

# Il “late preterm”: un neonato pretermine attempato

DOMENICO CIPOLLA, DANTE FERRARA, MARIO GIUFFRÈ, GIUSEPPE PUCCIO, GIOVANNI MOCERI, GIOVANNI CORSELLO

Dipartimento Universitario Materno-Infantile, Università di Palermo

Esiste una nuova categoria di neonati (circa 1 su 10) che sono “a metà” tra essere a termine o pretermine. Vanno seguiti alla nascita e anche dopo con particolare attenzione. Una vera sfida per un modello di assistenza integrato tra ostetrici e neonatologi (vedi Editoriale, pag. 347).

La nascita pretermine continua ad essere una delle maggiori cause di morbilità e mortalità neonatale, nonostante la progressiva evoluzione delle cure intensive neonatali degli ultimi decenni. I neonati *late preterm* (LP), nati tra 34+0 e 36+6 settimane di gestazione, rappresentano circa il 10% di tutti i nati e più del 75% del numero totale dei pretermine<sup>1</sup>.

Negli anni è stata utilizzata una diversa terminologia per denominare questa categoria eterogenea di neonati (*Near Term, Marginally Preterm, Moderately Preterm, Minimally Preterm, Mildly Preterm*), spesso considerati al pari dei neonati a termine, in considerazione del peso alla nascita frequentemente al di sopra dei 2500 grammi, soglia di peso dei *Low Birth Weight*. Soltanto nel 2005 il *National Institute of Child Health and Human Development*<sup>2</sup> li definì “late preterm” proprio per evidenziare la loro condizione di prematurità, indipendentemente dalle caratteristiche ponderali. La prevalenza dei LP è in costante aumento<sup>3</sup>: da un lato la diffusione delle procreazioni medicalmente assistite, gravate da un maggior rischio di gravidanze multiple e parti pretermine, insieme a una più attenta e capillare gestione delle gravidanze a rischio con precoce identificazione di ritardi di crescita e sofferenze fetali, hanno determinato un relativo aumento del numero dei parti con taglio cesareo condotti proprio tra 34+0 e 36+6 settimane di gestazione. A questi

## LATE PRETERM INFANTS

(*Medico e Bambino* 2013;32:369-371)

### Key words

Late preterm, SGA (small for gestational age), Hypocalcemia, Hypoglycemia, Jaundice

### Summary

Late preterm (LP) infants, defined by birth between 34+0 and 36+6 weeks' gestation (WG), represent about 70% of premature infants. Causes of preterm deliveries are: twin births, premature rupture of membranes (PROM), placental abruption, maternal diabetes, gestosis, and unknown causes. LP may need assisted ventilation and total parenteral nutrition (TPN). Possible clinical problems in LP are: hypocalcemia, jaundice, hypoglycemia. Clinical and epidemiological parameters are in relation to the WG: LP infants represent then a heterogeneous population. Data in the literature suggest that WG is the main fact that influences clinical behavior of LP infants and that the cause of preterm birth is another important element of interpretation.

aspetti si aggiungono inoltre l'età materna avanzata, le malformazioni congenite, la rottura prematura delle membrane, le infezioni e le gestosi, anche se nella maggior parte dei casi non è possibile identificare la causa responsabile del parto pretermine.

Il neonato a 36 settimane non ha ancora completato lo sviluppo e la maturazione dei suoi sistemi biologici<sup>4</sup>: i neonati LP spesso non sono ancora fisiologicamente e metabolicamente maturi e hanno un rischio maggiore di morbilità a breve e a lungo termine, un rischio circa quattro volte maggiore dei neonati a termine di avere una condizione patologica in età neonatale. Anche i tassi di mortalità neonatale e infantile dei LP sono rispettivamente quattro e tre volte più elevati di quelli dei neonati a termine<sup>5</sup>; le cause più fre-

quenti di mortalità sono rappresentate da anomalie congenite, asfissia, sepsi, endocrinopatie, anemia emolitica da isoimmunizzazione ecc.

## APPROFONDIMENTO CLINICO

### Sistema nervoso centrale

Le ultime settimane di gestazione sono cruciali per un corretto sviluppo del sistema nervoso centrale: incremento del peso e del volume dell'encefalo, sviluppo delle connessioni neuronali, della sostanza bianca, delle sinapsi, dell'arborizzazione dendritica, nonché maturazione dei sistemi enzimatici e neurochimici<sup>2</sup>. Durante questa fase di sviluppo cerebrale strategico è il ruolo dei “subplate neurons”, a funzione plastica di connessione fra ta-

lamo e corteccia: si tratta di neuroni transitori che regrediscono dopo la formazione dei circuiti neuronali, presenti esclusivamente durante la vita fetale, interessati da processi di apoptosi tra la 34<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> settimana di gestazione. Insulti ipossico-ischemici durante questo periodo possono causare deficit visivi corticali, convulsioni perinatali, disturbi motori e deficit cognitivi<sup>6</sup>. Queste piccole lesioni sottocorticali, oltre ad essere paucisintomatiche, sono di difficile identificazione con le comuni tecniche neuroradiologiche.

Circa il 20% dei neonati LP sono a rischio di sviluppare problemi psico-attitudinali nelle varie età dello sviluppo: disabilità cognitive e correlate con il linguaggio, problemi comportamentali fra cui l'ADHD (1,7 volte più frequente), scarso rendimento scolastico o alterazioni globalmente incluse nella definizione "minimal brain damage"<sup>7</sup>.

Si ha un'instabilità dei processi di termoregolazione che espongono il neonato LP a un maggior rischio di ipotermia: ridotta quantità e immaturità del tessuto adiposo bianco e bruno, incompleta maturazione dell'ipotalamo, ridotta concentrazione ormonale (prolattina, leptina, cortisolo, ormoni tiroidei, norepinefrina) che raggiungono la massima concentrazione al termine della gravidanza, e un maggiore rapporto tra superficie corporea e peso<sup>8</sup>.

### Apparato respiratorio

Il vero sviluppo degli alveoli polmonari interviene dopo la 36<sup>a</sup> settimana di gestazione. I neonati LP presentano pertanto una architettura polmonare ancora di tipo fetale, con conseguente immaturità funzionale<sup>9</sup>: ritardato riassorbimento dei liquidi intrapolmonari da inefficacia della barriera alveolo-capillare, deficit di surfattante da incompleto sviluppo degli pneumociti di II tipo e ridotta superficie di scambio gassoso. Si ha così un'aumentata suscettibilità alla depressione respiratoria in corso di ipossia, diminuita sensibilità chemocettiva centrale alla CO<sub>2</sub>, immaturità dei recettori polmonari, riflesso inibitorio respiratorio da stimolazione

laringea, ridotto tono muscolare dilatatorio delle vie aeree superiori, immaturità del tronco encefalico. Vi è quindi una più alta incidenza di *distress respiratorio* (rischio 8 volte maggiore), di *apnee* rispetto ai neonati a termine (5,5% vs 1%) e di *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS), 1,4 casi per 1000 nei LP contro 0,7 casi per 1000 nei neonati a termine<sup>10</sup>.

### Disturbi endocrino-metabolici

*Problemi di alimentazione* nei LP sorgono nel 32% dei casi contro il 7% dei neonati a termine, in particolare mancata coordinazione tra suzione e deglutizione, immaturità delle funzioni peristaltiche e sfinteriali; ciò comporta spesso un prolungato ricovero per raggiungere i normali pattern nutrizionali.

*Littero* è la più comune morbilità in questi neonati e si presenta con forme più gravi e protratte, da ridotto uptake e coniugazione della bilirubina negli epatociti a causa dell'immaturità funzionale e della ridotta concentrazione di glicuroniltransferasi epatocitaria<sup>11</sup>: questi neonati presentano un rischio doppio di avere elevati livelli di bilirubina tra la quinta e la settima giornata di vita e in più una maggiore suscettibilità a sviluppare un danno cerebrale da kernittero, con segni precoci di neurotossicità da bilirubina.

*Lipoglicemia* ha un'incidenza tre volte maggiore di quella osservata nei nati a termine (15,6% vs 5,3%), in particolare un maggior rischio di ipoglicemia precoce, da immaturità dei sistemi deputati alla glicogenolisi, lipolisi e gluconeogenesi epatica, insieme a una disregolazione ormonale<sup>12</sup>.

Anche l'*ipocalcemia* e altri squilibri idroelettrolitici si manifestano più frequentemente in questo gruppo di neonati, legati all'immaturità dei sistemi di produzione e secrezione degli ormoni che intervengono nella regolazione del metabolismo calcio-fosforo.

### RIFLESSIONI

L'assistenza dei neonati LP ha determinato inevitabilmente un incremento di circa tre volte della spesa sa-

nitaria in ambito neonatologico<sup>8</sup>: i tassi di ospedalizzazione raggiungono il 50% a 34 settimane, contro il 15% e l'8% rispettivamente a 35 e 36 settimane. La gestione dei *late preterm* resta spesso a carico dei punti nascita di primo livello con dimissione precoce, poiché spesso considerati al pari dei neonati a termine. La dimissione precoce di questi neonati va scoraggiata, in quanto associata al rischio di riospedalizzazione<sup>13</sup>, in particolare a causa della loro vulnerabilità alle infezioni *early* e *late onset* nel primo mese di vita circa cinque volte più frequenti.

Nelle prime settimane di vita particolare attenzione deve essere posta allo stato di idratazione, all'iperbilirubinemia, e a un'attenta valutazione di segni clinici spia di patologie infettive e respiratorie<sup>14</sup>. Nell'espletamento dei bilanci di salute sarebbe opportuno pianificare un programma di follow-up neurologico mirato all'individuazione di eventuali segni clinici premonitori di patologie cerebrali (leucomalacia periventricolare, emorragia intraventricolare da sanguinamento della matrice germinativa, lesioni asfittiche o vascolari, episodi di "stroke")<sup>15</sup>. Pertanto, si rendono necessari un *management* attento e un follow-up longitudinale, gestiti sinergicamente dal neonatologo e dal pediatra di famiglia, proprio per il rischio di sequele a distanza. Inoltre i LP, specie se SGA, sono a rischio di patologie metaboliche in età successive (ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, diabete mellito, obesità).

Particolare attenzione deve essere posta all'educazione alimentare. L'allattamento al seno è sostenuto e raccomandato dalle linee guida dell'*Academy of Breastfeeding*<sup>16</sup>: il latte materno costituisce l'alimento ideale per il pre-maturo e non solo, nonostante la suzione sia spesso debole e non coordinata.

In questa ottica, strategico è il ruolo del pediatra di famiglia con il corretto supporto educativo e il continuo incoraggiamento e sostegno alla madre. La tempistica per il divezzamento non si differenzia da quella del neonato a termine: è infatti consigliabile l'inserimento di nuovi alimenti nel cosiddetto "periodo finestra" (4-6 mesi

## MESSAGGI CHIAVE

- I neonati "late preterm" (LP), nati tra 34+0 e 36+6 settimane di età gestazionale, rappresentano circa il 10% di tutti i nati e più del 75% del numero totale dei pretermine, spesso considerati al pari dei neonati a termine, in considerazione del peso alla nascita frequentemente al di sopra dei 2500 g.
- La prevalenza è in costante aumento, legata alla diffusione delle tecniche di procreazione medicalmente assistite e a una più attenta e capillare gestione delle gravidanze a rischio, con relativo aumento dei parti da taglio cesareo.
- Il neonato LP può presentare una aumentata morbilità neonatale (ipoglicemia, iperbilirubinemia, distress respiratorio, apnee, problemi di alimentazione) da immaturità biologica e metabolica, con tassi di mortalità neonatale e infantile più elevati rispetto ai nati a termine.
- È presente inoltre una maggiore vulnerabilità neurologica rispetto ai neonati a termine, con rischio di sviluppare problemi psico-attitudinali nelle varie età dello sviluppo.
- Andrebbe favorito un maggiore *management* integrato ostetrico-neonatalogico con il fine di programmare e intensificare i controlli per gestire correttamente la gravidanza a rischio, cercando il più possibile di accompagnare la gestante sino al completamento della gravidanza.

di età anagrafica corretta); è, inoltre, importante individuare una eventuale insorgenza precoce (intorno ai 3 anni di vita) di "adiposity rebound", indicatore di dismetabolismo.

La riduzione del numero di neonati LP può essere raggiunta solo mediante un miglioramento del *management* integrato ostetrico-neonatalogico, programmando e intensificando i controlli per gestire correttamente le gravidanze a rischio, cercando il più possibile di accompagnare la gravida fino al completamento fisiologico della gravidanza<sup>17</sup>. Ci sembra utile riaffermare l'importanza decisiva di una centralizzazione del ricovero a rischio di parto pretermine attraverso il trasporto in utero in strutture in grado di gestire al meglio questa categoria di neonati, in presenza di patologie neonatali che necessitano di assistenza intensiva.

### Indirizzo per corrispondenza:

Dante Ferrara

e-mail: [ferradant@libero.it](mailto:ferradant@libero.it)

### Bibliografia

1. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) gestations and for late-preterm infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institutes of Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
3. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006;30:8-15.
4. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010;40:218-33.
5. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affect the mortality of late preterm infant. *Pediatrics* 2009;123:1072-7.
6. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e622-9.
7. School Achievement in Late-preterm Infants. *AAP Grand Rounds* 2012;27:53.
8. McGowan JE, Alderdice FA, Doran J, et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics* 2012;130:e1105-12.
9. Bailey S, Hendricks-Muñoz K, Allen N, Ahn J, Mally PV. Incidence of respiratory distress syndrome (RDS) among term and late preterm (LPT) neonates. *E-PAS* 2009:502.
10. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol* 2012;32:780-5.
11. Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, et al. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F123-7.
12. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
13. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalization after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005;90:125-31.
14. Kitsomart R, Janes M, Mahajan V, et al. Outcomes of late-preterm infants: a retrospective, single-center. Canadian study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:844-50.
15. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
16. Walker M. Breastfeeding the late preterm infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37:692-701.
17. Arnon S, Dolfin T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34-36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:252-6.