

Il neonato “variamente” grosso

ETTORE PIRO, GIOVANNI CORSELLO

Clinica Pediatrica e Terapia Intensiva Neonatale, Università di Palermo

Questa è un'incursione nella neonatologia, come se n'è fatta una nell'oncologia. Questa, tuttavia, ha un maggior peso di cultura applicativa per il pediatra di famiglia e per il pediatra ospedaliero: infatti la storia dei neonati sovrappeso non finisce nell'età del neonato, ma dura tutta la vita. La neonatologia di cui si parla in questo contributo comincia nell'utero, continua nel passaggio tra la sala da parto, la dimissione, la presa in carico, e il proseguimento delle cure. Dall'utero materno alla vita adulta: gli effetti “epigenetici” dell'iperanutrizione precoce.

Un neonato, qualunque sia la durata della gravidanza, si definisce grosso per l'età gestazionale (*Large Gestational Age* = LGA) se il suo peso risulta superiore al 90° percentile per il sesso, o in modo più restrittivo se supera di due deviazioni standard la media del peso per una popolazione di riferimento. Spesso, ma non correttamente, la definizione di LGA viene applicata, indipendentemente dall'età gestazionale, ai nati con peso pari o superiore ai 4500 g. Per questi neonati è più corretto usare la definizione di “macrosomia”¹. La migliore definizione di neonato LGA dovrebbe essere basata su carte antropometriche specifiche, costruite sulla popolazione di appartenenza, progettate appena concluso in Italia² (*Tabella I*).

PERCHÉ È “MACROSOMICO”? NON SEMPRE GRANDE E GROSSO VUOL DIRE SANO E BELLO

Responsabili di macrosomia fetale e quindi della nascita di un neonato LGA possono essere fattori etnici, genetico-costituzionali, come nel caso di nati da genitori macrosomici, e alterazioni del controllo glucidico in corso di gravidanza.

MACROSOMIC NEWBORN

(*Medico e Bambino* 2009;28:441-447)

Key words

Macrosomic newborn, Maternal diabetes, Malformation, Syndrome

Summary

Neonatal macrosomia is a risk factor for morbidity in the mother and the newborn. The main cause is maternal diabetes that, if present in the stages of embryonic development, may be associated with malformations. Neonatal macrosomia may occur also in several syndromes. The early prenatal identification, a precise etiopathogenetic definition and an appropriate perinatal care can reduce the morbidity of the macrosomic newborn. Key elements of care, with the aim of identifying developmental delays and preventing the metabolic syndrome and overweight, are developmental surveillance and nutritional counselling.

La macrosomia fetale può interessare dal 3% al 15% di tutte le gravidanze³, e tale dato correla con il rilievo di un 3-10% di gravidanze caratterizzate da un'anomalia del controllo glucidico. Il diabete pregestazionale (di tipo 1 e 2) e il diabete gestazionale (inteso come qualunque alterazione del controllo glicemico a esordio in gravidanza) possono essere quindi considerate le cause principali di macrosomia fetale e neonatale. La macrosomia si osserva nel 42% circa dei nati di madre diabetica (IDM, *Infant of Diabetic Mother*). Nelle donne diabetiche la probabilità di un concepimento è diminuita da ano-

malie dell'asse ipotalamo-ipofisario, caratterizzate da ridotta risposta dell'LH al GnRH, dalla riduzione della concentrazione basale di FSH e LH, dalla bassa concentrazione di TSH e dalla ridotta sintesi di prolattina e di corticosterone. Queste donne hanno un elevato rischio di aborto spontaneo, soprattutto se vi è uno scadente controllo glicemico, denotato da un alto livello di emoglobina glicosilata (HbA1C).

La macrosomia neonatale può, in rari casi, presentarsi nell'ambito di un quadro clinico complesso (sindrome), in cui solo un'attenta valutazione clinica e dismorfologica, supportata da ap-

VALORI DEL 90° PERCENTILE DEL PESO ALLA NASCITA DEL NEONATO A TERMINE

Età gestazionale in settimane	Femmina	Maschio	Madre primipara		Madre multipara	
			Femmina	Maschio	Femmina	Maschio
37	3,321	3,443	3,274	3,397	3,367	3,490
38	3,529	3,660	3,480	3,610	3,579	3,710
39	3,693	3,830	3,642	3,778	3,745	3,882
40	3,851	3,956	3,762	3,902	3,868	4,009
41	3,903	4,046	3,849	3,992	3,957	4,101
42	3,968	4,113	3,913	4,058	4,023	4,168

Campione italiano, ricerca 2008 della Società Italiana di Neonatologia (SIN) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

Tabella I

profondimenti strumentali e indagini genetiche, consente una definizione diagnostica.

IL NEONATO DI MADRE DIABETICA (IDM)

La patogenesi della macrosomia nell'IDM è determinata da una catena di eventi che sono la conseguenza dello stato iperglicemico e iperinsulinemico fetale. Secondo l'ipotesi di Pedersen, mentre il glucosio e gli aminoacidi sono in grado di attraversare la barriera placentare, l'insulina materna, naturale o somministrata per il trattamento degli squilibri glicemici, non passa dalla circolazione materna a quella fetale⁴. Prima della 20^a settimana di gestazione le β -cellule fetali sono incapaci di produrre insulina ed espongono il feto a un'iperglicemia incontrollata, nonostante i livelli fetali di glucosio vengano mantenuti di 20-30 mg/dl più bassi rispetto ai valori materni grazie a un trasporto facilitato mediato da carrier specifici.

Lo stato iperglicemico embrio-fetale è responsabile dell'insorgere di una catena di eventi metabolici che esercitano effetti diversi a seconda dell'epoca della gravidanza. Nel caso della donna con diabete pregravidico di tipo 1 o 2 con un controllo metabolico inadeguato, si ha un rischio più elevato di malformazioni⁵, con una diretta relazione tra gravità del diabete ma-

terno e rischio malformativo⁶. Una cardiopatia è la malformazione più frequente, la sequenza da regressione caudale (sirenomelia) la più caratteristica tra le situazioni con anomalie multiple⁷ (Tabella II). In questi casi l'effetto teratogeno, che si manifesta nel corso dell'embriogenesi (fino all'ottava settimana di gestazione), è da imputare, oltre che a stati di alterazione glicemica, a fenomeni ipossici, alla vasculopatia placentare, prevalente nelle gestanti con microangiopatia, e ad anomalie che coinvolgono il metabolismo proteico, lipidico e la glicosilazione delle proteine⁸. Tale rischio

malformativo non interessa il feto di madre con diabete gestazionale che, insorgendo in genere tra la 26^a e 28^a settimana, risparmia il periodo embrionale. La compromissione del flusso placentare e del trasporto di nutrienti può, se grave, essere responsabile dello sviluppo di quadri di restrizione di crescita intrauterina (IUGR).

Solo dopo la 20^a settimana di gestazione il feto è in grado di rispondere all'iperglicemia con un'iperplasia delle β -cellule e conseguente aumentata secrezione di insulina, di IGF-I, IGF-II e IGFBP-3. Questi ormoni, interagendo con la leptina⁹, promuovono la mitosi

MALFORMAZIONI ASSOCIATE IN NEONATO DI MADRE DIABETICA

SNC

- Anencefalia - spina bifida
- Oloprosoencefalia
- Microcefalia

Gastrointestinali

- Sindrome del colon sinistro piccolo
- Malrotazione intestinale
- Atresia anale/rettale

Craniofacciali

- Anomalie auricolari
- Labiopalatoschisi

Genitourinarie

- Agenesia renale
- Displasia multicistica
- Ipospadi
- Criptorchidismo

Cardiovascolari

- Difetto interatriale
- Trasposizione dei grossi vasi
- Situs viscerum inversus
- Arteria ombelicale unica

Scheletriche

- Sindrome da regressione caudale
- Anomalie vertebrali/costali

Tratta da: *Overgrowth Syndromes*. In: Cohen MM, Neri G, Weksberg R. Oxford University Press, 2002.

Tabella II

cellulare determinando un'iperplasia tissutale con aumento di dimensioni del cuore, del fegato e della milza; altri organi come l'encefalo e i reni non sono coinvolti da questo fenomeno. L'interazione di questi fattori di crescita è testimoniata da livelli di IGF-I e leptina nel sangue del cordone ombelicale significativamente più alti nei neonati LGA rispetto ai neonati di peso adeguato all'età gestazionale (AGA)¹⁰. Inoltre, i neonati LGA non IDM presentano alti livelli di peptide C, indice che l'incremento della secrezione di insulina materna contribuisce all'aumentata crescita fetale¹¹. L'iperglicemia cronica e l'iperinsulinemia, aumentando il metabolismo basale e il consumo di ossigeno, conducono a uno stato di relativa ipossia. Il feto risponde potenziando la capacità di trasporto dell'ossigeno attraverso un aumento della produzione di eritropoietina, da cui il frequente rilievo alla nascita di uno stato di policitemia.

Iperglicemia e iperinsulinemia fetali sono responsabili dell'eccesso di crescita anche nel neonato macrosomico da madre obesa e nella sindrome di Beckwith-Wiedemann (*vedi oltre*); persino il semplice sovrappeso materno espone il feto a rischio di sviluppare una macrosomia. Infatti un BMI materno elevato in corso di gravidanza, anche indipendentemente dal suo valore in fase pregravidica, aumenta di almeno il 25% il rischio di LGA¹².

IL PERIODO PERINATALE: UN RISCHIO PER TUTTI (MADRE, NEONATO E... MEDICI)

Un peso alla nascita superiore a 4500 g, e soprattutto superiore a 5000 g, aumenta sensibilmente il rischio sia a carico della madre (travaglio prolungato, ricorso a farmaci ossitocici, taglio cesareo, emorragia post-partum, infezioni, lacerazioni di terzo e quarto grado, eventi trombo-embolici, complicanze dell'anestesia) che di mortalità e morbilità perinatale. Nel neonato macrosomico è infatti descritta al momento del parto una maggiore incidenza di asfissia perinatale, sindrome da aspirazione di meconio, distocia di

spalla, traumi a carico dei tessuti molli, fratture della clavicola e dell'omero, paralisi del plesso brachiale e paralisi del nervo facciale rispetto al neonato di peso appropriato¹³.

Nell'ottica di prevenire tali complicanze, la diagnosi ecografica prenatale di una grave macrosomia spesso conduce alla scelta del taglio cesareo. Purtroppo l'accuratezza della stima ultrasonografica del peso fetale nel caso di macrosomia non è elevata e con un valore predittivo positivo variabile (38-67%). Le maggiori variazioni del peso fetale si verificano durante la seconda metà della gravidanza, considerando minime le variazioni delle dimensioni fetali nel primo trimestre. Va però ricordato che una condizione di basso peso alla nascita è associata a una ridotta crescita fetale già nel corso del primo trimestre e che esiste una correlazione tra la misurazione della lunghezza vertice-sacro (CRL, *crown-rump length*) nel corso del primo trimestre e il peso alla nascita^{14,15}. È stato recentemente dimostrato che neonati gravemente macrosomici presentano un aumento del CRL verso la fine del primo trimestre, suggerendo la possibilità di una diagnosi di sospetto di macrosomia fetale fin dalla 11^a settimana di gestazione^{17,18}. L'associazione di fattori di rischio (diabete materno, un BMI materno > 28, feto di sesso maschile, età gestazionale superiore a 40 settimane), con rilievi ecografici di stima del peso fetale (EFW, *expected fetal weight*) suggestivi e con una valutazione dell'indice di liquido amniotico (AFI, *amniotic fluid index*) ≥ 20 entro sette giorni dal parto, consentono di identificare un feto macrosomico con un valore predittivo positivo del 71%¹⁹.

L'identificazione del feto macrosomico ha importanti risvolti in termini di scelta della modalità del parto. Negli USA, nonostante il calo della mortalità perinatale e l'aumento del numero dei tagli cesarei, la distocia di spalla costituisce, per le complicanze che ne possono derivare, circa il 40% delle cause intente nei confronti degli ostetrici²⁰. Le linee guida dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) affermano che la maggior parte delle distocie coinvol-

ge neonati di peso inferiore ai 4000 g e che quindi il ricorso al taglio cesareo preventivo del feto sospetto macrosomico ha un valore limitato, suggerendo, in accordo con il *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, la scelta del parto per via naturale per pesi stimati fino a 4500 g nella gravida diabetica e di 5000 g per quella non diabetica²¹. In pratica è prassi ostetrica universale ricorrere al taglio cesareo preventivo nel caso di previsione di macrosomia fetale (peso > 4500 g) con l'obiettivo di ridurre il rischio di frattura della clavicola o di paralisi del plesso brachiale. Il rischio di frattura della clavicola e di paralisi del plesso brachiale è infatti circa 10 volte e 19 volte rispettivamente più elevato per i neonati di peso maggiore di 4500 g²².

Clinicamente il neonato IDM ha un aspetto florido, spesso pletorico, con capelli e peluria corporea abbondanti (*Figura 1*), è lievemente ipototonico e frequentemente iporeattivo e necessita con maggiore frequenza di cure intensive. Nel periodo fetale gli elevati livelli di insulina inibiscono gli effetti positivi del cortisolo sulla maturazione polmonare e, riducendo la produzione di surfattante da parte dei pneumociti di tipo 2, espongono il neonato pretermine a un aumentato rischio di sviluppare una sindrome da distress respiratorio (RDS). Nel neonato a termine è maggiore il rischio di sviluppare una tachipnea transitoria con retrazioni dei muscoli intercostali, alitamento delle pinne nasali e gemito espiratorio, come pure di manifestare un pneumotorace. Lo stato iperglicemico e quello iperinsulinemico sono responsabili dell'accumulo a livello cardiaco, e specificamente nel setto interventricolare, di lipidi e glicogeno, con ostacolo all'efflusso aortico e conseguente riduzione della gittata ventricolare sinistra. Nei neonati IDM è inoltre descritto un ritardo di chiusura del dotto arterioso di Botallo rispetto ai LGA non IDM. Queste alterazioni emodinamiche, associate alla frequente policitemia, possono predisporre il neonato a ipertensione polmonare e a fenomeni ipossico-ischemici a carico di vari distretti quali quelli cerebrale, gastrointestinale e renale. Lo stato policitemico è respon-



Figura 1. Nato macrosomico da madre diabetica.

sabile della maggiore frequenza di ittero. I neonati IDM sono inoltre esposti a un rischio elevato di sviluppare ipoglicemia, a causa dell'iperinsulinemia da iperplasia delle β -cellule pancreatiche, e ipocalcemia per deficit relativo di paratormone.

Di fronte a un neonato IDM, soprattutto se nato da madre con diabete a esordio pregravidico, con difficoltà di adattamento cardiorespiratorio, è necessario escludere con un'ecocardiografia la presenza di una cardiopatia. Tra queste, le più frequenti sono i difetti del setto interventricolare, la trasposizione dei grossi vasi, la stenosi aortica e il ventricolo destro a doppia uscita. La miocardiopatia ipertrofica del setto interventricolare, quando presente, tende in genere a risolversi nell'arco di poche settimane.

E LA STORIA NON FINISCE ALLA DIMISSIONE

Un neonato macrosomico, soprattutto se pretermine, corre il rischio di trascorrere qualche giorno in terapia intensiva o semintensiva, ma la sua storia futura in termini di eventuali sequele dipenderà molto dalle condizioni che hanno determinato la macrosomia.

Le alterazioni metaboliche presenti nel corso della gravidanza che hanno accompagnato il suo sviluppo embrio-fetale, le scelte nutrizionali postnatali, l'assetto metabolico e ormonale neonatale possono predisporre al successivo sviluppo di condizioni patologiche.

La stessa composizione corporea può risultare alterata, come testimoniato da studi condotti utilizzando la TOBEC (conduttività elettrica corporea totale). I neonati LGA e IDM hanno un aumento della massa grassa e una riduzione della massa magra rispetto a neonati LGA non IDM. La DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*), confrontando la composizione corporea di neonati LGA e AGA, ha rilevato negli LGA quantità assolute di massa magra, grassa e mineralizzazione ossea maggiori rispetto agli AGA^{23,24}.

Esiti a distanza

In termini di esiti a distanza, nei neonati IDM sono riportate principalmente alterazioni endocrino-metaboliche. I nati da madre con diabete gestazionale mostrano una maggiore tendenza al sovrappeso o alla franca obesità già durante l'infanzia, associata a ridotta tolleranza glucidica, ridotta produzione di insulina e insulino-resistenza^{25,26}. Già nel neonato LGA IDM

sono presenti anomalie del metabolismo glucidico e insulino-resistenza a esordio prenatale²⁷. Studi condotti su indiani Pima (5-29 anni di età) e giovani statunitensi con diabete tipo 2 hanno evidenziato una stretta correlazione tra l'essere stati neonati LGA IDM e non-IDM e la predisposizione a sviluppare con l'età una sindrome metabolica e il diabete tipo 2^{28,29}. Si ipotizza che tale predisposizione sia da imputare all'associazione di deragliamenti dal normale *programming* fetale, conseguenza dell'esposizione in ambiente intrauterino al diabete materno o ad alterazioni del controllo glicemico, con stili di vita a rischio come una cattiva alimentazione (in termini quantitativi e qualitativi) e una ridotta attività fisica³⁰.

In un periodo storico dominato dalla "emergenza obesità" soprattutto a esordio infantile, non è difficile immaginare come l'aumento dei neonati LGA costituisca di per sé un dato responsabile del *secular trend*, in termini di prevalenza nella popolazione di soggetti con peso corporeo medio costantemente in aumento. Tale tendenza a carattere progressivo è stata brillantemente definita "effetto a palla di neve". Si ritiene che neonate LGA nate da madri con diabete oppure semplicemente obese presentino un maggior rischio di divenire obese o di sviluppare un diabete gestazionale, condizione che le predispone alla procreazione di neonati a loro volta LGA, determinando quindi le condizioni per un aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità³¹.

Nel futuro del neonato LGA aleggiano purtroppo anche altri spettri. Quello sicuramente più angosciante è il rilievo di un aumento dell'incidenza di tumori del SNC, nello specifico astrocitoma e medulloblastoma³², di leucemia linfoblastica acuta, tumore di Wilms, neuroblastoma, di neoplasie dell'ovaio, del seno e della prostata^{33,34}.

Per quanto concerne lo sviluppo neuropsicomotorio, è interessante notare che si sono evidenziati un pattern di suzione immaturo in neonati IDM e una correlazione tra alcuni rilievi clinici quali il grado di controllo dei parametri metabolici in gravide con dia-

bete gestazionale, la qualità della motilità fetale e i pattern di movimenti generalizzati nel corso dei primi mesi e alcuni aspetti relativi all'outcome come lo sviluppo neurologico e cognitivo a 10 mesi e le prestazioni cognitive a 2, 6 e 9 anni³⁵⁻³⁷.

IL NEONATO MACROSOMICO CON SINDROMI MALFORMATIVE E RITARDO MENTALE

Esistono diversi quadri sindromici che possono presentarsi con una macrosomia neonatale (Tabella III).

La *sindrome di Beckwith-Wiedemann* (BWS) (OMIM #130650) con una incidenza di 1/13.700 nati vivi, è senza dubbio quella che, soprattutto in assenza di malformazioni associate, pone qualche problema di diagnosi differenziale con il neonato macrosomico

SINDROMI CON MACROSOMIA A ESORDIO PRENATALE				
Sindrome	Trasmissione	Segni e sintomi peculiari	Circonferenza cranica	Follow-up
Beckwith-Wiedemann	Sporadica 85% Familiare 15%	Ipoglicemia da iperinsulinismo, macroglossia, onfalocele, ernia ombelicale, visceromegalia, tumore di Wilms	Microcefalia	Ecografico addominale → tumori embrionali Nutrizionale → scarso apporto alimentare per macroglossia Ortopedico → asimmetria arti inferiori, scoliosi
Sotos	Sporadica AD	Fronte sporgente, ipertelorismo, ipotonia, età ossea avanzata	Macrocefalia	Ecografico addominale → tumori solidi (fegato, reni) Oncoematologico → leucemia, linfoma Ortopedico → cifoscoliosi Nefrourologico → idronefrosi, dilatazione pielica, ipoplasia renale NPI → epilessia, disturbi comportamentali
Marfan neonatale	Sporadica AD	Aumentata lunghezza corporea, aracnodattilia, ipotonia, alterazioni valvole cardiache	Normale, dolicocefalia	Cardiologico → prolasso mitrale, insufficienza aortica, aneurisma aortico Oculistico → miopia, lussazione del cristallino, distacco di retina Ortopedico → scoliosi, spondilolistesi, pectus excavatum o carenato Pneumologico → enfisema polmonare
Simpson-Golabi-Behmel	X linked recessiva	Ipoglicemia da iperinsulinismo, macroglossia, visceromegalia, facies tipica, cardiopatia, ipoplasia ungueale II dito mano	Macrocefalia	Ecografico addominale → tumori solidi (fegato, reni) Fisioterapico → ipotonia
Weaver	Sporadica AD	Fronte prominente, ipertelorismo, facies tipica, età ossea avanzata	Macrocefalia	Fisioterapico → ipotonia, ipertonia
Marshall-Smith	Sporadica	Fronte prominente, età ossea avanzata, insufficienza respiratoria, slargamento di metacarpi e falangi prossimali e medie	Macrocefalia, dolicocefalia	Pneumologico → insufficienza respiratoria
Lipodistrofia	AR	Riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo, mani e piedi di dimensioni aumentate, età ossea avanzata	Normale	Nefrologico → displasia renale Ecografico addominale → tumori solidi (fegato, reni)
Nevo	AR	Edema, dorsiflessione dei piedi, palato ogivale, età ossea avanzata	Normale	Ortopedico → scoliosi
Perlman	AR	Distensione addominale, micrognazia, displasia renale, visceromegalia, tumore di Wilms	Normale, macrocefalia	Ecografico addominale → tumori solidi (fegato, reni) Cardiologico → cardiomegalia NPI → epilessia
Elejalde, acrocefalopolisindattilia	AR ?	Aspetto notevolmente dismorfico, craniosinostosi turricefalica, polidattilia, onfalocele	Microcefalia	Nefrologico → displasia renale Pneumologico → ipoplasia polmonare Gastroenterologico → insufficienza pancreatica
Martin-Bell	X linked recessiva	Ritardo mentale, facies tipica, ipotonia, iperlassità legamentosa, macrorchidia post-puberale	Macrocefalia	Oftalmologico → strabismo, miopia Cardiologico → prolasso della valvola mitrale Ortopedico → piede piatto, scoliosi NPI → autismo, disturbi comportamentali

Tabella III

IDM. È una sindrome geneticamente complessa, in cui risultano coinvolti geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 11 (11p15.5), implicati nella patogenesi dell'eccesso di crescita e dello sviluppo di tumori (IGF2, H19, p57^{kip2}). Nella maggioranza dei casi la BWS è sporadica, ma può presentarsi con modalità di trasmissione autosomica dominante con espressività variabile. È segnalata una sua maggiore incidenza in gravidanze frutto di tecniche di riproduzione assistita per la maggiore probabilità che si realizzino in questi casi alterazioni epigenetiche (difetti di imprinting genomico, disomie uniparentali). Il quadro clinico è caratterizzato da macroglossia, macrosomia, ernia ombelicale, indentature del padiglione auricolare, ipoglicemia neonatale e aumentato rischio di sviluppare tumori embrionali (tumore di Wilms ed epatoblastoma). È una condizione gravata da un alto tasso di mortalità (20%) e morbilità perinatali, principalmente legate alle complicanze della prematurità e della patologia malformativa. La maggioranza dei soggetti con BWS presentano una prognosi favorevole in termini auxologici e di sviluppo neuropsicomotorio, fatta eccezione per i portatori della duplicazione in 11p15, che manifestano un grave ritardo neuropsicomotorio e un maggior rischio di malformazioni associate. Nel corso del follow-up, ai fini di una precoce identificazione di un tumore di Wilms o di un carcinoma del surrene, è prevista l'esecuzione di una ecografia addominale ogni tre mesi fino all'età di cinque anni.

La *sindrome di Sotos* (OMIM #117550) è causata da mutazioni del gene *NSD1* (*Nuclear receptor binding SET domain protein 1*), localizzato nel braccio lungo del cromosoma 5 (5q35). La maggior parte dei casi insorge in modo sporadico, ma una nuova mutazione può trasmettersi con modalità autosomica dominante. Il quadro clinico è caratterizzato, oltre che dalla macrosomia, da un'accelerazione dell'età ossea metacarpale, dalla spiccata macrocrania con fronte prominente e dall'ipertelorismo oculare. All'imaging cerebrale (RMN) si rilevano come dati più frequenti una dilatazione ventrico-

lare e un'alterazione di sviluppo del corpo calloso. È presente nel 100% dei casi un ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio.

La *sindrome di Marfan* (OMIM #154700), nella forma neonatale grave, può presentarsi con macrosomia. Ha una prevalenza di 2-3/10.000 soggetti, si trasmette con modalità autosomica dominante e circa l'85% dei soggetti presenta familiarità. È causata dalla mutazione del gene per la fibrillina 1, localizzato sul cromosoma 15 (15q21.1). Caratteristiche peculiari sono il viso allungato con palato ogivale, l'aracnodattilia, la lassità legamentosa, il pectus excavatum o carenato, la sublussazione del cristallino, il prolasso della valvola mitrale, le alterazioni strutturali di altre valvole cardiache e il rischio di aneurisma dell'aorta.

La *sindrome di Martin-Bell* (OMIM #300624), nota anche come sindrome del cromosoma X fragile, è causata da una mutazione del gene *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*), localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq27.3) per una abnorme amplificazione (> 200) della tripletta CGG o più raramente per mutazione puntiforme del gene. È la forma più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down in quanto interessa 1:4000 maschi e 1:6000 femmine. Il fenotipo neonatale è sfumato, per la presenza spesso solo di un elevato peso alla nascita e macrocefalia. Nel corso dello sviluppo compaiono ipotonia muscolare e iperlassità legamentosa e successivamente autismo e macrorchidismo nel periodo peripuberale^{38,39}.

CONCLUSIONI

Il riscontro di una macrosomia neonatale impone al neonatologo una definizione diagnostica, con l'ausilio dell'anamnesi ostetrica, relativa al monitoraggio glicemico, all'incremento di peso della gravida con monitoraggio ecografico della crescita fetale e al depistaggio degli eventuali quadri malformativi. Un'accurata valutazione clinica consentirà di escludere le rare forme sindromiche e consentirà di pianificare

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La macrosomia fetale interessa dal 3% al 15% delle gravidanze ed è in larga misura, ma non esclusivamente, legata a un disturbo del controllo glicidico. Il 42% dei nati da madre diabetica è macrosomico.
- ❑ La macrosomia si manifesta precocemente. Una diagnosi di sospetto di macrosomia grave può essere posta già all'undicesima settimana di gestazione.
- ❑ Nel periodo fetale gli elevati livelli di insulina inibiscono gli effetti positivi del cortisolo (surfattante) e aumentano il rischio di tachipnea transitoria e di distress respiratorio; inoltre, si può avere un ridotto deflusso aortico per accumulo di glicogeno a livello cardiaco e un ritardo nella chiusura del dotto di Botallo (oltre all'aumentato rischio, se la madre è diabetica, di malformazione, specie cardiaca).
- ❑ Un peso alla nascita superiore ai 4500 g aumenta sensibilmente il rischio della madre e la mortalità e morbilità perinatali. Per un peso > 4500 g è indicato il taglio cesareo; al di sotto si preferisce il parto naturale.
- ❑ Il neonato macrosomico ha un eccesso relativo e assoluto di massa grassa rispetto alla massa magra.
- ❑ Tende a mantenere e aumentare il sovrappeso durante lo sviluppo già nel primo anno di vita ed è a maggior rischio di obesità, sindrome metabolica, diabete tipo 2, ma anche di tumore, sia in età pediatrica (tumore di Wilms, leucemia linfatica acuta, neuroblastoma, medulloblastoma) sia in età adulta (cancro del seno e della prostata).
- ❑ Un piccolo numero di neonati con macrosomia è in realtà affetto da una sindrome malformativa (Sotos, Marfan, Martin-Bell, Beckwith-Wiedemann).

per il neonato IDM il piano di assistenza più adeguato alle sue esigenze.

Monitoraggio glicemico, eventuale supporto ventilatorio ed esclusione di cardiopatia o di altri quadri malformativi sono i cardini dell'approccio clinico iniziale. Una volta dimesso e preso

in carico dal pediatra di famiglia, il neonato IDM dovrà essere inserito in un programma di sorveglianza dello sviluppo. Particolare importanza assumono i controlli auxologici e il *counseling* nutrizionale nell'ottica della prevenzione della sindrome metabolica e del sovrappeso. Controlli periodici dello sviluppo neuropsicomotorio consentiranno di identificare i soggetti con disarmonie dello sviluppo, con l'obiettivo di programmare eventuali piani d'intervento precoci ed efficaci.

Indirizzo per corrispondenza:

Ettore Piro
e-mail: ettore.piro@unipa.it

Bibliografia

1. Resnik R. Fetal macrosomia: 3 management dilemmas. *OBG Management* 2003;28:36.
2. Bertino E, et al. Progetto Policentrico Nazionale Carte Antropometriche Neonatali, 2009 (dati in corso di pubblicazione).
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Fetal macrosomia. *ACOG Practice Bulletin* 2000, n° 22.
4. Pedersen J. Pregnancy and the child of the diabetic woman. *Dtsch Med J* 1972;23:595-601.
5. Driul L, Cacciaguerra G, Citossi A, Della Martina M, Peressini L, Marchesoni D. Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:23-6.
6. Neave C. Congenital malformation in offsprings of diabetics. *Perspectives Pediatr Pathol* 1984;8:213-22.
7. Martinez-Frias ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy of diabetic mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994;51:108-13.
8. Kousseff BG. Gestational diabetes mellitus (Class A): A human teratogen? *Am J Med Genet* 1999;83:402-8.
9. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:935-8.
10. Yang SW, Mim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000;13:289-96.
11. Gerdes JS. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *J Pediatr* 1995;127:481-4.
12. Asplund CA, Seehusen DA, Callahan TL. Percentage change in antenatal Body Mass Index as a predictor of neonatal macrosomia. *Ann Fam Med* 2008;6:550-4.
13. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:517 e1-6.
14. Divon MY. Diagnosis and management of macrosomia. *Fetal Diagn Ther* 1998;13(Suppl.):31.
15. Zawiejska A, Wender E, Ozegowska ER, Brazert J, Sadowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 4):5-18.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Macrosomia. *ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. Number 22, November 2000.
17. Ogonowski J, Miazgowski TA, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:405-10.
18. Hackmon R, Le Scale KB, Corani J, Ferber A, Divon MY. Is severe macrosomia manifested at 11-14 weeks of gestation? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:740-3.
19. Pates JA, McIntire DD, Casey BM, Leveno KJ. Predicting Macrosomia. *J Ultrasound Med* 2008;27:39-43.
20. Iffy L, Brimacombe M, Apuzzio JJ, Varadi V, Portuondo N, Nagy B. The risk of shoulder dystocia related permanent fetal injury in relation to birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:53-60.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Shoulder dystocia. *Guideline No. 42*, London; 2005.
22. Siggelkow W, Boehm D, Skala C, Grosslercher M, Schmidt M, Koelbl H. The influence of macrosomia on the duration of labor, the mode of delivery and intrapartum complications. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:547-53.
23. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, Catalano P. Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:804-8.
24. Hammami M, Walters JC, Hockman EM, Koo WWK. Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *J Pediatr* 2001;138:817-21.
25. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40(Suppl. 2):121-5.
26. Weiss PAM, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH. Long-term follow-up of infants of mothers with Type I Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:905-11.
27. Dyer JS, Rosenfeld CR, Rice J, Rice M, Hardin DS. Insulin Resistance in Hispanic Large-for-Gestational-Age Neonates at Birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3836-43.
28. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999;22:944-50.
29. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988;37:622-8.
30. Plagemann A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;2:143-8.
31. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW. Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:244-9.
32. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:366-73.
33. Samaras TT, Elrick H, Storms LH. Birthweight, rapid growth, cancer and longevity: a review. *J Nat Med Assoc* 2003;95:1170-83.
34. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robinson LL. High birthweight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1997;131:671-7.
35. Bromiker R, Rachamim A, Hammerman C, Schimmel M, Kaplan M, Medoff-Cooper B. Immature sucking patterns in infants of mothers with diabetes. *J Pediatr* 2006;149:640-3.
36. Kainer F, Prechtel HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 1997;50:13-25.
37. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1753-8.
38. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/
39. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. *Adv Pediatr* 2008;55:213-54.