741.
38. Rysavy MA, Marlow N, Doyle LW et al. Reporting outcomes of extremely preterm births. *Pediatrics* 2016; 138: e20160689.
39. Walker K, Holland AJ, Halliday R, et al. Which high-risk infants should we follow-up and how should we do it? *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 789-793.
40. Schouten E, Haupt J, Ramirez J et al. Standardized outcome measures for preterm and hospitalized neonates: an ICHOM standard set. *Neonatology* 2022; 11: 1-12.
41. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581-586.
42. Johnson S, Wolke D, Marlow N; Preterm Infant Parenting Study Group. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity of parent reports. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:58-62.
43. Cuttini M, Ferrante P, Mirante N et al. Cognitive assessment of very preterm infants at 2-year corrected age: performance of the Italian version of the PARCA-R parent questionnaire. *Early Hum Dev* 2012; 88: 159-163.
44. Fekkes M, Theunissen NC, Brugman E, et al. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children. *Qual Life Res* 2000; 9: 961-972.
45. Petrou S, Davidson LL. Economic issues in the follow-up of neonates. *Semin Neonatol* 2000; 5: 159-169.
46. Meregaglia M, Croci I, Brusco C et al. Low socio-economic conditions and prematurity-related morbidities explain healthcare use and costs for 2-year-old very preterm children. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1791-1800.
47. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152-160.
48. Vriend E, Leemhuis A, Flierman M et al. Mental health monitoring in parents after very preterm birth. *Acta Paediatr* 2021; 110: 2984-29933.
49. Conners-Burrow NA, Bokony P, Whiteside-Mansell L et al. Low-level depressive symptoms reduce maternal support for child cognitive development. *J Pediatr Health Care* 2014; 28: 404-12.
50. Wu Y, Lu YC, Jacobs M, et al. Association of prenatal maternal psychological distress with fetal brain growth, metabolism, and cortical maturation. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1919940.
51. Rogers A, Obst S, Teague SJ et al. Association between maternal perinatal depression and anxiety and child and adolescent development: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174:1082-1092
52. Accortt E, Wong M. It is time for routine screening for perinatal mood and anxiety disorders in obstetrics and gynecology settings. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2017; 72: 553-568.
53. Arrhenius B, Gyllenberg D, Chudal R et al. Social risk factors for speech, scholastic and coordination disorders: a nationwide register-based study. *BMC Public Health* 2018; 18: 739-748.

54. Herich LC, Cuttini M, Croci I, et al.; Italian Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Network. Maternal education is associated with disparities in breastfeeding at time of discharge but not at initiation of enteral feeding in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2017; 182: 59-65.e7.
55. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97 :407-416.
56. DeMauro SB, Bellamy SL, Fernando Met al.; PROP Investigators. Patient, family, and center-based factors associated with attrition in neonatal clinical research: a prospective study. *Neonatology* 2019; 115: 328-334.
57. Fraiman YS, Stewart JE, Litt JS. Race, language, and neighborhood predict high-risk preterm Infant follow up program participation. *J Perinatol* 2022; 42: 217-222.
58. Castro L, Yolton K, Haberman B, et al. Bias in reported neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2004; 114: 404-410.
59. Tin W, Fritz S, Wariyar U, et al. Outcome of very preterm birth: children reviewed with ease at 2 years differ from those followed up with difficulty. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79 : F83-87.
60. Guillén U, DeMauro S, Ma L et al. Relationship between attrition and neurodevelopmental impairment rates in extremely preterm infants at 18 to 24 months: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:178-184.
61. Wolke D, Söhne B, Ohrt B et al. Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *Lancet* 1995; 345: 447.
62. Marques SCS, Doetsch J, Abate G, et. Understanding participation in European cohort studies of preterm children: the views of parents, healthcare professionals and researchers. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21: 1-14.
63. Narduzzi S, Golini MN, Porta D, et al. L'uso dell'Inverse probability weighting (IPW) nella valutazione e "correzione" del selection bias. *Epidemiol Prev* 2014; 38: 335-341.
64. Sterne JAC, White IR, Carlin JB et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009; 338: b239.

Le Istituzioni e il Follow-up nella ricerca: network NIDA

Maria Luisa Scattoni, Francesca Fulceri, Angela Caruso, Martina Micai

I disturbi del neurosviluppo (la disabilità intellettiva, i disturbi della comunicazione, il disturbo dello spettro autistico, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, il disturbo specifico dell'apprendimento e i disturbi del movimento) sono un gruppo di condizioni che insorgono nel periodo dello sviluppo e tipicamente si manifestano in età prescolare con problematiche nel funzionamento personale, sociale e scolastico. Le manifestazioni cliniche dei disturbi del neurosviluppo sono eterogenee e possono variare da limitazioni molto specifiche a compromissioni globali delle abilità sociali o dell'intelligenza [1]. La letteratura scientifica più recente conferma che la condizione di nascita pretermine è un fattore di rischio per disturbi del neurosviluppo [2-9], come conseguenza di uno sviluppo anomalo del cervello. Il cervello, infatti, subisce un'elaborata traiettoria di sviluppo, dalla formazione prenatale dei primi neuroni, attraverso i primi anni di vita e fino alla tarda adolescenza. Durante le ultime settimane di gestazione (a partire dalla ventiquattresima settimana) inizia un periodo di crescita esuberante delle sinapsi, seguito da un periodo di formazione sinaptica massiva intorno alla nascita, e un picco di connessioni sinaptiche intorno al secondo anno di vita [10]. La prematurità interrompe i periodi critici di sviluppo corticale, portando ad un rischio di ritardo nello sviluppo della microstruttura corticale [11]. I dati di letteratura sottolineano l'importanza della sorveglianza del neurosviluppo dei bambini nati pretermine in quanto possono riportare marcate differenze di comportamento e di salute, nello stato neurologico, nelle abilità cognitive-neuropsicologiche, nel rendimento scolastico, e nei risultati accademici rispetto ai bambini nati a termine [12-13]. In particolare, i ricercatori suggeriscono di monitorare una serie di funzioni che il bambino nato pretermine potrebbe aver compromesse: abilità cognitive, funzione esecutiva (ad esempio, capacità di ragionamento, memoria di lavoro, pianificazione e organizzazione strategica, processo decisionale), abilità visuomotorie e linguistiche, attenzione e comportamento, difficoltà motorie e sensoriali, stato di salute e qualità della vita correlata alla salute [14-15].

Il monitoraggio delle traiettorie di sviluppo precoci permette l'individuazione di atipie comportamentali, ancor prima che il disturbo si esprima nella sua pienezza, permettendo l'avvio di interventi precoci mirati a ridurre la sua interferenza sullo sviluppo e attenuarne il quadro clinico finale. Il monitoraggio delle traiettorie di sviluppo precoci è quindi un'azione fondamentale da implementare per favorire il miglioramento della qualità della vita dei bambini con disturbi del neurosvilup-

po e delle loro famiglie, in linea con le indicazioni del 'European Pact for Mental Health and Well-Being, EC 2008', e del 'WHO Global Plan of action for children's environmental health 2010-2015'.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, è da anni fortemente impegnato su questa tematica attraverso iniziative istituzionali e progetti di ricerca. A partire dal 2012, attraverso un progetto finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, l'ISS ha istituito e coordinato il Network Italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico (NIDA) promuovendo lo sviluppo di una rete clinica e scientifica per l'individuazione precoce di atipie dello sviluppo.



'Il Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico (NIDA) è una rete di collaborazione clinica e di ricerca finalizzata all'identificazione precoce di bambini con disturbi del neurosviluppo e, in particolare, con disturbo dello spettro autistico (ASD).'

Figura 1: Network Italiano per il riconoscimento dei disturbi dello spettro autistico

Nell'ambito del Network NIDA, l'ISS ha efficacemente sperimentato un protocollo di ricerca per la sorveglianza e valutazione del neurosviluppo della popolazione generale e di popolazioni ad alto rischio (fratellini di bambini con diagnosi di autismo) al fine di prevenire o attenuare le eventuali successive anomalie sociocomunicative e comportamentali. Il protocollo sperimentato prevedeva lo studio di indici del benessere del bambino nei primi 6 mesi di vita (motricità spontanea e repertorio sociocomunicativo) e la realizzazione di periodiche valutazioni cliniche fino ai 3 anni di vita del bambino da parte di una equipe multidisciplinare attraverso semplici sedute di gioco, strumenti standardizzati, questionari e/o interviste strutturate con i genitori. In presenza di precoce riscontro di anomalie comportamentali precoci, i bambini venivano tempestivamente inviati ad approfondimenti diagnostici specifici e forme di intervento precoce. La rilevanza scientifica e l'applicazione socio-assistenziale del progetto è stata confermata attraverso un ulteriore finanziamento del Ministero della Salute che, attraverso il progetto 'Network Italiano dedicato ai disturbi dello spettro autistico: strategie per colmare le lacune presenti nel Servizio Sanitario Nazionale' (NET-2013-02355263) ha permesso di estendere la sorveglianza del neurosviluppo anche ad altre popolazioni di bambini considerati a rischio, ovvero i bambini nati pretermine e i neonati piccoli per età gestazionale. I risultati preliminari del network NIDA pubblicati su riviste scientifiche internazionali confermano l'importanza del monitoraggio delle traiettorie di sviluppo per l'identificazione precoce dei disturbi del neurosviluppo [16-20].

L'ISS è tuttora impegnato nel promuovere il monitoraggio delle traiettorie di sviluppo di neonati a rischio per disturbo del neurosviluppo e collabora con il Ministero della Salute per l'identificazione di modelli organizzativi sostenibili finalizzati a garantire l'uniformità dei percorsi clinico-diagnostici in tutto il territorio italiano. Per questo, dando attuazione al DM del 30 dicembre 2016, l'ISS e il Ministero della Salute hanno collaborato per integrare strategie di sorveglianza della popolazione generale e ad alto rischio nel sistema sanitario di tutto il territorio nazionale. In particolare, l'Art. 3, comma 2e del DM del 2016 ha previsto l'istituzione di una rete di coordinamento tra unità di Neonatologia/Terapie Intensive Neonatali e unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, pediatri di famiglia, servizi educativi per la prima infanzia. Nell'ambito di questa attività, finalizzata al consolidamento delle attività per la diagnosi e l'intervento precoce, ciascuna Regione e Provincia autonoma italiana è stata chiamata ad identificare un centro Pivot NIDA di documentata eccellenza in ambito clinico-diagnostico e scientifico nel campo dei disturbi dello spettro autistico e i disturbi del neurosviluppo per l'istituzione di una rete di coordinamento dedicata alla diagnosi e intervento precoce (Figura 2).

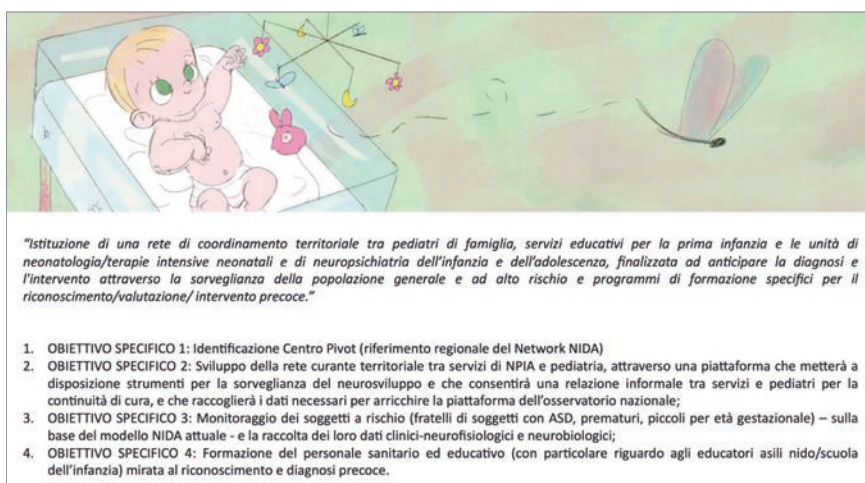


Figura 2: Obiettivi del bando promosso dall'ISS per lo sviluppo della rete di coordinamento per la diagnosi e l'intervento precoce.

A partire dal 2018, tutte le Regioni e Province autonome hanno progressivamente formalizzato l'identificazione dei Centri NIDA attraverso accordi diretti con l'ISS e hanno ricevuto gli specifici finanziamenti dal Ministero della Salute. Ad oggi, l'Osservatorio Nazionale Autismo (www.osservatorionazionaleautismo.iss.it) istituito presso l'ISS per la realizzazione e il monitoraggio di tutte le attività associate al Fondo autismo, conta oltre cento Centri Clinici satelliti ai centri NIDA dislocati su tutto il territorio nazionale e 21 Unità di terapia intensiva neonatale. Tutti i Centri sono collegati da una infrastruttura digitale che permette la registrazione dei dati clinici nel rispetto delle normative vigenti. Dalle riunioni di coordinamento regionale è emersa la necessità di rendere meno complesso e oneroso per gli operatori

dei servizi di follow up neonatologici il protocollo di valutazione al fine di renderlo implementabile nella pratica clinica dei vari servizi del SSN. Si è pertanto proceduto a ridurre il numero di test clinici e ad adattare i time points valutativi al protocollo di riferimento presente nelle indicazioni su Follow-up del Neonato Pretermine (2015). Attualmente risultano inseriti nel protocollo di sorveglianza nazionale 695 prematuri e 185 piccoli per età gestazionale.

Test/Questionari	1 mese	3 mesi	6-9 mesi	12 mesi	18-24 mesi	36 mesi
Intervista genitori	✓					
Schede Disturbi del Neurosviluppo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hammersmith o Amiel Tison		✓	✓	✓		
General Movements	✓	✓				
PVB gesti e parole (PVB forma lunga)				✓		
PVB parole e frasi (PVB forma lunga)					✓	
First Year Inventory				✓		
M-CHAT (23 items)					✓	
Child Behavior Checklist (CBCL 1 ½ - 5)					✓	
Griffiths (GMS- ER) o Bayley				✓	✓	
Early Motor Questionnaire				✓	✓	



Popolazione ad alto rischio

1. Neonati prematuri: nati tra la 26^a settimana e la 31^a settimana di età gestazionale e/o < 1500 grammi
2. Neonati piccoli per età gestazionale: peso alla nascita < 3^a percentile




Figura 3. Protocollo di sorveglianza dei neonati prematuri e piccoli per età gestazionale nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatali collegate ai Centri Clinici NIDA

All'interno del protocollo di sorveglianza dei neonati prematuri e piccoli per età gestazionale nelle 12 Unità di Terapia Intensiva Neonatali finora collegate ai Centri Clinici NIDA sono state anche inserite le **Schede Disturbi del Neurosviluppo**. Queste schede di sorveglianza e promozione del neurosviluppo sono state sviluppate dall'ISS in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia (SIN) e le principali sigle scientifiche e professionali del mondo della pediatria e della neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza ovvero la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), l'Associazione Culturale Pediatri (ACP), il Sindacato Medici Pediatri di Famiglia (Simpef), e la Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA). Il gruppo di lavoro ha predisposto 7 schede di osservazione e promozione dello sviluppo (una scheda per ciascun bilancio di salute da 1 a 36 mesi) ciascuna inclusiva dei 6 principali comportamenti da valutare per garantire un'efficace sorveglianza neuroevolutiva del bambino nell'ambito delle tre aree neuro-funzionali (domini): motorio, socio-comunicativo e della regolazione. Le schede di osservazione sono accompagnate da tutorial specificamente predisposti che indicano in modo semplificato le modalità e le opportunità utili per osservare il neurosviluppo nel contesto della visita pediatrica. Inoltre, per ogni scheda, vengono fornite descrizioni specifiche sulle più appropriate strategie di promozione dello sviluppo che possono essere proposte ai genitori (e altri caregiver) da parte del neonatologo e pediatra di fami-

glia per valorizzare opportunità ed esperienze nel contesto della vita quotidiana in cui certe funzioni possono trovare l'occasione di essere promosse.

Le schede sono state sviluppate per essere inserite agevolmente ed efficacemente nell'ambito dei bilanci di salute e dei Follow-up neonatali in tutto il territorio nazionale. Le caratteristiche di fattibilità e di applicabilità dello strumento sono state considerate prioritarie e lo sviluppo delle schede ha previsto la valutazione delle buone prassi e delle differenze organizzative presenti nel territorio nazionale, la revisione sistematica della letteratura scientifica [21] e la valutazione dei protocolli nazionali e internazionali risultati efficaci nell'identificare precocemente i bambini con disturbi del neurosviluppo.

Per l'utilizzo delle schede è raccomandata una formazione specifica che l'ISS ha predisposto gratuitamente per tutti i professionisti interessati tramite la piattaforma EDUISS dell'ISS (<https://www.eduiss.it/course/index.php?categoryid=51>). Attualmente è stata erogata la formazione a 1699 pediatri/neonatologi. Tramite la formazione, predisposta in accordo agli standard metodologici del Servizio di Formazione dell'ISS, i professionisti accedono a tutorial specificamente predisposti che permettono un utilizzo appropriato delle schede incluso il rapido accesso ai comportamenti tipici e atipici della specifica età e alle relative strategie di promozione dello sviluppo per ogni dominio e comportamento indagato. Le attività formative promosse dall'ISS e dalla SIN in questo campo includono anche i contenuti del corso "late preterm e traiettorie neuroevolutive: priorità cliniche e interventi precoci", promosso nell'estate del 2021 con l'intento di promuovere politiche sanitarie e azioni di sistema, formare i professionisti sulle problematiche di salute associate ai neonati/bambini nati prematuri e proporre strategie utili per la loro valutazione clinico-diagnostica e specifici interventi abilitativi.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association (APA) (2013), DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, tr. it. Raffaello Cortina, Milano, 2014.
2. Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K., & Patole, S. K. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 142(3), e20180134.
3. Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., van der Post, J., Mol, B. W., Moore, D., Birtles, D., Khan, K. S., & Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: A meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(1), 16–25.
4. Barre, N., Morgan, A., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2011). Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*, 158(5), 766-774.e1.
5. Harris, M. N., Voigt, R. G., Barbaresi, W. J., Voge, G. A., Killian, J. M., Weaver, A. L., Colby, C. E., Carey, W. A., & Katusic, S. K. (2013). ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: A population-based birth cohort. *Pediatrics*, 132(3), e630-636.
6. Rogers, E. E., & Hintz, S. R. (2016). Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Seminars in Perinatology*, 40(8), 497–509.
7. Talge, N. M., Holzman, C., Van Egeren, L. A., Symonds, L. L., Scheid, J. M., Senagore, P. K., & Sikorskii, A. (2012). Late-preterm birth by delivery circumstance and its associa-

- tion with parent-reported attention problems in childhood. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 33(5), 405–415.
8. Twilhaar, E. S., Wade, R. M., de Kieviet, J. F., van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatrics*, 172(4), 361–367.
 9. Williams, J., Lee, K. J., & Anderson, P. J. (2010). Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(3), 232–237.
 10. van den Heuvel MP, Kersbergen KJ, de Reus MA, Keunen K, Kahn RS, Groenendaal F, de Vries LS, Benders MJ. The Neonatal Connectome During Preterm Brain Development. *Cereb Cortex*. 2015 Sep;25(9):3000-13.
 11. Ball G, Boardman JP, Rueckert D, Aljabar P, Arichi T, Merchant N, Gousias IS, Edwards AD, Counsell SJ. The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex*. 2012;22:1016–1024.
 12. Aylward, G. P. (2002). Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8(4), 234–240.
 13. Taylor, G. H., Klein, N., Minich, N. M., & Hack, M. (2000). Verbal memory deficits in children with less than 750 g birth weight. *Child Neuropsychology*, 6(1), 49–63.
 14. Salt, A., & Redshaw, M. (2006). Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early human development*, 82(3), 185–197.
 15. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, Treyvaud K, Thompson DK, Olsen JE, Anderson PJ, Spittle AJ. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatr*. 2017 Apr 3;171(4):e164805.
 16. Caruso, A., Micai, M., Gila, L., Fulceri, F., & Scattoni, M. L. (2022). The Italian Network for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: Research Activities and National Policies. *Psichiatria Danubina*, 33(Suppl 11), 65–68.
 17. Chericoni, N., Balboni, G., Costanzo, V., Mancini, A., Prosperi, M., Lasala, R., Tancredi, R., Scattoni, M. L., NIDA Network, Muratori, F., & Apicella, F. (2021). A Combined Study on the Use of the Child Behavior Checklist 1½-5 for Identifying Autism Spectrum Disorders at 18 Months. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(11), 3829–3842.
 18. Caruso, A., Gila, L., Fulceri, F., Salvitti, T., Micai, M., Baccinelli, W., Bulgheroni, M., & Scattoni, M. L. (2020). Early Motor Development Predicts Clinical Outcomes of Siblings at High-Risk for Autism: Insight from an Innovative Motion-Tracking Technology. *Brain Sciences*, 10(6), E379.
 19. Di Giorgio, E., Frasnelli, E., Rosa Salva, O., Scattoni, M. L., Puopolo, M., Tosoni, D., NIDA-Network, Simion, F., & Vallortigara, G. (2016). Difference in Visual Social Predispositions Between Newborns at Low- and High-risk for Autism. *Scientific Reports*, 6, 26395.
 20. Riva, V., Caruso, A., Apicella, F., Valeri, G., Vicari, S., Molteni, M., & Scattoni, M. L. (2021). Early developmental trajectories of expressive vocabulary and gesture production in a longitudinal cohort of Italian infants at high-risk for Autism Spectrum Disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 14(7), 1421–1433.
 21. Micai, M., Fulceri, F., Caruso, A., Guzzetta, A., Gila, L., & Scattoni, M. L. (2020). Early behavioral markers for neurodevelopmental disorders in the first 3 years of life: An overview of systematic reviews. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 116, 183–201.

L'INNSIN Follow-up network

Francesca Gallini, Monica Fumagalli

Nell'ambito dei progetti della SIN, nel 2019 è nata una Task Force multidisciplinare con l'obiettivo di creare un Network Nazionale per la raccolta dei principali outcome dei neonati pretermine, con età gestazionale < 32 settimane e/o peso neo- natale < 1500 grammi, a 2 anni di età corretta.

La Survey sui "Servizi di Follow-up del neonato pretermine in Italia" [1], presentata sempre nel 2019 al convegno organizzato all'Istituto Superiore di Sanità a Roma, in occasione della giornata del prematuro, aveva chiaramente evidenziato la quasi totale assenza di una rete tra i diversi Servizi di Follow-up in Italia, rete identificata come elemento indispensabile sia per quanto riguarda la condivisione di protocolli e percorsi diagnostici, che soprattutto per quanto riguarda la raccolta e l'analisi critica degli outcome a lungo termine dei bambini pretermine.

Da qui nasce quindi l'esigenza di creare un Network Nazionale tra i Servizi di Follow-up. Tale Network trae ispirazione da simili modelli organizzativi internazionali, sempre in ambito di Follow-up, in particolar modo quello canadese, il Canadian Neonatal Follow-up Network -CNFUN [2] e quello statunitense, il Vermont Oxford Network - VON ELBW Infant Follow-up Project [3].

L'INNSIN Follow-up Network è dunque un progetto di collaborazione multidisciplinare nato dall'incontro tra SIN Nazionale, Gruppi di Studio di Neurologia e Follow-up, Respiratorio, Cardiologia, Auxologia e Nutrizione, Qualità delle Cure e Istituto Superiore di Sanità.

L'INNSIN Follow-up Network ha come obiettivi principali quello di:

1. Creare un database elettronico nazionale collegato al database neonatale/perinatale di INNSIN;
2. Utilizzare il database per migliorare la qualità delle cure (identificando i migliori interventi, acquisendo conoscenze sugli outcome a lungo termine, sugli interventi precoci, pianificando progetti di ricerca);
3. Creare una rete di professionisti della salute coinvolti nei programmi di Follow-up;
4. Implementare su tutto il territorio nazionale l'applicazione degli Standard di valutazione, timing e definizioni degli outcome a lungo termine dei neonati prematuri, come le attuali Indicazioni revisionate " Il Follow-Up del Neonato Pretermine nei primi sei anni di vita".

Il database dell'INNSIN Follow-up Network prende origine dal NEURO-PREM, database neuroevolutivo dell'Emilia Romagna, già in funzione da anni e con ottimi risultati, per poi essere modificato ed ampliato in linea con i suoi obiettivi. Da un

punto di vista puramente pratico è importante capire lo stretto collegamento tra il registro INNSIN Follow-up, l'INNSIN e il VON Follow-up.

Per inserire i dati nel registro dell'INNSIN Follow-up il bambino deve, necessariamente, essere stato registrato anche nel registro INNSIN. Il codice INNSIN del bambino deve infatti essere inserito nella prima scheda anagrafica dell'INNSIN Follow-up: questo permette di associare i dati di Follow-up con i dati perinatali dello stesso bambino, precedentemente inseriti in INNSIN.

Un dato interessante è che il registro INNSIN Follow-up è stato strutturato in modo da essere assolutamente compatibile con il registro VON ELBW Follow-up, che raccoglie alcuni dati di Follow-up a 24 mesi di età corretta, in particolare quelli relativi al neurosviluppo, dei bambini nati ELBW o con età gestazionale compresa tra 22 e 28 settimane. Inserendo in INNSIN Follow-up il codice identificativo VON del bambino, i dati relativi al Follow-up (previsti nella scheda VON), vengono automaticamente esportati e comunicati al VON, senza necessità di doppio inserimento manuale. La partecipazione, e quindi il trasferimento dei dati raccolti nel registro VON ELBW Follow-up, è gratuita per tutti i centri che lo richiedono.

Tuttavia, a differenza del VON ELBW Follow-up, il registro INNSIN Follow-up include tutti i bambini di età gestazionale < 32 settimane e/o con peso neonatale < 1500 grammi, e raccoglie i dati relativi non solo all'area neuroevolutiva, ma anche auxologica, nutrizionale, cardiorespiratoria, nonché informazioni sull'utilizzo delle risorse sanitarie nei primi 2 anni di vita. Infatti, il registro INNSIN Follow-up, creato sulla piattaforma REDCap, comprende cinque schede:

- A) Anagrafica;
- B) Utilizzo delle Risorse Sanitarie;
- C) Area Auxologica
- D) Area Nutrizionale
- E) Area Cardiorespiratoria
- F) Area Neuroevolutiva.

Nella prima scheda A, Anagrafica, oltre ai codici identificativi e le informazioni del centro, vengono riportati alcuni dati della nascita, le misure antropometriche alla dimissione dalla TIN e informazioni relative alla situazione familiare.

Nella scheda B, sull'utilizzo delle Risorse Sanitarie, viene registrato il numero di accessi al pronto soccorso, il numero di ricoveri medici, con la relativa indicazione, e di ricoveri chirurgici dopo la dimissione dalla TIN.

Nelle schede C e D vengono inserite le misure antropometriche rilevate alla visita dei 24 mesi e le informazioni relative alla storia nutrizionale del bambino, dall'allattamento al divezzamento, nonché la necessità, in qualsiasi momento, di presidi nutrizionali. La scheda E, relativa all'area cardiorespiratoria, si articola in più sezioni: presidi post-dimissione (monitor, supporti ventilatori, farmaci), sezione cardiorespiratoria (valutazioni cardiologiche, terapie cardiologiche/respiratorie, test di funzionalità respiratoria, profilassi VRS), e le indagini radiologiche toraciche post-dimissione. L'ampia scheda F, neuroevolutiva, comprende i dati relativi alle funzioni neurosensoriali (vista e udito), la valutazione delle tappe di sviluppo motorio, la diagno-

si di paralisi cerebrale infantile, i test di sviluppo, i supporti post-dimissione, la valutazione clinica globale NFA- ICF-CY based e le indagini neuroradiologiche di risonanza magnetica cerebrale effettuate in qualsiasi momento dalla nascita ai 24 mesi di età corretta.

Tutto quello che riguarda le notizie tecniche utili alla corretta compilazione delle schede, come per esempio la definizione di alcuni outcome, è presente nel manuale dell'INNSIN Follow-up, facilmente consultabile all'interno della piattaforma REDCap. Il database completato verrà testato in 6 centri "pilota" in Italia, equamente distribuiti tra nord, centro e sud, prima di essere diffuso, entro la fine del 2022, a tutti i Servizi di Follow-up nazionali. Dopo la verifica sui 6 centri "pilota" è anche prevista una formazione specifica a livello nazionale per il corretto utilizzo del database. Pur essendo il progetto sicuramente molto ambizioso, siamo consapevoli che sia un passo indispensabile per iniziare a parlare una lingua comune e condividere risultati e strategie migliorative, in ambito nazionale, per quanto riguarda gli outcome dei nostri piccoli bambini.

Bibliografia

1. SIN. Indagine Conoscitiva Nazionale sui servizi di Follow-up del neonato pretermine e/o a rischio. A cura di F. Gallini, C. Gizzi, F. Fulceri, ML Scattoni, M. Fumagalli. IDEA cp, Roma, 2019
2. Canadian Neonatal Follow Up Network -CNFUN
3. Vermont Oxford Network - VON ELBW Infant Follow up Project

APPENDICE



Box 1: Fattori predittivi di bassa statura a 5 anni nei VLBW

Fattori	Genetici	<ul style="list-style-type: none"> · Altezza materna < 160 cm · Basso target genetico in altezza · Sesso maschile
	Perinatali	<ul style="list-style-type: none"> · Età gestazionale < 28 settimane · Peso e/o lunghezza alla nascita < - 2 SDS · IUGR · Ipertensione materna
	Postnatali precoci (degenza)	<ul style="list-style-type: none"> · Morbosità neonatale (NEC, intolleranza alimentare, lunga durata della TPN, difficoltà di alimentazione, distress respiratorio, sepsi tardiva, IVH grave, broncodisplasia, utilizzo di corticosteroidi, osteopenia della prematurità) · Gravità dell'EUGR
	Postdimissione/infanzia	<ul style="list-style-type: none"> · Lunghezza a 3 mesi e.c. < - 2 SDS · Altezza e peso ad 1 anno e.c. < - 2 SDS · Riduzione dei valori di SDS per peso e/o altezza, fra la nascita e i 2 anni, fino a < - 2SDS · Basso livello socio-economico · Difficoltà di alimentazione · Broncodisplasia · Paralisi cerebrale

Box 2: Il piano assistenziale auxologico

Tempi	Fattori predittivi /Segni d'Allarme	Azione
Alla nascita	<ul style="list-style-type: none"> · Età gestazionale < 28 settimane · Peso e lunghezza < - 2 SDS 	<ul style="list-style-type: none"> · Valutazione dei dati fetali (gravità e durata IUGR) · Cura della nutrizione in termini quantitativi e qualitativi durante la degenza
40 sett.	<ul style="list-style-type: none"> · Morbosità neonatale (BPD, NEC, steroidi postnatali, sepsi tardive) · Gravità dell'EUGR 	<ul style="list-style-type: none"> · Valutazione dei dati di morbosità neonatale · Valutazione del pattern di crescita postnatale precoce · Cura della nutrizione nel periodo post-dimissione
3 mesi e.c.	<ul style="list-style-type: none"> · Lunghezza < - 2 SDS · Mancato aumento SDS per la circonferenza cranica 	<ul style="list-style-type: none"> · Iniziale comunicazione del rischio auxologico alla famiglia, pur facendo riferimento alla possibilità di catch up growth tardivo
1 anno e.c.	<ul style="list-style-type: none"> · Bassi valori di SDS per lunghezza e peso (soprattutto lunghezza < 3° percentile) · Target genetico in altezza sfavorevole 	<ul style="list-style-type: none"> · Calcolo target genetico: <ul style="list-style-type: none"> - maschi (altezza padre + altezza madre +13)/2 - femmine (altezza padre + altezza madre - 13)/2 - range ± 5 (o 8.3) cm · Ricalibrare il rischio sulla base dell'altezza raggiunta e del target genetico
2-3 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Altezza < -2 SDS (in particolare < -2.5) · Perdita in termini di Z-score di peso e/o altezza fra la nascita e i 2 anni, fino a valori < - 2 SDS 	<ul style="list-style-type: none"> · Rivalutare alla luce del target genetico · Valutare l'opportunità di consulenza auxo-endocrinologica
3-4 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Altezza < -2 SDS (in particolare < -2.5) · Recupero prevalente in peso rispetto all'altezza 	<ul style="list-style-type: none"> · Valutare l'opportunità di consulenza auxo-endocrinologica · Valutare utilizzo di GH
4-6 anni	<ul style="list-style-type: none"> · Recupero prevalente in peso rispetto all'altezza · Rischio sovrappeso e/o obesità 	<ul style="list-style-type: none"> · Educazione a stili di vita sani · Valutare opportunità di consulenza auxo-endocrinologica

Box 3: Indicazioni all'utilizzo del GH

nota AIFA 39 n. 616 del 19/06/2014 e modifica 6/4/2021

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- 1) peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, secondo le carte INeS (Bertino et al., J Pediatr Gastroenterol Nutrition 2010; 51:353-361) e/o lunghezza alla nascita inferiore o uguale a -2 DS secondo le carte INeS
- 2) età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore a 4 anni,
- 3) statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile

Commenti:

- La prescrizione è a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati (vedi nota AIFA)
- Esiste una certa discrepanza fra il Consensus Internazionale (2007) e la nota AIFA riguardo all'età di inizio e al deficit staturale che indica il trattamento.
- Il Consensus 2007 e la nota AIFA fanno riferimento solo ai nati SGA, ma, come si può desumere dalla letteratura (v. parte sul rischio auxologico), tra i nati pretermine anche gli AGA sono a rischio auxologico
- La nota AIFA fa riferimento solo ai nati singoli e non ai gemelli
- Riguardo alle carte di riferimento, la nota AIFA indica l'utilizzo di una carta neonatale (carte neonatali italiane INeS), mentre non indica le carte cui fare riferimento per valutare statura e velocità di crescita

Box 4: Definizioni

SGA (Small for Gestational Age)

È una definizione statistica; un neonato è definito SGA quando le sue dimensioni corporee (generalmente peso, ma anche lunghezza o circonferenza cranica) sono inferiori ad un determinato "valore-soglia" (media -2DS, 3°, 5° o 10° Centile) per l'età gestazionale, sulla popolazione di riferimento. La definizione si basa quindi su di una valutazione auxologica trasversale – prenatale o neonatale – utilizzando rispettivamente carte antropometriche trasversali fetali o neonatali. Nella pratica clinica costituisce spesso un proxy della diagnosi di IUGR, sebbene i concetti siano diversi.

IUGR (IntraUterine Growth Restriction)

È una definizione clinica; un neonato è definito IUGR quando mostra un mancato raggiungimento del suo potenziale di crescita. La definizione si basa quindi su di una valutazione auxologica ecografica longitudinale – prenatale – utilizzando carte antropometriche longitudinali fetali.

EUGR (ExtraUterine Growth Restriction)

Indica un deficit di crescita postnatale del neonato pretermine, dalla nascita alla dimissione o a 36/40 settimane di età postmestruale.

Le definizioni di Eugr in letteratura si suddividono in:

- Definizioni trasversali: dimensioni corporee (solitamente il peso) al di sotto di un determinato centile o Z score (Standard Deviation Score, SDS) sulle carte antropometriche di riferimento alla dimissione o a 36/40 settimane di età postmestruale. Sono utilizzabili le carte antropometriche neonatali trasversali o anche quelle longitudinali per i pretermine.

- Definizioni longitudinali: riduzione delle dimensioni corporee (solitamente il peso) espresse come Z-score (Standard Deviation Score) oltre un determinato valore (solitamente 1 o 2 SDS) dalla nascita alla dimissione o a 36/40 settimane di età postmestruale. Ad esempio, un neonato che alla nascita ha un SDS per peso = - 0.5, e alla dimissione un SDS = - 2 ha "perso" 1.5 SDS.

In questo caso è indicato l'utilizzo di carte antropometriche longitudinali per i pretermine.

Box 5: Strategie per la riduzione dell'errore sistematico nelle misurazioni auxologiche

Strumenti di misura	<ul style="list-style-type: none"> • Scegliere strumenti adatti Peso: bilancia elettronica Lunghezza/statura: sistema rigido (orizzontale/verticale) Circonferenza cranica: nastro inestensibile • Taratura e verifica periodica
Tecniche di misura	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminare tutto ciò che è "aggiuntivo" Peso: nudo (no pannolino, abiti, scarpe..) Lunghezza/statura: no scarpe, cappelli, cerchietti... Circonferenza cranica: no cappelli, cerchietti, occhiali

Attenzione alla postura quando si misura la statura (controllare i principali piani di appoggio: piedi, sedere, spalle e testa).

Box 6: Le caratteristiche delle misure

AFFIDABILITÀ

Per una valutazione auxologica corretta le tecniche e gli strumenti di misura devono essere affidabili. L'affidabilità di una misurazione è espressa dalla sua precisione e accuratezza (vedi oltre).

ACCURATEZZA

Esprime il grado di corrispondenza al valore vero dei dati rilevati, e in statistica esprime un errore "sistematico"

Alta accuratezza=bassa differenza rispetto al valore vero, basso errore sistematico. Il contrario di accuratezza è bias (deviazione "sistematica" dal valore vero).

PRECISIONE

Esprime la dispersione dei dati rilevati individualmente rispetto al valore medio, e in statistica esprime un errore "casuale" (random). Alta precisione = bassa dispersione, bassa deviazione standard, basso errore random

Il contrario della precisione è la dispersione dei dati (alta deviazione standard)

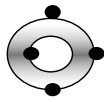
La figura illustra graficamente i concetti di accuratezza e precisione



Precisa
Accurata



Precisa
Non accurata



Non precisa
Non accurata



Non precisa
Accurata

Box 7: Carte

CARTE ANTROPOMETRICHE REFERENCE

La popolazione target, su cui sono costruite le carte, include tutti i soggetti tranne quelli con gravi fattori di rischio di crescita (es. malformazioni congenite, cromosomopatie, etc.).

CARTE ANTROPOMETRICHE STANDARD

La popolazione target, su cui sono costruite le carte, include i soli soggetti sani, cioè senza alcun fattore di rischio noto che possa influenzare la crescita

Box 8: Dosaggi raccomandati per la supplementazione di ferro

Peso alla nascita (g)	Supplementazione di ferro raccomandata	
< 1500	ferritina >60 mg/dL ferritina < 60 mg/dL se ferritina alla dimissione > 300 mg/dL ritardare l'inizio della supplementazione	2-3 mg/kg/die 3-6 mg/kg/die
1500-2000	2 mg/kg/die	
2000-2500	1-2 mg/kg/die	

mod. da Domellöf M. 2014 (4)

Box 9: Neonati vlbw: cut-off per la diagnosi di sovraccarico/deficit di ferro e anemia

	Neonato	2 mesi	4 mesi	6-24 mesi
Sovraccarico Ferro: ferritina (µg/L)	> 300	> 300	> 250	> 200
Deficit Ferro: ferritina (µg/L)	< 35	< 40	< 20	< 10-12
Anemia: emoglobina (mg/dL)	< 13,5	< 9	< 10,5	< 10,5

mod. da Domellöf M. 2014 (4)

Box 10: Raccomandazioni per il monitoraggio e la supplementazione post-dimissione dei principali micronutrienti durante il primo anno di vita

	Monitoraggio	Supplementazione
Ferro	La valutazione dell'assetto marziale è raccomandata: - alla dimissione - durante il follow-up - all'inizio dello svezzamento	La supplementazione di ferro deve essere adeguata in base a: - peso alla nascita - età gestazionale - tipo di alimentazione - necessità di recupero del EUGR - stato marziale
Zinco	Dosaggi seriati della concentrazione di zinco plasmatico non sono raccomandati, a meno di una documentata carenza di zinco	La supplementazione di zinco nel primo anno di vita può essere indicato soprattutto nei lattanti alimentati con latte materno con deficit di crescita
Vitamina D	Dosaggi seriati della concentrazione di vitamina D non sono raccomandati, a meno di documentati fattori di rischio	La supplementazione di vitamina D è raccomandata almeno per tutto il primo anno di vita
LCPUFA	Dosaggi seriati della concentrazione di LCPUFA, in particolare di DHA e AA non sono raccomandati	La supplementazione di DHA potrebbe essere indicata, ma non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare specifici dosaggi né durata della supplementazione
Calcio e fosforo	Dosaggi seriati del calcio sierico, del fosforo della fosfatasi alcalina, del paratormone e della vitamina D non sono raccomandati, ma possono essere consigliabili nei neonati VLBW nelle tre settimane dopo la dimissione. La valutazione del calcio urinario e del rapporto fosforo/creatinina può essere utile	Calcio: 140-160 mg/100 Kcal (AAP) 70-140 mg/100 Kcal (ESPGHAN) Fosforo 95-108 mg/100 Kcal (AAP) 50-86 mg/100 Kcal (ESPGHAN)

mod. da Ilardi L. et al., 2021

Figure 1: Prechtl Screening Neurological Examination

Name.....Date of birth.....Gestational age.....
 Date of the examination.....Gestational age at the examination.....

Behavioural state:			
Posture (head in the midline)			
Superior limbs	Semi-flexion	Flexion	Extension
Inferior limbs	Semi-flexion	Flexion	Extension
Symmetrical posture	Yes		No
Opisthotonus	Yes		No
Frog posture	Yes		No
Head turned to one side	Yes		No
Eyes			
In the middle	Yes		No
Constant deviation to one side	Yes		No
Constant strabismus	Yes		No
Spontaneous movements			
Arm and leg alternative movements	Yes		No
Symmetrical movements	Yes		No
Normal strength and length movements	Yes		No
Tremor	Yes		No
Exaggerated fast movements	Yes		No
Startles	Yes		No
Seizures	Yes		No
Resistance to passive mobilisation (passive tone)			
Neck	Scarce	Normal	High
Trunk	Scarce	Normal	High
Arms	Scarce	Normal	High
Arms	Symmetrical	Asymmetrical	Right/Left
Legs	Scarce	Normal	High
Legs	Symmetrical	Asymmetrical	Right/Left
Traction test			
Arm resistance	Scarce	Normal	High
Head control	Less than 3 sec	3-10 sec	More than 10 sec
Sucking	Absent	Weak	Present and strong
Moro reflex			
Abduction and extensions	Yes		No
Flexion absent, only abduction	Yes		No
Asymmetrical	Yes		No
Tremor	Yes		No
Diagnosis	Normal	Suspect	Abnormal

Prechtl HFR. The Neurological Examination of the Full-term Newborn Infant, CDM vol 63. 2nd revised ed. London: Heinemann, 1977

















































Figura 2: Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS) - Brazelton

Name.....Date of birth.....Gestational Age.....
 Weight.....Length..... Head circumference.....
 Date.....Examiner.....

INFANT BEHAVIOUR										
HABITUATION	9	8	7	6	5	4	3	2	1	Comment
Response Dec.-light										
Response Dec.-Rattle										
Response Dec.-Bell										
Response Dec.-Foot										
SOCIAL-INTERACTIVE	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
Animate Visual										
Animate Vis.+Aud										
Inanimate Visual										
Inanimate Vis.+ Aud										
Animate Auditory										
Inanimate Auditory										
Alertness										
MOTOR SYSTEM	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
General Tone										
Motor Maturity										
Pull to sit										
Defensive										
Activity Level										
STATE ORGANIZATION	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
Peak of Excitement										
Rapidity of Build-up										
Irritability										
Lability of States										
STATE REGULATION	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
Cuddiness										
Consolability										
Self-Quieting										
Hand to Mouth										
AUTONOMIC SYSTEM	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
Tremulousness										
Startles										
Lability of Skin Color										
SMILES										

Brazelton TB. Neonatal behavioural assessment scale. In: Clinics in Developmental Medicine No.50. London: Spastics International Medical Publication/William Medical Books. Philadelphia 1973: J B Lippincott Co.



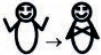

Figura 3: Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HNNE)

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE HAMMERSMITH							
NOME:	Data di nascita	Data esame	Età	GA			
POSTURA Posizione supina, notare la posizione delle gambe e delle braccia. Annotare la postura predominante	Gambe e braccia estese o con minima flessione 	Gambe leggermente flesse 	Gambe ben flesse ma non addotte 	Gambe ben flesse ed addotte sull'addome 	a) opistotono b) braccia flesse e gambe estese 		
MOLLA ARTI SUPERIORI Afferrando le mani, estendere rapidamente le braccia ai lati del tronco del b, contare fino a 3 e lasciarle libere. <i>Ripetere 3 volte</i>	Nessuna flessione delle braccia 	Flessione lenta, non completa 	Flessione braccia lenta, più completa 	Flessione rapida e completa 	Estensione difficil delle braccia, ritorna in flessione forzata 		
TRAZIONE BRACCIA Solleva il braccio afferrandolo dal polso. Nota la flessione al gomito e la resistenza quando la spalla si solleva dal piano. <i>Valuta un lato alla volta</i>	Braccio rimane dritto - nessuna resistenza 	Lieve flessione braccio - un po' di resistenza 	Braccio flessio fino a quando la spalla non si solleva 	gomito rimane ben flessio (100°) anche quando la spalla è sollevata 	Gomito rimane ben flessio dopo che il corpo si solleva 		
MOLLA ARTI INFERIORI Afferrando le 2 caviglie con una mano, fletti anche e ginocchia sull'addome, estendi rapidamente e lascia andare. <i>Ripetere 3 volte</i>	Nessuna flessione 	Flessione variabile o incompleta 	Flessione completa ma lenta 	Flessione completa e veloce 	Estensione difficil delle gambe, ritorna in flessione forzata 		
TRAZIONE GAMBE Afferra la gamba dalla caviglia ed estendila in posizione verticale. Nota la flessione al ginocchio e la resistenza quando il bacino si solleva dal piano. <i>Valuta un lato alla volta</i>	gamba rimane dritta - nessuna resistenza 	lieve flessione gamba - un po' di resistenza 	gamba flessa fino a quando il bacino non si solleva 	ginocchio rimane ben flessio dopo che il bacino si solleva 	Ginocchio rimane ben flessio dopo che anche schiena è sollevata 		
ANGOLO POPLITEO Fissa la coscia sull' addome, estendi la gamba spingendo delicatamente indietro la caviglia con l' indice. Annota l' angolo. <i>Valuta un lato alla volta</i>	 180°	 ≈ 150°	 ≈ 110°	 ≈ 90°	 < 90°		
CONTROLLO DEL CAPO (1) (tono estensorio) Bambino seduto, sostenuto alle spalle con entrambe le mani. Far cadere la testa in avanti.	Nessun tentative di sollevare la testa 	tenta di alzare la testa 	Solleva la testa ma ricade subito all' indietro o in avanti 	Testa rimane verticale, qualche oscillazione 			
CONTROLLO DEL CAPO (2) (tono flessorio) Bambino seduto, sostenuto alle spalle con entrambe le mani. Far cadere la testa all'indietro	Nessun tentative di sollevare la testa 	tenta di portare la testa in avanti ma non riesce 	Solleva la testa ma ricade subito all' indietro o in avanti 	Testa rimane verticale, qualche oscillazione 			
TRAZIONE DEL CAPO Sollevare il bambino verso la posizione seduta afferrandolo dai polsi supportando lievemente il capo. <i>Nota anche flessione braccia</i>	La testa rimane all'indietro 	Prova a sollevare la testa ma ricade all'indietro 	In grado di sollevare la testa leggermente 	Solleva la testa in asse col corpo 	Solleva la testa in avanti rispetto al corpo 		
SOSPENSIONE VENTRALE Sostenere il bambino in posizione orizzontale con una mano sotto l'addome. Controlla curvatura colonna, flessione arti e posizione testa	Schiena curva, testa ed arti ↓ 	Schiena curva, testa ↓, arti un po' flessi 	Schiena e testa un po' meno curvi, arti flessi 	Schiena dritta, testa in asse, arti flessi 	Schiena dritta, arti al di sopra del corpo. 		

PATTERN DI TONO

TONO FLESSORIO (braccia e gambe 1) confronta le colonne dei punteggi della trazione di braccia e gambe		Flessione delle braccia inferiori a quella delle gambe	Flessione delle braccia uguale a quella delle gambe	Flessione delle braccia superiore a quella delle gambe Differenza inferiore o uguale ad 1 colonna	Flessione delle braccia superiore a quella delle gambe. Differenza superiore ad 1 colonna
TONO FLESSORIO (braccia vs gambe 2) confronta la postura in supino di braccia e gambe		Braccia estese con gambe flesse	Braccia e gambe flesse	Marcata flessione braccia e marcata estensione gambe <i>Intermittente</i>	Marcata flessione braccia e marcata estensione gambe <i>Continua</i>
TONO ESTENSORIO GAMBE Confronta le colonne dei punteggi di angolo popliteo e trazione gambe		Trazione inferiore ad angolo popliteo	Trazione uguale ad angolo popliteo	Trazione superiore ad angolo popliteo Differenza inferiore o uguale ad 1 colonna	Trazione superiore ad angolo popliteo Differenza superiore ad 1 colonna
TONO ESTENSORIO DEL COLLO (DA SEDUTO) Confronta le colonne dei punteggi di controllo del capo 1 e 2		Estensione del capo inferiore a flessione	Estensione del capo uguale a flessione	Estensione del capo superiore a flessione Differenza inferiore o uguale ad 1 colonna	Estensione del capo superiore a flessione Differenza superiore ad 1 colonna
TONO ESTENSORIO (IN ORIZZONTALE) confronta il capo alla trazione e la sospensione ventrale		Sospensione ventrale inferiore alla trazione	Sospensione del capo uguale alla trazione	Sospensione ventrale superiore alla trazione Differenza inferiore o uguale ad 1 colonna	Sospensione ventrale superiore alla trazione Differenza superiore ad 1 colonna

RIFLESSI

TENDINEI Valuta bicipiti, rotulei e achillei	Assenti	Avvertiti, non visti	Visti	Esaltati	Clono
SUZIONE Porre nella bocca del bambino il mignolo a palmo in su	Assente	Debole ed irregolare	Debole ma regolare	Forte: a) irregolare b) regolare	
GRASPING PALMARE Premi lievemente con l'indice il palmo della mano del bambino senza toccarne il dorso. <i>Valuta un lato alla volta</i>	Risposta assente	Breve, debole flessione delle dita	Flessione forte delle dita	Flessione forte delle dita con sollevamento della spalla	Flessione forte e sostenuta da permettere il sollevamento del bambino dal piano
GRASPING PLANTARE Premi il pollice contro la pianta del piede nell'arco al di sotto delle dita <i>Valuta un lato alla volta</i>	Risposta assente	Parziale flessione plantare delle dita	Dita flesse attorno al pollice dell'esaminatore		
PIAZZAMENTO Solleva il bambino in verticale e striscia il dorso del piede contro il bordo esterno di un piano <i>Valuta un lato alla volta</i>	Risposta assente	Risposta parziale con sola dorsiflessione del piede	Risposta completa con flessione dell'anca e del ginocchio e salita del piede sul piano		
MORO Con una mano sostieni il capo del bambino in posizione mediana, con l'altra il tronco e sollevalo fino a 45°, quando è rilassato rilascia il capo fino a 10°. Nota eventuali tremori. Ripeti 3 volte	Risposta assente o apre solo le mani	Abduzione completa delle spalle ed estensione delle braccia senza adduzione 	Abduzione completa ma tardiva o parziale adduzione 	Abduzione parziale spalle ed estensione braccia seguita da una lenta adduzione 	- Abduzione o adduzione assenti - solo estensione anteriore braccia - solo marcata adduzione braccia 

Appendice

MOVIMENTI

MOVIMENTI SPONTANEI (quantità) Osserva il bambino in posizione supina	Nessun movimento	Brevi movimenti sporadici ed isolati	Movimenti frequenti ma isolati	Movimenti frequenti e generalizzati	Movimenti continui ed eccessivi
MOVIMENTI SPONTANEI (qualità) Osserva il bambino in posizione supina	Solo movimenti di estensione brusca (stretches)	Movimenti bruschi e improvvisi di estensione; qualche movimento lento	Movimenti fluidi ma con schema monotono e ripetitivo	Movimenti fluidi ed alternati degli arti a schema variabile	- bruschi e sincronizzati - clonie - altri mov. anormali
SOLLEVAMENTO CAPO DA PRONO Bambino prono con capo in posizione mediana	Reazioni assenti	Il bambino ruota il capo senza sollevare il mento dal piano	Il bambino solleva il mento e ruota il capo	Il bambino solleva il capo ed il mento dal piano	Il bambino mantiene il capo sollevato

SEGNİ ANORMALI

POSTURA ANOMALA DELLE MANI O DEI PIEDI		Mani aperte, dita dei piedi allineate	Mani spesso chiuse e pollice addotto	Mani sempre chiuse o pollice addotto; flessione indice ed opposizione pollice	Estensione continua dell'alice o flessione di tutte le dita del piede
TREMORI		Assenza di tremori spontanei o presenza solo durante il pianto	Tremori solo al Moro o occasionali in veglia	Tremori frequenti in veglia	Tremori continui
STARTLE	Startle assenti anche con rumori improvvisi	Startle spontanei assenti ma reazioni ai rumori	2-3 startle spontanei	Più di 3 startle spontanei	Startle continui

ORIENTAMENTO E COMPORTAMENTO

MOTILITÀ OCULARE	Non apre gli occhi		Movimenti coniugati degli occhi	Transitori: -nistagno -strabismo -movimenti rotatori -segno del sole calante	Persistenti: -nistagno -strabismo -movimenti rotatori -anomalie pupillari
ORIENTAMENTO SONORO Con il bambino sveglio e ben avvolto suona il sonaglio a 10-15 cm dal suo orecchio.	Nessuna reazione	Reazione brusca con arresto motorio ed apertura degli occhi senza orientamento verso lo stimolo	Rotazione degli occhi ed eventualmente del capo verso la fonte sonora	Rotazione prolungata del capo con dello stimolo con lo sguardo;	Reazione molto brusca di rotazione del capo e degli occhi verso lo stimolo
ORIENTAMENTO VISIVO Con il bambino sveglio e ben avvolto nota se è in grado di fissare e seguire il pon pon rosso o il target	Non fissa e non segue lo stimolo	Fissa, segue per un breve arco orizzontale, ma perde lo stimolo	Segue in orizzontale e verticale, non gira la testa	Segue in orizzontale e verticale, gira la testa	Segue un cerchio completo
STATO D'ALLERTA Testato come risposta ad uno stimolo visivo	Non risponde allo stimolo	Guarda brevemente lo stimolo	Guarda lo stimolo ma lo perde	Mantiene l'interesse nello stimolo	Non si stanca di guardarlo (per-reattivo)
IRRITABILITÀ	Sempre quieto, non si irrita anche se stimolato	Da sveglio, a volte piange quando toccato	Piange spesso quando toccato	Piange sempre quando toccato	Piange anche quando non toccato
CONSOLABILITÀ	Non piange, nessun bisogno di consolarlo	Piange brevemente, nessun bisogno di consolarlo	Piange, si calma quando gli si parla	Piange, si calma solo se preso in braccio	Piange, non si riesce a consolarlo
PIANTO	Nessun pianto	Solo pianto flebile	Piange se stimolato, tono del pianto normale		Tono alto del pianto, spesso continuo

SOMMARIO

TONO ASSIALE E DEL CAPO

TONO DEGLI ARTI

MOTILITÀ

RIFLESSI

ORIENTAMENTO ED ALLERTA

IRRITABILITÀ

CONSOLABILITÀ

SEGNİ ANORMALI

Dubowitz LM, Dubowitz V, Mercuri E. The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. Clinics in Developmental Medicine. No. 148, London 1999. Mac Keith Press.

Figura 4: Neuro Functional Assessment (NFA)

APPENDIX 1: Neurofunctional Assessment of preterm infant at 3 months corrected age			
Assessment Domains	Items	Score	Classification
Regulation & Adaptedness	<ul style="list-style-type: none"> • State Regulation - Interaction Stability • Sucking - Feeding Function • Respiratory Pattern and Function • Autonomic - Autonomy 		typical result: neurofunctional complete patterns
Neurosensory Function	<ul style="list-style-type: none"> • Fix and Track – Visual Function • Response to Voice - Vocalization 		slight anomalies which normalize during the exam
Behavioural Function	<ul style="list-style-type: none"> • Smile - Social Interaction • Excitability – Consolability 		evident abnormal result: the anomalies remain during examination: the function (adaptive, sensorial, behavioural, motor, adaptive) is moderately troubled, but possible
Spontaneous Motor Repertoire	<ul style="list-style-type: none"> • Limb Swinging and Wiggling • Kicking • Hand to Hand Contact • Leg Lifting and Foot to Foot Contact • Trunk Rotation • Selective Movements • Hand Regard 		the function is difficult: the anomalies significantly disturb the function
Evoked Motor Repertoire	Postural Patterns <ul style="list-style-type: none"> • Ventral Suspension • Dorsal Suspension • Lateral Suspension • Axillar Suspension 		severe pathological patterns of movement with anomalies that upset or prevent the function
	Temporal Patterns <ul style="list-style-type: none"> • Balancing • Squatting • Lateral Incurvation • Hip Lateral Abduction Reaction 		
	Sequences Axial Rotation <ul style="list-style-type: none"> • Rolling • Creeping • Rightings 		
Accessory Neurobehavioural Facilitators	Facilitation <ul style="list-style-type: none"> • Hand Opening • Hip Abduction 		OVERALL SCORE (OS):..... COMPLEXITY SCORE (CS): Diagnosis

ASSESSMENT DOMAINS ITEMS

1. Regulation & Adaptedness

this area describes the state regulation and stability. It also allows a judgment on the maturation and characteristics of the orogastrointestinal, respiratory and autonomic adaptive functions according to the grading defined above

2. Neurosensory Function

this area describes the ability in orientation to visual and auditory stimuli according to the grading defined

3. Behavioural Function

this area describes interactive and socioemotional skills, as well as the features of the action patterns for each age according to the grading defined

4. Spontaneous Motor Repertoire

this area describes the proximal and distal movements and postural patterns of the child evaluated in detail according to the grading defined

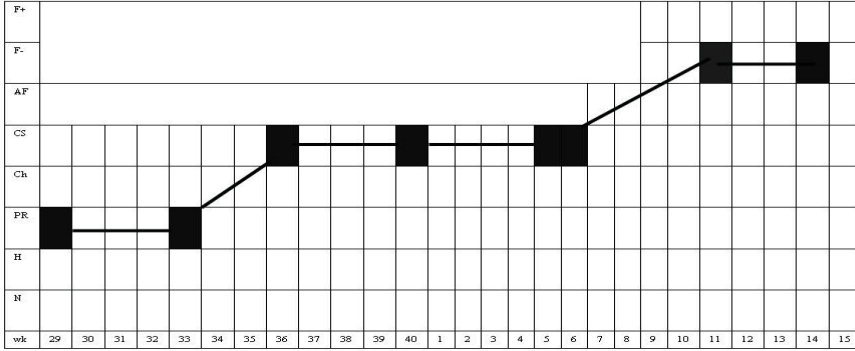
5. Evoked Motor Repertoire

this area describes the motor adjustments during antigravity tests (suspensions), postural adaptability and maintenance during imbalances (temporal models) and the reciprocal relationships between the axial, proximal and distal segments during the execution of the maneuvers (sequences or concatenations) based on the grading defined above

6. Accessory Neurobehavioural Facilitators items

this area describes the interventions that facilitate the emergent maturational patterns of the upper limbs (e.g. opening of the hands) and of the lower limbs (e.g. abduction of the hips) according to the grading defined above

Figura 5: Esempio di una Traiettoria individuale di sviluppo dei GMs





Traiettoria di un bambino pretermine, nato a 27 settimane di età post-mestruale. I GMs presentano un pattern tipo Poor-Repertoire durante l'età pretermine, Cramped-Synchronised al termine e nell'immediato post-termine e sono seguiti da una Fidgety assente. Il bambino ha sviluppato una paralisi cerebrale.

- PR poor repertoire
- CS cramped synchronised
- H hypokinesia
- Ch chaotic movements
- AF abnormal fidgety movements
- F+ fidgety movements
- F- absent fidge

Figura 6: Amiel Tison Neurological Examination (ATNE)


1st-9th Month

Passive Muscle Tone (Choose column I, II, or III according to corrected age)

Lower Limbs			I (1 st -3 rd Month)			II (4 th -6 th Month)			III (7 th -9 th Month)		
			Angle	Norm	Score	Angle	Norm	Score	Angle	Norm	Score
Adductors 	R	≥40	0		≥70	0		≥100	0		
	+ L	≤30	1		≤60	1		80-90	1		
		NR*	2		NR	2		≤70 NR	2		
Asymmetry	R>L			X			X		X		
	R<L			X			X		X		
Popliteal angle 	R	≥80	0		≥90	0		≥110	0		
		≤70	1		≤80	1		90-100	1		
		NR	2		NR	2		≤80	2		
								NR	2		
Dorsiflexion of the foot	R				≤ 80	0		≤ 80	0		
					90-100	1		90-100	1		
SLOW angle	L				≥ 110	2		≥ 110	2		
					≤ 80	0		≤ 80	0		
Dorsiflexion of the foot	R				90-100	1		90-100	1		
					≥ 110	2		≥ 110	2		
RAPID angle	L				Identical	0		Identical	0		
					Phasic str.	1		Phasic str.	1		
					Tonic str.	2		Tonic str.	2		
					Identical	0		Identical	0		
					Phasic str.	1		Phasic str.	1		
					Tonic str.	2		Tonic str.	2		

*NR : no resistance

1st-9th Month

Upper Limbs			I	II	III
Candlestick posture	R + L	Absent Present/fixed	0 X	0 X	0 X
Hand	R	Finger movements present Constantly closed hand Inactive thumb	0 1 2	0 2 2	0 2 2
	L	Finger movements present Constantly closed hand Inactive thumb	0 1 2	0 2 2	0 2 2
Scarf sign 	R	Position 1 Position 2 Position 3 No resistance	0 0 2 2	1 0 0 2	2 0 0 2
	L	Position 1 Position 2 Position 3 No resistance	0 0 2 2	1 0 0 2	2 0 0 2
Comparison of the R and L Sides of the Body: Asymmetry Even Within the Normal Range			I	II	III
Asymmetry absent or not categorized			0	0	0
Right side more tonic			1	1	1
Left side more tonic			1	1	1
Body Axis			I	II	III
Dorsal extension	Absent or minimal		0	0	0
	Moderate		0	0	0
	Excessive (opisthotonos)		2	2	2
Ventral flexion	Moderate		0	0	0
	Absent or minimal		1	1	1
	Unlimited		2	2	2
Comparison of curvatures	Flexion \geq Extension		0	0	0
	Flexion < Extension		1	1	1
	Excessive flexion and extension (rag doll)		2	2	2
Diffuse Rigidity			I	II	III
No rigidity			0	0	0
Similar to the resistance felt when bending a lead pipe (independent of angles)			2	2	2

		1 ^a -9 ^m Month					
Motor Activity		I		II		III	
Face							
Facial expressions Varied and symmetrical Insufficient		0 1		0 1		0 1	
Drooling Absent Present		0 X		0 X		0 X	
Facial paralysis Absent Present	Side of face: _____	0 2		0 2		0 2	
Fasciculations of the tongue (peripheral, at rest) Absent Present		0 2		0 2		0 2	
Limbs							
Spontaneous movements (quantitative and qualitative) Coordinated and varied Insufficient, uncoordinated, stereotyped Barely present and/or very uncoordinated		0 1 2		0 1 2		0 1 2	
Involuntary movements Absent Present	Describe: _____	0 2		0 2		0 2	
Dystonia							
Absent Present		0 2		0 2		0 2	
Deep Tendon and Cutaneous Reflexes		I		II		III	
		R	L	R	L	R	L
Bicipital reflex	Normal Very brisk + clonus Absent	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2
Patellar reflex (knee jerk)	Normal Very brisk + clonus Absent	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2	0 1 2 2
Cutaneous reflex	Flexion Extension	0 X	0 X	0 X	0 X	0 X	0 X

I^{er}-9^{es} Month

Primitive Reflexes		I	II	III
Sucking	Present	0	0	0
	Insufficient	1	1	1
	Absent or completely inadequate	2	2	2
Moro reflex	Present	0	x	2
	Absent	2*	x	0
Grasping reflex	Present	0	x	2
	Absent	2*	x	0
Automatic walking reflex	Present	0	x	2
	Absent	2*	x	0
Asymmetric tonic neck reflex (ATNR)	Present, evident	x	x	2
	Absent	x	x	0
R/L asymmetry (Indicate affected side)				

*These observations are given a score of 2 only if other signs of CNS depression are present.

Postural Reactions		I		II		III	
		R	L	R	L	R	L
Lateral propping reaction while seated	Present					0	0
	Incomplete/absent					X	X
Parachute reaction (forward)	Present					0	0
	Incomplete/absent					X	X

Qualitative Abnormalities in Gross Motor Function and Acquired Deformities		I	II	III
Holding head behind the axis	Abnormality absent	0	0	0
	Abnormality present	X	X	X
Poorly maintained head control due to fatigue	Abnormality absent	0	0	0
	Abnormality present	X	X	X
Sitting position	Abnormality absent			0
	Falls forward (global hypotonia) Falls backward (hypertonia of the extensor muscles)			X 1
Standing position	Adequate reaction to standing	0	0	0
	Excessive extension in standing (opisthotonos)	2	2	2
Lower limb deformities	Deformity absent	0	0	0
	Scissoring of the legs	2	2	2

Amiel-Tison C, Gosselin J, Evaluation neurologique de la naissance à 6 ans, 2007, Masson.

Figura 7: Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

ESAME NEUROLOGICO DEL BAMBINO

Nome:

E.G.:

D.N.:

D.E.:

C.C.:












VALUTAZIONE NERVI CRANICI

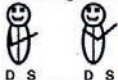





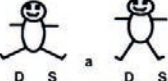



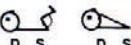

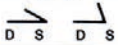
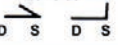




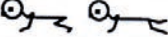


colonna	1	2	3
Mimica facciale (a riposo e durante il pianto o quando stimolato)	sorride o reagisce agli stimoli chiudendo gli occhi e contraendo le guance	Chiude gli occhi ma non completamente, espressione facciale povera (ipomimico)	Espressione facciale molto scarsa, nessuna reazione agli stimoli
Motilità oculare	Movimenti coniugati	intermittente deviazione degli occhi o movimenti anomali	Continua Deviazione degli occhi o movimenti anomali
Risposta a stimoli sonori Valuta la risposta al sonaglio o alla campanella	Reagisce agli stimoli da entrambi i lati	Dubbia o asimmetrica reazione agli stimoli	Nessuna reazione agli stimoli
Risposta a stimoli visivi Valuta la capacità di inseguimento di un oggetto	Insegue lo stimolo per un arco completo	Insegue lo stimolo per un arco incompleto o asimmetrico	Non segue lo stimolo
Suzione/deglutizione Osserva il bambino che si alimenta al seno o al biberon	Buona suzione e deglutizione	Povera suzione e/o deglutizione	Riflesso di suzione assente Deglutizione assente

MOTILITA' SPONTANEA





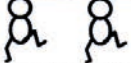


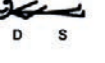



colonna	1	2	3
Quantità Osserva il bambino in posizione supina	normale	Eccessiva o afinalistica	Minima o assente
Qualità	Fluidi, alternati	Bruschi, con lievi tremori	<ul style="list-style-type: none"> • Bruschi sincronizzati • Spasmi in estensione • Atetoidi • Atossici • Tremori subcontinui • Spasmi mioclonici • distonici

POSTURA

colonna	1	2	3		
Capo in posizione seduta	 diritta, in posizione mediana	 lieve inclinazione laterale o all'indietro o in avanti	 marcata inclinazione laterale o all'indietro o in avanti		
Tronco in posizione seduta (sostieni il bambino dalle anche se instabile)	 dritto	 lievemente flesso o inclinato da un lato	 molto flesso	 iperesteso all'indietro	 inclinato di lato
Braccia (a riposo)	in posizione neutrale e diritte o lievemente flesse	lieve intrarotazione o extrarotazione	marcata intrarotazione o extrarotazione o postura distonica postura emiplegica		
Mani	mani aperte	transitori pollice addotto o mano chiusa	persistenti pollice addotto o mano chiusa		
Gambe in posizione seduta	capace di sedere con tronco diritto e gambe distese o lievemente flesse (posizione seduta prolungata)	siede con tronco diritto ma ginocchia flesse a 15°-20°	incapace di stare seduto se non con ginocchia molto flesse (posizione seduta non prolungata)		
In posizione supina ed eretta	 gambe in posizione centrale e diritte o lievemente flesse	 lieve intrarotazione o extrarotazione alle anche	 marcata intra o extrarotazione o estensione o flessione fissa contratture anche e ginocchia		
Piedi in posizione supina ed eretta	posizione centrale mediana	lieve intrarotazione o extrarotazione a livello delle caviglie	marcata intrarotazione o extrarotazione a livello delle caviglie		
	dita diritte ed in posizione mediana tra estensione e flessione	transitoria tendenza ad appoggio sulle punte o dita estese dorsalmente o flesse	persistente tendenza ad appoggio sulle punte o dita estese dorsalmente o flesse		

TONO			
colonna	1	2	3
Segno della sciarpa prendi la mano del bambino e portala verso l'altra spalla finché c'è resistenza. Nota la posizione del gomito.	 D S D S	 D S	 D S o D S
Solleveramento passivo della spalla solleva il braccio vicino al capo del bambino. Nota la resistenza a livello di spalla e gomito	resistenza che si vince  D S	resistenza assente  D S	resistenza che non si vince  D S
Pronazione/supinazione blocca il braccio facendo movimenti di pronazione e supinazione dell'avambraccio, nota la resistenza	pronazione e supinazione complete, resistenza assente	pronazione e supinazione complete resistenza che si vince	pronazione e supinazione complete non possibili resistenza che non si vince
Adduttori Con il bambino a gambe estese, aprirle il più possibile. Nota l'angolo formato dalle gambe	170°-80°  D S a D S	>170°  D S	<80°  D S
Angolo popliteo Fletti le gambe alle anche contemporaneamente sul lato dell'addome poi estendi il ginocchio fino a sentire resistenza. Nota l'angolo tra la coscia e la gamba	170°-110°  D S D S	~90° o >170°  D S D S	<80°  D S
Dorsiflessione della caviglia dorsifletti la caviglia con il ginocchio esteso. Nota l'angolo tra piede e gamba	20°-85°  D S D S	<20° o 90°  D S D S	>90°  D S
Trazione del capo solleva il bambino fino alla posizione seduta tenendolo dai polsi			
Sospensione ventrale			

RIFLESSI E REAZIONI

colonna	1	2	3
Riflessi tendinei	facilmente elicetabili bicipiti ginocchia caviglie	iperelicetabili bicipiti ginocchia caviglie	clono o assenti bicipiti ginocchia caviglia
Difesa laterale Dalla posizione supina solleva il bambino per un braccio e nota la reazione dell'altro braccio	 braccio e mano estesi D S	 braccio semiflesso D S	 braccio completamente flesso D S
Sospensione verticale mantieni il bambino circondando con le mani il tronco poco sotto le ascelle. Assicurati che le gambe non tocchino nessuna superficie	 pedalamento simmetrico	 pedalamento asimmetrico o povero	 pedalamento assente anche se stimolato o incrocio gambe
Sospensione laterale (descrivì il lato posto sopra) sospendi il bambino verticalmente e ruotalo rapidamente in orizzontale. Nota la posizione del tronco, delle gambe e della testa	 D S	 D S	 D S
Paracadute anteriore solleva il bambino in posizione verticale e inclinalo rapidamente in avanti. Nota la reazione delle braccia	 (dopo i 6 mesi)	 (dopo i 6 mesi)	

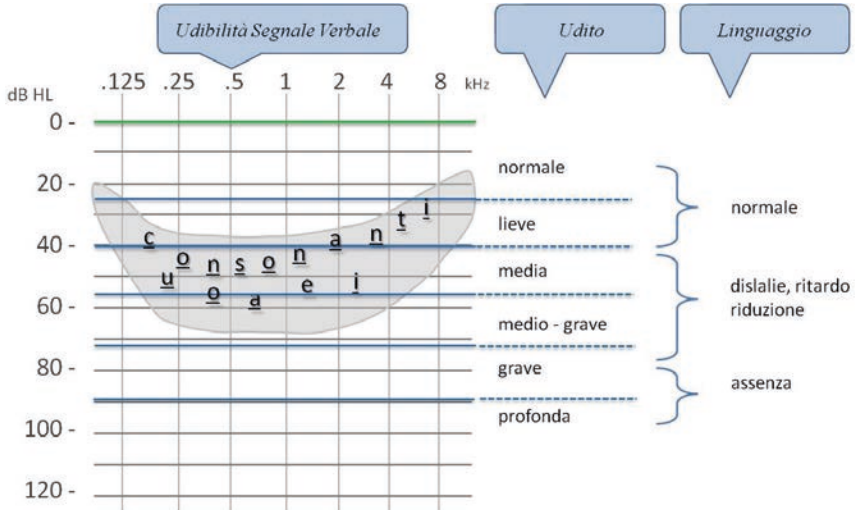
Dubowitz LM, Dubowitz V, Mercuri E. The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. Clinics in Developmental Medicine. No. 148, London 1999. Mac Keith Press.

Figura 8: Schema di valutazione delle funzioni visive

INFANT		TARGET							
1	Spontaneous ocular motility Note spontaneous ocular movements before presenting a target		Mainly conjugated	Occasional strabismus R L	Occasional / lateral nystagmus R L R L	Intermittent strabismus R L	Intermittent nystagmus R L	Continuous strabismus R L	Continuous nystagmus R L
2	Ocular movements with a target: note ocular movements while presenting the target		Mainly conjugated	Occasional strabismus R L	Occasional / lateral nystagmus R L R L	Intermittent strabismus R L	Intermittent nystagmus R L	Continuous strabismus R L	Continuous nystagmus R L
3	Fixation: with the target in front of the infant at 25 cm, note the ability of the infant to fix on the target		Stable (>3 sec)	Unstable (<3 sec)		Absent			
Tracking – black/white target									
Tracking: Note the infant's eye movement in response to the target movements.									
4	Horizontal: With the target at 25 cm and starting in the midline move it slowly to both left and right		Complete R L	Incomplete R L		Brief R L		Absent	
5	Vertical: With the target at 25 cm, and starting in the midline move it slowly upwards and downwards		Complete U D	Incomplete U D		Brief U D		Absent	
6	Arc: With the target at 25 cm, move it slowly tracing an arc		Complete R L	Incomplete R L		Brief R L		Absent	
Colour / discrimination / attention									
7	Tracking coloured stimulus Note the infant's eye movement in response to the target movements, starting from the midline towards lateral		Present	Absent					
8	Stripe discrimination Note the infant's ability to fixate on a series of targets of decreasing stripe widths held at a distance of 30 cm starting with the widest stripes, note the narrowest stripe width on which the infant fixates		Last card identified						
9	Attention at distance After eliciting central fixation move the target slowly away and a few cms laterally from the infant and note the maximal distance at which focusing is maintained		Cm.....						

Ricci D, Cesarini L, Groppo M, De Carli A, Gallini F, Serrao F, Fumagalli M, Cowan F, Ramenghi LA, Anker S, Mercuri E, Mosca F. Early assessment of visual function in full term newborns. Early Hum Dev. 2008 Feb;84(2):107-13.

Figura 9: Correlazione tra Funzione Uditiva e Sviluppo del Linguaggio



Box 11: Bambini a rischi di Ipoacusia
(Joint Committee on Infant Hearing 2019)

Dalla nascita a 28 giorni

- Neonati che vengono ammessi alla NICU per più di 5 giorni
- Neonati con segni di sindromi associate ad ipoacusia.
- Neonati con storia familiare di ipoacusia neurosensoriale
- Neonati con anomalie cranio-facciali
- Neonati esposti in gravidanza ad infezione del gruppo TORCH
- Neonati con iperbilirubinemia che necessitano di exanguinotrasfusione
- Neonati con asfissia o encefalopatia ipossico ischemica
- Neonati sottoposti a circolazione extracorporea (ECMO)
- Neonati con sindromi (più di 400) con alterazioni della soglia uditiva

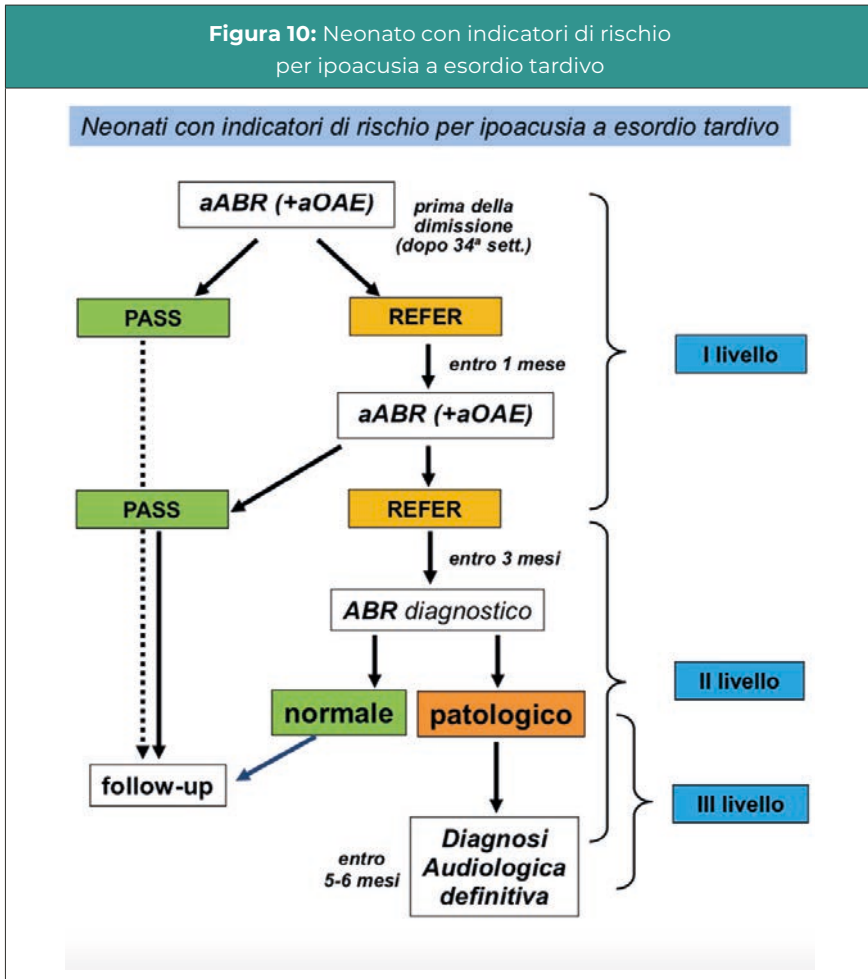
Da 29 giorni a 2 anni

- Storie familiari di ritardi di linguaggio
- Familiarità per gravi ipoacusie permanenti in adolescenti
- Stigmate o altri segni riferiti a sindromi note per comprendere ipoacusia neurosensoriale o trasmissiva
- Infezioni postnatali legate a ipoacusia, compreso meningite batterica
- Infezioni in utero come citomegalovirus, herpes, rosolia, sifilide, toxoplasmosi.
- Indicatori neonatali (iperbilirubinemia, ipertensione polmonare persistente)
- Sindromi associate a ipoacusie progressive (Sdr di Usher, neurofibro-matosi)
- Disordini neurodegenerativi (sdr Hunter, atassia di Friederich, sdr di Charcot Marietooth)
- Traumi cranici
- Otitis medie persistenti

Box 12: Timing Riassuntivo Ottimale
Diagnostico-Terapeutico nel riscontro di ipoacusia

Screening Audiologico Neonatale	Alla nascita
Valutazione Audiologica e Diagnosi di Ipoacusia	Entro 3 mesi di età corretta
Prima protesizzazione e inizio logopedia	Entro 6 mesi di età corretta
Protesizzazione Ottimale	Entro gli 8-12 mesi di età corretta
Impianto Cocleare (quando c'è indicazione)	12-18 mesi (valutazione del beneficio protesico dopo un periodo di 6-12 mesi di protesizzazione e riabilitazione acustica)

Figura 10: Neonato con indicatori di rischio per ipoacusia a esordio tardivo



Box 13: Obiettivi dell'intervento abilitativo
nel Follow-up neuroevolutivo

Sostenere la famiglia nel momento di transizione dalla dimissione dall'ospedale al rientro a casa e nei mesi successivi, per rafforzare l'interazione genitore – bambino e le competenze genitoriali (comunicazione delle esperienze sensoriali, interpretazione dei bisogni, promozione di risposte evolutivamente adeguate, ruolo attivo nell'accudimento abilitativo).

Promuovere la continuità dell'intervento abilitativo a casa mediante un programma individualizzato ed evolutivo iniziato durante il ricovero e successivamente in collaborazione con il team multidisciplinare del Follow-up neuro evolutivo.

Individuare precocemente problematiche neuromotorie, disturbi del comportamento e ritardi della funzione verbale.

Contenere i disturbi transitori e prevenire le disarmonie evolutive.

Favorire l'armonia dello sviluppo osteo- articolare, la simmetria e la libertà di movimento a prevenzione dei danni secondari.

A cura dei Fisioterapisti del gruppo di studio della Care

Box 14: Modalità "Indirette" dell'intervento abilitativo	
Intervento Indiretto	Accudimento abilitativo
	<ul style="list-style-type: none"> • Prende in carico il sistema bambino - famiglia, fornisce loro ascolto, supporto e una guida abilitativa • Propone un percorso personalizzato di accudimento quotidiano (attenzioni e accorgimenti individualizzati a casa durante le attività di vita quotidiana), guida la scelta e l'uso corretto delle varie attrezzature per la prima infanzia. • "Nutre il terreno dove il bambino cresce", rivolge attenzione alle persone che lo accudiscono e al luogo che lo sostiene e lo contiene durante il tempo di riposo, i momenti di relazione, di igiene, alimentazione o trasporto.

A cura dei Fisioterapisti del gruppo di studio della Care

Box 15: Modalità "dirette" dell'intervento abilitativo	
Intervento diretto	Intervento abilitativo preventivo
	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglia e valuta la qualità dello sviluppo globale del neonato tramite controlli longitudinali periodici • Osserva e individua le funzioni emergenti e le difficoltà relative al percorso di maturazione neuro comportamentale; • Pianifica e verifica il programma personalizzato, individua e condivide con la famiglia e l'equipe gli obiettivi a breve e lungo termine delle proposte abilitative
	Intervento riabilitativo
	<ul style="list-style-type: none"> • Valuta i punti di forza e le difficoltà delle fasi di sviluppo analizzando le funzioni emergenti del comportamento adattivo, la loro modificabilità, il repertorio motorio non funzionale e il comportamento spontaneo interattivo. • Individua tempestivamente patologie neuro evolutive e /o disturbi della regolazione dei processi fisiologici, motori e sensoriali, affettivi, attentivi e cognitivi. • Se necessario intensifica l'intervento abilitativo o effettua eventuali brevi cicli di trattamento • Sostiene, invia e accompagna gradualmente la famiglia verso i servizi territoriali di Riabilitazione a favore di un' adeguata continuità assistenziale ospedale- territorio.

Box 16: Intervento Abilitativo 0-3 mesi			
0-3 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
NEURO VEGETATIVO	Rigurgiti/Reflusso Gastroesofageo	Promuovere la digestione e la stabilità viscerale	Posizioni raccolte e contenute dopo il pasto
	Tremori, startles, cloni	Favorire la stabilità posturale	Utilizzo del wrapping
	Ridotta tolleranza percettiva		Handling attento offrendo momenti di riposo
POSTURO MOTORIO	Prevalenza degli estensori sui flessori	Favorire l'organizzazione in flessione e sulla linea mediana	Offrire contenimento in flessione a livello dei cingoli scapolare e pelvico
	Disorganizzazione posturo-motoria	Stabilità assiale testa-tronco	Cura della postura in braccio nelle diverse posizioni in modo da mantenere la testa allineata sul tronco e gli arti vicini alla linea mediana
	Fluttuazioni eccessive del tono	Promuovere il controllo attivo della testa	In braccio: sulla spalla con le braccia del bimbo appoggiate e posizione a marsupio. Dopo il 2° mese, da sveglio, posizione prona con le braccia vicine al tronco e rotolino sotto il torace
REGOLAZIONE Stati Comportamentali ATTENZIONE INTERAZIONE	Difficoltà nella stabilità e nell'organizzazione degli stati di sonno e veglia	Favorire la qualità del sonno e della veglia	Regolazione del macro e microambiente durante il sonno e la veglia. avvolgere il neonato quando sveglio (swaddling)

Appendice

0-3 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
<p>REGOLAZIONE Stati Comportamentali</p> <p>ATTENZIONE INTERAZIONE</p>	Irritabilità e difficoltà a consolarsi	Consolabilità e coccolabilità	Posizione “pelle a pelle”, favorire le mani al viso, alla bocca e a contatto. Offrire contenimento distale (mani e piedi)
	Difficoltà a mantenere la veglia tranquilla e a prestare attenzione	Promuovere l'attenzione visiva e uditiva nella relazione	Ricercare il contatto visivo ed uditivo con il neonato ad una distanza di circa 30 cm, illuminazione indiretta più sul volto dell'adulto, contrasto di colori, “chiacchierare”
	Scarsa modulazione comportamentale con numerose variazioni di stato	Promuovere la stabilità degli stati comportamentali	Posizioni contenute in braccio e nelle attrezzature prima infanzia, parlare, cullare, massaggiare
	Ridotta mimica e non sorriso sociale entro i 3 mesi	Promuovere le prime interazioni	Copiare i primi versetti del bambino o effettuare semplici versetti permettendo al bambino di osservare la mimica del volto del caregiver
	Non emette gorgheggi	Promuovere le prime interazioni	Dedicare del tempo ad interagire faccia a faccia con il bambino quando è in una posizione ben contenuta e rilassato
	Pianto poco modulato	Promuovere le prime interazioni	Proporre al bambino diverse strategie per calmarsi in base alla situazione (es farsi vedere/parlargli, contenerlo con le mani etc)
<p>SENSORIALE</p>	Difficoltà ad agganciare un target visivo e a mantenere l'attenzione sul target o sul volto del genitore Sguardo in iperallerta	Favorire l'esplorazione sensoriale	Utilizzare il volto e libretti con semplici immagini bianche e nere o ad alto contrasto assicurandosi che non ci siano altri distrattori nell'ambiente (fonti luminose, altri oggetti)
	Ipersensibilità ai rumori	Favorire l'esplorazione sensoriale	Utilizzare la voce e il canto per modulare la comunicazione con il bambino

Box 17: Intervento Abilitativo 3-6 mesi

3-6 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTOABILITATIVO
POSTURO MOTORIO	Capo non sulla linea mediana, cingolo scapolare aperto, arti sul piano, difficoltà di coordinazione occhio-mano	Favorire il controllo motorio sulla linea mediana e l'interesse per l'oggetto e l'esplorazione corporea	A tappeto con l'adulto, posizioni sul fianco alternato. Posture stabili in flessione. Offrire oggetti leggeri, di facile impugnatura da afferrare ed esplorare con la bocca. Giocare con le mani, piedi, corpo
	Ridotto controllo di capo e tronco	Facilitare lo sviluppo del controllo assiale	Posizione prona da sveglio a tappeto, in braccio in verticale, posizione seduta solo assistita (in braccio, seggiolina/passeggino con rulli laterali)
	Spinte estensorie del tronco e degli arti inferiori	Promuovere l'equilibrio tra flessori e estensori	Giocare con i piedi, posizioni in equilibrio sul fianco, rotolare, massaggio AIMI (Associazione Italiana Massaggio Infantile)
	Ridotta propensione ad iniziare a spostarsi in orizzontale	Favorire i primi spostamenti (rotolare, "pivot" da prono)	A tappeto guidare il rotolamento inseguendo un oggetto, da prono spostare lateralmente il gioco
REGOLAZIONE	Difficoltà nei ritmi del sonno e dell'alimentazione	Facilitare l'organizzazione del ritmo sonno-veglia, giorno-notte	Aumentare i tempi di veglia diurni (in qualità e durata), con ambiente interessante e interazioni piacevoli. Iniziare rituale di addormentamento
	Difficoltà a tollerare le sollecitazioni di movimento e percettive	Favorire la stabilità neurocomportamentale	Offrire allineamento posturo-motorio, posizioni stabili, un oggetto alla volta
	Bambino ipoenergico	Favorire la stabilità neurocomportamentale	Offrire allineamento posturo-motorio, esperienze relazionali piacevoli Massaggio AIMI
	Bambino ipereccitabile	Favorire la stabilità neurocomportamentale	Proporre attività rilassanti, un oggetto alla volta, aiutarlo "a fermarsi", posizioni contenute in braccio. Favorire ritmi tranquilli e abitudini quotidiane prevedibili
ATTENZIONE INTERAZIONE	Ridotta attenzione alle persone	Rinforzare la relazione	In posizioni facilitanti, modulare la voce, usare lo sguardo, le espressioni facciali, il contatto corporeo, coinvolgerlo in attività piacevoli

Appendice

3-6 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTOABILITATIVO
ATTENZIONE INTERAZIONE	Usa poco la voce	Facilitare lo sviluppo del linguaggio	Parlare, cantare, leggere, stimolare il "dialogo"
SENSORIALE	Difficoltà a soffermare lo sguardo sull'oggetto, a seguire con lo sguardo un oggetto in movimento	Favorire lo sviluppo del sistema visivo, gli inseguimenti visivi, la coordinazione tra movimenti oculari e quelli del capo e aumentare l'attenzione visiva	Proporre oggetti con colori contrastati da guardare, seguire. Utilizzare posizioni stabili, ed eventualmente rinforzi sonori
	Difficoltà a individuare la fonte sonora	Promuovere lo sviluppo del sistema uditivo, l'orientamento verso il suono e aumentare l'attenzione uditiva	Cantare, modulare la voce, leggere, musica, rime e canzoncine con il corpo. Oggetti sonori
	Scarso interesse per l'oggetto	Promuovere l'interesse per l'oggetto, la coordinazione occhio-mano-bocca	Proporre oggetti di diversa forma, materiale e dimensione da portare alla bocca, passare da una mano all'altra. Giochi sensoriali

Box 18: Intervento Abilitativo 6-9 mesi			
6-9 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
POSTURO MOTORIO	Tendenza ad inarcarsi	Ridurre l'iperestensione	Offrire posizioni in braccio ancora contenute. A tappeto promuovere la posizione sul fianco con gli arti sulla linea mediana. Posizione prona solo "guidata" con le mani vicino al tronco
	A tappeto non rotola, non si sposta e rimane fermo nella posizione in cui viene messo	Favorire i passaggi di posizione e lo spostamento orizzontale	Proporre l'attività a tappeto in più momenti della giornata. Aiutare il rotolamento con le mani del caregiver a livello delle anche e delle spalle. In posizione prona favorire il pivoting e lo strisciamento allontanando il gioco lateralmente o davanti
	Scarso controllo della posizione seduta	Promuovere il controllo progressivo della posizione seduta	Offrire posizioni sedute con le gambe abdotte ed extrarotote e mani appoggiate in avanti. Dare sostegno a livello del bacino. Utilizzare il seggiolone-passeggino in posizione semireclinata con la possibilità di spostarsi e appoggiarsi in avanti
	Scarsa coordinazione nella prensione e nella manipolazione	Favorire l'interesse verso il gioco e l'esplorazione degli oggetti sicuri	L'oggetto proposto deve essere facile da afferrare, sicuro, di vari materiali, capace di suscitare l'interesse del bambino. Offrire diverse posizioni stabili per migliorare la capacità di esplorazione dell'oggetto e dell'organizzazione dell'attività di gioco
REGOLAZIONE	Risvegli frequenti	Facilitare l'addormentamento autonomo	Proporre un rituale della nanna da utilizzare sia in fase di addormentamento, sia nei risvegli notturni
	Bambino iperattivo	Aiutare il bambino a tranquillizzarsi	Proporre nella giornata ritmi regolari (mangiare, dormire, giocare, riposare). Continuare a proporre un gioco alla volta. Trascorrere del tempo insieme alternando momenti di attività a momenti di tranquillità. Verso sera proporre attività più rilassanti come massaggio, coccole, canzoncine, lettura di un libro
	Ha poca iniziativa e si stanca facilmente	Stimolare "l'arte di arrangiarsi" lo aiuta a scoprire le sue capacità	Osservare cosa fa il bambino da solo, sostenere le sue iniziative senza sostituirsi a lui. Se necessario fare proposte coinvolgenti ed affiancarlo nello svolgimento delle attività

Appendice

6-9 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
ATTENZIONE INTERAZIONE	E' poco interessato alle persone, non varia il suo comportamento in risposta alle loro azioni	Interessarolo all'altro	Individuare cosa lo interessa, enfatizzare le espressioni del viso e accompagnarle da gesti e suoni per coinvolgerlo
	Difficoltà a soffermarsi sul gioco e ad esplorarlo	Aumentare il tempo dell'esplorazione e del gioco	Attirare l'attenzione del bambino con la voce, un suono o un gesto, evitando di sovrapporre più proposte
	Reagisce con un pianto inconsolabile alla vista di un estraneo	Renderlo più attivo e partecipe nello scambio comunicativo	Rassicurarlo quando esprime timore nei confronti dell'estraneo, prendendolo in braccio e rimanendo accanto a lui. Invitare gli estranei a rimanere un po' distanti e a proporre un avvicinamento graduale
SENSORIALE	Non si volta alle voci, ai rumori e al richiamo dell'adulto	Favorire l'interazione e la comunicazione	Rendere l'ambiente tranquillo intorno a lui, interessarlo con oggetti sonori, cercare il contatto visivo, incoraggiarlo a ripetere i suoni che produce, ad imitare. Leggere i libri ad alta voce, indicando e nominando quello che il bambino guarda
	Non modula la voce ed emette sempre gli stessi suoni		
	Difficoltà a coordinare lo sguardo durante l'afferramento	Promuovere l'attenzione visiva durante l'afferramento, la manipolazione e il gioco	Aiutarlo a mantenere una posizione stabile, attirare l'attenzione del bambino con la voce, un suono o un gesto. Liberare l'ambiente dagli stimoli superflui. Posizionare il gioco alla giusta distanza, uno alla volta e dai colori vivaci

Box 19: Intervento Abilitativo 9-12 mesi			
9-12 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
POSTURO MOTORIO	A tappeto rimane fermo nella posizione in cui viene messo	Favorire lo spostamento orizzontale e i passaggi di posizione	Favorire il gioco a tappeto in particolare da prono invitando il bambino a raggiungere gli oggetti posti in diverse posizioni. Guidare i passaggi dalla posizione supina a seduta e viceversa
	Scarso controllo della posizione seduta o pochi spostamenti una volta che la posizione è raggiunta	Promuovere il controllo della posizione seduta e le rotazioni	Offrire posizioni sedute sistemando gli oggetti lateralmente rispetto al bambino per promuovere le rotazioni del tronco e del bacino, fornendo un sostegno laterale
	Ridotta iniziativa motoria o scarsa coordinazione nei primi passaggi in piedi	Favorire i passaggi posturali modulati	Se il bambino ha acquisito la posizione seduta e gli spostamenti a tappeto, promuovere la posizione in ginocchio con un appoggio anteriore. Offrire un supporto alto (es divano o cubo) dove raggiungere gli oggetti e promuovere le rotazioni laterali e le prime esperienze in piedi
	Scarsa coordinazione nella manipolazione	Promuovere la manipolazione fine	Offrire oggetti con consistenze, dimensioni e forme diverse che consentano al bambino di sperimentare l'afferramento in modo diverso. Evitare oggetti che possano essere ingeriti
	Utilizzo prevalente di una sola mano nell'esplorazione e scarsa integrazione bimanuale	Promuovere la coordinazione bimanuale	Utilizzo di oggetti da battere insieme, attaccare-staccare, scatoline da aprire, mettere dentro e tirare fuori
REGOLAZIONE	Difficoltà a sperimentare e proporre nuovi schemi di gioco	Favorire l'esplorazione	Proporre e mostrare i diversi utilizzi di giochi poco strutturati (es scatoline, palla) che possano essere esplorati e usati in modo diversi. Proporre pochi giochi per volta (nascondendoli temporaneamente)
	Facile frustrazione	Aiutare il bambino a gestire i cambiamenti emotivi	Verbalizzare quello che sta accadendo, rimanere vicino al bambino, mostrare al bambino una soluzione differente
	Iperattività	Favorire una maggior modulazione del comportamento	Alternare giochi di movimento con giochi che promuovano maggiormente la riflessione (es libri, incastri, ascolto della musica)

Appendice

9-12 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
ATTENZIONE INTERAZIONE	Non presenta un comportamento differenziato tra il caregiver e altre persone estranee o, al contrario, non riesce a separarsi dal proprio caregiver	Aumentare la socialità del bambino	Permettere al bambino di sperimentarsi in situazioni sociali diverse e favorire la relazione e interazione con altri bambini di pari età. Quando ci si allontana continuare a parlare al bambino così da rassicurarlo. Favorire giochi dove ci si avvicina e allontana (es cucù)
	Non effettua giochi di scambio	Favorire la relazione nel gioco e promuovere gli scambi e la comprensione di semplice causa-effetto	Giocare a lanciare e prendere una palla facendola rotolare oppure giochi dove il bambino possa sperimentare il fare a turno (es strumenti musicali da suonare, pagine del libro da girare)
	Non copia gesti semplici	Favorire l'utilizzo del gesto comunicativo	Sperimentare insieme il salutare, battere le mani, indicare e promuovere l'attenzione condivisa
	Non presenta lallazione	Promuovere l'ascolto di parole semplici e la ripetizione delle stesse	Utilizzare libri con disegni di animali ripetendone nome e verso, nominare oggetti di uso comune per il bambino, cantare filastrocche e canzoni semplici
SENSORIALE	Tollera poco il contatto con superfici differenti	Favorire una maggiore variabilità di proposte sensoriali	Permettergli di esplorare superfici differenti (erba, sabbia) e/o oggetti con consistenze differenti anche quando mangia (permettergli di toccare la pappa)
	Predilige pochi gusti e consistenze sempre uguali ed omogenee	Aumentare il tipo di alimenti che il bambino è disposto a provare	Utilizzare pietanze con gusti e consistenze differenti (seguendo le indicazioni del pediatra) eventualmente proponendone qualcuno separatamente
	Non è in grado di esplorare visivamente/ spostare l'attenzione su diversi contenuti di una pagina di un libro	Aumentare la capacità del bambino di spostare l'attenzione senza distoglierla dal gioco	Utilizzare libri con poche immagini e indicare al bambino un'immagine per volta, giocare a far comparire e scomparire gli oggetti in posizioni differenti

Box 20: Intervento Abilitativo 12-24 mesi			
12-24 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
POSTURO MOTORIO	Non cammino in modo autonomo o con supporto	Promuovere il cammino autonomo	Favorire gli spostamenti in piedi sia laterali appoggiato ad es al divano sia utilizzando un "primi passi". Proporre l'uso di un gioco in movimento come ad es: cavalcabile. Evitare l'uso del girello
	Manipolazione fine ancora globale	Favorire la presa a pinza superiore	Utilizzare, sotto supervisione, giochi che possano essere afferrati solo con le dita oppure utilizzare giochi da spingere con un solo dito (es pop-up) o in cui si possa infilare un dito
	Non presenza delle prime competenze grafo-motorie	Favorire l'utilizzo degli arti superiori nel tratto grafico	Giochi con pastelli a cera (meglio se larghi) o con pennarelli ad acqua
	Difficoltà ad effettuare semplici incastri	Promuovere la coordinazione occhio-mano	Favorire giochi con semplici incastri (es quadrati, cerchi) o cubi grandi
REGOLAZIONE	Difficoltà nelle prime abilità quotidiane	Favorire le prime autonomie	Incoraggiare il bambino a utilizzare il cucchiaino, bere da una tazza, aiutare mentre lo si sveste
	Difficoltà a dormire da solo	Favorire la nanna autonoma	Aiutare il bambino ad addormentarsi nel suo lettino creando una routine ed eventualmente "ideando" insieme la sua stanza. Permettere al bambino di scegliere un oggetto che lo accompagni nella nanna
ATTENZIONE INTERAZIONE	Non comprende semplici parole di uso quotidiano	Favorire il linguaggio recettivo	Abbinare alle parole il gesto o l'oggetto che si è denominato. Incoraggiare ad imitare le azioni della storia (es salta come la rana)
	Non dice alcuna parola o solo una utilizzandola come passe-partout	Favorire l'espressione del linguaggio	Favorire l'utilizzo del linguaggio e non sostituirsi al bambino. Lettura condivisa ad alta voce, quotidiana e più volte al giorno. Offrire una scelta tra due cose denominando gli oggetti

Appendice

12-24 MESI	POSSIBILI DIFFICOLTÀ	OBIETTIVO	INTERVENTO ABILITATIVO
ATTENZIONE INTERAZIONE	Non effettua giochi di finzione e immaginazione	Favorire l'immaginazione e la sperimentazione autonoma	Promuovere il gioco con materiali neutri (es scatole di cartone) o con oggetti che imitano le attività degli adulti (es pentolini) favorendo sia l'imitazione che l'aggiunta di nuovi elementi nel gioco
	Non è in grado di seguire semplici istruzioni verbali	Promuovere la comprensione e l'autonomia	Cantare canzoni che prevedano l'esecuzione di gesti semplici che il bambino deve eseguire senza ricorrere all'esempio dell'adulto
	Non conosce nessuna parte del corpo	Promuovere la conoscenza corporea	Utilizzare canzoni, libri o giochi che portino a indicare o denominare parti del corpo. Favorire questa competenza anche durante il bagnetto o la vestizione-svestizione
SENSORIALE	Difficoltà di percezione visiva	Aiutare il bambino ad aumentare le sue competenze visuo-percettive	Promuovere giochi come copia di un modello semplice es ponte, treno
	Deglutisce solo cibi omogenizzati	Aumentare il tipo di consistenze che il bambino è disposto a provare	Gradualmente modificare le consistenze (seguendo le indicazioni del pediatra). Evitare di proporre due consistenze molto diverse insieme (es liquido e solido – pastina in brodo)

Box 21: Timing dell'ecografia cerebrale (fontanella anteriore e mastoidea)	
<28 sett EG e/o <1000g	28-32 sett EG
Giorno 1 (opzionale)	Giorno 1 (opzionale)
Giorno 3	
Giorno 7	Giorno 4-7
Giorno 14	Giorno 14
Giorno 21 (se instabile)	
Giorno 28	Giorno 28
Ogni 2 settimane fino a 34 sett EG	
Alla dimissione e/o 40 sett EG	Alla dimissione e/o 40 sett EG
Aumentare il numero di ecografie in caso di idrocefalo post-emorragico o con un qualsiasi segno di peggioramento clinico	

mod. da Inder T J Ped 2021.

Box 22: Protocollo per l'esecuzione dell'ecografia cerebrale

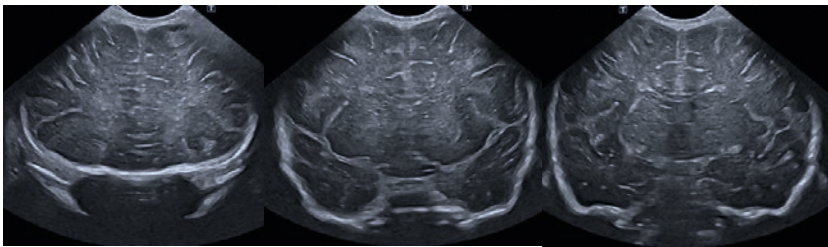
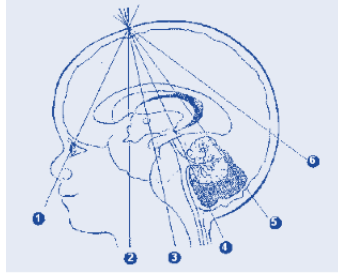
Sezioni

Sezioni raccomandate: attraverso la fontanella anteriore e mastoidea

Sezioni facoltative: attraverso la fontanella posteriore

Fontanella anteriore: sezione coronale

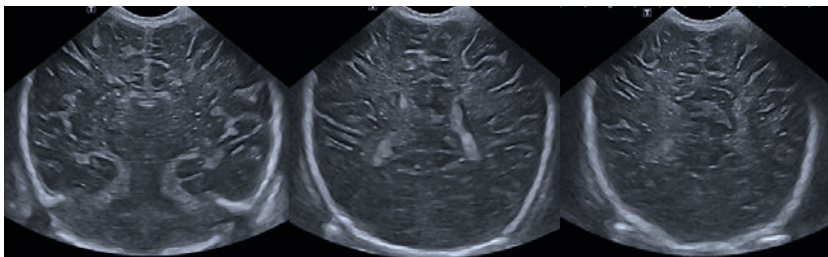
- **C1** Sezione passante per i lobi frontali. La sezione coronale più anteriore visualizza principalmente i lobi frontali. La cresta orbitale del cranio forma il contorno di questa immagine.
- **C2** Sezione passante per i corni anteriori frontali dei ventricoli laterali. I corni frontali dei ventricoli laterali appaiono come sottili strutture, poste ai lati della linea mediana. Il cavo del setto pellucido può essere molto ampio nei neonati pretermine e si trova tra i ventricoli laterali. Si può vedere la sfumata diffusa ecogenicità dei gangli della base.
- **C3** Sezione passante per il terzo ventricolo. Questa sezione visualizza il terzo ventricolo e le connessioni tra i ventricoli laterali e il terzo ventricolo (i forami di Monro).
- **C4** Sezione del cervelletto. Il verme appare più ecogeno degli emisferi cerebellari, che sono delimitati dal tentorio.
- **C5** Sezione passante per il trigono dei ventricoli laterali. In questa proiezione, nei neonati prematuri, i plessi coroidei spesso riempiono la cavità dei ventricoli laterali.
- **C6** Sezione passante per i lobi occipitali. Posteriormente, oltre i corni posteriori dei ventricoli laterali, si visualizzano la corteccia occipitale e lobi occipitali.



C1

C2

C3



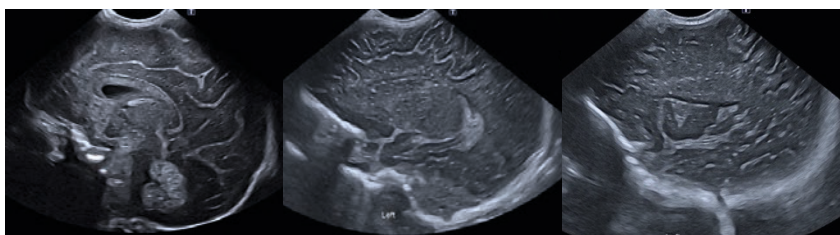
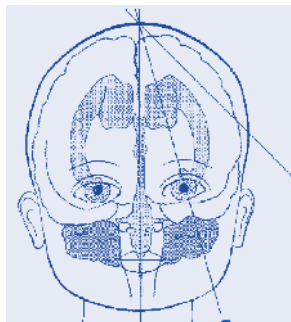
C4

C5

C6

Fontanella anteriore: sezione sagittale

- **S1** Linea sagittale mediana. Questa sezione attraversa il terzo e quarto ventricolo. La linea mediana del verme del cervelletto costituisce un punto di riferimento nella fossa posteriore. Al di sotto del cervelletto si trova la cisterna magna. Il corpo calloso può essere visualizzato interamente.
- **S2** Parasagittale laterale passante per il ventricolo laterale, visualizzato con la caratteristica forma a C.
- **S3** Parasagittale esterna passante per la scissura Silviana e l'insula.



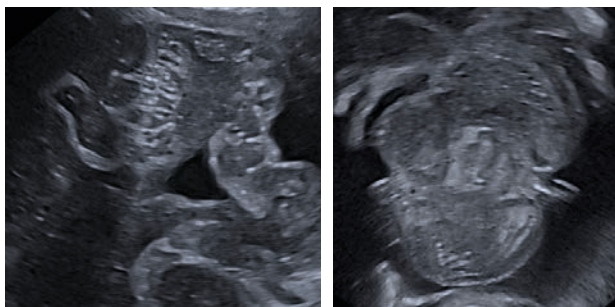
S1

S2

S3

Fontanella mastoidea

- Sezione coronale del cervelletto.
- Sezione assiale del cervelletto.

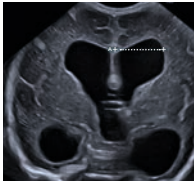


Fontanella posteriore

- **Sezione coronale** in cui si visualizzano i corni occipitali dei ventricoli laterali e gli emisferi cerebellari con il verme. Permette una migliore valutazione in caso di emorragia intraventricolare di II grado.
- **Sezione parasagittale** in cui si visualizzano il corno occipitale e il corno temporale dei ventricoli laterali.

Protocollo per l'esecuzione dell'ecografia cerebrale

Misurazioni cerebrali



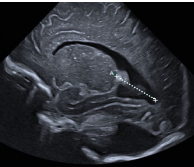
Indice ventricolare

Nella sezione coronale anteriore passante per i forami di Monro, si misura la distanza orizzontale tra la linea mediana e il bordo esterno del ventricolo laterale.



Ampiezza del corno anteriore

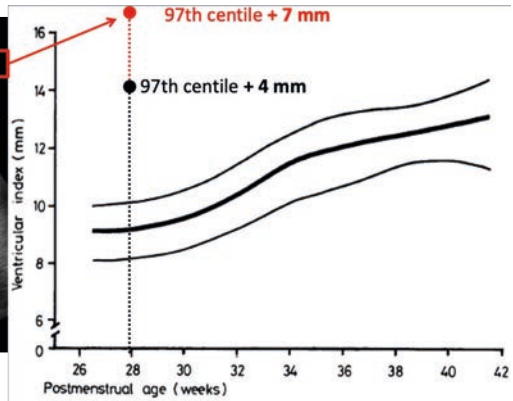
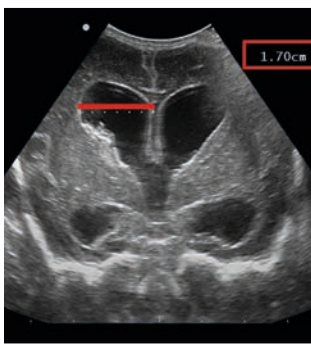
La larghezza del corno anteriore dei ventricoli laterali viene misurata in sezione coronale passante per i forami di Monro.



Distanza talamo-occipitale (TOD)

Il TOD viene misurato in sezione parasagittale laterale (inclinando la sonda lateralmente, più posteriormente che anteriormente in modo da visualizzare l'intera lunghezza del ventricolo laterale) e corrisponde alla distanza tra la parte più posteriore del talamo e l'angolo più posteriore del corno occipitale.

Box 23: Indice ventricolare in funzione dell'età postmestruale (PMA)



Le linee rappresentano il 3°, 50° e 97° centile (modificato da Levene M ADC 1981). Il raggiungimento del 97° centile + 4 mm per PMA (o il 97° centile secondo alcuni Autori) rappresenta una delle indicazioni all'intervento di derivazione neurochirurgica (de Vries LS ADC Fetal Neonatal Ed 2019).

Box 24: Protocollo per l'esecuzione della Risonanza Magnetica dell'encefalo

L'esame dovrebbe essere eseguito con apparecchiature a campo magnetico di almeno 1.5 T. Da un punto di vista della risoluzione spaziale il gold standard clinico è oggi l'apparecchiatura a 3.0 T.

Si raccomanda di:

- utilizzare bobine dell'encefalo idonee a elevato rapporto segnale/rumore con elevato numero di elementi in ricezione e possibilmente bobine dedicate allo studio dell'encefalo del neonato;
- le sezioni utilizzate nelle immagini 2D non dovrebbero superare i 3 mm e possibilmente avvicinarsi ai 2 mm;
- l'esame dell'encefalo è ovviamente sempre un esame del cranio e dell'encefalo e quindi offre informazioni non solo sull'encefalo ma anche sul suo contenitore e sugli spazi che lo circondano

Requisiti minimi sulle sequenze

- Immagini T1 dipendenti possibilmente sempre con sequenza 3D
- Immagini assiali e coronali T2 dipendenti alla massima risoluzione possibile con tecniche idonee per lo studio dell'encefalo del neonato (non devono essere utilizzate le sequenze dell'adulto perché nel neonato manca la mielina e il contrasto è completamente diverso)
- Immagini assiali pesate per la diffusione: Diffusion Weighted Imaging (DWI) con mappa per l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient). Di fatto oggi tutti gli apparecchi hanno questo tipo di sequenza che ha il vantaggio di essere molto veloce
- Immagini assiali pesate per la suscettibilità magnetica (Susceptibility Weighted Imaging -SWI) utili per l'identificazione di emorragie o di dilatazione delle vene midollari; se non disponibile eseguire immagini T2 ad eco di gradiente, anch'esse utili nella identificazione di emorragie

Sequenze facoltative

- Immagini T1 assiali, in particolare se non si riesce a effettuare la 3D T1
- Immagini sagittali T2 dipendenti

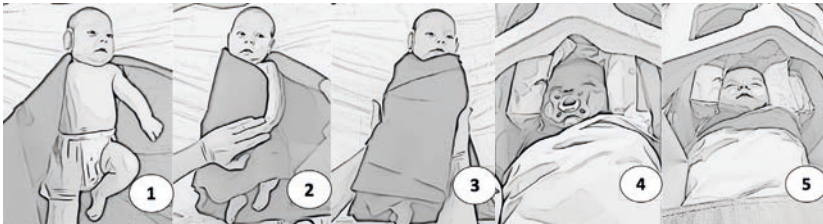
Prima di eseguire la RM dell'encefalo è necessario:

- ottenere il consenso informato all'esame da parte di entrambi i genitori
- assicurarsi che il bambino non indossi alcun elemento metallico (vestitini, tutine, bottoni, braccialetti)
- assicurarsi che, qualora il paziente fosse portatore di dispositivi medici metallici, questi siano compatibili con il magnete della RM (previa consultazione con chirurghi e neuroradiologi).

Modalità di esecuzione di RM encefalo

A. Esame eseguito in sonno spontaneo:

- alimentare il bambino 30-60 minuti prima dell'esecuzione dell'esame
 - applicare il saturimetro RM compatibile sul piede del neonato
 - applicare il monitoraggio della frequenza cardiaca mediante elettrodi e cardiomonitor RM compatibili
 - posizionare i dispositivi di protezione acustica
 - avvolgere il neonato in un telo RM compatibile, avvolgendo anche le spalle e le braccia (wrapping) per contenere il neonato durante l'esame
 - il contenimento del neonato può essere effettuato anche mediante l'utilizzo di un materassino ex-vacuo
- Le immagini successive illustrano la procedura di preparazione all'esame RM.



Il momento ideale per sottoporre un neonato a RM in sonno spontaneo è dopo un pasto. Si consiglia di lasciar trascorrere circa 30-60 minuti dopo il pasto, quindi assicurarsi che il neonato sia in uno stato tranquillo (veglia calma o sonno); spogliare il neonato togliendo tutti gli accessori metallici, adagiarlo su un telo piegato a triangolo, posizionare il monitoraggio dei parametri vitali e le protezioni acustiche, quindi avvolgerlo nel telo con le braccia lungo i fianchi. Il wrapping deve immobilizzare il neonato senza interferire con la respirazione (1-3).

Controllare che il monitoraggio dei parametri vitali sia regolare e che il neonato sia tranquillo.

Se il neonato è tranquillo o addormentato, trasferirlo all'interno del magnete. Posizionare la testa all'altezza della bobina di ricezione. Limitare parzialmente il movimento della testa con appositi cuscinetti morbidi (4).

Si può utilizzare il succhiotto se il neonato lo usa abitualmente per addormentarsi ma dopo l'addormentamento si consiglia di rimuovere il succhiotto per evitare artefatti da movimento (5). Si raccomanda la presenza costante di un neonatologo durante l'esame.

B. Esame eseguito in sedazione (in caso di fallimento dell'esame in sonno spontaneo o a discrezione del medico nel paziente critico o esame prolungato):

- Sedare il bambino secondo il protocollo in uso.
- Applicare il monitoraggio della saturazione arteriosa di ossigeno e frequenza cardiaca, i dispositivi di protezione acustica ed effettuare il wrapping secondo quanto descritto nel paragrafo dell'esame in sonno spontaneo.
- si raccomanda la presenza costante di un neonatologo durante l'esame fino al risveglio.

L'esame RM può essere effettuato anche mediante l'utilizzo di incubatrici RM compatibili, dotate di monitoraggio della saturazione arteriosa di ossigeno e ventilatore compatibili. Questo strumento, particolarmente utile nel caso di neonati pretermine instabili o che ancora necessitano di ventilazione meccanica, permette di posizionare il neonato nell'incubatrice in Terapia Intensiva Neonatale, trasportarlo presso il servizio di Neuroradiologia ed effettuare l'esame RM senza mai spostare il neonato dall'incubatrice.

Dopo aver eseguito l'esame

- se si esegue l'esame in sonno spontaneo, il bambino può essere dimesso subito dopo la conclusione dell'esame
- se si esegue l'esame in sedazione è necessario monitorare i parametri vitali del neonato per qualche ora prima della dimissione

Box 25: Test di funzionalità respiratoria

Metodo	Informazioni fornite	Vantaggi	Limiti	Età
Curve flusso volume durante respiro corrente	Pattern respiratorio, ostruzione al flusso espiratorio	Semplice esecuzione, strumenti commerciali e valori di riferimento	Elevata variabilità dei parametri	Dall'epoca neonatale
Pletismografia respiratoria induttiva (RIP)	Pattern respiratorio, distress respiratorio	Semplice esecuzione	Limitata stabilità dei parametri misurati nel tempo	Dall'epoca neonatale
Pletismografia corporea	Volumi polmonari e resistenza delle vie aeree	Riproducibile ed accurato	Difficile esecuzione, strumentazione costosa	Dall'età scolare. Prima necessita sedazione
Tecnica della diluizione dei gas	Volumi polmonari, eterogeneità della ventilazione	Fattibile durante respiro corrente e sonno spontaneo	Strumentazione costosa, variabilità della misura	Dall'epoca neonatale
Compressioni toraciche	Flussi espiratori massimali	I flussi espiratori forzati sono uno standard diagnostico nel bambino dai 5-6 anni e nell'adulto	Test complesso che richiede sedazione, parametri non affidabili se non viene raggiunta la limitazione al flusso espiratorio	Dall'epoca neonatale
Tecnica delle occlusioni	Meccanica respiratoria passiva (Rrs, Crs)	Semplice esecuzione, non-invasiva	Affidabilità subordinata alla mancanza di attività respiratoria e ad una rapida equilibratura delle pressioni tra alveoli e vie aeree.	Dall'epoca neonatale
Tecnica dell'interruzione	Resistenza	Semplice esecuzione, non-invasiva	Vedi "Tecnica delle occlusioni"	Dall'epoca neonatale
Tecnica delle oscillazioni forzate (FOT)	Resistenza, reattanza (Rrs, Xrs)	Semplice esecuzione, non-invasiva	Metodologia non ancora standardizzata, valori di riferimento non ancora disponibili per bambini sotto i 2-3 anni	Dall'epoca neonatale
Test del cammino (6MWT)	Capacità di esercizio fisico	Semplice, pratico, fornisce un indice dell'efficienza del sistema respiratorio e cardiovascolare	Necessita di collaborazione	Dai 3-4 anni
Spirometria	Flussi espiratori massimali, ostruzione	Standard diagnostico in età pediatrica e adulta	Necessita di collaborazione da parte del soggetto	5-6 anni
Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO)	Scambio dei gas tra alveoli e capillari	Molto sensibile alle alterazioni che interessano la periferia del polmone e il circolo polmonare	Necessita di collaborazione o sedazione, valori di riferimento assenti nel neonato e scarsi nel bambino	Dall'età scolare. Prima necessita sedazione

Box 26: Misure ecocardiografiche consigliate		
	Misurazioni	Descrizione della metodologia
Struttura cardiaca	Proiezioni standard con Doppler continuo e pulsato	Si raccomanda di verificare i ritorni venosi polmonari ad ogni controllo
Valutazioni funzionali	<p>Insufficienza tricuspidalica Insufficienza mitralica Dimensioni e spessori delle camere cardiache Shunt</p> <p>Onde E ed A dell'afflusso transtricuspidalico e transmitralico</p> <p>Velocità miocardiche sistolica S' e diastoliche E' ed A', della parete laterale del VS e della parete libera del VD</p>	<p>Tissue Doppler Imaging e le velocità di afflusso transtricuspidalico e transmitralico sono ottenute dalla proiezione apicale 4 camere.</p> <p>Le velocità longitudinali miocardiche sono registrate mediante Doppler tissutale pulsato all'anulus della valvola mitrale e della valvola tricuspide</p>
Diagnosi di ipertensione polmonare*	sPAP > 1/2 pressione sistemica sistolica	sPAP si calcola, senza tener conto della pressione atriale destra, utilizzando l'equazione di Bernoulli modificata: velocità del flusso del rigurgito tricuspidalico (m/sec) ² x 4. Qualora non si possa ottenere un profilo di flusso completo, è opportuno dichiarare che la sPAP è "almeno" il valore misurato. Le insufficienze insignificanti non sono considerate. La pressione sistemica sistolica si misura contemporaneamente con un manico di misura adeguata. L'ipertensione polmonare è considerata moderata quando il valore stimato di pressione del VD è tra il 50% ed il 75% della pressione sistemica sistolica; grave quando è superiore al 75% della pressione sistemica sistolica..
	Appiattimento del setto interventricolare in telesistole nella proiezione parasternale asse corto	L'ipertensione polmonare è considerata di grado lieve se l'appiattimento del setto interventricolare è lieve (pressione del VD < 50% della pressione sistemica sistolica), di grado moderato se il VS assume la forma di una lettera D (pressione del VD > 50% della pressione sistemica sistolica), di grado grave se il setto interventricolare si spinge all'interno del VS (pressione sovrastimica del VD, ≥100% della pressione sistemica sistolica).

Appendice

	Misurazioni	Descrizione della metodologia
	PAAT/RVET < 0.31	<p>Tempo di accelerazione polmonare (PAAT) Tempo di eiezione ventricolare destra (RVET)</p> <p>PAAT e RVET si calcolano dal profilo di flusso polmonare ponendo il volume campione Doppler pulsato al centro del tronco dell'arteria polmonare, in corrispondenza dell'estremo dei lembi valvolari polmonari.</p> <p>PAAT corrisponde al tempo che intercorre tra l'inizio e l'apice del profilo di flusso sistolico al Doppler pulsato. RVET corrisponde al tempo che intercorre tra l'inizio e la fine del flusso arterioso polmonare del profilo di flusso sistolico al Doppler pulsato.</p>
Misurazioni qualitative di ipertensione polmonare	<p>Aumento delle dimensioni dell'atrio destro</p> <p>Aumento delle dimensioni del ventricolo destro</p> <p>Ipertrofia ventricolare destra</p> <p>Dilatazione dell'arteria polmonare</p>	Le misurazioni qualitative si confrontano con i valori di normalità
<p>Modificato da Savoia et al 2021 (Ref 24, Cap 20). E', picco di velocità miocardica protodiastolica; A', picco di velocità miocardica diastolica atriale; S', picco di velocità miocardica sistolica; VS, Ventricolo Sinistro; VD, Ventricolo Destro; PAAT, pulmonary artery acceleration time; RVET right ventricle ejection time; sPAP, Systolic pulmonary artery pressure, mPAP: mean pulmonary artery pressure.</p> <p>*Si pone diagnosi di Ipertensione Polmonare in presenza della misurazione PAAT/RVET e di una delle altre due misurazioni; oppure quando almeno una delle altre due misurazioni è presente. La descrizione dettagliata delle misurazioni tradizionali e avanzate per la diagnosi di ipertensione polmonare è riportata nel Workshop 2020 del Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet)</p>		

Box 27: Dispositivi	
Ossigenoterapia bassi flussi	<ul style="list-style-type: none"> · Equipaggiamento per l'ossigenoterapia domiciliare · Monitor cardiosaturimetrico · Interfacce della giusta grandezza · Accessori medicali prescritti · Sistemi con cui la famiglia paziente può comunicare o chiedere aiuto, servizio di telemedicina, telesoccorso e di emergenza tecnica
Supporto respiratorio non-invasivo	<p>Quanto elencato per ossigenoterapia più</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ventilatore meccanico domiciliare · Fonte di corrente elettrica adeguata · Umidificatore dei gas, se non integrato nel ventilatore
Paziente con tracheostomia	<p>Quanto elencato per il supporto respiratorio non-invasivo più:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Allarmi adeguati (monitor cardiosaturimetrico, endtidal CO₂, etc) · Pallone autoinsufflante con porta per l'O₂-reservoir e una maschera della misura appropriata · Cannule tracheostomiche della giusta grandezza e più piccole di una misura (da usare in caso di ricannulazione difficoltosa) · Sistema per l'aspirazione tracheobronchiale, con aspiratore aggiuntivo a batteria per la mobilità ed in caso di black out · Secondo ventilatore per riserva

Box 28: Assistenza Domiciliare Integrata	
Definizione	Modalità assistenziale che prevede prestazioni continue e coordinate, multidisciplinari in relazione alle necessità del paziente. Viene erogata su indicazione della struttura di dimissione, attraverso la ASL di appartenenza del paziente
Organizzazione	Pianificazione della dimissione e dell'assistenza domiciliare attraverso il Piano Assistenziale Individuale (PAI) e con il coinvolgimento del team assistenziale e della famiglia
PAI	<ul style="list-style-type: none"> · identificazione e preparazione del caregiver e dei sanitari delegati · formulazione di un piano nutrizionale e somministrazione di farmaci · elenco delle attrezzature necessarie, forniture e fonti accessibili · identificazione del pediatra di libera scelta (responsabile clinico del bambino), del personale assistenziale qualificato per assistenza domiciliare e dei servizi di supporto socio-sanitari · valutazione dell'adeguatezza strutturale dell'abitazione · sviluppo di un piano di assistenza e trasporto di emergenza · valutazione delle risorse finanziarie disponibili per garantire il finanziamento dell'assistenza domiciliare · definizione del calendario delle visite domiciliari da parte del PLS, neonatologo/ anestesista, infermieri, riabilitatori, visite specialistiche, home care provider

Box 29: Accertamenti cardiopolmonari al Follow-up

Livello Screening

Per tutti i neonati <32 settimane

- **Pressione arteriosa**
- **SpO2**
- **Radiografia del torace** su indicazione clinica
- **ECG** su indicazione clinica

Livello Specialistico

Per pazienti con supporto respiratorio a 36 settimane

- **Ecocardio**

Per pazienti con malattia polmonare cronica della prematurità nel primo anno di vita

- **Ecografia Polmonare**
- **Test di funzionalità respiratoria (PFT)**

Per pazienti con supporto respiratorio nel primo anno di vita o con sospetto di apnee

- **Polisonnografia**

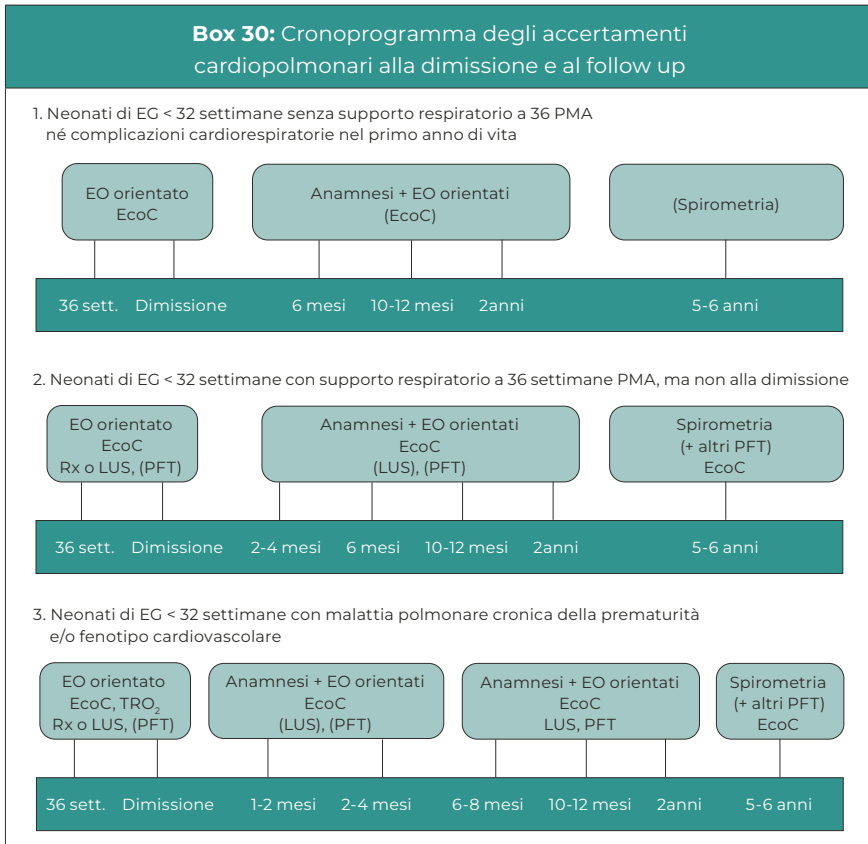
Per pazienti in ventilazione meccanica a 36 settimane e/o nel corso del primo anno di età corretta con sospetto di stenosi sottoglottiche o bronchiali e/o tracheobroncomalacia

- **Endoscopia sopra e sottoglottica e/o TAC/Risonanza Magnetica delle vie aeree e del polmone (meglio se in dinamica)**

Per pazienti con ipertensione polmonare non responsiva al trattamento

Stenosi delle vene polmonari e/o collaterali aorto polmonari

- **Cateterismo cardiaco (e/o Risonanza magnetica/TAC cuore)**



Legenda:

- EO e anamnesi orientati: esame obiettivo cardiorespiratorio, pressione arteriosa sistemica, saturimetria pulsatile, ricerca condizioni favorevoli (ambiente familiare, inserimento in comunità, familiarità per allergie) e segni clinici di malattia cardiorespiratoria cronica della prematurità (dispnea, polipnea, desaturazione, wheezing, infezioni respiratorie, ricoveri)
- Rx: Radiografia torace
- LUS: Ecografia polmonare
- PFT: test di funzionalità respiratoria
- TR_O₂: test di riduzione dell'ossigeno da eseguire a 36 PMA nei pazienti in supporto respiratorio tramite ossigenoterapia (in culla o in cappetta) o nasocannule a bassi o alti flussi
- EcoC: Ecocardiografia
- Tra parentesi gli esami opzionali, la cui rilevanza varia in relazione al rilievo anamnestico e clinico
- Malattia respiratoria cronica della prematurità: supporto respiratorio continuo (non legato ad eventi acuti) a 36 settimane e alla dimissione (o comunque nel primo anno di età corretta) oppure frequenti sintomi respiratori dopo la dimissione
- Fenotipo cardiovascolare: malattia vascolare polmonare e/o anomalie cardiache – extracardiache ad essa associate

Box 31: Vaccinazioni e Prematurità

Nei neonati nati prematuri si dovrebbero seguire le stesse precauzioni che nei bambini nati a termine. Né l'EG, né il PN, né il raggiungimento di un certo peso sono criteri per posporre l'inizio delle vaccinazioni.

Ciò comporta che i bambini ancora ospedalizzati al momento del raggiungimento dei 2 mesi di età cronologica dovrebbero essere vaccinati, a condizione che siano " clinicamente stabili " (cioè non affetti, in quel momento, da infezione severa, disturbo metabolico, patologia acuta renale, cardiovascolare, neurologica, respiratoria).

La maggior parte dei bambini pretermine, compresi quelli che assumono cortisonici per broncodisplasia, producono una sufficiente risposta immunitaria indotta da vaccino.

I dosaggi, il volume e il tipo di vaccini (compresi i combinati) sono gli stessi di quelli utilizzati nel bambino a termine. I bambini pretermine e di basso peso per lo più tollerano la maggior parte delle vaccinazioni. Sono stati tuttavia segnalati episodi di apnea (con o senza bradicardia) in alcuni nati ELBW con l'utilizzo del vaccino combinato DTP, cosa che si è dimostrato non verificarsi con l'uso del DTPa (pertosse acellulare). Tuttavia, poiché apnee, bradicardie e desaturazioni tendono frequentemente ad aumentare nei VLBW che ricevono l'esavalente, può essere prudente effettuare in questi bambini la prima dose di vaccino 48 ore prima della dimissione, per poterli tenere sotto osservazione

Figura 11: Calendario Vaccinale

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni
Difterite Tetano Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV
Epatite B	HBV ¹	HBV	HBV		HBV			
Haemophilus Influenzae b		Hib	Hib		Hib			
Morbillo Parotite Rosolia						MPR		MPR
Pneumococco		PCV	PCV		PCV			
Meningococco C						Men C ²		

Note

1. Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV

2. Dose singola: Oltre alle succitate vaccinazioni, il Piano Nazionale raccomanda la vaccinazione stagionale antinfluenzale, oltre che nelle categorie indicate annualmente dal Ministero della Salute, anche nei "bambini di età superiore ai 6 mesi, con malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO)



**AUTORI
E COLLABORATORI**

Aceti Arianna

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS Azienda Ospedaliero, Universitaria di Bologna*

Ajmone Paola Francesca

*UOC Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano*

Araimo Gabriella

*UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano*

Arpi Elena

*Azienda Ospedaliera di Modena
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche della Donna e del Bambino*

Artese Claudia

SOD Neonatologia e TIN, A.O.U.Careggi, Firenze

Baldassarre Mariella

Dipartimento interdisciplinare di Medicina – Sezione di Neonatologia e Terapia Intensiva, Università "Aldo Moro" di Bari

Baraldi Eugenio

UOC Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

Battajon Nadia

*UOC Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale.
Azienda U.L.S.S. n. 2 Marca Trevigiana. Ospedale Ca' Foncello – Treviso*

Bechini Chiara

*UOC Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale.
Azienda U.L.S.S. n. 2 Marca Trevigiana. Ospedale Ca' Foncello – Treviso*

Bellù Roberto

Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia ASST di Lecco – Lecco

Bertino Enrico

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria
AOU Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienza di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino*

Bruscagnin Martina

Vivere - Coordinamento Nazionale associazione per la neonatologia ETS

Caruso Angela

Istituto Superiore di Sanità – Roma

Cavicchioli Paola

UOC Pediatria

Azienda U.L.S.S. n. 3 Serenissima. Ospedale di Mestre

Ceccatelli Collini Monica

Vivere - Coordinamento Nazionale associazione per la neonatologia ETS

Chieffo Daniela Pia Rosaria

UOS Psicologia Clinica

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma

Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Corsini Iuri

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, AOU Careggi, Firenze

Coscia Alessandra

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria

AOU Città della Salute e della Scienza

Dipartimento di Scienza di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Costantino Antonella

UOC Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Cresi Francesco

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria

AOU Città della Salute e della Scienza

Dipartimento di Scienza di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Cutrera Renato

UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

Cuttini Maria

UO Epidemiologia

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma

De Rose Domenico Umberto

UO Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma

De Santis Luisa

Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita,

AOU Città della Salute e della Scienza – Dipartimento di Scienza di Sanità

Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Del Pistoia Marta

UO Neonatologia, Dipartimento Materni Infantile, Azienda Ospedaliera

Universitaria Pisana, Pisa

Dilena Robertino

UOC Neurofisiopatologia

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Doni Daniela

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, FMBBM – San Gerardo, Monza

Dotta Andrea

UO Terapia Intensiva Neonatale

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma

Fazzi Elisa

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza,

ASST Spedali Civili di Brescia

Ferrari Fabrizio

Policlinico di Modena

Università di Modena e Reggio Emilia

Fontana Camilla

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione IRCCS Cà Grande Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Fulceri Francesca

Istituto Superiore di Sanità – Roma

Fumagalli Monica

UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Cà Granda

Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità

Gagliardi Luigi

Neonatologia e Pediatria Ospedale Versilia, Viareggio. Dipartimento Materno

Infantile, Azienda USL Toscana nord ovest, Pisa

Galli Jessica

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza,

ASST Spedali Civili di Brescia

Gallini Francesca

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Gangi Silvana

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Autori e Collaboratori

Gardon Laura Lorella

*UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico Milano*

Gianni Lorella

*UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità*

Giuliani Francesca

*Patologia Neonatale e della Prima Infanzia, Ospedale Infantile
Regina Margherita – Città della Salute e della Scienza di Torino*

Gizzi Camilla

*UOC Pediatria e Neonatologia – Ospedale Sandro Pertini, Roma
UOC Neonatologia e UTIN – Ospedale Sant'Eugenio, Roma*

Grappone Lidia

Neonatologia/TIN – AORN San Pio, Benevento

Guzzetta Andrea

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa
IRCCS Fondazione Stella Maris Pisa*

Ilardi Laura

*S.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda, Milano*

Lago Paola

*UOC Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale.
Azienda U.L.S.S. n. 2 Marca Trevigiana. Ospedale Ca' Foncello – Treviso*

Lepore Domenico

*UOC Oculistica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma*

Liotto Nadia

*Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano*

Maggio Luca

*UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
A. O. San Camillo Forlanini – Roma
Università Cattolica Sacro Cuore – Roma*

Maiocco Giulia

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria
AOU Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienza di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino*

Mallardi Maria

UOS Psicologia Clinica

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma

Mercuri Eugenio Maria

UOC Neuropsichiatria Infantile

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Micai Martina

Istituto Superiore di Sanità – Roma

Micheletti Serena

UOC Neuropsichiatria Infantile ASST Spedali Civili – Brescia

Monti Federico

UOC Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Fondazione IRCCS Ca'

Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Monti Laura

UOS Psicologia Clinica

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma

Mosca Fabio

UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Cà Granda

Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità

Orazi Lorenzo

Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità

e la Riabilitazione degli Ipovedenti – IAPB Italia Onlus Roma

Orcesi Simona

Neuroscienze cliniche c/o IRCCS Fondazione Mondino Pavia

Orfeo Luigi

UOC Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale,

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Gemelli Isola – Roma

Pede Elisa

UOC Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario Agostino

Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Picca Marina

Pediatra di Famiglia, Milano – SICuPP, Lombardia

Piccolini Odoardo

UOSD Medicina Fisica e Riabilitativa Pediatrica

Dipartimento Donna, Bambino e Neonato

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Ramenghi Luca

*UOC Patologia Neonatale e Dipartimento Materno Neonatale
IRCCS Istituto Pediatrico Giannina Gaslini
Università di Genova*

Ricci Daniela

*Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità
e la Riabilitazione degli Ipovedenti – IAPB Italia Onlus Roma*

Rigotti Camilla

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, FMBBM – San Gerardo, Monza

Romeo Domenico Marco

*UOC Neuropsichiatria Infantile
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma*

Santarelli Rosa Maria

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova. UOSD Audiologia
e Otoneurologia, Ospedale Santi Giovanni e Paolo, Venezia Savoia Marilena*

Savoia Marilena

Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Scattoni Maria Luisa

Istituto Superiore di Sanità – Roma

Sini Francesca

*UOC Neuropsichiatria Infantile
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma*

Spada Elena

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria
AOU Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienza di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino*

Squarza Chiara

*UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico Milano*

Strola Patrizia

S.C. Neonatologia Universitaria, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Triulzi Fabio

*UOC Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli studi di Milano. Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica
e del Trapianti*

Prefazioni

Velli Chiara

UOC Neuropsichiatria Infantile

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma

Vento Giovanni

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Ventura Maria Luisa

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, FMBBM – San Gerardo, Monza

Zanini Rinaldo

Dipartimento Materno Infantile Ospedale

Alessandro Manzoni – Lecco

Zannin Emanuela

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, FMBBM – San Gerardo, Monza

