

GLOSSARIO ENCEFALOPATIA NEONATALE

Obiettivi

- **Definizione dei principali termini, procedure e processi connessi con l'encefalopatia neonatale**
- **Definire interventi, dati e informazioni da condividere tra gli operatori sanitari e nella relazione con i familiari nel periodo perinatale**

Metodo di lavoro

Gruppo multidisciplinare: Anna Locatelli, Luca Ramenghi, Tamara Stampalija, Francesca Moltrasio.

Definizione dei principali termini di interesse (Riunione dei Referenti SIMP 2017)

Condivisione dei contenuti (Riunione dei Referenti SIMP 2017)

Stesura del documento (2017-2018)

Diffusione del documento tra i partecipanti al gruppo e alla Riunione dei Referenti SIMP 2018

Revisione da parte di: Daniele Trevisanuto, Giuseppe Paterlini, Ezio Fulcheri, Letizia Capasso

Ringraziamenti a Laura Lambicchi, Chiara Comerio.

Offerta di bibliografia essenziale

ABBREVIAZIONI

CFM- aEEG cerebral function monitor/ amplitude-integrated EEG

CTG Cardiotocografia

EEG elettroencefalogramma

EII encefalopatia ipossico ischemica

ELBW Extremely low birth-weight

EN Encefalopatia neonatale

FGR Restrizione di crescita intrauterina

GMH-IVH Emorragia intraventricolare da sanguinamento della matrice germinale

MFI Morte fetale intrauterina

NEC Enterocolite necrotizzante

NNT number need to treat

PCI paralisi cerebrale infantile

PVL leucomalacia periventricolare

RMN/RMS Risonanza Magnetica Nucleare/Risonanza Magnetica Spettroscopica

TAC Tomografia assiale computerizzata

VLBW Very low birth weight

DEFINIZIONI OSTETRICO-NEONATALI

IPOSSIEMIA

Ridotto contenuto di ossigeno a livello del sangue arterioso, con funzioni cellulari e organiche preservate.

IPOSSIA

Ridotto apporto di ossigeno ai tessuti. Può derivare sia da carenza di perfusione (ischemia) che da insufficiente ossigenazione del sangue (ipossiemia). Comporta l'attivazione del metabolismo anaerobio e l'entità di un eventuale danno dipenderà dal grado e dalla durata dell'ipossia e dal tessuto coinvolto.

ASFISSIA NEONATALE

Condizione di ipossia e di ipercapnia sufficientemente profonda e prolungata che può provocare danni cellulari e d'organo con rilevanza clinica.

Nel periodo perinatale si identifica anche clinicamente e a posteriori in neonati che mostrano un danno neurologico (es. convulsioni, encefalopatia, alterazioni EEG e/ CFM) in presenza di queste condizioni

- Apgar ≤ 5 a 10 minuti;
- Necessità di rianimazione (compressioni toraciche o ventilazione) per almeno 10 minuti;
- Acidosi ($\text{pH} \leq 7.0$ o base deficit ≥ 12 mmol/L) entro 1 h.

ACIDOSI METABOLICA

È una condizione di scompenso metabolico in cui si verifica una riduzione plasmatica di bicarbonati con relativa riduzione di pH ematico. All'origine dell'acidosi metabolica si trovano tre meccanismi fisiopatologici diversi: 1) eccessiva produzione di acidi (per es. danno tissutale); 2) ridotta eliminazione di acidi; 3) perdita di bicarbonati.

Nell'immediato periodo neonatale è dovuta ad un prolungato stato di ipossia fetale che comporta l'attivazione del metabolismo anaerobio. L'aumento dell'acido lattico, come prodotto della glicolisi anaerobia, causa un calo di pH tamponato dagli ioni bicarbonato con conseguente deficit di basi (BE). Pertanto, uno stato di acidosi metabolica si definisce significativa in base ai valori dell'emogas-analisi da arteria ombelicale alla nascita, qualora il pH sia ≤ 7.00 e/o il $-\text{BE}$ sia ≤ -12 mmol/L, mentre la pCO_2 può essere normale o ridotta come compenso alla condizione di acidosi. Maggiore è l'entità del deficit di basi maggiore è l'incapacità di neutralizzare gli ioni idrogeno, la cui persistente produzione determina di per sé infine un danno tissutale. Il cut-off proposto deriva

dall'osservazione di una correlazione con maggiore probabilità di esiti sfavorevoli, ma ovviamente da una parte il limite non è assoluto, e dall'altra valori peggiori correlano con esiti peggiori.

EMOGAS-ANALISI AL PARTO

- ✓ L'emogas-analisi arteriosa ombelicale costituisce il metodo più obiettivo per la determinazione dello stato metabolico fetale al momento della nascita;
- ✓ E' una metodica innocua per il neonato e a basso costo;
- ✓ Fornisce, insieme ad altri criteri, elementi immediati per individuare il feto a rischio di encefalopatia neonatale di tipo post asfittico, permettendo una modifica degli atteggiamenti assistenziali, da una maggiore attenzione nella osservazione fino all'ipotermia se corredata da altri elementi (Apgar molto basso, alterazioni tracciato EEG etc.)
- ✓ Note pratiche:
 - Eseguirla a ogni evento nascita può essere utile in quanto:
 - dà un immediato riscontro della conduzione clinica favorendo una correlazione con l'interpretazione del tracciato CTG e di conseguenza, nel tempo, un miglioramento nella lettura e interpretazione dello stesso;
 - permette una migliore comprensione della fisiopatologia fetale in corso di travaglio
 - in caso di emogas-analisi normale e depressione delle funzioni vitali del neonato si indebolisce significativamente il nesso causale con l'asfissia intrapartum
 - E' considerata buona pratica eseguire il campionamento e l'analisi in tutti i casi a rischio (es. alterazione CTG in travaglio, Apgar basso, parto operativo, febbre in travaglio, liquido tinto, ritardo di crescita, prematurità, gemelli, neonato non vigoroso).

Descrizione della metodica:

- Eseguire il prelievo entro 15 minuti dalla nascita poiché i livelli di gas e lattati ematici cambiano rapidamente;
- Il clampaggio del cordone non è necessario, ma nel caso si operasse, il moncone clampato e isolato da due parti può conservarsi per alcuni minuti prima di essere prelevato;
- Utilizzare due siringhe (1-2 ml) eparinate facendo attenzione a non introdurre aria nel campione;
- L'analisi del campione va eseguita al più presto e, comunque, non oltre 30 minuti dal prelievo;
- E' necessario prelievo da arteria e vena ombelicale: il prelievo da arteria ombelicale fornisce informazioni sul reale stato acido-base fetale. Paragonare i risultati del prelievo da arterioso con quello venoso permette di essere certi di avere ottenuto il prelievo arterioso con riduzione degli errori conseguenti a errato campionamento del vaso (il pH nell'arteria ombelicale è inferiore a quello della vena e se la differenza in pH tra i due campioni è < di 0.02 e la differenza in pCO₂ è < 5 mmHg è probabile che il prelievo sia misto o non siano stati prelevati correttamente i due vasi).

	Arteria ombelicale	Vena ombelicale
--	--------------------	-----------------

VALORI

pH (range)	7.18-7.38	7.25-7.45
Po₂ (range)	5.6-30.4 mmHg	17.4-41.0 mmHg
Pco₂(range)	32.4-66.0 mmHg	27.0-49.4 mmHg
BD_{ECF}, media (DS)	4.79 (3.46) mmol/L	4.0 (3.5) mmol/L

DI

NORMALITA'

APGAR SCORE

Sistema universalmente accettato per la valutazione dello stato di benessere di un neonato nell'arco dei primi minuti dopo la nascita e la sua risposta alla rianimazione qualora si fosse resa necessaria. Un indice basso non è sinonimo di asfissia.

L'indice è basato sulla valutazione di cinque parametri ai quali viene assegnato un punteggio da 0 a 2 ciascuno :

	0	1	2
Frequenza cardiaca	Assente	<100	>100
Attività respiratoria	Assente	Irregolare/debole	Pianto vigoroso
Reattività allo stimolo (es. sondino nel naso con aspirazione)	Assente	Debole pianto alla stimolazione / smorfie	Pianto / allontanamento dello stimolo
Tono muscolare	Assente	Movimento delle estremità limitato	Movimento spontaneo di tutte le estremità
Colorito mucocutaneo	Pallido o bluastro	Estremità blu, tronco roseo (acrocianosi)	Interamente roseo

Sono consigliate tre valutazioni: al 1° - 5° - 10° minuto dopo la nascita. In caso di pH<7 a 10 minuti si consiglia di continuare l'assegnazione del punteggio di Apgar a 15 e 20 minuti o fino a

quando il suo valore non sia superiore a 7. Le valutazioni ripetute documentano nel tempo la risposta alle manovre di rianimazione.

Difficoltà nella attribuzione del punteggio di Apgar. Sono note alcune difficoltà nell'essere precisi e riproducibili, ad esempio nei neonati di età gestazionale molto bassa e soprattutto quando si rendono necessarie manovre di rianimazione, o quando il neonato è intubato o viene ventilato mediante maschera. In tali casi, specie nei minuti successivi a quelli di maggior depressione della vitalità, è importante valutare la ripresa dell'attività respiratoria spontanea, anche in presenza di un tubo endotracheale. L'assegnazione degli esatti tempi, specie quando sono necessarie manovre di rianimazione, è fondamentale. E' buona norma dunque attivare il timer a ogni parto perché in altro caso è difficile riuscire a farlo quando nasce un neonato depresso.

THOMPSON SCORE

E' uno score per la valutazione neurologica neonatale. Nasce come score di rischio di evoluzione a PCI nella prima settimana di vita e può essere utilizzato già nelle prime ore di vita.

Segno	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Tono	Normale	Iperono	Ipotono	Flaccidità
Livello di coscienza	Normale	Irritabilità iperestesia	Letargia	Stupor o coma
Convulsioni (cliniche)	no	< 3/die	>2/die	
Postura	Normale	Mani a pugno, pedalamento	In estensione, flessione distale	Decerebrata
Moro	Normale	Incompleto	Assente	
Grasping	normale	Debole	Assente	
Suzione	Normale	Debole	Assente	
Attività respiratoria	Normale	Iperventilazione	Respiro periodico	IPPV- Apnea
Fontanelle	normale	Piena non tesa	Tesa	

ENCEFALOPATIA NEONATALE

Sindrome clinica eterogenea caratterizzata da disfunzione neurologica che insorge alla nascita o nei primi giorni di vita in neonati con età gestazionale ≥ 35 settimane. Deve essere sospettata qualora il neonato presenti un livello alterato di coscienza (fino al coma) e/o convulsioni, spesso accompagnate da difficoltà nell'iniziare e mantenere l'attività respiratoria alla nascita e depressione del tono e dei riflessi. Possibile la coesistenza di difficoltà nella suzione.

Se si analizzano le condizioni e i sintomi neurologici di più frequente riscontro alla nascita, le convulsioni neonatali sono spesso l'elemento clinico meno equivocabile. In tali casi è utile differenziare neonati con convulsioni neonatali insorte nelle prime ore di vita ma precedute da pieno benessere (spesso il neonato è al nido, fra le braccia materne) e convulsioni invece insorte in un neonato che ha presentato difficoltà quasi costanti dalla nascita in poi. Una simile differenza

può darsi per altri sintomi come l'ipotonia muscolare, la depressione respiratoria e dei riflessi. Nel primo caso, cioè di una nascita fisiologica, bisognerà escludere ipoglicemia, infezioni, malformazioni, emorragie cerebrali, stroke arterioso e stroke venoso, malattie metaboliche e il post-natal collapse.

PARALISI CEREBRALE INFANTILE

Premessa. E' improprio ricondurre tutte le PCI all'asfissia e non tutti i danni neurologici perinatale esitano in PCI, ma è opportuno essere chiari nella definizione di queste condizioni perchè sono rimaste nel DNA culturale del mondo perinatale, dopo il geniale e rivoluzionario lavoro di Little (chirurgo che mitigava le deformità da spasticità con la chirurgia dei tendini) che nel 1862 identificò due popolazioni di bambini con "deformità" che avevano sofferto di "asphyxia neonatorum" e "abormal parturition" all'inizio della loro vita. Di fatto Little aveva identificato come un evento asfittico in un neonato a termine potesse correlarsi con una tetraparesi spastica e in un neonato pretermine una diplegia spastica (paralisi prevalente agli arti inferiori). Quest'ultima condizione venne definita come "morbo di Little" proprio perchè fu lui ad identificare il nesso tra esiti clinici ed evento perinatale, e provò invano a convincere il Royal College of Obstetrics and Gynaecology della sua idea.



Fig. 1.—Contraction of adductors and flexors of lower extremities. Left hand weak. Both hands awkward. More paralytic than spastic. Boys with navel-string around neck. Asphyxia neonatorum one hour. See Case XLIII.

La PCI è un gruppo eterogeneo di condizioni di disordine motorio (spasticità, discinesia, atassia, anomalie motorie miste e ipotonia) dovuto a un'alterazione centrale permanente e non progressiva della funzione cerebrale e correlato a cause pre o perinatali. Si associa a danno della sostanza bianca e grigia profonda. Può associarsi a ritardo mentale, cecità corticale o epilessia nel 30-50% dei casi. Il quadro neurologico è accompagnato sempre da un danno identificabile mediante tecniche di neuroimaging (vedi anche sezione su RMN). La PCI può anche derivare da danni cerebrali malformativi e/o infettivi prenatali (es. lesioni da Citomegalovirus), ma in questo contesto si vogliono intendere principalmente lesioni derivanti da insulto ipossico-ischemico avvenuto in epoca perinatale o in gravidanza. Sono descritti casi rarissimi di gravi lesioni emorragiche della fossa endocranica posteriore, possibili anche in casi di parti non distocici, che esitano in PCI.

DANNO MULTIORGANO

Insieme dei fenomeni secondari all'ipossiemia e/o alla ridotta perfusione tissutale per bassa gittata cardiaca o anemia caratterizzati da relativo accumulo di acidi carbonici e organici che segnano il sopraggiungere di una condizione di asfissia.

Danno renale	Natriemia < 130 mEq/L
	Potassiemia < 3 mEq/L
	Oliguria (diuresi < 1 ml/Kg/h)
	Creatinina > 1,7 mg/dL
	Proteinuria persistente
	Ematuria +++ persistente
Danno ematologico	Piastrinopenia < 100000
	Allungamento APTT Ratio (range 0.86-1.23)
	Riduzione Fibrinogeno < 167 (linee guida sin)
Danno cardiaco	Aumento CPK MB
	Aumento Troponina
Danno infettivo/infiammatorio*	Aumento Proteina C Reattiva
Danno epatico	Alterazione enzimi epatici
	ALT > 35 U/L
	AST > 60 U/l
Danno metabolico	Ipoglicemia (< 47 mg/dL)
	Ipocalcemia (< 8 mg/dL)

***L'aumento della PCR non è stretto indice di infezione in corso ma può avere genesi multifattoriale in particolare durante il danno d'organo secondario ad asfissia (es. danno epatico)**

SINDROME DA ASPIRAZIONE DI MECONIO

Malattia respiratoria acuta neonatale correlata all'aspirazione di liquido amniotico tinto di meconio.

Dal punto di vista fisiopatologico l'aspirazione di meconio nel neonato causa un' ostruzione delle vie aeree con conseguente alterata funzione e inattivazione del surfactante. Inoltre vi è una infiammazione chimica delle vie aeree con edema alveolare cui consegue una vasocostrizione polmonare e che contribuisce alla inattivazione del surfactante

Clinicamente si può riscontrare:

- Ipossiemia, dispnea, tachipnea, rantoli a medie e grosse bolle e/o fischi e sibili;
- Rx torace: infiltrati maculari (patchy) e strie grossolane;
- Aumento del fabbisogno di ossigeno;
- presenza di meconio nel liquido amniotico e nelle vie aeree.
- Si può complicare con pneumotorace, pneumomediastino, aumentato rischio infettivo ed ipertensione polmonare secondaria al danno polmonare.
-

L'associazione fra liquido tinto di meconio e sindrome da aspirazione di meconio è controversa. L'emissione di meconio è frequente (10% dei parti), mentre la sindrome da aspirazione di meconio riguarda l'1-2% dei casi con liquido amniotico tinto di meconio. L'acidosi e ipossiemia, specie in associazione con infiammazione intrauterina, provocano aumento e persistenza di elevate resistenze polmonari arteriose a causa di alterazioni infiammatorie tessutali, con sviluppo di

ipertensione polmonare. Gli stessi fattori favoriscono l'emissione di meconio in utero e la loro concomitanza è implicata nella sindrome da aspirazione di meconio.

CLASSIFICAZIONE DELL'EN POST ASFITTICA

Classificazione di Sarnat & Sarnat:

- **EN lieve:** iperallerta, irritabilità, normalità di movimenti spontanei e tono neuromuscolare, riflessi normali o iperattivi, midriasi, tachicardia, assenza di convulsioni;
- **EN moderata:** letargia, riduzione dei movimenti spontanei, debolezza dei muscoli prossimali, depressione dei riflessi primitivi, convulsioni;
- **EN grave:** stupor e coma, tono muscolare marcatamente ridotto o flaccidità, assenza di riflessi primitivi, convulsioni non comuni.

Questa classificazione viene utilizzata nelle prime ore di vita (<6 ore) come criterio per iniziare l'ipotermia terapeutica, mentre in precedenza era utilizzata nelle prime 24-48 ore di vita al fine di una più accurata proiezione prognostica.

CAUSE DI Encefalopatia neonatale E Paralisi cerebrale Infantile

La comprensione generale delle cause dell'EN e della PCI può essere sintetizzata nella sottostante figura:

Processi Causali Pre e Perinatali della PCI in nati a Termine (da ACOG/AAP 2014)

	A	B	C	D	E
Concepimento		± FRD	± FRD	± FRD	± FRD
		↓	↓	↓	↓
Anrepartum		± FRD	± FRP	± FRP	± FRD
		↓	↓	↓	↓
			⊛	⊛	
Intrapartum	FRP	FRP	↓	FRP	± FRD
	↓	↓	↓	↓	↓
	⊛	⊛	↓	⊛	
Neonatale	EN	EN	± EN	EN	FRP → ⊛ → EN
	↓	↓	↓	↓	↓
Infanzia	PC	PC	PC	PC	PC

FRD= fattore di rischio distale FRP= fattore di rischio prossimale ⊛ Momento del danno cerebrale irreversibile/anomalia

I fattori di rischio distali esercitano un effetto patogeno sullo sviluppo del cervello fetale iniziando in un momento remoto rispetto all'inizio del danno cerebrale irreversibile (es: anomalie genetiche, fattori ambientali, socio-demografici e alcune anomalie placentari).

I fattori di rischio prossimali esercitano un effetto patogeno sullo sviluppo dell'encefalo fetale in un momento che anticipa da vicino o coincide con l'inizio del danno cerebrale irreversibile (es: *abruptio placentae*, corionamnionite, trasfusione da gemello a gemello). Esistono molteplici vie potenzialmente patogenetiche che possono determinare una PCI nel neonato a termine ed i segni/sintomi dell'EN possono variare da lievi a gravi, a seconda della natura e della tempistica del danno cerebrale.

A: danno cerebrale *intrapartum*, dovuto a un fattore di rischio prossimale, che può esitare in EN e successivamente in PCI.

B: danno cerebrale *intrapartum* dovuto alla combinazione di fattori di rischio distali e prossimali che predispongono il feto al danno cerebrale e alla PCI.

C: danno o anomalia cerebrale possono verificarsi nel periodo *ante partum* come risultato di fattori di rischio distali e prossimali; l'EN può verificarsi o meno dopo il parto.

D: danno cerebrale può verificarsi in diversi momenti della gravidanza.

E: un fattore di rischio prossimale e il danno cerebrale si possono verificare durante il periodo neonatale successivamente ad un fattore di rischio distale predisponente.

FATTORI MATERNI

Emorragia retroplacentare del III trimestre:

- spesso associata ad una condizione cronica sottostante (ipertensione, coagulopatia, abuso di sostanze, sovra distensione uterina, infezione) che può aver determinato un danno fetale precedente il sanguinamento visualizzato clinicamente;
- raramente associata all'EII, sebbene uno shock emorragico materno causato da placenta previa o da abruption placentaie possa determinare un'alterata ossigenazione fetale per deconnessione del disco coriale dalla decidua basale

Trauma in gravidanza:

- in utero, il cranio fetale e il suo contenuto è protetto da pareti di tessuti materni e dal liquido amniotico; pertanto gravi sequele neurologiche successive a traumi fetali sono rare e difficili da dimostrare.

Disordini coagulatori e malattie autoimmuni:

- il fattore V Leiden e la mutazione della protrombina nel feto, un tempo considerate associate a un rischio aumentato di (ictus) stroke perinatale arterioso non sembrano un fattore causale certo se non nel più raro caso di stroke venoso (trombosi venosa cerebrale);
- una relazione tra trombofilie fetali "per se" (in assenza di altri fattori) e la PCI sembra esistere soprattutto in caso di doppio difetto trombofilico o di omozigosi per una mutazione protrombotica;
- esiste una possibile relazione tra anticorpi antifosfolipidi e ictus fetale o perinatale;
- alcuni autoanticorpi associati al LES cross-reagiscono con i recettori delle membrane neuronali ma le implicazioni di questo fenomeno sono incerte.

Infezioni:

- alcune infezioni intrauterine prenatali congenite (citomegalovirus, sifilide, varicella e toxoplasmosi, Zika) o infezioni batteriche rappresentano un fattore di rischio per l'EN e la PCI.

Disordini tiroidei:

- la malattia tiroidea materna, clinica o subclinica, è comune in gravidanza e, nei paesi sviluppati, prevalentemente autoimmune ; la forma clinica rappresenta un fattore di rischio per l'EN e per una minore capacità cognitiva infantile; rimane incerta una sua correlazione con la PCI.

Epilessia:

- questa malattia materna correla in alcuni studi con EN e alterazioni dello sviluppo neurologico, ma non è chiaro se ciò sia dovuto alla patologia sottostante la malattia o agli effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici o a una combinazione di entrambi i fattori;
- non è chiaro il meccanismo alla base dell'associazione tra epilessia materna, lo sviluppo di convulsioni materne e l'EN; potrebbe essere dovuto a cause genetiche, anatomiche o metaboliche condivise;
- non esistono dati che correlino l'epilessia materna o l'uso di farmaci antiepilettici con la sviluppo di PCI nella prole.

Esposizione a fattori ambientali, alcool e droghe:

- l'esposizione ad alte concentrazioni di mercurio e piombo può determinare sequele neurologiche;
- l'esposizione in utero a radiazioni ionizzanti è stata associata a effetti negativi sullo sviluppo neurologico ma non ne sono stati studiati gli esiti in termini di EN e PCI;
- un consumo moderato o elevato di alcol può determinare alterazioni neurologiche, anomalie comportamentali o disfunzioni cognitive;
- non è nota una relazione tra consumo di alcol e PCI;
- non è nota una relazione tra consumo di cocaina e PCI tranne nei casi di problemi ostetrici coesistenti (es: abruptio placentae);
- il consumo materno di cocaina può influenzare lo sviluppo neurologico fetale.

Terapia per l'infertilità:

- esiste un'associazione tra la terapia per l'infertilità e la PCI, spiegabile principalmente con l'aumentata incidenza di parti prematuri, gravidanze multiple o di entrambi;

Età e obesità:

- è controverso se l'età materna avanzata e l'obesità siano associate a un aumentato rischio di EN o PCI in gravidanze singole a termine. L'obesità potrebbe associarsi a maggior rischio di PC a termine, mediato dall'asfissia.

FATTORI FETALI

Prematurità:

- E' raro che un neonato pretermine sviluppi un'encefalopatia a meno di una concomitante asfissia o di fattori prenatali che hanno già prodotto un danno. Viceversa non è raro l'esito in PCI o in danni sensoriali.
- L'incidenza di danno cerebrale nei neonati VLBW (peso <1500 gr) sopravvissuti si modificata negli anni ed è in continua evoluzione. In questo gruppo di neonati la PCI (diplegia spastica) è classicamente associata alla PVL che è nel tempo drasticamente diminuita, e colpisce oggi solo il 2-3 % di questa popolazione. La PVL è caratterizzata da necrosi cavitaria della sostanza bianca (PVL cistica, definita in termini anatomico patologici da Banker e Larroche nel 1962, 100 anni dopo la descrizione di Little), dorsalmente e lateralmente agli angoli esterni dei ventricoli laterali, che coinvolge la zona adiacente i trigoni ed il corno frontale e il corpo dei ventricoli laterali. Il rischio di sviluppare la PVL è più elevato tra la 28° e la 31° settimana, ma è possibile anche in età gestazionali maggiori

e sembra correlarsi al danno degli oligodendrociti. La GMH-IVH) e quella cerebellare sono invece inversamente proporzionali alla età gestazionale (più bassa è l'età gestazionale più alto è il rischio di svilupparla). Il contributo della GMH-IVH nel determinismo delle PCI è meno univoco: le complicanze più gravi di questa patologia (l'idrocefalo postemorragico e l'infarto venoso periventricolare, prevalentemente unilaterale) si correlano a un aumentato rischio di PCI con quadri però meno definibili rispetto alle classiche diplegia o tetraparesi. Anche l'emorragia cerebellare, più spesso associata alla GMH-IVH che non isolata, comporta un rischio aumentato di esitare in PCI e costituisce patologia tipica degli ELBW, ed è divenuta una patologia emergente, da quando i neonati di più bassa età gestazionale hanno maggiori possibilità di sopravvivenza. Le emorragie cerebellari, così come quelle della GMH-IVH sono coinvolte anche nel determinismo di disfunzioni neurologiche minori della prematurità. Molto dibattuto il contributo dei gradi minori di emorragie cerebrali nel determinismo degli esiti a distanza della prematurità. Oltre alle sopraelencate lesioni o patologie maggiori contribuiscono nel determinismo delle stesse fattori ambientali, infettivi, instabilità emodinamica, procedure dolorose, necessità di ventilazione meccanica, apnee. Il rischio di invalidità motoria è significativamente maggiore nei neonati prematuri affetti da displasia broncopolmonare e anche, in misura minore, da quelli affetti da NEC (enterocolite necrotizzante), che presentano più frequentemente lesioni della sostanza bianca.

- la somministrazione di solfato di magnesio nelle donne a rischio di parto prematuro poco prima del parto riduce il rischio di PCI e protegge la funzionalità motoria nei neonati pretermine, anche se non tutti concordano sulla credibilità di tali dati e sul meccanismo di azione.
- Il clampaggio ritardato del cordone sembra protettivo nei confronti dello sviluppo della GMH-IVH, ma con necessità di ulteriori conferme di efficacia nelle fasce gestazionali più a rischio (prematuro estremo)
- La somministrazione di un ciclo completo di steroidi prenatali per induzione della prematurità polmonare riduce il danno cerebrale (IVH e PVL) e di conseguenza i suoi esiti
- La prevenzione e cura delle infezioni contribuiscono a ridurre il danno cerebrale soprattutto nella pPROM e nella corionamniosite

Restrizione di crescita intrauterina (FGR):

La FGR è uno dei fattori di rischio maggiori sia per l'EN che per la PCI. Una crescita fetale subottimale, rispetto al suo potenziale genetico, sembra essere alla base di deficit neurologici funzionali e strutturali dovuti alla condizione di ipossiemia cronica prolungata e/o inadeguata disponibilità di nutrienti, quali per esempio amino acidi.

Il rischio aumenta all'aumentare della severità della restrizione di crescita anche aggiustando per altri fattori confondenti, ed è elevato qualora il peso alla nascita sia < 3°pc.

- EN:
 - peso alla nascita < 3° centile (OR: 38.2);
 - peso alla nascita compreso tra il 3° ed il 9° centile (OR: 4.4);
- PCI:
 - peso alla nascita < 3° centile (OR: 6.4);
 - peso alla nascita compreso tra il 3° ed il 9° centile (OR: 2.7).

Non è possibile stabilire o predire quando, in epoca prenatale, si instaura il danno, la sua entità o irreversibilità.

La conduzione clinica e le modalità del parto nei feti con restrizione di crescita cambiano a seconda dell'epoca gestazionale e dell'entità della restrizione e si utilizzano parametri biofisici quali Doppler velocimetrici e cardiocografia standard o computerizzata. Un feto con ridotte riserve nutrizionali e/o già esposto a una condizione di ipossiemia cronica di entità variabile è più vulnerabile qualora esposto allo stress da travaglio di parto. In questi casi il monitoraggio continuo è obbligatorio. La comparsa di un tracciato patologico durante il travaglio di parto potrebbe riflettere le ridotte risorse fetali, oppure essere la manifestazione di un danno neurologico preesistente, o entrambi.

Gravidanza multipla:

- il rischio di PCI è aumentato nel caso di gravidanza multipla (soprattutto nel caso di monoorionicità), in relazione al maggior rischio di basso peso alla nascita, prematurità, anomalie congenite, attorcigliamento del cordone e connessioni vascolari anomale nel funicolo o nei vasi amniocoriali. La morte di un gemello aumenta di 4-5 volte il rischio di PCI.

Gravidanza oltre il termine:

- la mortalità e morbosità (aspirazione di meconio, acidemia neonatale, oligoamnios, tracciato CTG anomalo in travaglio, basso punteggio di Apgar, macrosomia fetale e danno da parto) perinatale aumentano progressivamente dopo la 40^a settimana di gravidanza. Rispetto ai neonati partoriti a 39 settimane, il rischio di encefalopatia aumenta: 40 settimane (RR: 1.41), 41 settimane (RR: 3.34), 42 settimane (RR: 13.2).

CONSIDERAZIONI INTRAPARTUM

Gli studi epidemiologici più ampi dimostrano che circa il 70-80% dei casi di PCI è legata a fattori prenatali, mentre solo il 10% dei casi di paralisi cerebrali nei feti a termine o presso il termine è legato a insulti ipossici peripartum. L'asfissia perinatale è invece un tipico antecedente dell'EN.

Monitoraggio fetale elettronico:

- Utilizzarlo di routine in tutti i travagli non diminuisce la frequenza dell'EN e della PCI; rispetto all'auscultazione intermittente riduce la frequenza delle convulsioni neonatali, che sono causate dall'acidemia metabolica in circa il 20% dei casi.
- Se il CTG non è patologico, l'Apgar Score è ≥ 7 a 5' e/o vi è normale gas analisi su arteria ombelicale (+/- 1 DS) si possono ragionevolmente escludere eventi acuti ipossico-ischemici
- Se all'ingresso il CTG mostra variabilità ridotta o assente e assenza di accelerazioni è verosimile che un eventuale danno sia antecedente il momento dell'osservazione
- Un CTG normale all'ingresso che si modifica in CTG patologico è suggestivo di evento ipossico-ischemico, anche se non è possibile individuare con certezza il momento di insorgenza dell'evento.
- I parametri del CTG con maggiore valore predittivo di esiti avversi sono l'assenza della variabilità e la presenza di decelerazioni tardive ripetitive, oltre alla bradicardia. Tuttavia il valore predittivo positivo di un CTG patologico è basso.

Febbre in travaglio:

- aumenta l'incidenza dell'EN; in questi casi l'istologia placentare può fornire utili informazioni relative all'entità ed estensione del processo infiammatorio;
- la corionamnionite sia clinica che istologica è associata ad un aumentato rischio di PCI nei feti a termine (RR 2, 95% CI 1.5-2.5). Nei feti pretermine l'infezione perinatale gioca un ruolo importante sia nella patogenesi del parto pretermine (circa 1/3 dei parti pretermine) che del danno, quali IVH, PVL e successiva PCI. L'esposizione del feto pretermine all'infiammazione può comportare un danno al cervello che si sta sviluppando, e vi è infatti un'associazione tra livelli elevati di citochine pro-infiammatorie quali IL-6 e rischio di PCI.

Distocia delle spalle:

- il rischio di EII è funzione dell'intervallo disimpegno testa-corpo e correlato alle precedenti condizioni del feto:
 - < 5 minuti: 0.5%;
 - ≥ 5 minuti: 23.5%.

Meconio (vedi anche SAM):

- esiste un'evidenza che supporta l'associazione tra meconio ed esiti neurologici sfavorevoli; tuttavia ciò non implica causalità e pertanto è probabile che i fenomeni che si verificano antepartum o in travaglio possano determinare sia la presenza di meconio sia lo sviluppo della PCI.

Emogas-analisi dell'arteria ombelicale:

- l'acidosi metabolica alla nascita correla con esiti neonatali e neurologici avversi tuttavia il suo valore predittivo è relativamente basso sia per l'EN che per la PCI
 - un pH<7 su arteria ombelicale in assenza di altri riscontri generalmente non si associa ad un esito neonatale avverso;
 - viceversa, un pH<7 su arteria ombelicale associato alla necessità di manovre di rianimazione neonatale si associa ad un aumentato rischio di EN;
 - all'aumentare della severità e/o della durata dell'acidosi metabolica aumenta il rischio di esiti neurologici avversi;
- non tutti i neonati con encefalopatia hanno un'anomala emogasanalisi dell'arteria ombelicale, che è viceversa quasi invariabilmente presente nei neonati con encefalopatia preceduta da un evento peripartum (es. eventi sentinella).

Il fatto che l'acidosi metabolica sia presente alla nascita non permette di definire il momento preciso in cui è avvenuto l'evento ipossico-ischemico.

ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

Quando un'EN è dovuta indubbiamente ad un danno ipossico-ischemico, è appropriato usare il termine EII; tuttavia, dal momento che nella maggior parte dei casi, la causa e la temporizzazione della EN sono sconosciuti, anche quando le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche suggeriscono l'EII come meccanismo più probabile, alcuni esperti suggeriscono di usare il termine "EII presunta". In tutti i casi, l'EII rappresenta solo una delle molte potenziali cause sia dell'EN sia della PCI.

I fattori che suggeriscono la probabilità che un evento ipossico-ischemico peripartum o intrapartum abbia contribuito allo sviluppo dell'EN sono riportati di seguito:

- Apgar Score <5 a 5' e 10';
- Acidosi fetale da arteria ombelicale: pH <7,00, o BE ≤ -12 mmol/L, o entrambi;
- Evidenza alla MRI o MRS di danno cerebrale acuto chiaramente riferibile a eziologia ipossico-ischemica per tipologia delle aree colpite;
- Presenza di danno multi-organo chiaramente riferibile a insulto ipossico-ischemico sistemico;
- Tipo/Temporizzazione dei fattori che sono compatibili con un evento acuto peripartum e intrapartum;
- Evento sentinella occorso immediatamente prima o durante il travaglio e il parto (vedi legenda eventi sentinella);
- Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale che segnala eventi acuti peripartum o intrapartum;
- Assenza di altri fattori prossimali o distali che possano essere stati fattori concausali (esempio IUGR, infezioni materne, emorragie feto-materne, sepsi neonatale e lesioni placentari croniche);
- Sviluppo di quadriplegia spastica o paralisi cerebrale discinetica.

EVENTI SENTINELLA

Antecedono il 15-35% dei casi di EN, possono verificarsi in casi a rischio ma non necessariamente si verificano in popolazioni madri e feto "intrinsecamente differenti"

- Bradycardia fetale: presenza di una linea di base < 100 bpm per un periodo ≥ 10 minuti.
- Distacco di placenta: separazione prematura di una placenta normalmente inserita dalla parete uterina, dopo la 20° settimana di gestazione. La diagnosi si basa essenzialmente sul quadro clinico che include sanguinamento vaginale, contrazioni uterine dolorose irregolari o tachisistoliche, o contratture persistenti del miometrio, e alterazioni significative del BCF.
- Rottura d'utero: lacerazione che interessa a tutto spessore la parete uterina, includendo il peritoneo viscerale; con conseguente comunicazione diretta tra cavità endometriale e peritoneale. NB le donne con TC pregresso costituiscono una classe a rischio di EN anche indipendentemente da questo esito grave e temibile.
- Distocia di spalla: utilizzo di manovre aggiuntive per permettere il disimpegno delle spalle dopo il disimpegno dell'estremo cefalico.
- Prolasso di funicolo: scivolamento del funicolo davanti alla parte presentata in presenza di membrane rotte.
- Collasso materno: evento acuto che coinvolge il sistema cardio-respiratorio e/o il cervello ed esita in un ridotto o assente stato di coscienza, in cui l'esito materno/fetale dipende dalla rianimazione materna.
- Embolia da liquido amniotico: reazione anafilattoide dovuta al passaggio nel circolo materno di liquido amniotico contenente sostanze vasoattive di origine fetale determinanti un'embolizzazione o un vasospasmo polmonare. Caratterizzata dall'improvvisa comparsa di: ipossia acuta (dispnea, cianosi e arresto respiratorio), shock cardiogeno (ipotensione acuta o arresto cardiaco), coagulopatia (DIC o emorragia grave).

ESAMI STRUMENTALI

EEG 12 canali

- Normale
- Sofferenza lieve
- Sofferenza moderata

- Sofferenza grave
- Convulsioni

Cerebral function monitor/ amplitude-integrated EEG (CFM/aEEG)

Il CFM aEEG è uno strumento utilizzato in terapia intensiva neonatale per monitorare in modo amplificato, compattato, rettificato e semplificato l'attività elettrica cerebrale di fondo.

È uno strumento sensibile ed efficace e se applicato nelle prime 6-12 ore successive all'asfissia perinatale aiuta a definirne la gravità e la necessità di applicazione delle ipotermia terapeutica.

Semplice nell'applicazione e utilizzo può essere interpretato anche da personale non specialistico, purché adeguatamente preparato. Nel caso del bambino in trattamento ipotermico esso viene mantenuto in attività nei primi giorni di vita, poiché le modificazioni del tracciato sono discretamente correlate alla evoluzione a distanza del danno neurologico stesso.

Il CFM/aEEG si è anche dimostrato un utile strumento di rilevamento per i neonati che hanno avuto crisi cliniche o subcliniche, in assenza di tracciato EEG tradizionale e per il monitoraggio della efficacia della terapia nei lunghi periodi. Utilizzando una analogia è il corrispettivo del monitoraggio a 3 elettrodi della attività cardiaca (MCR), per come esso ci aiuta a interpretare 24 ore su 24 lo stato elettrico cerebrale.

Le caratteristiche di normalità dei tracciati sono descritte anche in relazione alle diverse età gestazionali e viene utilizzato anche per monitorare l'attività cerebrale in neonati prematuri .

ECOGRAFIA CEREBRALE

Di scarsa utilità clinica nella diagnosi di EN, può essere utile per diagnosi differenziali/di esclusione

Pattern evidenziabili

- Normale
- Iperecogenicità focali o multifocali, intraparenchimali o periventricolari
- Iperecogenicità dei nuclei della base
- Iperecogenicità diffusa con perdita di distinzione cortico-sottocorticale, di solchi e circonvoluzioni

RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE

- la RMN è la modalità neuroradiologica che meglio definisce la natura e l'estensione del danno cerebrale nel caso di EN; l'ecografia cerebrale e la TAC hanno una minore sensibilità;
- una RMN precoce (tra 24 e 96 ore dalla nascita) può essere più sensibile nel delineare la tempistica del danno cerebrale perinatale mentre una RMN tardiva (ideale a 10 giorni dalla nascita, accettabile tra 7 e 21 giorni) evidenzierà meglio l'estensione totale del danno cerebrale;
- nonostante i recenti sviluppi delle tecniche neuro-radiologiche, la capacità di temporizzare precisamente (stima in giorni piuttosto che ore o minuti) il momento dell'evento ipossico/ischemico è ancora limitata;

- Lesioni tipiche dell'EII sono: danno profondo della sostanza grigia, danno corticale della zona di confine;
- La presenza di altri tipi di lesioni cerebrali (infarto arterioso focale, infarto venoso, emorragia intraventricolare o intraparenchimale isolata, poroencefalia) suggeriscono che verosimilmente l'ipossia in partu non è la causa dell'EN.
- Sommario della terminologia in Neuropatologia e Risonanza Magnetica delle lesioni cerebrali comunemente osservate nell'EN del neonato a termine

	Neuropatologico	Immagini di RMN	Frequenza	Potenziati fattori di rischio o esempi
Danno neuronale	Danno neuronale diffuso	Danno diffuso o globale (include quasi sempre danno dei nuclei profondi della sostanza grigia)	5-10%	Insulto grave e prolungato
	Danno neuronale cerebrale dei nuclei profondi		Frequenti, 25-75% dei casi	Insulto grave parziale di durata prolungata o parziale e grave/terminale
	Sostanza grigia profonda – tronco cerebrale	Danno dei nuclei profondi della sostanza grigia	5%	Ipossico ischemico acuto totale
	Necrosi ponto-subicolare	Ponte e regioni del paraippocampo	5%	Neonato pretermine
Danno cerebrale parasagittale	Necrosi neuronale parasagittale delle regioni tra i vasi cerebrali principali	Danno nella zona di confine vascolare	Frequenti, 15-45% dei casi	Ipotensione o febbre materna
Danno della sostanza bianca	Leucomalacia periventricolare	Danno della sostanza bianca	Rara la forma severa isolata, comuni lesioni non cistiche lievi, 10-20%	Epoca gestazionale precoce, infiammazione o entrambe
Lesioni vascolari	Infarti arteriosi focali	Infarti ischemici focali perinatali	5-10%	Multifattoriale

- NB la specificità della risonanza magnetica rispetto a neuropatologia ed eziologia non è nota

PATOLOGIA PLACENTARE

L'unità materno-fetale un'unica entità ove la placenta rappresenta il ponte di collegamento e di scambio nutritivo tra i due soggetti. La placenta è considerata come il diario della vita intrauterina che, a un attento esame anatomopatologico macroscopico ed istologico, può fornire preziose informazioni non solo sullo stato di salute della madre ma anche sullo stato di salute del feto prima e del neonato poi sia in termini assoluti che di fisiopatologia dello sviluppo e della maturazione.

Lo studio anatomo-patologico placentare può identificare processi che contribuiscono direttamente al danno neurologico e altresì identificare placente con ridotta riserva funzionale sia in condizioni di sofferenza cronica sia con modificazioni adattative conseguenti ad un ambiente intrauterino anomalo ed in particolare ad un letto deciduale ipoperfusivo.

Il danno feto-neonatale al SNC riconosce come principali entità le lesioni infartuali (ipossia/anossia) e le lesioni emorragiche in cui il rilascio di citochine pro-infiammatorie sembra avere un ruolo primario. La placenta può contribuire con differenti spettri patologici al verificarsi di queste condizioni, siano essi di tipo infettivo-infiammatorio, di tipo vascolare materno o fetale o come perdita di sostanza parenchimale capace di produrre stati di ipossia acuta o cronica.

E' utile eseguire una sintesi dei principali quadri patologici che coinvolgono la placenta e i suoi annessi, coinvolti nel danno del SNC feto-neonatale, anche se è bene ricordare che non esistono quadri patognomonici suggestivi e fortemente predittivi di questo danno.

Possono essere distinti: processi patologici vascolari materni o fetali, processi infettivi-infiammatori o alterazioni strutturali placentari e del funicolo.

PROCESSI VASCOLARI

- **Comparto vascolare materno**

Il circolo ematico materno è rappresentato dalle arterie utero-placentari derivate dalla modificazione delle arterie spiraliformi uterine, dalle vene tributarie e dallo spazio intervillare intracotiledonario.

Le entità patologiche più frequenti sono:

- **Vasculopatia deciduale** caratterizzata a sua volta da 4 principali quadri istomorfologici:
 - **Difettivo adattamento delle arterie spiraliformi alle modificazioni gravidiche** con quadro, esteso o limitato, che influisce sul processo emodinamico materno favorendo distacchi emorragici e/o "difettivi" scambi materno-fetali;
 - **Aterosi acuta**, processo vasculitico con necrosi della parte arteriosa
 - **Trombosi delle arterie spiraliformi**, processo che si rileva soprattutto in corso di pre-eclampsia ma anche in corso di malattie autoimmuni o in patologie della coagulazione
 - **Vasculopatia ipertrofica deciduale**, entità più rara, riscontrata in corso di pre-eclampsia o diabete con restrizione della crescita intrauterina fetale
- **Patologia del circolo materno non dovute a lesioni dei vasi deciduali ma a stati**

disreattivi materni

- ***Massivi depositi di fibrina perivillare***
- ***Infarti (pseudo infarti) del versante materno del disco coriale***

Queste ultime lesioni sono verosimilmente varianti dello stesso processo patologico, con diversa espressione. Gli infarti del piatto materno sono caratterizzati da uno spesso strato simil "fibrinoide" che coinvolge la base placentare, ingloba intere ramificazioni villari distanziandole riveste la base placentare e che contiene oltre alla fibrina anche proteine di origine trofoblastica extra-cellulare come esito di un alterato metabolismo indotto da ipossia del citotrofoblasto. Entrambe le condizioni si associano a prematurità, restrizione di crescita fetale, outcome neurologico avverso e morte intrauterina.

- ***Emorragie legate a lesioni del comparto vascolare materno***

Si tratta di fratture della parete dei vasi arteriosi deciduali o di occlusioni repentine al drenaggio venoso del sangue refluo dal disco coriale. Possono essere gravi, improvvise e massive; possono instaurarsi in sedi differenti o ancora essere di piccole dimensioni e spesso subentranti con ciò delineando quadri assai differenti per presentazione clinica.

- ***Ematomi retro placentari***
- ***Ematomi marginali***
- ***Abruptio placentae***

- ***Comparto vascolare fetale.***

- ***Vasculopatia trombotica fetale***
- ***Ematoma***

si tratta di lesioni trombotiche di varia epoca ed in vario stadio evolutivo che possono instaurarsi in vasi staminali di ogni ordine determinando una tipica necrosi ischemica dei rami villari da essi dipendenti.

Le lesioni sono asincrone. Più raramente si osserva la trombosi di un vaso amnio coriale che ovviamente rappresenta una situazione di maggiore gravità per gli esiti infausti potendosi infatti dismettere dalla lesione grossi trombi che verranno dispersi nel circolo vascolare fetale ed in specie al SCN. Importante ricordare che si tratta di lesioni correlate con stato disreattivo materno ma non con alterazioni dei fattori della coagulazione materni.

- ***Ematoma***
 - ***Intraplacentare (trombosi intervillare)***, consegue alla frattura di un vaso staminale di II o III ordine e più raramente di un vaso staminale di I ordine. La frattura di regola consegue ad uno stato ipertensivo del circolo fetale sia esso di lunga durata che repentino ed iperacuto. Altre emorragie intervillari, di minori dimensioni, conseguono alla frattura di multipli vasi pre capillari e capillari in villi terminali di scambio; si tratta spesso di villi coriangiosici cui si associa sempre uno stato ipertensivo per lo più acuto. L'emorragia intervillare può essere centrale rispetto al cotiledone o apicale

sul versante materno del disco coriale; in quest'ultimo caso può essere responsabile di anemizzazioni fetali anche gravi da dispersione.

- **Sottocoriale massivo:** rappresenta una variante del precedente determinatosi per frattura della parete di vasi staminali di I ordine.
- **Subamniotico:** si tratta della frattura di un vaso amnio-coriale; può determinare una grave emorragia con una importante raccolta ematica al di sotto della membrana amniotica sul versante fetale del disco coriale.

PROCESSI INFETTIVO-INFIAMMATORI

L'infezione intra-amniotica può innescare la risposta infiammatoria materna e fetale.

Corionamniosite istologica si riferisce a una risposta infiammatoria materna diretta a microorganismi, per lo più batteri e meno frequentemente miceti, che raggiungono inizialmente le membrane placentari e successivamente il liquido amniotico. Il requisito minimo per porre diagnosi è l'identificazione di neutrofili materni nell'amnion e corion. La corionamniosite è associata a una elevazione delle citochine e chemochine materne e fetali.

Se la colonizzazione del liquido amniotico da parte di microorganismi passa incontrollata, il feto sarà esposto a microorganismi e suoi prodotti innescando la risposta infiammatoria fetale. La differenza tra la risposta infiammatoria materna e quella fetale può essere osservata microscopicamente valutando la direzione della migrazione delle cellule infiammatorie. Le cellule materne che migrano dalla decidua saranno presenti nelle membrane extraplacentari e decidua basalis, oppure cellule che migrano dal sangue nello spazio intervilloso all'interno del piatto coriale. Le cellule infiammatorie fetali migreranno dai vasi fetali dei villi verso i vasi amnio-coriali, di qui estendendosi a ridosso della stria fibrinosa di Langherans sul versante fetale del disco coriale (presentazione tipica) ed ancora verso il cordone ombelicale (arterite ombelicale e funisite arteriosa).

Le infezioni sono la causa più frequente di parto prematuro e di mortalità e morbidità neonatale, e quest'ultima è dovuta prevalentemente alla produzione di mediatori infiammatori o citochine da parte del feto. La risposta infiammatoria fetale avviene almeno inizialmente senza l'infezione fetale. Nei feti pretermine e a termine le citochine esercitano effetti sistemici e a livello del sistema nervoso centrale. Nei feti prematuri in particolare le citochine interferiscono con la maturazione di oligodendrociti. Per questo motivo la presenza di una risposta infiammatoria fetale grave è associata a neurologici neonatali avversi, PVL e PCI. Nei feti a termine la sinergia tra insulto infiammatorio/infettivo e ipossico è implicata nel meccanismo del danno neurologico.

Villite: risposta infiammatoria cronica coinvolgente i linfociti T nell'ambito dello stroma villosa. A differenza della corionamniosite, la villite cronica nei feti a termine è considerata idiopatica e relativa a una sorta di rigetto allograft.

Villite idiopatica: questa condizione è rappresentata microscopicamente da infiltrazione di linfociti T e istiociti nello stroma dei villi coriali. La patologia sottostante è verosimilmente immuno-mediata (malattie auto-immunitarie materne). I villi interessati presenteranno un'obliterazione vascolare mediata dall'infiammazione, motivo per cui qualora questa condizione è estesa viene utilizzato il termine di "vasculopatia fetale obliterativa". Un interessamento esteso dei villi da villite idiopatica si associa a restrizione di crescita fetale, morte intrauterina ed esito

neurologico avverso.

- Intervillite cronica istiocitaria : rappresenta una particolare categoria delle forme disreattive ; verosimilmente immunomediata è caratterizzata da accumulo di istiociti negli spazi intervillari.

- Intervillite e villite infettive: l'intervillite e la villite rappresentano entità differenti per etiologia ed evoluzione. Per questi processi viene identificata una etiologia virale o batterica.

- **Processi infettivi**
 - **Acuti**
 - **Risposta infiammatoria materna: corionamniosite, subcorionite**
 - **Risposta infiammatoria fetale: vasculite amniocoriale/ombelicale**
 - **Cronici**
 - **Villiti (CMV,etc)**
 - **Intervillite (malaria, etc)**

- **Processi infiammatori immunomediati/idiopatici**
 - **Intervillite istiocitaria cronica**
 - **Villite idiopatica**

ALTERAZIONI STRUTTURALI E MORFOLOGICHE DEL CORDONE OMBELICALE

- **Ostruzioni di circolo**
 - **Occlusioni e trombosi traumatiche** (schiacciamento, nodi veri, trazioni in cordoni corti)
 - **Flebiti/arteriti infettive**
- **Iperspiralizzazione del funicolo**
- **Coartazione di tratti del funicolo con torsione**
- **Angiodisplasie** (assottigliamento segmentale delle pareti vascolari) flebectasia varicosa
- **Agenesia o ipoplasia di una arteria ombelicale**
- **Rotture complete o parziali**
- **Ematomi**
- **Anomalia di inserzione** (furcata o velamentosa) **e distopia dei vasi coriali** (i vasi non decorrono solo nel piatto coriale ma tra amnios e corion delle membrane libere) con arcate angiodistopiche di varia ampiezza.

OPZIONI TERAPEUTICHE

RIANIMAZIONE NEONATALE

Circa 5-10% dei nati ha bisogno di qualche grado di aiuto (anche solo la stimolazione) alla nascita; circa 3-5% richiede ventilazione in maschera facciale, 1% intubazione tracheale e 1/1000-3000 nati richiede compressioni toraciche e farmaci. La ventilazione a pressione positiva efficace è la

manovra più importante nella rianimazione neonatale. La rianimazione neonatale si basa su 4 fasi progressive ed ingravescenti:

- 1) Tappe iniziali (prevenire le perdite di calore, garantire l'apertura delle vie aeree, stimolazione e valutazione di FC e respiro);
- 2) Ventilazione a pressione positiva (con maschera facciale, tubo endotracheale, maschera laringea);
- 3) Compressioni toraciche;
- 4) Farmaci (adrenalina, espansori di volume).

In caso di previsione di nascita di un neonato a rischio di asfissia, è necessario allertare il team che deve essere presente in sala parto per la cura del neonato.

IPOTERMIA

Trattamento di scelta nell'EN moderata o severa, avente finalità neuro-protettive. L'ipotermia terapeutica è stata raccomandata per la prima volta dalle linee guida di rianimazione neonatale 2010. Va iniziata il prima possibile (entro le 6 ore di vita) dopo valutazione dei parametri clinici e di laboratorio e, in qualche caso strumentali (aEEG). Il paziente viene posto in ipotermia (temperatura rettale tra 33.0-34.0°C) per 72 ore.

- Si distinguono:
 - Ipotermia selettiva con utilizzo di caschetto;
 - Ipotermia sistemica con materassino.

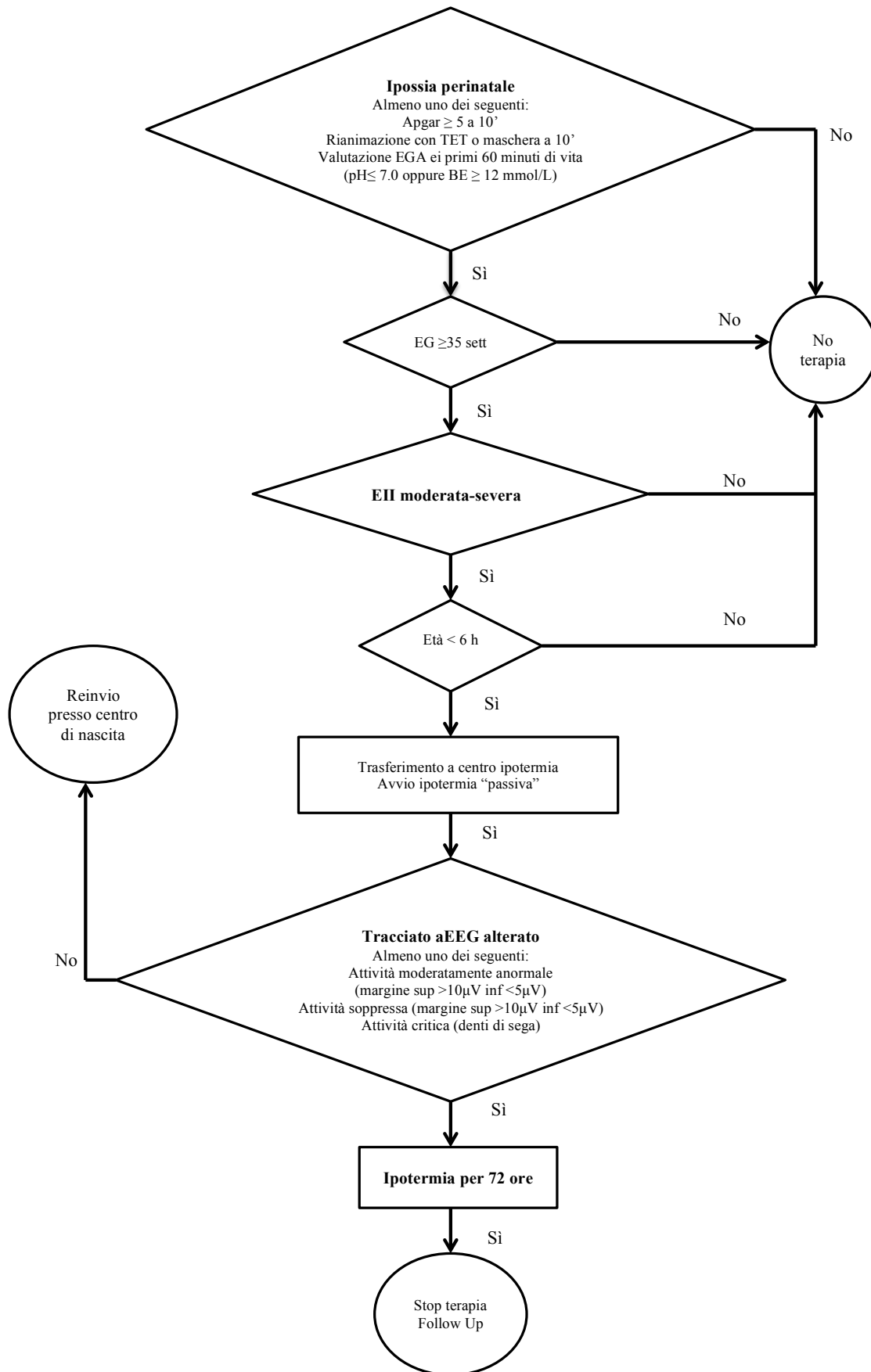
Le metanalisi non evidenziano differenze significative tra i due metodi in termini di esiti neonatali.

- Riduce il rischio combinato di morte/disabilità grave NNT 9 (95% CI 5 to 25)
- Aumenta sopravvivenza senza esiti neurologici NNT 8 (95% CI 5/17)
- Nei sopravvissuti riduce
 - rischio di disabilità grave
 - paralisi crebrale
 - Mental Developmental Index < 70

L'utilizzo dell'ipotermia è considerata standard di cura per i neonati con encefalopatia ipossico ischemica a età gestazionale ≥ 35 settimane, mentre è considerata oggetto di consenso da parte dei genitori se impiegata prima di quest'epoca di gestazione o per altre indicazioni (es. stroke)

TRASFERIMENTO E STEN

Compito dei centri di I livello o che non forniscono trattamento ipotermico è, oltre che fornire l'assistenza adeguata, individuare i neonati che devono essere trasferiti per il trattamento stesso. La Società Italiana di Neonatologia - **Gruppo di studio Neurologia Neonatale** - **Società Italiana di Neonatologia** propone l'utilizzo di questo algoritmo **per identificare i neonati elegibili al trattamento ipotermico**



DOCUMENTAZIONE E COMUNICAZIONE

Ogni caso di EN dovrebbe essere occasione di una discussione multidisciplinare che analizzi il caso, coinvolgendo anche il risk manager.

Di tutti i casi di EN devono essere raccolti: anamnesi materna e descrizione degli eventi intrapartum, incluso andamento del travaglio, monitoraggio del battito e uso di farmaci, analgesia, modalità del parto e dettagli del parto se operativo; Apgar score e equilibrio acido base alla nascita e a 1 h dalla nascita; equipe presente al parto e equipe intervenuta per l'assistenza/rianimazione neonatale/ trasferimento del neonato; dati neonatali, inclusi peso, dettagli sulla rianimazione, punteggio di Thompson, diagnosi eventuali aggiuntive; istopatologia placentare; indagini a posteriori per verificare l'eziologia del caso, es. test di Kleihauer, esami infettivologici, test genetici.

La documentazione in cartella deve essere accurata, precisa, oggettiva e riflettere il pensiero degli operatori.

Ogni caso deve essere l'occasione per verificare le attitudini di comunicazione e organizzazione nel team, e l'abilità nel gestire l'emergenza perinatale (es. riconoscere un tracciato cardiocografico patologico, gestire la rianimazione neonatale) che costituiscono le difficoltà più spesso riscontrate, evitando la cultura del biasimo e favorendo la possibilità di imparare dagli errori fatti.

COMUNICAZIONE CON LA FAMIGLIA

I genitori di un neonato con encefalopatia affrontano una sfida complessa e spesso inattesa, ove ad esempio da una gravidanza non complicata si passa a una crisi perinatale grave che porta a un intervento di emergenza. Spesso la comunicazione è frammentata e vi è difficoltà a organizzare le informazioni.

Per i casi in cui avviene anche un trasferimento del neonato da un ospedale a un altro si aggiungono ulteriori complessità.

E' fondamentale un'appropriata e tempestiva comunicazione tra i medici dei centri inviante e ricevente.

La madre che è fisicamente separata dal neonato e deve riprendersi fisicamente e psichicamente dal parto necessita un supporto maggiore, e l'ostetrica è fondamentale in questa fase.

I clinici forniscono ai genitori varie informazioni, spesso tecniche, ed è difficile per loro avere un quadro di insieme sulle condizioni del neonato, gli interventi in atto e la sua prognosi. Di particolare utilità è rispondere capillarmente alle domande che si pongono, cercando di ordinare le informazioni e ricondurle al quadro di insieme, eventualmente disponendo di materiale che favorisca questo obiettivo. Il ruolo dell'infermiera è fondamentale in questa fase.

L'incertezza sulla prognosi a breve e lungo termine è particolarmente stressante. Quando possibile dovrebbe essere fornita in ogni fase cruciale della cura una combinazione di dati sul meglio, peggio, e su ciò che più probabilmente ci si attende per quel neonato.

SUGGERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Agosti M, Gancia P, Tagliabue P. "Raccomandazioni sulla stabilizzazione del neonato critico in attesa dell'arrivo dello sten". Editore Biomedica s.r.l., Milano, 2010.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. "Neonatal encephalopathy and neurologic outcome." The American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. 2nd ed.
- Ancora G, Pomero G, Ferrari F. "Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico", Editore Biomedica s.r.l., Milano, II edizione, ottobre 2012.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, Goodwin J, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Linsell L, Omar O, Thoresen M, Tusor N, Whitelaw A, Edwards AD; TOBY Study Group. "Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes." *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):140-9.
- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. "Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study." *BMJ.* 1998 Dec 5;317(7172):1549-53.
- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. "Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study." *BMJ.* 1998 Dec 5;317(7172):1554-8.
- Blair E, Watson L. "Epidemiology of cerebral palsy." *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Apr;11(2):117-25. Review.
- Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. "Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents." *J Pediatr.* 2001 Jun;138(6):804-10.
- Gale C., Statnikov Y., Jawad S., Uthaya S. N., and Modi N., "Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database," *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, p. fetalneonatal-2017-313707, Oct. 2017.
- Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. "A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy." *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):587-95.
- Hankins GD, Speer M. "Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy." *Obstet Gynecol.* 2003 Sep;102(3):628-36.
- Himmelmann K, Ahlin K, Jacobsson B, Cans C, Thorsen P. "Risk factors for cerebral palsy in children born at term." *Acta Paediatr.* 2010 Sep;99(9):1337-43.

- Jonsson M., En-lindeberg S. N., and Ohlin A., "Suboptimal care and metabolic acidemia is associated with neonatal encephalopathy but not with neonatal seizures alone: a population-based clinical audit," *Nord. Fed. Soc. Obstet. Gynecol. Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 93, pp. 477–482, 2014.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. "Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy." *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD003311.
- Kim C. J., Romero R., Chaemsaithong P., and Kim J.-S., "Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 213, no. 4, pp. S53–S69, Oct. 2015.
- Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I., M. Balmus N. C., Boyd T. K., Brundler M.-A., Derricott H., Evans M. J., Faye-Petersen O. M., Gillan J. E., Heazell A. E. P., Heller D. S, Jacques S. M., Keating S., Kelehan P., Maes A., McKay E. M., Morgan T. K., Nikkels P. G. J., Parks W. T., Redline R. W., Scheimberg I., Schoots M. H., Sebire N. J., Timmer A., Turowski G., van der Voorn J. P., van Lijnschoten I., and Gordijn S. J., "Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement.," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 140, no. 7, pp. 698–713, Jul. 2016.
- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. "Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy." *Early Hum Dev.* 2010 Jun;86(6):329-38.
- Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD. "Communication Challenges in Neonatal Encephalopathy." *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3). pii: e2016-1234.
- Leviton A, Nelson KB. "Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol.*" 1992 Mar-Apr;8(2):85-90.
- Liljestrom L., Wikstrom A.-K., Agren J., and Jonsson M. , "Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 97, no. 5, pp. 615–623, May 2018.
- Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, Doria V, Consonni S, Provero C, Ghidini A. "Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term." *Am J Perinatology* 2010 Sep, 27 (8):649-54.
- MacLennan A. "A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement." *BMJ* 1999;319:1054–9.
- Malin GL, Morris RK, Khan KS. "Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis." *BMJ.* 2010 May 13;340:c1471. doi: 10.1136/bmj.c1471.

- Manley BJ, Owen LS, Hooper SB, Jacobs SE, Cheong JLY, Doyle LW, Davis PG. "Towards evidence-based resuscitation of the newborn infant." *Lancet*. 2017;389(10079):1639-1648.
- Nelson KB, Sartwelle TP, Rouse DJ. "Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence." *BMJ*. 2016 Dec 1;355:i6405.
- Martinello K., Hart A. R., Yap S., Mitra S., and Robertson N. J., "Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update," *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 102, no. 4, pp. F346–F358, Jul. 2017.
- Manley B. J., Owen L. S., Hooper S. B., Jacobs S. E., Cheong J. L. Y., Doyle L. W., and Davis P. G., "Towards evidence-based resuscitation of the newborn infant," *Lancet*, vol. 389, no. 10079, pp. 1639–1648, Apr. 2017.
- McNamara K. , K. O'Donoghue, and R. A. Greene, "Intrapartum fetal deaths and unexpected neonatal deaths in the Republic of Ireland: 2011 – 2014; a descriptive study," *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 18, no. 1, p. 9, Dec. 2018.
- Nelson KB, Leviton A. "How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?." *Am J Dis Child*. 1991 Nov;145(11):1325-31.
- Nelson K. B. and E. Blair, "Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term," *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 10, pp. 946–953, Sep. 2015.
- Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, Pfister RH, Raju T, Soll RF. "Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry." *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):878-86.
- Nelson K. B., Sartwelle T. P., and Rouse D. J., "Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence," *BMJ*, vol. 6405, no. December, p. i6405, Dec. 2016.
- Obladen M., "From 'apparent death' to 'birth asphyxia': a history of blame," *Pediatr. Res.*, vol. 83, no. 2, pp. 403–411, Feb. 2018.
- Okereafor A, Allsop J, , Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, Cowan FM. "Patterns of Brain Injury in Neonates Exposed to Perinatal Sentinel Events." *Pediatrics* 2008;121;906-914
- Oxford Register of Early Childhood Impairments. Annual Report 2001. Sarnat HB, Sarnat MS. "Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study." *Arch Neurol* 1976;33:696–705.
- Paton M. C. B., C. A. McDonald, B. J. Allison, M. C. Fahey, G. Jenkin, and S. L. Miller, "Perinatal Brain Injury As a Consequence of Preterm Birth and Intrauterine Inflammation:

Designing Targeted Stem Cell Therapies,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. April, pp. 1–12, Apr. 2017.

- Redline R. W., “Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 192, no. 2, pp. 452–457, Feb. 2005.
- Redline R. W., “Classification of placental lesions,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 213, no. 4, pp. S21–S28, Oct. 2015
- Resta L., Rossi R., Fulcheri E. The placenta as the mirror of the fetus. in: Malvasi A., Tinelli A., Di Renzo G.C.. Management and therapy of the late Pregnancy Complication. Springer International Publishing A.G. 2017.
- Sadler L. C., Farquhar C. M., Masson V. L., and Battin M. R., “Contributory factors and potentially avoidable neonatal encephalopathy associated with perinatal asphyxia,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 214, no. 6, p. 747.e1-747.e8, Jun. 2016.
- Smith J, Wells L, Dodd K. “The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants.” *BJOG*. 2000 Apr;107(4):461-6.
- Stanley FJ. “The aetiology of cerebral palsy.” *Early Hum Dev*. 1994 Feb;36(2):81-8. Review.
- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. “The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome.” *Acta Paediatr*. 1997;86(7):757-61.
- Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. “Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace.” *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Jan;72(1):F39-42.
- Villamor E., Tedroff K., Peterson M., Johansson S., Neovius M., Petersson G., and Cnattingius S., “Association Between Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Incidence of Cerebral Palsy,” *JAMA*, vol. 317, no. 9, p. 925, Mar. 2017.
- Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. “Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings.” *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):690-7.

SITI CONSIGLIATI

http://docs.biomedica.net/SIN/RACCOMANDAZIONI_ASSISTENZA_NEONATO.pdf

<http://www.neonatologia.it/upload/Raccomandazioni%20sulla%20sta>

