

## Effetti a distanza della somministrazione di corticosteroidi prima della nascita

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: [bartolozzi@unifi.it](mailto:bartolozzi@unifi.it)

La nascita pretermine è un fattore di rischio riconosciuto per la comparsa nel neonato di alterazioni neurosensoriali e di altre malattie, compresa la paralisi cerebrale e le malattie respiratorie. Il rischio è tanto maggiore, quanto più alta è la prematuranza. Un unico o ripetuto corso di corticosteroidi prima della nascita, in una donna a rischio di parto pretermine, riduce in modo notevole il rischio di mortalità e morbilità neonatale e riduce il rischio di sequele neurologiche a lungo termine. La terapia corticosteroidica accelera la maturazione del polmone fetale, inducendo la sintesi del surfattante, diminuendo l'incidenza delle malattie respiratorie e la dipendenza dai respiratori meccanici. Il favorimento della maturazione polmonare avviene attraverso una complessa interazione che porta alla differenziazione delle cellule che sintetizzano il surfattante lipoideo e quindi aumentano la compliance polmonare.

In base a queste conoscenze oggi si ritiene opportuna la somministrazione di una dose di corticosteroidi per via intramuscolare: questo uso routinario ha sollevato inevitabilmente la questione se fosse possibile la somministrazione di ripetute dosi di corticosteroidi in donne che rimanevano a rischio di parto prematuro dopo la somministrazione della prima dose. In seguito alla convinzione dell'efficacia e della sicurezza di corsi multipli di corticosteroidi prenatali, il loro uso si è allargato notevolmente senza che fossero disponibili prove in studi clinici randomizzati su numerosi pazienti con valutazione della prognosi a lungo termine (2-3 anni). A questo proposito già si sapeva che, in confronto a neonati non trattati, i lattanti sottoposti alla somministrazione di un singolo o ripetuto corso di corticosteroidi, hanno un più basso peso alla nascita e, sembra, un'aumentata mortalità perinatale. Per valutare i vantaggi e gli svantaggi del trattamento prenatale con una o più dosi di corticosteroidi sono stati intrapresi due studi randomizzati, di grandi dimensioni, uno in Australia e uno negli Stati Uniti.

Nello studio intrapreso in Australia e nei Paesi vicini (Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids Study Group): Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR et al. Outcome at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. **N Engl J Med 2007;357:1179-89**) sono state reclutate donne che avevano ricevuto un corso iniziale di corticosteroidi 7 o più giorni prima. Sono state randomizzate a ricevere:

1. Una dose intramuscolare di corticosteroidi (11,4 mg di betametasona)
2. Oppure una iniezione di soluzione fisiologica.

La dose venne ripetuta settimanalmente se la madre continuava a essere considerata a rischio di parto pretermine e la durata della gestazione era inferiore alle 32 settimane. A distanza di due anni i bambini vennero controllati per il peso e per l'eventuale patologia neuro-sensoriale. Una ricerca analoga è stata condotta contemporaneamente negli Stati Uniti (Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcome after repeat doses of antenatal corticosteroids. **N Engl J Med 2007;357:1190-8**) in donne dalla 23° alla 31° settimana di gestazione che erano ancora in stato di gravidanza 7 giorni dopo una dose iniziale di corticosteroidi. Sono state randomizzate a ricevere:

1. Una dose intramuscolare di 12 mg di betametasona ogni settimana, con una dose ripetuta una volta dopo 24 ore
2. Oppure un'iniezione di soluzione fisiologica

I bambini sono stati controllati dopo 2-3 anni di età corretta.

### I risultati dei due studi

*Studio australiano:* dei 1085 bambini che erano vivi all'età di due anni, ne vennero esaminati 1047, pari al 96,5% (521, le cui madri erano state ripetutamente trattate prima della nascita con corticosteroidi e 526 che avevano ricevuto il placebo). La percentuale di sopravvivenza, senza gravi sofferenze, fu simile nel gruppo trattato (84,4%) e nel gruppo placebo (75%). Non ci furono evidenti differenze fra i due gruppi:

1. Nel peso corporeo
2. Nella pressione sanguigna
3. Nell'uso di protesi
4. Di morbilità respiratoria
5. Di comportamento

I bambini esposti a dosi ripetute di corticosteroidi presentavano più frequentemente problemi di attenzione di quelli esposti al placebo. Gli Autori concludono che ripetute dosi di corticosteroidi prima della nascita riducono la morbilità neonatale, senza cambiare la loro massa corporea a due anni o senza presentare disturbi neurosensoriali.

*Studio statunitense:* 486 bambini vennero sottoposti ad esame obiettivo e 465 alla prova di Bayley a un'età corretta di 29,3±4,6 mesi. Non sono state riscontrate differenze nei risultati della prova di Bayley, né nelle misure antropometriche. Sei bambini nel gruppo le cui madri avevano ricevuto dosi ripetute di corticosteroidi avevano una paralisi cerebrale, in confronto a un bambino nel gruppo placebo (rischio

relativo: 5,7). Gli Autori concludono che bambini ripetutamente esposti a corsi ripetuti di corticosteroidi prenatali non differiscono significativamente sia nelle misurazioni fisiche che neurocognitive da quelli che hanno ricevuto un corso unico. Sebbene la differenza non sia statisticamente significativa, la più alta incidenza di paralisi cerebrale fra i bambini esposti a dosi ripetute di corticosteroidi prima della nascita, rende necessario un ulteriore studio per chiarire il problema.

### **Conclusioni dei due studi**

L'esposizione a una o a ripetute dosi di betametazone prima della nascita ha dimostrato, come era già stato visto in precedenza, che essa determina una riduzione del rischio di distress respiratorio e complessivamente di molte altre forme di morbidità neonatale. Tuttavia, prendendo in considerazione i risultati degli studi citati, ne risulta che le raccomandazioni finali sono diverse:

- L'australiano Crowther è a favore di ripetuti corsi in donne che rimangono a rischi di parto prematuro;
- Lo statunitense Wapner raccomanda cautela nell'uso di questa pratica, per la maggiore incidenza di paralisi cerebrale osservata nel gruppo che aveva eseguito numerose somministrazioni di corticosteroidi in confronto al gruppo che aveva avuto una sola somministrazione, anche se le differenze non risultano statisticamente significative.

Ne risulta che sono necessarie ulteriori informazioni per chiarire quale sia la strategia ottimale. Al momento attuale a chi volesse usare dosi ripetute di corticosteroidi viene consigliato di impiegare dosi più basse, come è stato fatto dal gruppo australiano. In ogni caso è necessario informare i genitori dei dati limitati a disposizione e della necessità di eseguire controlli a distanza.

Vuoi citare questo contributo?

G. Bartolozzi. EFFETTI A DISTANZA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI PRIMA DELLA NASCITA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007; 10(9)  
[http://www.medicoebambino.com/?id=AP0709\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=AP0709_10.html)