

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in extenso sono pubblicati on line.

## Appunti di terapia

### NUOVE EVIDENZE SULLA PROFILASSI NEONATALE CON VITAMINA K

Camilla Lama<sup>1</sup>, Sara Pusceddu<sup>2</sup>, Paola Gallo<sup>1</sup>, Federico Marchetti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara

<sup>2</sup>UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@auslromagna.it

**Introduzione** - Il deficit di vitamina K nel neonato può condurre a emorragie severe con elevata morbilità 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, nella cascata della coagulazione, il rilascio di proteine inattive 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 ridotto. 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 madre 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 nei punti di prelievo o a livello ombelicale o sanguinamento gastrointestinale. L'incidenza, un tempo descritta tra lo 0,25% e l'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) ne 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 i suoi collaboratori si propongono di analizzare l'efficacia dei differenti schemi di terapia adottati negli ultimi decenni in Olanda e Danimarca.

**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 olandesi specializzati provengono dal *Netherlands Study Group on Biliary Atresia Registry* (NeSBAR).

I dati di tutti i pazienti danesi con atresia biliare nati da luglio 2000 a novembre 2014 sono tratti dal *Department of Pediatric Surgery* dell'*University Hospital* di Copenhagen (*Rigshospitalet*).

#### PROFILASSI CON VITAMINA K ADOTTATA ALLA NASCITA IN DIFFERENTI PAESI

Nazione	Profilassi con vitamina K	Incidenza di VKDB per 100.000 bambini, RR (IC 95%)
Olanda (1990-2011)	1 mg os alla nascita, 25 µg/die per os dalla 2ª alla 13ª sett.	3,2 (1,2-6,9)
Germania	3x2 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	3x2 mg per os (giorno 1, giorno 4, 4ª 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, 1ª sett., 4ª sett.) 3x2 mg per os (giorno 1, 1ª sett., 4ª sett.)	0,1 0,43
Australia	0,5-1 mg im (giorno 1, giorni 3-7, 6ª sett.) 3x2 mg per os (giorno 1, giorni 3-7, 6ª 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. Da: 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), modificata.

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, disponibile on line).

I dati confrontano l'efficacia dei diversi regimi profilattici 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 2ª alla 13ª 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 2ª alla 13ª 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 a domicilio.

Lo studio confronta questi tre gruppi che hanno ricevuto profilassi con vitamina K secondo diversi regimi:

I gruppo	1 mg per os alla nascita + 25 µg/die
II gruppo	1 mg per os alla nascita + 150 µg/die
III gruppo	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, disponibile on line).

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 con latte materno e sono stati inclusi nel terzo gruppo (2 mg im).

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 2ª alla 13ª 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 im.

L'analisi dei dati dimostra inoltre come l'aumento della profilassi domiciliare da 25 a 150 µg/die non modifichi 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 im alla nascita.**

**Commento** - Lo studio recensito dimostra come la via di somministrazione piuttosto che la dose totale di vitamina K utilizzata risultino determinanti 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 intramuscolare 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 grave.

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 Golding tra vitamina K im e neoplasie infantili è stata invece più volte smentita da studi successivi.

Come riportato nella *Tabella* 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. rafforzano come livello di evidenza, già noto da diversi anni - 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 misconosciuta 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.

**Vedi editoriale pag. 483**

## Caso contributivo

QUELLA STRANA PALLINA SULLA GUANCIA:  
UN CASO DI MUCOCELE ORALE

Fabio Forte

UOC di Pediatria e Neonatologia,  
Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera

Indirizzo per corrispondenza: forte.fabio@tiscali.it

A STRANGE LITTLE LUMP IN THE CHEEK:  
A CASE OF ORAL MUCOCELE

Key words Mucocele, Lesion, Submucosal tissue

**Summary** Mucocele is a benign lesion characterized by an extravasation or retention of mucous in submucosal tissue from minor salivary glands. Trauma and lip biting habits are the main cause of these types of lesions. This paper reports a case of mucocele in an 11-year-old child. Diagnosis and management of mucocele are challenging. The paper is a review of the clinical characteristics, differential diagnosis, treatment and evolution of such lesions to aid decision-making in daily clinical practice.

**Caso clinico** - R. è un ragazzo di 11 anni che gode di buona salute. Un pomeriggio, al ritorno da scuola, mostra ai genitori quello che ha notato per caso, durante le ore di lezione, mentre seduto al suo posto, poggiava il volto sulla mano destra chiusa a pugno, annoiato o stanco dell'eccessivo lavoro scolastico: una neoformazione duro-elastica nello spessore della guancia destra, a livello del punto medio dell'arcata mandibolare inferiore, di circa 1 cm di diametro, non dolente alla palpazione e mobile rispetto ai piani superficiali e profondi. La cute sovrastante è normale, la neoformazione non deforma il profilo del volto, per cui non è apprezzabile se non con la palpazione. Anche l'ispezione del cavo orale non fornisce elementi aggiuntivi; non è visibile perché sottostante il fornice vestibolare inferiore, tanto che R. non la "sente" con i movimenti della lingua. Non avrebbe subito alcun trauma sulla regione e la neoformazione non era presente il giorno prima. Quando giunge alla nostra osservazione, non abbiamo un preciso orientamento diagnostico. Pensiamo inizialmente a una flogosi ghiandolare, ma la sede non è quella delle ghiandole salivari maggiori e poi non è dolente, né spontaneamente né durante la masticazione. L'ecografia transcutanea evidenzia la presenza di una "formazione ovoidale, ipoecogena, ben delimitata, apparentemente non collegata a ghiandole salivari, vascolarizzata; dimensioni massime 10,3 x 8,7 mm". Si tratta ovviamente di una neoformazione benigna, ma di che natura? A causa della vascolarizzazione interna pensiamo a un emangioma, ma sia l'età che le modalità di esordio non sono quelle tipiche. Consigliamo così di sentire il parere sia dello specialista ORL che del dentista, ma entrambi non riescono a orientarsi in base ai dati disponibili. A questo punto si decide di consultare il chirurgo plastico, in vista dell'eventualità dell'asportazione, e questi appena vede il ragazzo gli chiede: "ieri non ce l'avevi ed è comparso all'improvviso? Potrebbe essere un mucocele, o una cisti da stravasamento mucoso: è una lesione che interessa le ghiandole salivari minori e tende a comparire rapidamente e, spesso, altrettanto rapidamente si risolve in poco tempo". E in effetti dopo pochi giorni, senza una vera e propria terapia (impacchi caldi e qualche dose di antinfiammatorio orale) la lesione regredisce.

**Discussione** - Il mucocele, la ranula orale e la ranula cervicale sono termini clinici che si riferiscono a lesioni pseudocistiche dovute a stravasamento mucoso. Sono provocate dall'ostruzione o da un trauma del dotto escretore di una ghiandola salivare con emissione di muco nei tessuti circostanti la ghiandola stessa. Il **mucocele** origina da una ghiandola salivare minore e viene definito anche cisti da stravasamento mucoso. La **ranula** è un mucocele che si verifica a livello del pavimento buccale e origina più spesso da una ghiandola salivare maggiore, in particolare la ghiandola sottolinguale. Quando il secreto mucoso stravasato si dispone sulla superficie superiore del muscolo miloioideo si parla di ranula orale, se scivola lungo le fasce cervicali si forma la ranula cervicale. Quest'ultima appare come una massa fluttuante, non tesa e mobile rispetto ai piani circostanti, senza rapporti con la ghiandola tiroide o i linfonodi, con cute sovrastante indenne. Il mucocele rappresenta probabilmente la più comune patologia delle ghiandole salivari minori. Si tratta di lesioni rare; in uno studio pediatrico brasiliano, la prevalenza del mucocele era dello 0,08%. Nella maggior parte dei casi il mucocele interessa gli individui giovani, con un picco di incidenza fra i 10 e i 20 anni.



Figura. Mucocele con aspetto traslucido, bluastro.

**La clinica** - È una lesione asintomatica. In alcuni casi quelle di maggiori dimensioni possono interferire con la masticazione. La ranula orale, se molto grossa, può interferire con la deglutizione, la masticazione, o l'articolazione della parola. La lesione consiste in una tumefazione a forma di cupola di consistenza teso-elastica che appare improvvisamente e tende a crescere rapidamente; le dimensioni possono variare da pochi millimetri a svariati centimetri. Il colore è roseo quando la lesione è più profonda, o bluastro quando è più superficiale rispetto alla superficie della mucosa buccale. L'aspetto bluastro dipende dalla cianosi tissutale da congestione vascolare associata alla distensione dei tessuti sovrastanti e all'aspetto traslucido del muco accumulato al di sotto (Figura). La sede più frequente è il labbro inferiore (60-80% dei casi); meno frequentemente sono interessati il labbro superiore, il pavimento orale, la superficie ventrale della lingua, la mucosa della guancia o del palato.

**L'evoluzione** - L'insorgenza è in genere rapida e le dimensioni variabili. La durata media della lesione è di solito di 3-6 settimane, ma può perdurare anche molto più a lungo, così come riassorbirsi in pochi giorni. Sono possibili le recidive.

**Il trattamento** - Se la lesione è superficiale non è necessario alcun trattamento, almeno fin tanto che non ricorra frequentemente e/o diventi sintomatica. Se i sintomi sono minimi, l'aspirazione della lesione e il follow-up possono rappresentare un'alternativa alla chirurgia, ma la probabilità di recidiva è molto elevata. In caso di mancata regressione, di frequenti recidive o di sintomi, il trattamento è chirurgico. Il mucocele normalmente richiede l'escissione con la rimozione della ghiandola salivare minore adiacente. Se è di grosse dimensioni, può essere preferibile usare la tecnica della marsupializzazione. L'ago-aspirazione del contenuto può essere di aiuto prima di effettuare l'escissione chirurgica, per escludere altre lesioni: il fluido aspirato deve consistere in muco e in macrofagi ripieni di muco. L'aspirazione da sola però non esclude il rischio di ricorrenza.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 481. Nel **Caso contributivo** una diagnosi di mucocele orale: lesione pseudocistica dovuta a stravasamento mucoso, provocata da un'ostruzione o da un trauma del dotto escretore di una ghiandola salivare con emissione di muco nei tessuti circostanti la ghiandola stessa. Negli **Appunti di terapia** è recensito un importante lavoro, pubblicato su *Pediatrics*, sulla efficacia della profilassi con vitamina K nel neonato. Si tratta di un confronto tra differenti schemi di terapia adottati negli ultimi decenni in Olanda e Danimarca, a partire dai Registri nazionali sull'atresia biliare. Malattia di Kawasaki e *TubuloInterstitial Nephritis and Uveitis syndrome (TINU)* nei **Casi indimenticabili**. Strategie per la riduzione degli errori di terapia, *Streptococcus pyogenes*, mastite neonatale, piomiosite tropicale: tutto questo nei **Poster degli specializzandi**... buona lettura!