



Una analisi sulla Enterocolite Necrotizzante.

Dati UTIN on-line. Anni 2007-2013

Febbraio 2015

Testo ed analisi a cura di :

Francesco Franco *Area Programmazione Rete Ospedaliera e Ricerca
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria*

Chiara Protano *UOC di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale
Azienda Policlinico Umberto I*

Revisione del testo:

Mario De Curtis *Prof. Ordinario di Pediatria, Sapienza-Università di Roma
UOC di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale
Azienda Policlinico Umberto I*

Domenico Di Lallo *Dirigente dell'Area Programmazione Rete Ospedaliera e Ricerca
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria*

Referenti del Network UTIN *on-line*:

FBF Isola Tiberina	De Santis Andrea
FBF San Pietro	Finocchi Maurizio, Scapillati Eleonora, Haass Cristina, Alegiani Caterina
Policlinico Casilino	Paolillo Piermichele, Picone Simonetta
San Camillo-Forlanini	Buffone Elsa, Sbaraglia Tiziana, Puccilli Daniela
San Giovanni	Palamides Sabrina, Minervini Benedetta, Stirati Iolanda
San Filippo Neri	Pieragostini Elisa, Valentini Fabiola
Sant'Eugenio	Giannini Carlo, Cirulli Manuela, Spinella Gabriella
Policlinico A. Gemelli	Romagnoli Costantino, Papacci Patrizia
Policlinico Umberto I	De Curtis Mario, Lucchini Renato, Campelli Maristella, Ticchiarelli Alessandra, Favata Paola
Bambino Gesù	Dotta Andrea, Campi Francesca
Belcolle (VT)	Navas Rita, Casati Alessandra

Premessa

L'Enterocolite Necrotizzante (NEC) è una grave malattia acquisita del neonato caratterizzata da una necrosi ischemica del tratto intestinale, spesso associata a sepsi, e frequentemente complicata da perforazione e da peritonite. E' una malattia particolarmente grave ad elevata mortalità e rappresenta la più frequente urgenza chirurgica neonatale. La patogenesi della malattia non è ancora ben definita e molti fattori di rischio sono stati associati alla sua insorgenza (prematùrità, sofferenza perinatale, infezioni, alimentazione enterale).

Quando si parla di enterocolite necrotizzante spesso ci si riferisce a uno spettro di condizioni che si differenziano per la patogenesi, per gli interventi da effettuare, per la prevenzione e per il trattamento. Si identificano tre forme di NEC: la forma più frequente (circa il 90%) è quella che interessa prevalentemente il neonato pretermine. Viene descritta una seconda forma che si osserva nel neonato a termine e "late preterm" ed una terza caratterizzata dalla perforazione intestinale spontanea.

La forma classica di enterocolite necrotizzante colpisce soprattutto i neonati che alla nascita hanno un peso inferiore a 1.500 grammi ed un'età gestazionale inferiore a 32 settimane. In questa categoria la malattia, nei paesi occidentali, ha un'incidenza intorno al 6-7 %, ma con ampie variazioni tra vari ospedali ed una mortalità del 20-30 %¹.

Negli anni 2007-2013 la prevalenza della patologia riportata dal Vermont Oxford Network (VON) che raccoglie i ricoveri di neonati con peso alla nascita \leq 1.500 grammi da circa 900 unità di neonatologia) è stata del 6,8%. Nel VON Italia (INN) per lo stesso periodo è stata del 4,3%. Queste percentuali aumentano se si prendono in considerazione i neonati con un'età gestazionale <26 settimane nei quali l'incidenza supera il 10%². In questi neonati estremamente prematuri anche più frequente è il ricorso all'intervento chirurgico.

I costi legati alla malattia sono elevati sia per i trattamenti erogati durante il ricovero, sia per una durata della degenza significativamente più alta di quella dei neonati di pari età gestazionale o peso, sia per un maggior ricorso ai servizi nel periodo successivo alla dimissione. Queste differenze sono ancora più evidenti nei neonati trattati con terapia chirurgica che non raramente presentano degli esiti gravi legati alla resezione di ampi tratti dell'intestino. La gravità della malattia è indicata anche dal fatto che circa un quarto dei pazienti con NEC sviluppa successivamente un ritardo dello sviluppo psicomotorio³. Negli Stati Uniti è stato calcolato che il costo della NEC può essere stimato tra 500 milioni e 1 miliardo di dollari ogni anno¹. Per l'alta morbilità e mortalità la NEC è divenuta in tutto il mondo oggi una priorità sia in termini di sanità pubblica che di ricerca dei fattori di rischio e protettivi.

Utilizzando i dati della collaborazione UTIN *on-line*, che raccoglie i dati di tutti i nati con età gestazionale compresa fra 22 e 31 settimane compiute e/o con peso alla nascita inferiore a 1500 grammi di tutte le 11 TIN del Lazio, viene presentato un approfondimento sulla prevalenza ed i principali fattori di rischio della NEC. Per alcuni indicatori viene fatto un confronto con le statistiche ricavate dal database del VON e VON italiano.

Per una corretta interpretazione dei risultati si ritiene utile porre attenzione ai seguenti aspetti:

- la prevalenza della NEC ed ancor più quella della mortalità per NEC osservata in UTIN *on-line* può essere soggetta ad una imprecisione statistica legata alla piccola dimensione della popolazione in studio;
- la prevalenza di NEC osservata può essere sottostimata per una difficoltà di arrivare ad una diagnosi nei neonati deceduti nei primi giorni di vita;
- la mortalità per NEC può essere sottostimata se calcolata sui soli casi che la riportano come causa principale in quanto decessi per altre cause, ad esempio sepsi, potrebbero lo stesso essere attribuibili alla malattia;
- l'associazione con potenziali fattori di rischio legati al ricovero, in mancanza di una documentata relazione temporale fra questi e la diagnosi di NEC, in alcun modo può essere letta in termini causali ma solo di semplice associazione; questa cautela vale principalmente per le informazioni riguardanti il tipo di alimentazione che sono riferite solo alla dimissione .

Risultati

I dati presentati derivano dal database regionale 2007–2013 del Network delle Terapie Intensive Neonatali del Lazio UTIN *on-line*. Nel database la diagnosi di NEC, effettuata durante l'episodio di ricovero in UTIN, è riferita esclusivamente agli stadi II e III della classificazione di Bell. Su di un totale di 3.791 nati vivi registrati con EG \leq 31 settimane ci sono state 104 diagnosi di NEC.

Nella **figura 1** viene mostrata la distribuzione delle diagnosi di NEC per anno. Le caratteristiche dei neonati con e senza diagnosi di NEC sono mostrate nella **tabella 1**.

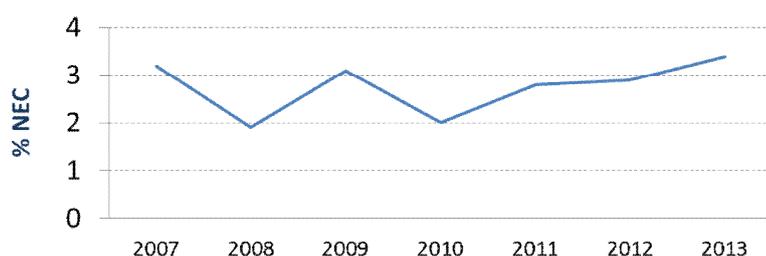
Età gestazionale media e peso medio dei neonati con diagnosi di NEC erano significativamente inferiori rispetto al gruppo di neonati senza diagnosi. Rispetto al giorno del raggiungimento della nutrizione enterale totale si evidenzia, come atteso, che i neonati con diagnosi di NEC avevano un'età significativamente maggiore rispetto a quelli non NEC (40 gg vs 16 gg).

La PROM non era statisticamente più frequente nel gruppo NEC rispetto ai neonati senza diagnosi, mentre lo era la Pervietà del Dotto Arterioso di Botallo.

Tra i 104 casi di NEC (prevalenza 2,7%) si sono osservati 46 decessi in totale (44,2%), di cui 12 per NEC (11,5%); nel gruppo dei neonati senza la diagnosi il tasso di mortalità ospedaliero era del 17,1%, indicando che la diagnosi di NEC aumenta il rischio di mortalità in maniera significativa.

Figura 1

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale 2007-2013
EG ≤31 sett	462	567	589	559	568	549	497	3791
NEC	15	11	18	11	16	16	17	104
% NEC	3,2	1,9	3,1	2,0	2,8	2,9	3,4	2,7

**Tabella 1**

	NEC (n=104)			NON NEC (n=3687)			p-value (NEC vs NON NEC)
	Mediana	Media	(DS)	Mediana	Media	(DS)	
EG (sett.)	28	27	(2)	29	28	(2)	-
Peso (gr)	950	996	(349)	1185	1192	(407)	<0,001*
Giorni di vita <i>Full enteral feeding</i>	40	43	(32)	16	19	(21)	<0,001*
PROM	n	%		n	%		n.s.
PDA	35	33,7		1037	28,1		<0,001**
Mortalità	51	49,0		1068	29,0		<0,001**
- per NEC	46	44,2		630	17,1		<0,001**
- altre cause	12	11,5					
	34	32,7					

* Mann-Whitney U test

** Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

Nella **tabella 2** sono elencate alcune caratteristiche del gruppo dei neonati con diagnosi di NEC. Il sesso, la gravidanza plurima, la mancanza di profilassi steroidea prenatale, la PROM e la condizione di "outborn", definita come neonato ricoverato in un altro istituto entro 48 ore dalla nascita, non risultavano essere associate alla condizione di NEC. La diagnosi di NEC risultava invece statisticamente associata al parto spontaneo ed ad un punteggio di Apgar ≤ 6 (nel gruppo sono contenuti anche neonati intubati a 5 minuti).

Tabella 2

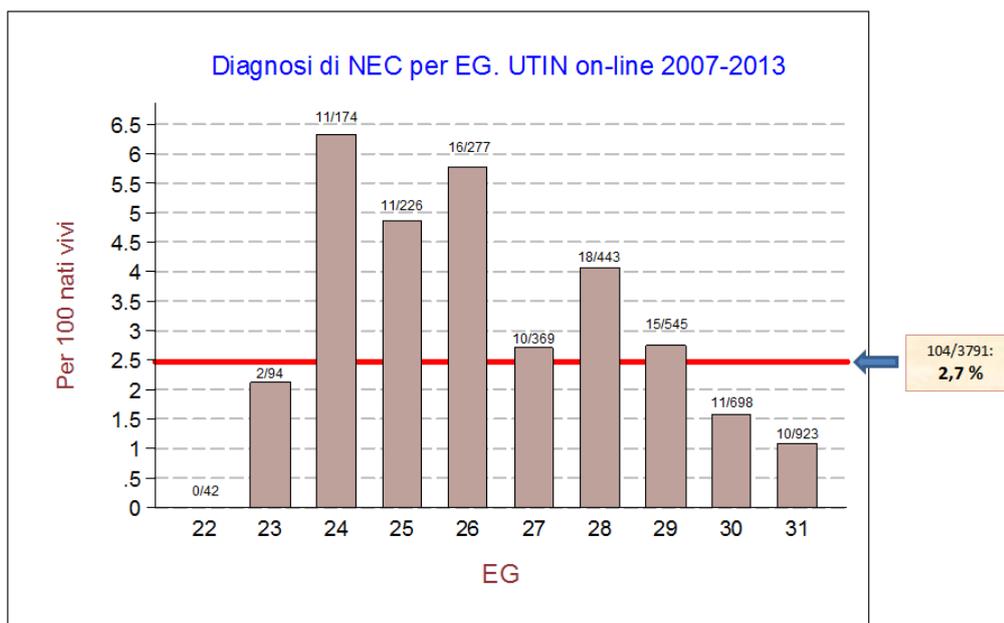
DIAGNOSI DI NEC					
	N	%	Totale	Risk Ratio	P-Value (chi-square, df=1)*
Femmine	58	3,2	1817	1,4	n.s.
Maschi	46	2,3	1974		
Gravidanza singola	77	3,0	2584	1,3	n.s.
Gravidanza plurima	27	2,2	1207		
Steroidi Antenatali NO	24	3,1	775	1,2	n.s.
Steroidi Antenatali SI	80	2,7	3016		
Parto Spontaneo	33	3,8	872	1,6	0,043
Parto Cesareo	71	2,4	2919		
PROM SI	35	3,3	1072	1,3	n.s.
PROM NO	69	2,5	2719		
PDA SI	51	4,6	1119	2,3	< 0,001
PDA NO	53	2,0	2672		
Apgar 5 min.: 0-6 o intubato	58	3,5	1642	1,6	0,013
Apgar 5 min.: 7-10	46	2,1	2147		
OUTBORN	17	3,3	516	1,2	n.s.
INBORN	87	2,7	3275		
OUTBORN+INBORN transf. <48h di vita	18	2,8	636	1,0	n.s.
INBORN mai transf. o transf. >48h di vita	86	2,7	3155		

*Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

Nota: per due neonati mancante Apgar 5 min.

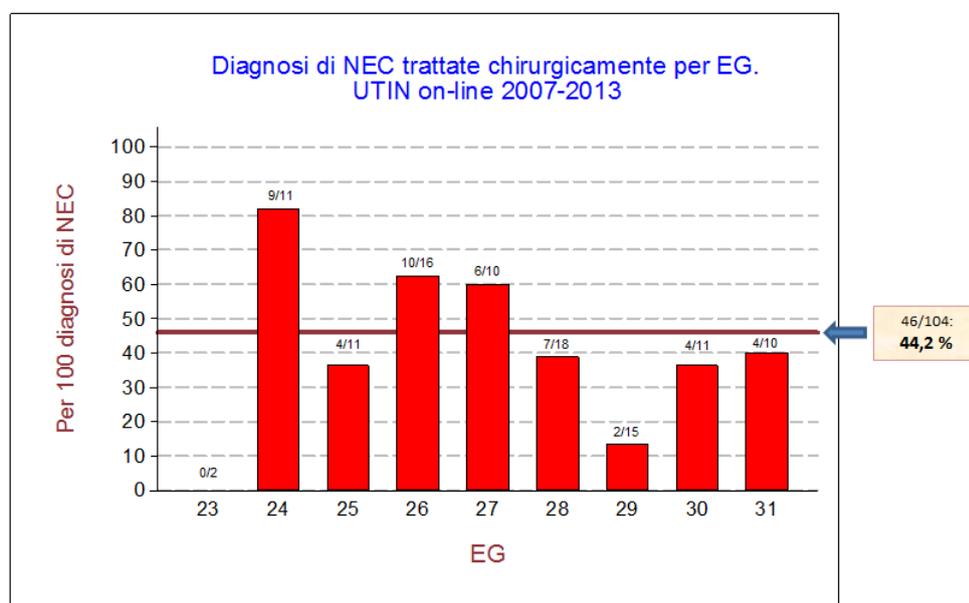
La **figura 2** mostra la distribuzione dei neonati con diagnosi di NEC per età gestazionale. La prevalenza complessiva per l'intero periodo 2007-2013 è stata del 2,7%. Come atteso, la prevalenza maggiore si ha alle età gestazionali più basse, riducendosi all'aumentare dell'età gestazionale.

Figura 2



La **figura 3** mostra la distribuzione, sempre per età gestazionale, dei casi di NEC che sono stati trattati con un intervento. Sopra ogni colonna è indicato il numero di neonati che hanno subito intervento chirurgico sul totale di neonati con diagnosi di NEC per settimana di EG. Anche in questo caso, se pur con una variabilità legata ai piccoli numeri, si osserva un trend in aumento al diminuire dell'età gestazionale.

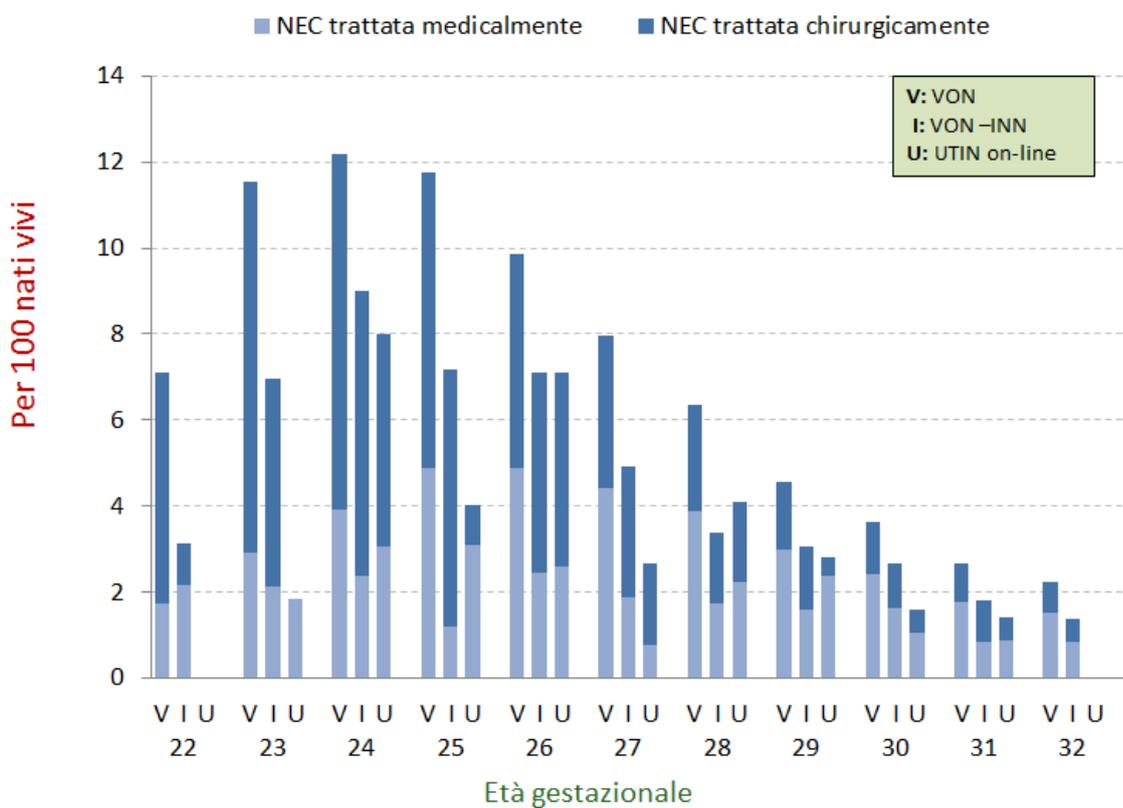
Figura 3



Nella **Figura 4** sono confrontati per lo stesso periodo i dati di prevalenza del network UTIN *on-line* con quelli del Vermont Oxford Network (VON) e del VON Italia (INN). Per ogni settimana di età gestazionale ci sono tre colonne, rispettivamente corrispondenti ai dati VON, VON Italia e UTIN. Ogni colonna è stata poi ulteriormente suddivisa mostrando, con colori diversi, la prevalenza delle NEC trattate chirurgicamente rispetto a quelle con solo trattamento medico. Non considerando le età gestazionali 22 e 23 settimane, si osserva un

trend fra i tre network abbastanza costante con i valori di prevalenza del VON più alti e quelli di UTN *on-line* più bassi. A riguardo va detto che il confronto è effettuato fra popolazione molto differenti e raccolte con metodologie diverse. I dati del VON sono *hospital-based* e provengono da numerosi paesi con una presenza maggioritaria di centri del nord- America; quelli del VON Italia sono *hospital-based* e rappresentano la maggior parte delle UTIN italiane; quelli di UTIN *on-line* sono *population-based* per cui il neonato assistito da più UTIN, eventualmente con diagnosi di NEC, viene contato una sola volta. A parte queste considerazioni metodologiche queste differenze necessitano di essere approfondite.

Figura 4



Tra i neonati con diagnosi di NEC, il tasso di mortalità per NEC è stato dell' 11,5% (12 neonati); se si considerano tutte le cause (34 decessi con diagnosi di NEC) la mortalità risultava pari al 32,7%; tra i 34 decessi, 10 hanno avuto come causa principale la sepsi, causa potenzialmente associabile alla NEC.

Se si analizzano i dati di mortalità per classe di età gestazionale, la mortalità per NEC sul totale delle diagnosi NEC era pari al 18% nella classe 24-25 settimane, 19% in quella 26-27 settimane e 6% in quella 28-31 settimane; la mortalità per qualsiasi causa sul totale delle diagnosi NEC era pari al 54,5% nella classe 24-25 settimane, 38,5% in quella 26-27 settimane e 18,5% in quella 28-31 settimane.

E' stato costruito un modello di regressione logistica in cui ogni variabile è stata contemporaneamente aggiustata per le altre, ricordando che i risultati ottenuti sono in grado di mostrare solo una "associazione statistica" e non una relazione causale in mancanza di informazioni sulla relazione temporali fra variabili indipendenti ed esito. Da questa analisi esplorativa solo la ventilazione Meccanica e la PDA raggiungono la significatività statistica, con un rischio di NEC circa doppio per entrambe le cause.

Tabella 3

	Anni 2007-2013			
	OR	IC 95%		p-value
Femmina	1,40	0,94 - 2,08		0,096
PROM	1,25	0,82 - 1,91		0,307
No Profilassi steroidea	1,04	0,64 - 1,67		0,883
EG	0,93	0,84 - 1,02		0,118
Parto plurimo	0,82	0,52	1,29	0,381
Cesareo	0,87	0,53	1,41	0,565
Ventilazione Meccanica	1,95	1,10	3,45	0,021
Early Sepsis	1,36	0,79	2,35	0,264
PDA	1,72	1,14	2,61	0,010

Conclusioni

La particolare originalità di questo studio è legata al fatto che raccoglie i dati di 7 anni di tutti gli ospedali di una regione dove ogni anno nascono circa 55.000 nati.

I risultati più significativi sono rappresentati da una prevalenza della NEC più bassa di quella descritta in altri network per tutte le età gestazionali. La ragione non è ben definita ma potrebbe essere legata ad una maggiore mortalità osservata nel Lazio nei nati di età gestazionali estremamente basse.

Come mostrato dal modello, l'aumento significativo della NEC nei nati con diagnosi di PDA (OR: 1,72; IC: 1,14-2,61) può essere spiegato dalla ischemia intestinale che si verifica come conseguenza della diversione del flusso sanguigno in fase diastolica dalle arterie mesenteriche (diastolic steal) nell'aorta addominale generando uno stato di ipoperfusione intestinale.

In linea con quanto riportato dalla letteratura, si conferma nella popolazione in studio, un maggior rischio di NEC nei neonati con necessità di Ventilazione Meccanica (OR: 1,95; IC: 1,10-3,45).

Un limite di questo studio è legato alla mancanza di informazioni riguardanti l'alimentazione durante il ricovero.

Bibliografia

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011; 364(3):255-64
2. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011, 24:183–189
3. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ e coll. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005, 115(3):696-703