

IL NEONATO PICCOLO PER L'ETA' GESTAZIONALE (SGA)

Paolo Ghirri, Ambra Bartoli

*U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale e Sezione di Endocrinologia e Dismorfologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

Vol.8 – n. 3- (Suppl. 1) 2010

Viene definito piccolo per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age-SGA*) il neonato con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiori a quelli attesi per l'età gestazionale e il sesso. La corretta definizione di neonato SGA richiede alcuni pre-requisiti fondamentali: un'accurata conoscenza dell'età gestazionale, meglio se basata su di un esame ecografico nel primo trimestre di gravidanza, un'accurata misurazione alla nascita di peso, lunghezza e circonferenza cranica e infine, un cut-off su curve neonatali di riferimento per una determinata popolazione. Partendo dalla definizione di base di neonato SGA è possibile comprendere l'importanza di realizzare curve di crescita fetali e di peso alla nascita che tengano conto di variazioni fisiologiche come l'etnia, la parità e la gemellarità, perché questo permetterà una più accurata selezione dei neonati con crescita fetale patologica, ovvero coloro che richiedono notevole attenzione alla nascita ed un preciso follow-up a distanza (1).

E' necessario precisare che, mentre nella letteratura e nella pratica neonatologica è generalmente definito SGA il neonato con peso alla nascita inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale e il sesso, in endocrinologia pediatrica si raccomanda di considerare SGA il neonato con peso e/o lunghezza inferiori a -2 DS o al 3° percentile, perché questa definizione permette di identificare la maggior parte dei soggetti a rischio di bassa statura in età adulta e che richiedono quindi, un adeguato follow-up auxologico durante l'infanzia e successivamente nell'adolescenza (2).

Sono invece, generalmente considerati adeguati per l'età gestazionale (*Appropriate for Gestational Age-AGA*) i neonati con peso e lunghezza compresi tra il 10° e il 90° percentile e grandi per l'età gestazionale (*Large for Gestational Age-LGA*) i neonati con peso e/o lunghezza superiori al 90° percentile.

Sono da poco disponibili le nuove Carte Antropometriche Neonatali Italiane, realizzate con la partecipazione di 34 centri di Neonatologia all'interno dell'Italian Neonatal Study (INeS, studio prospettico promosso dalla Società Italiana di Neonatologia) che rappresentano lo strumento migliore per definire e classificare i neonati SGA alla nascita e sostituiranno quelle attualmente in uso (3,4).

Il termine IUGR (*Intra Uterine Growth Restriction*–restrizione di crescita intrauterina) è stato e talvolta è ancora oggi utilizzato come sinonimo di SGA, ma in realtà esprime una diversa condizione clinica e si riferisce a feti che presentano una deviazione della curva di crescita intrauterina, riconosciuta con almeno due consecutive valutazioni ecografiche prenatali. Una condizione di IUGR può portare alla nascita di un neonato SGA, ma anche di un neonato AGA con peso e lunghezza superiori al 10° percentile; tuttavia, indipendentemente dalle dimensioni alla nascita, un neonato con IUGR necessita di un follow-up a lungo termine (Fig. 1).

Le cause di restrizione di crescita intrauterina possono essere suddivise in materne, placentari e fetali (Tab. 1). A parte le infezioni, che sono nello stesso tempo cause materne e fetali e possono manifestarsi in ogni momento della gravidanza, le cause fetali (anomalie genetiche, cromosomiche, malformazioni congenite) si manifestano precocemente nel corso della gravidanza e determinano generalmente una riduzione di tutte le dimensioni corporee (peso, lunghezza e circonferenza cranica) del feto e del

neonato (neonati IUGR proporzionati, simmetrici) e ridotta crescita di recupero post-natale (catch-up growth). Le cause placentari si presentano generalmente in fasi più tardive della gravidanza e determinano più frequentemente una riduzione soprattutto del peso del neonato, con lunghezza e circonferenza cranica normali o poco ridotte (neonati IUGR sproorzionati, asimmetrici) e un buon catch-up growth. L'identificazione dei neonati SGA e/o IUGR è importante perché presentano un'aumentata morbilità e mortalità nel periodo neonatale ed un aumentato rischio di alterazioni metaboliche e cardiovascolari durante l'infanzia, l'adolescenza e in età adulta (Tab. 2). Dai primi studi epidemiologici negli anni '80 moltissime sono le evidenze in letteratura di una associazione tra basso peso alla nascita e malattie cardio-vascolari e metaboliche in età adulta (coronaropatie, ipertensione arteriosa, ictus, insulino-resistenza, intolleranza glucidica, diabete mellito). Le ipotesi etiopatogenetiche proposte fanno riferimento al concetto di "programming", "programmazione intrauterina" ovvero modificazioni endocrino-metaboliche a livello di organi e tessuti, verificatesi in seguito alla malnutrizione intrauterina, che, se permanenti, probabilmente attraverso meccanismi epigenetici, sarebbero in grado di dar luogo a complicanze a lungo termine (5,6).

All'interno della tematica del neonato SGA è inoltre importante considerare anche un nuovo aspetto: il fenomeno della restrizione di crescita extrauterina (*Extra-Uterine Growth Restriction-EUGR*), problematica recente, legata alla crescente sopravvivenza di neonati di età gestazionale molto bassa. Per EUGR si intende il riscontro di parametri di crescita (peso, lunghezza, circonferenza cranica) $\leq 10^{\circ}$ centile rispetto alla crescita intrauterina attesa, prendendo in considerazione l'età post-mestruale al momento della dimissione del neonato dal reparto di degenza (generalmente un'età corretta uguale o di poco inferiore al termine). Tale restrizione di crescita si verifica per ogni parametro antropometrico con una incidenza tanto maggiore quanto minore è l'età gestazionale e il peso alla nascita, mentre costituiscono fattori indirettamente associati alla EUGR, oltre al sesso maschile, i parametri correlati alla durata e all'entità dell'impegno respiratorio e più in generale clinico, che il neonato ha presentato nelle prime epoche di vita (7,8,9). La ridotta crescita extrauterina può aggravare il deficit accrescitivo di un neonato pretermine già piccolo per età gestazionale alla nascita, ma può anche far sì che un neonato di peso adeguato alla nascita per la propria età gestazionale, presenti, ad un'età corretta circa al termine, un peso inferiore al 10° centile per quella determinata età gestazionale (Fig. 2). La restrizione di crescita extrauterina di un neonato pretermine AGA si verifica nella stessa finestra temporale nella quale si realizza la ridotta crescita intrauterina del neonato a termine SGA/IUGR e ne costituirebbe pertanto il corrispettivo post-natale. Appare quindi importante valutare se questi due gruppi di neonati possano avere un outcome auxologico e metabolico simile. In uno studio recente è stato dimostrato un accrescimento durante l'infanzia e l'adolescenza sovrapponibile in neonati SGA a termine e in AGA pretermine con EUGR, in particolare i bambini che nei due gruppi avevano una statura inferiore a -2 SDS a 5 anni di età hanno presentato in percentuale simile (83 vs 91%) una bassa statura in età adulta (10). Questi dati, se confermati su casistiche più ampie, indicherebbero che i neonati pretermine AGA alla nascita con EUGR, che non presentano una crescita di recupero nei primi anni di vita, hanno un aumentato rischio di bassa statura adulta, come i neonati SGA a termine e pertanto si potrebbe ipotizzare di introdurre anche questa categoria di neonati pretermine in trials clinici controllati per la valutazione dell'efficacia del trattamento con ormone della crescita (11).

Studi recenti in adolescenti nati con peso inferiore ai 1500 g (VLBW) indicano che anche la nascita pretermine di per sé, indipendentemente dalla condizione di SGA alla nascita, si associa ad alterazioni endocrino-metaboliche a lungo termine (12). La ridotta crescita extrauterina della maggior parte di questi neonati potrebbe essere alla base di queste alterazioni metaboliche a lungo termine.

Per quanto riguarda l'outcome neurocognitivo del neonato SGA, alcuni studi sembrano evidenziare lievi alterazioni intellettive e cognitive, ma di natura ed entità estremamente variabili nei diversi lavori e molto spesso subcliniche (13). In letteratura inoltre, sembrano molto strette le relazioni tra sviluppo auxologico ed outcome neurologico. Alcuni studi infatti, mostrano come la velocità di crescita durante

la degenza nelle TIN per i neonati pretermine eserciti un significativo ed indipendente effetto sull'outcome neurocognitivo a distanza, altri sembrano indicare un effetto positivo della terapia con GH su alcuni parametri di sviluppo intellettivo (14,15).

Appare così più chiaro come la tematica del neonato definito genericamente “di basso peso” o “piccolo per l'età gestazionale” non costituisca un'entità unica, ma racchiuda in sé diversi fenotipi clinici, sulla base dei diversi patterns di accrescimento intrauterino e altresì debba comprendere anche il neonato pretermine, per le possibili strette connessioni tra crescita intra- ed extrauterina sugli effetti a lungo termine.

Il neonatologo alla dimissione del neonato dal reparto dovrebbe fornire utili informazioni al Pediatra di Famiglia riguardo all'accrescimento intra e extrauterino del neonato e precisare il centile di peso e lunghezza alla nascita ed alla dimissione, con particolare attenzione per i neonati a termine SGA con peso e/o lunghezza <3° centile e i pretermine nati di peso adeguato all'età gestazionale e andati incontro al fenomeno di restrizione di crescita extrauterina fino a presentare un peso e/o lunghezza alla dimissione <3° centile per un'età post-concezionale intorno alle 40 settimane circa. Infatti, potrebbero essere proprio questi i fenotipi clinici a maggior rischio di complicanze endocrino-metaboliche, ma anche auxologico-neurocognitive e pertanto meritevoli di un'attenzione particolare, per un eventuale intervento diagnostico-terapeutico o riabilitativo quanto più possibile precoce.

Cause di restrizione di crescita intrauterina

Materne

Età materna (< 16; > 35) ?

Altezza materna

Peso materno

Condizioni socio-economiche sfavorevoli

Parità (nulliparità, grande pluriparità)

Malnutrizione

Sostanze d'abuso (fumo, alcol, droghe)

Ipertensione, pre-eclampsia

Patologie croniche: diabete mellito, endocrinopatie, collagenopatie, nefropatie, cardiovasculopatie, anemie.

Neoplasie

Malformazioni, malformazioni uterine

Infezioni (in particolare complesso TORCH)

Placentari

Anomalie anatomiche

Anomalie di inserzione (placenta previa, distacco occulto)

Anomalie funicolari (compressione cronica, trombosi dei vasi ombelicali, inserzione velamentosa)

Insufficiente perfusione utero-placentare

Fetali

Anomalie cromosomiche

Malattie genetiche

Malattie metaboliche congenite

Infezioni (in particolare complesso TORCH)

Tab. 1 Cause di restrizione di crescita intrauterina.

Complicanze perinatali in neonati a termine e pretermine SGA/IUGR

Aumentata mortalità perinatale (ipossia cronica, asfissia perinatale, anomalie congenite)

Asfissia perinatale

Sindrome da aspirazione di meconio

Ipotermia

Ipertensione polmonare persistente

Emorragia polmonare

Ipoglicemia

Iperglicemia

Policitemia/iperviscosità

Enterocolite Necrotizzante (NEC)

Trombocitopenia

Neutropenia

Outcome e conseguenze a lungo termine

Maggior numero di giorni di degenza alla nascita

Maggiore frequenza di re-ospedalizzazione

Ridotto catch-up growth (SGA simmetrici)

Deficit neurologici minimi

Alterazioni minime della coordinazione

Aumentata incidenza di deficit di attenzione e iperattività

Maggior rischio di deficit neurologici gravi nel pretermine

Alterazioni endocrino-metaboliche (insulino-resistenza/iperinsulinemia, dislipidemia, obesità, diabete tipo II)

Ipertensione, malattie cardio-vascolari

Tab. 2 Complicanze perinatali e a distanza del neonato SGA/IUGR.

Bibliografia

1. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:15-8.
2. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
3. 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.
4. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, Coraiola N, Furlan R, Agostini L, Milani S. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana Nord-Orientale. *Riv Ital Ped* 1999; 25: 159-169.
5. Barker DJ et al. Fetal origins of coronary disease. *BMJ* 1995; 311:171-4.
6. Ghirri P, Ladaki C, Bartoli A, Scirè G, Vuerich M, Spadoni GL, Maiorana A, Geremia C, Boldrini A, Cianfarani S. Low birth weight for gestational age associates with reduced glucose concentrations at birth, infancy and childhood. *Horm Res.* 2007;67(3):123-31.
7. Cark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine Growth Restriction Remains a Serious Problem in Prematurely Born Neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-990.
8. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum Dev.* 2010 Jul;86 Suppl 1:21-5.
9. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, McCormick MC, Leviton A; Extremely Low Gestational Age Newborns Study Investigators. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):649-57.
10. Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM; Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):640-3.
11. Chatelain P. Children born small for gestational age or with very low birth weight: clinical similarities and potential benefits of growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Jun;6 Suppl 4:514-8.
12. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2053-63.
13. de Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):6-14.
14. 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(4):1253-1261.
15. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5295-302.

