

## UN'INIZIATIVA SENESE PER LA SICUREZZA DELLA NASCITA IL TRATTATO INTERNAZIONALE "NEONATOLOGY"

*Rodolfo Bracci*

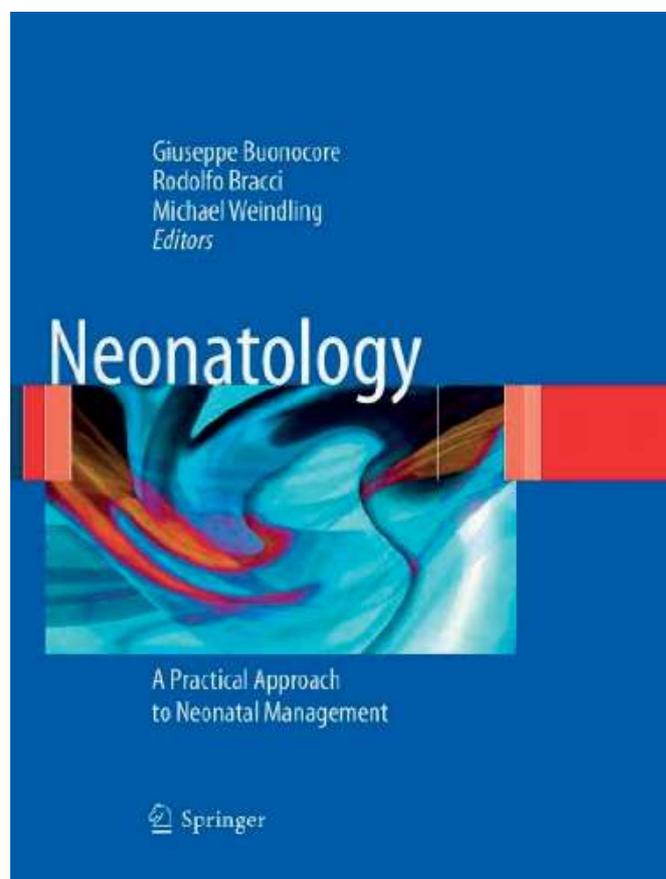
**Accademico Fisiocritico, già Professore Ordinario di Neonatologia,  
Università degli Studi di Siena**

La seconda edizione di "Neonatology", come la prima presentata nel 2012, si propone di aggiornare, con quanto offerto dal progresso scientifico, quelle cure al neonato che proprio nella nostra città sono state così bene illustrate nei quadri del Maestro dell'Osservanza nel museo di Asciano e di Pietro Lorenzetti nel museo dell'Opera del Duomo. Lungi quindi ogni intenzione di "medicalizzare" la nascita ed il neonato, abbiamo affrontato questo lavoro con la speranza di estendere al maggior numero possibile di genitori la gioia della nascita.

Le origini del trattato di Neonatologia si possono far risalire a molti anni fa e precisamente a quando nel 1958 in queste sale dell'Accademia furono presentate da Rodolfo Bracci e Renzo Biagini due comunicazioni su temi neonatologici: la struttura delle arteriole polmonari del pretermine ed il passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei. A questi studi preliminari seguì un'attività più qualificata condotta dallo stesso Bracci sotto la direzione della dottoressa Ruth Gross del Department of Pediatrics dell'Albert Einstein College (Yeshiva University) di New York. E' di questo periodo la comunicazione "Erythrocyte glutathione peroxidase activity. A new mechanism for drug induced hemolysis in the newborn" a firma di Rodolfo Bracci, di Ruth Gross ed altri. L'abstract della comunicazione comparve sul J of Pediatrics del 1965, vol 67. Il lavoro per esteso fu pubblicato su Blood nel 1967 (vol.29) "R.T.Gross, R. Bracci, N.Rudolph et al: "Hydrogen peroxide toxicity and detoxification in the erythrocyte of newborn infant") e rappresenta la prima segnalazione clinica dell'attività GSH perossidasi la cui esistenza era stata dimostrata da G.Cohen e F. Hochstein solo due anni prima (Biochemistry 2,1420-8;1963).

Studi successivi condotti da molti autori e dal gruppo di ricercatori sotto la direzione di Bracci hanno dimostrato che non soltanto gli eritrociti, ma molte altre cellule fetoneonatali presentano una significativa diminuzione di attività antiossidante in quanto la GSH perossidasi, come la superossido-dismutasi e la catalasi, maturano durante la vita intrauterina e possono essere lievemente carenti alla nascita. Inoltre, altrettanti studi hanno dimostrato che la produzione di ROS (Reacting Oxygen Species) può essere accentuata nel feto e nel neonato in alcune particolari condizioni. L'attività di ricerca del gruppo di ricercatori senesi tra i quali in primo luogo il professor Buonocore hanno consentito di ottenere una notorietà internazionale sufficiente ad assicurare la fiducia di scienziati internazionalmente noti per la loro cultura ed esperienza in determinati campi della medicina perinatale. La loro adesione alla nostra richiesta di partecipazione al progetto di un nuovo ed aggiornato trattato di neonatologia ha consentito l'uscita della prima edizione del "Neonatology" nel 2012. Il successo del volume ha indotto la casa editrice Springer & Verlag a richiedere

*I numeri tra parentesi si riferiscono ai capitoli del libro.*



una seconda edizione ampliata ed aggiornata. Quasi tutti gli autori dei capitoli comparsi nella prima edizione hanno accettato di aggiornare ed ampliare i loro scritti. Non più di tre sono stati sostituiti. La seconda edizione è uscita nel 2019.

I tre volumi dell'opera, presentata in Accademia il giorno 11 febbraio 2020 iniziano con una prima parte dedicata al periodo prenatale. In "Risk factors for gestational diseases" (2) F. Petraglia e collaboratori delle università di Firenze e Siena illustrano quanto oggi sappiamo sul rischio di parto pretermine e di preeclampsia. Del rallentamento di crescita intrauterina, parlano E. Bertino, T.Todros e collaboratori dell'Università di Torino (9) illustrandone cause, diagnosi, possibile prevenzione e conseguenze a breve e lungo termine. I complessi problemi connessi con gli stati infiammatori pre e post-natali sono trattati da M.Hallmann dell'Università di Oulo (Chorioamnionitis) (6) e da C.Speer dell'Università di Wurzburg (Prenatal and postnatal inflammatory mechanisms) (5). Un ampio spazio è dedicato da G.Corsello e G. Giuffrè alle malformazioni congenite. Gli autori nel loro "Congenital malformations and syndromes: Early diagnosis

and prognosis in neonatal medicine”(4) espongono dettagliatamente come prevedere, diagnosticare durante la vita intrauterina e mettere precocemente in evidenza dopo la nascita le varie anomalie congenite. D. Gluckman e F.Low nel loro capitolo “Epigenetic mechanisms” (3) affrontano i complessi e nuovi argomenti del “genomic imprinting”, della plasticità dei tessuti durante lo sviluppo e della reversibilità dei cambiamenti epigenetici indotti dalla crescita. Nella parte dedicata alla vita intrauterina un importante capitolo di F. Petraglia e collaboratori riguarda la diagnosi e la prevenzione dello stress fetale (7). Gli autori descrivono con ricchezza di foto e figure i più recentemente accettati ed integrati metodi di diagnosi della sofferenza fetale nel periodo antepartum e durante il travaglio. Sempre nella parte dedicata al periodo prenatale, E. Ferrazzi e collaboratori trattano “In vitro fertilization and multiple pregnancies” (8) con precisi riferimenti agli aspetti tecnici, all’epidemiologia, ed alle possibili complicazioni della procreazione assistita. Una parte del trattato dedicata ad aspetti inerenti sia al periodo prenatale che a quello postnatale è quella che tratta del danno cerebrale secondario alla sindrome anossico-ischemica. L’argomento inizia con un capitolo su “Oxygen Toxicity” (30) redatto dagli stessi Editors Bracci e Buonocore con la consulenza di M. Vento dell’Università di Valencia. Il capitolo descrive le caratteristiche delle “reacting oxygen species” (ROS), le loro reazioni fisiologiche in cellule e tessuti e le possibili reazioni fonti di radicali idrossilici e nitroperossido con conseguente responsabilità di stress ossidativo. La suscettibilità fetoneonatale allo stress ossidativo non sembra limitata ad un frequente deficit di fattori antiossidanti, ma anche ad un possibile aumento di rilascio di ROS. Una delle condizioni più importanti di aumento di produzione di ROS è l’attivazione dei mediatori dell’infiammazione. C. Speer nel suo capitolo “Prenatal and postnatal inflammatory mechanisms” (5) riporta come nel feto e nel neonato stati infiammatori possano produrre stress ossidativo con danno polmonare e cerebrale. E. Hagberg (Goteborg), noto esperto di patologia nervosa neonatale, nel suo “Inflammation and perinatal brain injury” (118) descrive molto bene, servendosi anche di valide figure a colori, il danno da infiammazione che interessa neuroni ed astrociti.

Tenuto conto che il danno encefalico fetoneonatale è la causa, purtroppo non rara, dei gravi handicaps (paralisi cerebrali, epilessie, ritardi mentali) che durano tutta la vita, abbiamo chiesto alla massima autorità internazionale di fisiopatologia cerebrale fetoneonatale, Maria Delivoria (Drexel University), di illustrare quanto oggi conosciamo sull’origine dell’apoptosi delle cellule cerebrali. Il capitolo “Biochemical basis of hypoxic-ischemic encephalopathy” (125) illustra dettagliatamente come durante l’ipossia, la caduta di ATP sia seguita da depolarizzazione di membrana, aumento del calcio intracellulare e rilascio di glutammato con conseguente attivazione di methyl-D aspartato (NMDA). L’eccessiva attivazione dei recettori NMDA e non NMDA innesca una serie di eventi responsabili di generare radicali liberi e morte della cellula. Tra i complessi eventi che precedono il danno ipossico, l’aumento di nitrossido e l’aumento del rapporto tra le proteine BAX proapoptotiche e le BAX antiapoptotiche giocano un ruolo determinante.

Le conseguenze assai dannose dell’ipossia possono essere ulteriormente aggravate dalla presenza di stati infiammatori prodotti da infezione. Questa situazione è

descritta da Koru Okazaki del Tokyo Metropolitan Children’s Hospital nel suo “Inflammatory mediators in neonatal asphyxia and infection”(101).

Il capitolo di P. Gressens (Hôpital Robert Debré Paris) (127) è particolarmente dimostrativo della combinazione di infezione-anossia. In una valida figura l’autore illustra come i vari eventi che seguono l’asfissia e l’infiammazione avvengano in tempi sufficientemente determinati così da consentire interventi terapeutici mirati. La clinica ed il trattamento della sindrome anossico-ischemica sono esposti dal capitolo di F.Groendaal “Clinical aspects of hypoxic-ischemic syndrome” (126). L’autore riassume misure già note da tempo e descrive interventi di più recente attuazione quali i sistemi di raffreddamento encefalico del neonato.

La prevenzione della sofferenza asfittica neonatale è particolarmente impegnativa al momento della rianimazione. In “Resuscitation of the newborn”(29) ne tratta O. Saugstad (Università di Oslo), ben noto esperto di ottimizzazione delle prime cure al neonato. I suoi studi hanno dimostrato che l’aria ambiente è quasi sempre sufficiente ad assicurare l’ossigenazione del neonato una volta che il polmone sia stato dilatato correttamente; inutili somministrazioni di ossigeno possono causare dannosa inopportuna iperossia. L’autore inserisce nel suo capitolo una figura che illustra le conclusioni dell’autore: la stragrande maggioranza dei piccoli può essere assistita come nei dipinti di scuola senese di sette secoli fa; un numero minore può richiedere misure invasive, ma solo in pochissimi e gravissimi casi può essere necessaria l’ossigenoterapia.

L’ottimale ossigenazione del neonato rimane peraltro un obiettivo irrinunciabile. Molti capitoli sono dedicati alla fisiopatologia neonatale, alle nuove tecniche diagnostiche ed al trattamento delle patologie polmonari.

Una particolare assistenza respiratoria riguarda il prematuro. Quattro capitoli sono stati scritti da esperti della insufficienza respiratoria del pretermine. Due capitoli di T. Curstedt (51) della Karolinska University e di V. Carnielli dell’Università di Ancona (52) riguardano il surfattante e gli altri due di M. Hallman dell’Università di Oulo (53) e di C. Morley dell’Università di Cambridge (54) sono dedicati alla fisiopatologia ed al trattamento della “Respiratory distress syndrome”.

L’impressionante aumento degli indici di sopravvivenza del pretermine ottenuto negli ultimi decenni non significa necessariamente incremento delle anomalie di crescita e sviluppo. Tuttavia la conoscenza dei rischi della nascita prematura è importante ed il capitolo di N. Marlow dell’University College di Londra illustra dettagliatamente il “Follow-up outcomes of high risk infants” (14). L’epidemiologo ha preso in esame molte statistiche redatte da autori di vari paesi. Un’interessante figura riporta le differenze di IQ registrate da diversi centri in nati di età gestazionale tra 24 e 35 settimane. Dal complesso delle osservazioni si ottiene una significativa correlazione negativa tra IQ ed età gestazionale. La figura tuttavia comprende cerchi più o meno estesi che rappresentano i gruppi di pazienti esaminati dall’autore. Tali cerchi si distribuiscono in posizioni assai distanti tra loro. Risulta evidente una differenza notevole tra i risultati ottenuti da un centro rispetto ad un altro. Sebbene il problema sia complesso per le molte variabili in gioco, il fattore efficienza non può essere sottovalutato. A questo aspetto L. McKechnie di Leeds dedica il capitolo “Quality of neonatal intensive care and outcome for high-risk

newborn infants" (16). L'autore raccomanda il frequente ricorso all'"audit" e l'inserimento delle singole unità di assistenza al neonato a rischio in reti internazionali dirette ad eseguire un costante confronto di risultati ottenuti dai vari centri nelle singole fasi dell'assistenza. L'esigenza di avere un'ottimale organizzazione dei reparti di cura per il neonato a rischio è trattata dallo stesso N. Marlow (18) che insiste sulla accurata preparazione del reparto sia dal punto di vista delle dotazioni sia da quello della preparazione di medici ed infermiere. Sempre sullo stesso argomento, Mosca (Milano) (12) raccomanda di fare attenzione agli aspetti psicologici assai importanti nel difficile ambiente di terapia intensiva neonatale e che possono particolarmente interessare i genitori del piccolo ricoverato. R. Agostino (19) (Roma) espone quanto oggi è generalmente richiesto per soddisfare le complesse esigenze del trasporto neonatale protetto in brevi e lunghe distanze. D. Haumont (Brussels) nel suo "Environment and early developmental care for newborns" (24) parla della necessità di ridurre il più possibile gli eventi traumatici al piccolo ricoverato e di attivare un'assistenza personalizzata favorendo anche i rapporti madre bambino. Evitare traumi significa anche ridurre l'inevitabile dolore provocato da altrettanto inevitabili interventi terapeutici. C. Bellieni (Siena) e M. Campbell (Montreal) (25) nel loro scritto forniscono importanti informazioni sulla prevenzione e sul trattamento non farmacologico del dolore. Di una vera e propria anestesia si occupa invece il capitolo di N. Disma (Genova) (26). Fornire al piccolo neonato sofferente un'alimentazione più simile possibile a quella che avrebbe ricevuto nell'utero materno implica l'approfondita conoscenza della fisiopatologia gastrointestinale fetoneonatale e delle più adatte strategie nutrizionali, siano queste attuate per via enterale o parenterale. Dieci capitoli redatti da R. Shamir (Israel) (34), G. Bona (Novara) (35), R. Davanzo (Matera) (36), E. Ziegler (Iowa) (37), J.B. van Goudoever (Amsterdam) (38), J. Rigo (Liege) (39), R.J. Cooke (Memphis) (40), F. Bagnoli (Siena) (41) e J. Putet (Lion) (42) esaminano esaurientemente le complesse componenti del problema.

Un attento controllo ambientale prima e dopo la dimissione è necessario al fine di far tesoro di quella particolare plasticità dell'encefalo neonatale illustrata da G. Cioni (Pisa) nel suo "Cerebral plasticity and functional reorganization in children with congenital brain lesions" (17). Ogni intervento riabilitativo non può prescindere da un attento esame clinico del neonato. Oltre all'esame obiettivo, F. Ferrari (Modena) (120) espone i vantaggi di una registrazione video, volta a consentire il riconoscimento di movimenti non armonici e chiaramente patologici, indicativi della necessità di precoci interventi riabilitativi.

Le condizioni di un neonato possono essere così gravi da porre problemi di natura etica concernenti l'interruzione delle cure. Il trattato ha carattere internazionale e gli autori O. Linderkap, (Monaco) in "Ethical problems in neonatal medicine" (11) e E.K. Anday (Philadelphia) in "The process of decision-making in neonatology" (13) non hanno dettato drastici comportamenti da adottare, ma saggiamente hanno esposto un'ampia rassegna dei suggerimenti espressi da culture diverse in differenti paesi.

La farmacologia neonatale è notoriamente diversa da quella non solo dell'adulto, ma del bambino. Le differenze riguardano in particolare le età gestazionali ed i primi

giorni di vita. F. Allegaert dell'Università di Lovanio (43) raccomanda, servendosi anche di un'efficace figura, che la farmacoterapia neonatale non possa prescindere dalla conoscenza della farmacodinamica e dei possibili effetti indesiderabili del farmaco. L'età gestazionale e la stessa patologia del neonato possono infatti influenzare l'azione del singolo farmaco. Lo stesso Allegaert è autore del capitolo "Safety of medications during pregnancy and breastfeeding: Infants of drug-addicted mothers" (43). In questo capitolo, una figura illustra l'andamento della frequenza della sindrome neonatale di astinenza negli ultimi decenni. Purtroppo le linee in crescita tradiscono la diffusione della droga, almeno nelle zone esaminate dagli autori citati.

Il trattato comprende molte parti dedicate ai problemi cardiovascolari. Opportunamente, Carminati nel suo "Cardiovascular physiology, pathology and clinical investigations in neonatal medicine" (67) così come nel "Early diagnosis of congenital heart diseases. When and how to treat" (68), espone ampiamente le caratteristiche dello sviluppo cardiovascolare normale e patologico e detta regole indispensabili non solo alla diagnosi precoce delle cardiopatie congenite, ma ad una rapida stabilizzazione del neonato che consenta un pronto trasferimento presso un centro specializzato dove l'attuale progresso della cardiocirurgia pediatrica è quasi sempre in grado di intervenire risolutivi.

Una particolare attenzione meritano i capitoli che riguardano l'ematologia e l'immunologia. È noto che il neonato presenta una particolare variabilità dei sistemi della coagulazione. In alcuni casi la presenza di fattori familiari può creare una predisposizione a condizioni trombotiche o emorragiche che devono essere previste ed evitate. All'articolo introduttivo di R.A. Rivers di Londra "Pathophysiology of coagulation and deficiencies of coagulation factors in newborns" (91), seguono i capitoli di A. Molinari (Genova) (92) sul rischio trombotico e di A. Del Vecchio (Bari) (93) sulle piastrinopenie. L'importante e vasto campo delle anemie è affidato a R. Christensen dell'Università di Utah che nel suo "Anemia in the neonatal period" (94), in un'ampia trattazione arricchita di numerosi schemi e figure, passa in rassegna sia le frequenti e temibili anemie emorragiche, sia le rare forme emolitiche congenite ed acquisite.

Noti esperti internazionali di immunologia neonatale sono gli autori di "Fundamentals of fetoneonatal immunology" (99) E.F. La Gamma (Boston), "Congenital immunodeficiencies" (100) G. Chirico (Pavia), "Physiology and abnormalities of leukocytes in newborns" (96) K.R. Shibley (Cincinnati).

L'ittero neonatale è particolarmente frequente e, come afferma C. Dani (Firenze) (73), è perfettamente fisiologico nella maggioranza dei casi. Tuttavia esistono casi patologici con bilirubina non coniugata che M. Kaplan (Israel) (74) descrive nel capitolo "Pathologic unconjugated hyperbilirubinemia". I rischi di iperbilirubinemia non controllate è trattato da J.F. Watchko (Pittsburg) (76) in un ampio capitolo ricco di figure e schemi indicativi dei valori ematici di bilirubina indiretta che richiedono fototerapia o exanguinotrasfusione in funzione dell'età gestazionale. Le iperbilirubinemie da cause epatiche sono trattate da Maggiore (Pisa) (77).

Una lunga serie di capitoli sono dedicati alla chirurgia neonatale. Tutti gli autori si sono dedicati a illustrare con foto e figure le tecniche operatorie da impiegare nei singoli casi. Il professor M. Messina dell'Universi-

tà di Siena presenta tre capitoli, "Esophageal atresia of newborn" (81), "Meconium plug syndrome" (84), "Rare surgical emergencies of newborns" (83), anch'essi corredati da validi schemi e foto.

Tenuto conto del carattere internazionale dell'opera, una particolare attenzione è stata posta al problema delle gravi gastroenteriti con diarree intrattabili. Nel suo "Gastroenteritis and intractable diarrhea in newborns" (86) A. De Luca dell'Università di Siena, oltre ad una dettagliata disamina degli agenti in causa, illustra in una opportuna figura la prevalenza di patogeni nell'Africa Sud-Sahariana e nell'Asia. Sempre su questo tema, C. Bellieni (Siena) nel suo "Rehydration after diarrhea" (87) indica con ricchezza di schemi le vie più affidabili per una reidratazione ottimale.

Anche i capitoli che riguardano le infezioni sono numerosi. M. Stronati (Pavia) nel suo "Neonatal bacterial and fungal infections" (107) detta misure efficaci per ottenere una pronta diagnosi non solo dell'infezione in atto, ma anche del rischio infettivo. Senza assolutamente sottovalutare i gravi inconvenienti dell'uso improprio di antibiotici, l'autore raccomanda il loro uso soprattutto nei casi che possono evolvere verso lo shock settico. Questa eventualità è estremamente grave ed è trattata da R.K. Aneja (Pittsburgh) (108). A proposito di infezioni neonatali A.G. Ugazio (Roma) (110) dedica un capitolo alle vaccinazioni in età neonatale. Fornisce indicazioni precise sui possibili vantaggi delle vaccinazioni anche in età neonatale.

Nella parte dedicata alle malattie endocrine e renali, G. Andria (Napoli) (111) riporta una completa descrizione delle varie malattie da errori congeniti del metabolismo ed indica i percorsi clinici e di laboratorio indispensabili ad ottenere una diagnosi necessariamente assai precoce. Un esteso capitolo ricco anch'esso di regole per una diagnosi clinica e di laboratorio precoce riguarda i neonati con sesso incerto. A. Balsamo, A. Cicognani (Bologna) e A. Boldrini (Pisa) nel "Disorders of sexual development

in newborns" (113) tracciano percorsi diagnostici ben illustrati da complesse figure.

Il capitolo "Diagnosis and treatment of renal and urinary tract malformations in newborns" (116), scritto in collaborazione da V. Fanos (Neonatologia dell'Università di Cagliari) e da M. Mussap (Laboratorio Ospedale San Martino di Genova) contiene interessanti indicazioni di nuove tecniche di indagine tra le quali la metabolomica. Questa tecnica, dagli sviluppi presumibilmente estensibile in vari campi della medicina, compare forse per la prima volta in un testo di neonatologia.

La parte dedicata alla neurologia comprende molti capitoli alcuni dei quali già citati a proposito della sofferenza anossico-ischemica feto-neonatale.

A S. Chemtob (Montreal), esperto internazionalmente riconosciuto di retinopatia del pretermine, è stato affidato il capitolo "Retinopathy of prematurity" (136) che fornisce informazioni preziose per quasi azzerare il rischio di questa grave complicazione della prematurità.

M. Fimiani (Siena) è autore di "Neonatal skin disorders" (138) ricchissimo di dimostrative foto ed immagini delle numerose forme di patologia cutanea del neonato.

Il trattato si conclude con un'ampia appendice che riporta gli indici di riferimento di misure e valori di laboratorio.

I vantaggi del latte materno e le quasi insormontabili difficoltà di riprodurlo artificialmente sono illustrati da R. Davanzo (Matera) in "Human milk and formulas for neonatal nutrition" (36). L'autore sostanzialmente conferma quello che la Repubblica senese già conosceva nel quindicesimo secolo quando affidava i neonati abbandonati a donne pagate per allattarli. L'affresco di Domenico di Bartolo al Santa Maria della Scala non lascia dubbi in proposito.

Gli Editors di questo trattato di Neonatologia si augurano che la loro opera si iscriva nella tradizione senese di alta cultura scientifica per la cura dei bambini.