

Il deficit di vitamina K nel neonato

SERGIO DE MARINI

Divisione di Neonatologia e TIN, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Nella pratica corrente le modalità di uso della vitamina K nella prevenzione della malattia emorragica del neonato risultano essere estremamente eterogenee (uso della sola via intramuscolare, o orale o combinazione delle due). L'articolo è una sintesi molto esauriente delle evidenze scientifiche prodotte in letteratura con cui, in ogni realtà locale, sarà importante confrontarsi.

CHE COS'È?

La malattia emorragica del neonato (MEN), attualmente definita come emorragia da deficit di vitamina K, è un'eventualità ben nota a tutti. Viene suddivisa in tre forme.

1. Forma precoce: si verifica nelle prime 24 ore di vita in figli di madre in terapia antiepilettica con Fenobarbital o Fentoina. Non è prevenibile con la somministrazione di vitamina K al neonato, ma solo mediante supplementazione alla madre nei giorni prima del parto.

2. Forma classica: si verifica nella prima settimana di vita in neonati cui non sia stata effettuata la profilassi con vitamina K. La frequenza è di 1-2/1000 nati. È prevenuta dalla somministrazione di vitamina K, sia per via intramuscolare (0,5 - 1,0 mg) che per via orale (1,0 - 2,0 mg).

3. Forma tardiva: può presentarsi a 2-12 settimane di vita in neonati allattati al seno, dal momento che il latte materno non contiene una sufficiente quantità di vitamina K. Ha una frequenza di 5-7 casi su 100.000 e si presenta nel 50-80% dei casi come emorragia intracranica.

PERCHÉ SI VERIFICA?

La vitamina K è indispensabile per un'adeguata attività dei fattori di coagulazione II, VII, IX e X.

Il deposito di vitamina K nel nostro

VITAMIN K DEFICIENCY IN NEWBORNS

(*Medico e Bambino* 2003;22:586-587)

Key words

Vitamin K deficiency, Bleeding, Newborn babies

Summary

Classical haemorrhagic disease of the newborn (first week of life) can be effectively prevented by oral or parenteral vitamin K supplementation. Late haemorrhagic disease of the newborn (2-12 weeks of life) is a rare but severe disease, presenting as intracranial haemorrhage in 50-80% of cases. It occurs in exclusively breastfed infants with inadequate vitamin K prophylaxis, and in infants with malabsorption syndromes. Late haemorrhagic disease of the newborn can be effectively prevented by a single intramuscular dose at birth. An alternative regimen may be a daily oral vitamin K supplementation for 13 weeks. The American Academy of Pediatrics recommends a single intramuscular dose of vitamin K at birth.

organismo è piuttosto scarso, anche nell'adulto, e l'emivita della vitamina è di circa 1-2 giorni. Nell'adulto circa il 50% della vitamina K corporea è sintetizzato dai batteri intestinali. L'intestino neonatale è sterile alla nascita e non vi è sintesi significativa di vitamina K. Per tale motivo è indispensabile un apporto esogeno.

PERCHÉ NE PARLIAMO?

La controversia sul tipo di profilassi non riguarda le prime due forme, ma solo la forma tardiva. I neonati a rischio di forma tardiva di deficit di vitamina K sono: 1) neonati in latte materno esclusivo; 2) neonati con profilassi non eseguita o inadeguata; 3) neonati con sindromi da malassorbimento.

La controversia sulla profilassi ha le sue origini nel 1992, quando è uscito sul *British Medical Journal* un articolo che correlava la profilassi neonatale con vitamina K intramuscolo (ma non per via orale) con molti tipi di tumori¹. Da allora vi è stato un passaggio a varie forme di profilassi orale con vitamina K. È perlomeno dubbia la plausibilità biologica di questa teoria, secondo cui una sostanza aumenterebbe tutti i tipi di tumore a seconda della via di somministrazione. In ogni caso, l'associazione tra vitamina K parenterale e tumori è stata successivamente smentita da più Autori^{2,3}.

In particolare uno studio eseguito su 54.795 nati tra il 1959 e il 1966 non ha trovato alcun aumento nella frequenza complessiva di tumori nei primi 8 anni di vita: l'odds ratio era 0,84².

MESSAGGI CHIAVE

- 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 (2a-12a settimana di vita) è rara ma grave: si presenta come emorragia intracranica nel 50-80% dei casi. La forma tardiva si verifica: 1) in neonati in allattamento materno esclusivo con supplementazione assente o inadeguata di vitamina K; 2) in neonati con sindromi da malassorbimento.
- Una dose unica di vitamina K alla nascita, per via intramuscolare, previene tutti i casi prevenibili di deficit.
- La somministrazione orale quotidiana per 13 settimane di vitamina K sembra essere equivalente a una singola dose im, ma vi possono essere problemi di compliance. Altri schemi proposti di somministrazione della vitamina K per via orale non sembrano essere altrettanto efficaci.
- Al momento non vi sono sufficienti evidenze sulla maggiore efficacia dei preparati di vitamina K micellare rispetto a quelli standard.
- I vantaggi nella prevenzione della MEN tardiva di uno schema combinato (vitamina K im alla nascita + orale) rispetto all'uso di una singola dose di vitamina K alla nascita non sono dimostrati.

In compenso, in diverse nazioni (ad esempio Australia e Nuova Zelanda), il passaggio dalla somministrazione parenterale a quella orale è stato accompagnato da un aumento dei casi di emorragie da forma tardiva di deficit di vitamina K⁴. Uno studio eseguito in quattro nazioni europee ha dimostrato una frequenza di emorragie di 1,2 - 1,8 casi su 100.000 nati in caso di profilassi orale, contro nessun caso con la profilassi per via intramuscolare⁵.

Sono stati proposti diversi schemi di somministrazione orale:

- 2 mg per 3 volte (nascita, 7 e 30 giorni di vita)
- 2 mg alla nascita, seguiti da 1 mg/settimana per 13 settimane
- 2 mg alla nascita, seguiti da 25 gamma/die per 13 settimane.

Quest'ultimo schema di somministrazione mima quanto accade con i latti artificiali supplementati di vitamina K e può essere un'alternativa alla dose intramuscolare unica alla nascita. Invece con una profilassi orale mediante quattro dosi da 1 mg di vitamina K (alla nascita, più tre dosi a intervalli di due settimane) la frequenza di emorragie tar-

dive è stata di 2,2 per 100.000 neonati⁶.

Una formulazione micellare di vitamina K, che avrebbe dovuto garantire un miglior assorbimento per via orale, di fatto non sembra offrire nessun vantaggio rispetto al preparato standard⁷. Inoltre, nei casi di malassorbimento da ittero colostatico ha dimostrato un assorbimento molto variabile: solo nel 17% dei casi si è raggiunto un livello plasmatico soddisfacente (> 10 ng/ml)⁸.

Perché la vitamina K parenterale è più efficace di quella orale? Data la scarsità dei depositi corporei e la breve emivita della vitamina, la somministrazione parenterale garantisce una sorta di deposito che viene utilizzato nei mesi successivi.

CONCLUSIONI

- Una dose unica di vitamina K per via intramuscolare alla nascita previene tutti i casi prevenibili^{9,10}.
- Non ci sono per il momento prove che la profilassi orale classica sia ugualmente efficace.
- È invece molto probabile che la som-

ministrazione orale continua di vitamina K per 13 settimane sia equivalente a una singola dose intramuscolare alla nascita⁷; peraltro, a livello di popolazione, ciò pone problemi di compliance.

□ Data la rarità dell'evento, nessuno può avere un'adeguata esperienza personale al riguardo: le decisioni dovrebbero basarsi su dati preferibilmente nazionali.

□ L'*American Academy of Pediatrics* ha ribadito quest'anno la raccomandazione di somministrare a tutti i neonati una dose intramuscolare singola di vitamina K (0,5-1,0 mg) alla nascita¹¹.

Bibliografia

1. Golding J, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and petidine given during labour. *BMJ* 1992;305:341-6.
2. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, et al. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993; 329:905-8.
3. Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:434-7.
4. Loughnan P, Chant KM, Elliott E, et al. The frequency of late onset haemorrhagic disease in Australia with different method of prophylaxis, 1993-1997. An update. *J Paediatr Child Health* 1999;35:A8.
5. Cornelissen M, Von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;156:126-30.
6. Wariyar U, Hilton S, Pagan J, et al. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F64-F68.
7. Von Kries R, Hachmeister A, Goebel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F109.
8. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phyloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F113.
9. Von Kries R. Oral versus intramuscular phytonadione: safety and efficacy compared. *Drug Saf* 1999;21:1-6.
10. Brousson MA, Klein MC. Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborns: a review. *CMAJ* 1996;154:307-15.
11. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the Newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.

LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Brescia, 16-17 aprile 2004

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Il Comitato editoriale di *Medico e Bambino* e L.D. Notarangelo, Brescia

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

QUICKLINE sas
via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586 Fax 040 7606590
e-mail: info@quickline.it

