

NUOVE EVIDENZE SULLA PROFILASSI NEONATALE CON VITAMINA K

Camilla Lama¹, Sara Pusceddu², Paola Gallo¹, Federico Marchetti²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara

²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Indirizzo per corrispondenza: camilla.lama@student.unife.it

INTRODUZIONE

Il deficit di vitamina K nel neonato può condurre a emorragie severe con elevata morbidità e mortalità. Questa condizione è conosciuta come “emorragia da deficit di vitamina K” (*vitamin K deficiency bleeding*, VKDB), dizione che ha sostituito quella di malattia emorragica del neonato (MEN).

La vitamina K è un cofattore enzimatico essenziale per l'attività biologica dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Il deficit di vitamina K determina il rilascio di proteine inattive nella cascata della coagulazione che possono essere dosate. La carenza di vitamina K nel periodo neonatale e nel secondo-terzo mese di vita è associata a rischio emorragico responsabile del quadro clinico di VKDB.

Alla nascita i livelli di vitamina K nel plasma del neonato sono bassi, in quanto tale vitamina ha un passaggio molto scarso attraverso la placenta; inoltre l'intestino del neonato è sterile e la sintesi della vitamina K endogena inizia con la comparsa della flora batterica intestinale. L'assorbimento della vitamina K è strettamente dipendente dalla disponibilità intestinale di bile, che può essere carente in presenza di una colestasi anche misconosciuta. In corso di una colestasi l'assorbimento delle vitamine liposolubili (tra cui la vitamina K) è ridotto¹. I lattanti che sono allattati esclusivamente al seno hanno un aumentato rischio di VKDB tardiva, soprattutto se presentano una colestasi non diagnosticata.

Il deficit di vitamina K può causare sanguinamento nei bambini nei primi 3 mesi di vita. La malattia è distinta convenzionalmente in tre forme: precoce, classica e tardiva.

Le sedi di sanguinamento sono cutanea e gastrointestinale; nella forma tardiva può tuttavia esserci frequentemente un interessamento intracranico (50-80% dei casi).

La **forma precoce** (6-12%) si manifesta entro le prime 24 ore di vita, quasi esclusivamente nei neonati figli di madri che assumono farmaci che inibiscono la vitamina

K: anticonvulsivanti (carbamazepina, fenitoina, barbiturici), antitubercolinici (isoniazide e rifampicina), antibiotici, antagonisti della vitamina K (coumarin e warfarin). Si manifesta con cefalo-ematoma ed emorragie intracraniche e addominali. Non è prevenibile con la somministrazione di vitamina K al neonato, ma solo mediante supplementazione alla madre nei giorni prima del parto.

La **forma classica** si manifesta entro 24 ore - 7 giorni di vita ed è associata a ritardata o inadeguata alimentazione. Più lieve, contempla ematomi, maggiore sanguinamento dei punti di prelievo o a livello ombelicale o sanguinamento gastrointestinale. L'incidenza, un tempo descritta tra lo 0,25-1,5%, è ora stimata da 0,01% a 0,44% dopo l'introduzione della profilassi con vitamina K alla nascita.

La **forma tardiva** è stata descritta prevalentemente in presenza di una colestasi (a volte, come detto, misconosciuta) e soprattutto in chi è allattato esclusivamente al seno. Si manifesta tra la seconda settimana e i 6 mesi di vita. È in genere gravissima, con mortalità del 20%; l'emorragia intracranica è riscontrata nel 50% circa dei casi. L'incidenza negli allattati al seno non supplementati è del 4,4-7,2/100.000 nati vivi (1 caso ogni 15.000-20.000 nati). I neonati con colestasi (ad esempio atresia delle vie biliari) e malassorbimento (es. fibrosi cistica) sono particolarmente a rischio.

Dal 1961 la profilassi neonatale con vitamina K è riconosciuta essere un adeguato approccio per la prevenzione della VKDB. Tuttavia non c'è uniformità a livello internazionale sulle modalità della profilassi in merito alla via di somministrazione e alla posologia di vitamina K utilizzata (*Tabella I*).

Sul numero di maggio 2016 di *Pediatrics*, Witt e coll.² si propongono di analizzare l'efficacia dei differenti schemi di terapia adottati negli ultimi decenni in Olanda e Danimarca.

Profilassi con vitamina K in differenti Paesi		
Nazione	Profilassi con vitamina K	Incidenza di VKDB per 100.000 bambini RR (IC 95%)
Olanda (1990-2011)	1 mg per os alla nascita, 25 µg/die per os dalla 2 ^a alla 13 ^a sett.	3,2 (1,2-6,9)
Germania	3×2 mg per os (giorni 1, 4-10, 28-42)	0,44 (0,2-0,9)
Francia	2 mg/sett. per os per 6 mesi	Dati non disponibili
Svizzera	3×2 mg per os (giorno 1, giorno 4, 4 ^a sett.)	0,87 (0,24-2,24)
Danimarca 1994 - giugno 2000 da giugno 2000	2 mg per os alla nascita, 1 mg/sett. per os per 3 mesi 2 mg im alla nascita	0 (0-0,9) Dati non disponibili
Regno Unito	1 mg im alla nascita (giorno 1, 1 ^a sett., 4 ^a sett.) 3×2 mg per os (giorno 1, 1 ^a sett., 4 ^a sett.)	0,1 0,43
Australia	0,5-1 mg im (giorno 1, giorni 3-7, 6 ^a sett.) 3×2 mg per os (giorno 1, giorni 3-7, 6 ^a sett.)	0,2 4,1
Canada	1 mg im alla nascita	0,37
Stati Uniti	1 mg im alla nascita	Dati non disponibili
Italia	Vari schemi	Dati non disponibili

Tabella I. Profilassi con vitamina K in differenti Paesi (da voce bibliografica 2, modificata).

PAZIENTI E METODI

I dati di tutti i pazienti olandesi nati con atresia biliare dal gennaio 1991 al gennaio 2015 e trattati in uno dei 6 Centri universitari specializzati olandesi provengono dal *Netherlands Study group on Biliary Atresia Registry* (NesBAR).

I dati di tutti i pazienti danesi con atresia biliare nati da luglio 2000 fino a novembre 2014 sono tratti dal *Department of Pediatric Surgery del University Hospital di Copenhagen (Rigshospitalet)*. Dallo studio sono stati esclusi i bambini nati con una età gestazionale <37 settimane e con peso <2000 g, i bambini nati all'estero e quelli ospedalizzati dalla nascita. La popolazione oggetto di studio è stata infine limitata ai soli bambini allattati esclusivamente con latte materno (*Figura 1*).

I dati confrontano l'efficacia dei diversi regimi profilat-

tici con vitamina K nella prevenzione della VKDB nei bambini con atresia biliare misconosciuta allattati esclusivamente con latte materno.

- Nel modello olandese, dal 1990 al 2011 la profilassi veniva eseguita con 1 mg di vitamina K per os alla nascita, seguita dalla somministrazione quotidiana orale di 25 µg dalla 2^a alla 13^a settimana di vita. Dal 2011, sulla base dell'alta incidenza di VKDB nei bambini allattati con latte materno e colestasi misconosciuta, le linee guida olandesi hanno aumentato la profilassi domiciliare orale a 150 µg/die, sempre dalla 2^a alla 13^a settimana.
- Le linee guida danesi prevedono invece dal 2000 la singola somministrazione alla nascita di 2 mg di vitamina K per via intramuscolare, non seguita da somministrazione al domicilio.

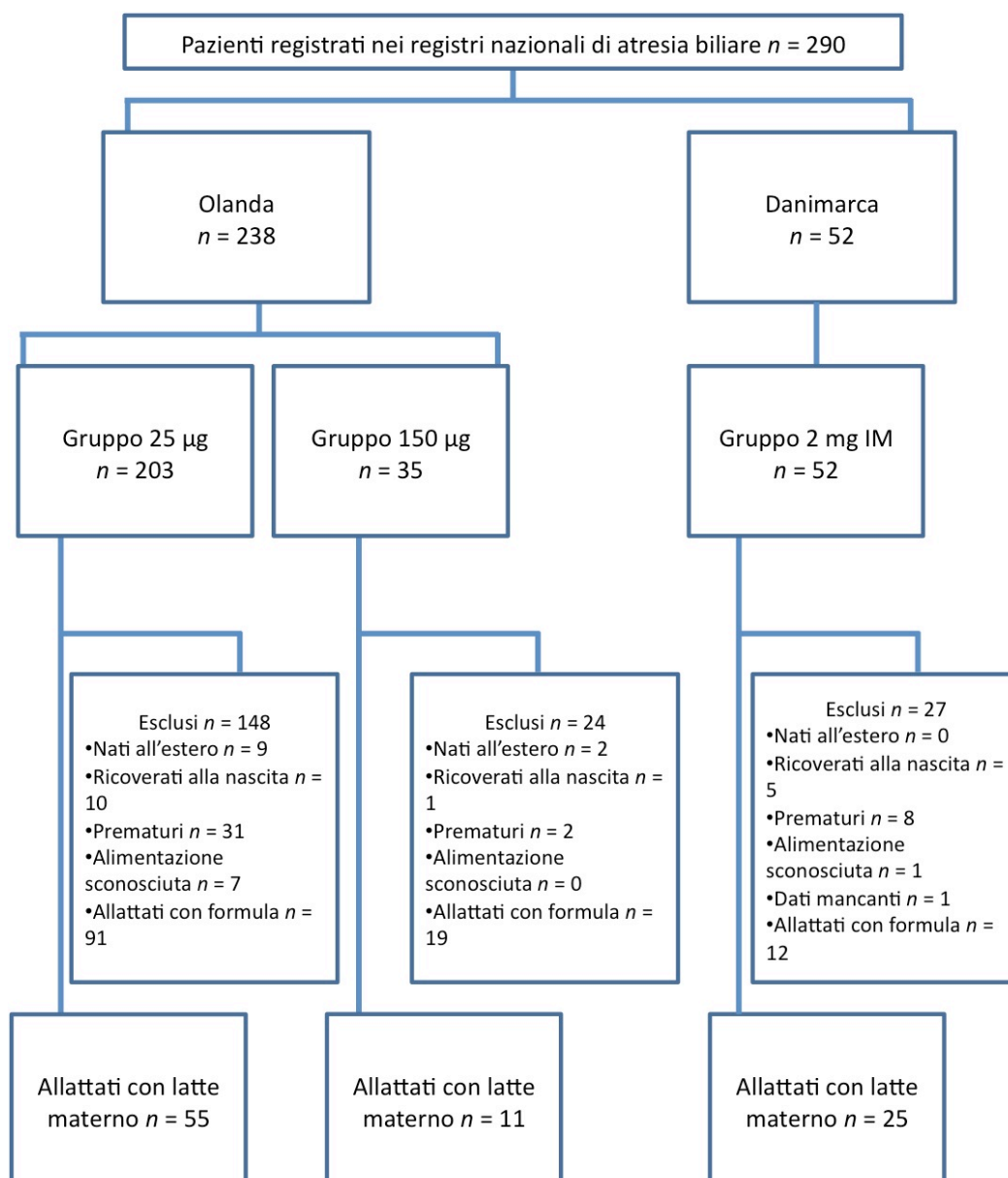


Figura 1. Popolazione oggetto dello studio. Regimi di profilassi con vitamina K in Olanda e Danimarca in bambini allattati esclusivamente con latte materno.

Lo studio confronta questi 3 gruppi sottoposti a profilassi con vitamina K secondo diversi regimi:

1. 1 mg per os alla nascita + 25 µg/die
2. 1 mg per os alla nascita + 150 µg/die
3. 2 mg im alla nascita

L'obiettivo dello studio è quello di valutare la differenza di efficacia nella prevenzione della VKDB nei bambini allattati con latte materno e atresia biliare.

RISULTATI

Dal gennaio 1991 al gennaio 2015, 238 pazienti con atresia biliare sono stati registrati nel *Netherlands Study group on Biliary Atresia Registry*. 62 bambini sono stati esclusi dallo studio per varie ragioni; dei rimanenti, 100 (62%) ricevevano allattamento con formula oppure allattamento misto. 55 pazienti allattati esclusivamente con latte materno sono stati inclusi nel primo gruppo (25 µg per os) e 11 nel secondo gruppo (150 µg per os) (Figura 1).

Tra luglio 2000 e novembre 2014, 52 pazienti sono stati registrati nel *Danish Biliary Atresia Registry*. 15 bambini sono stati esclusi per varie ragioni; dei rimanenti, 25 pazienti (68%) erano allattati esclusivamente al seno e sono stati inclusi nel terzo gruppo (2 mg im) (*Figura 1*).

Nel primo gruppo 45 bambini su 55 hanno presentato una VKDB (82%). Di questi, 21 bambini (38% del totale) presentavano sanguinamenti multipli e 22 (40%) presentavano un'emorragia intracranica.

Nel secondo gruppo l'incidenza di VKDB era sempre dell'82% (9 bambini su 11), di cui 6 (55%) con sanguinamenti multipli e 3 (27%) con emorragia intracranica.

Il terzo gruppo presentava un'incidenza di VKDB del 4% (1 caso su 24), senza casi di emorragia intracranica.

Gli Autori concludono che il regime profilattico con 1 mg di vitamina K per os alla nascita, seguito dalla somministrazione di 150 µg/die per os dalla 2^a alla 13^a settimana di vita, non è sufficiente nel prevenire la VKDB in una popolazione ad alto rischio come quella dei bambini con atresia biliare misconosciuta e allattati con latte materno, contrariamente al regime della singola somministrazione alla nascita di 2 mg di vitamina K intramuscolare.

L'analisi dei dati ci dimostra inoltre che l'aumento della profilassi domiciliare da 25 a 150 µg/die non modifica l'incidenza e la gravità della VKDB nella popolazione ad alto rischio. L'incidenza di VKDB nei pazienti trattati con profilassi orale era pari all'82%, indipendentemente dal dosaggio somministrato per os e comprendeva numerosi casi di emorragie intracraniche.

In sintesi, il rischio di VKDB nella popolazione oggetto di studio, sottoposta a profilassi orale con 150 µg/die di vitamina K era 20 volte superiore rispetto al gruppo trattato con una singola somministrazione intramuscolare alla nascita.

COMMENTO

Lo studio recensito dimostra come la via di somministrazione piuttosto che la dose totale di vitamina K utilizzata risulti determinante per l'efficacia della profilassi nella popolazione ad alto rischio. Certamente stiamo parlando di coorti numericamente molto limitate, ma lo scopo dello studio è quello di analizzare l'efficacia dei vari regimi profilattici con vitamina K nella popolazione ad alto rischio per VKDB, rappresentata dai bambini affetti da colestasi misconosciuta (in particolare atresia delle vie biliari in soggetti allattati con latte materno).

L'atresia delle vie biliari è una patologia rara, con un'incidenza di 1:17.000-1:19.000 nei Paesi oggetto di studio; nei casi misconosciuti il sintomo di esordio è spesso costituito da un'emorragia, tardiva e solitamente grave, conseguente al deficit di vitamina K indotto a sua volta dalla colestasi. In questo studio gli Autori dimostrano come una singola somministrazione di vitamina K intra-

muscolare alla nascita risulti molto più efficace della somministrazione per via orale alla nascita e quotidiana a domicilio, nel prevenire proprio la forma tardiva di VKDB, ovvero quella che colpisce prevalentemente una popolazione ad alto rischio e che si presenta spesso in forma grave².

L'adozione di un regime di somministrazione per via intramuscolare può avere alcuni svantaggi, tra cui il dolore della puntura e il rischio di rare complicanze come l'ematoma locale, il sanguinamento intramuscolare e l'osteomielite. L'associazione, riscontrata nel 1990 da Golding³, tra vitamina K im e neoplasie infantili è stata invece più volte smentita da studi successivi^{4,5}.

Come riportato nella *Tabella I* esistono ancora delle importanti differenze nei regimi profilattici con vitamina K adottati nelle diverse Nazioni, sia per quanto riguarda la via di somministrazione (im o orale) che per le dosi e gli schemi terapeutici utilizzati. Anche l'Italia si caratterizza per l'adozione di regimi profilattici non uniformi ma, nel nostro caso, anche tra i singoli punti nascita e le varie regioni, in assenza di una direttiva unica nazionale. Quello che al momento possiamo dire in termini di profilassi della VKDB con vitamina K - e che i risultati dello studio di Witt e coll.² rafforzano come livello di evidenza, già noto da diversi anni⁶ - è riassumibile nei seguenti punti:

- La forma classica di deficit di vitamina K (nella prima settimana di vita) è prevenuta dalla supplementazione sia orale che parenterale di vitamina K.
- La forma tardiva di deficit di vitamina K è rara ma grave: si presenta come emorragia intracranica nel 50-80% dei casi. La forma tardiva si verifica in: **1)** neonati in allattamento materno esclusivo; **2)** neonati con sindromi da malassorbimento e/o colestasi che sono a volte misconosciute.
- Una dose unica di vitamina K alla nascita, per via intramuscolare, previene tutti i casi prevenibili di deficit, anche quelli dovuti a una colestasi (da atresia delle vie biliari) misconosciuta.
- La somministrazione orale quotidiana di vitamina K sembra essere equivalente a una singola dose im nella prevenzione della VKDB classica, ma non è in grado di prevenire, indipendentemente dalla dose utilizzata, le forme tardive dovute nella maggioranza dei casi a un quadro di malassorbimento e/o colestasi.
- Il rischio di avere una VKDB tardiva nei casi di bambini allattati al seno con atresia delle vie biliari misconosciute supplementati con vitamina K per via orale è 20 volte maggiore rispetto ai casi che hanno ricevuto una singola dose di vitamina K per via im alla nascita.
- La profilassi con vitamina K per via orale ha inoltre il limite della *compliance* al trattamento.

Nella pratica corrente si rende necessario confrontarsi, in ogni realtà locale, con le evidenze disponibili sulla profilassi neonatale con vitamina K, in attesa che anche in Italia possano esserci delle direttive uniche nazionali.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, et al; Childhood Liver Disease Research Education Network (ChiLDREN). Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics* 2012; 130(3):e607-14.
- [2] Witt M, Kvist N, Jørgensen MH, Hulscher JB, Verkade HJ; Netherlands Study group of Biliary Atresia Registry (NeSBAR). Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. *Pediatrics* 2016; 137(5).
- [3] Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990;62(2):304-8.
- [4] Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(6):434-7.
- [5] American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):191-2.
- [6] Demarini S. Il deficit di vitamina K nel neonato. *Medico e Bambino* 2003;22:586-7.