

# Neurologia fetale e neonatale

Raffaele Falsaperla, Marco Saporito, Laura Mauceri,  
Ausilia Desiree Collotta, Andrea Giugno, Desirée Balconara, Alessia Gennaro,  
Francesco Pisani, Chiara Nannola, Catia Romano, Sarah Sciuto,  
Giuseppa Maria Stella Catania, Roberto Altieri, Francesco Certo,  
Piero Pavone, Giuseppe Maria Vincenzo Barbagallo, Andrea Praticò

## NEUROLOGIA FETALE

Raffaele Falsaperla, Marco Saporito, Laura Mauceri, Ausilia Desiree Collotta,  
Andrea Giugno, Desirée Balconara, Alessia Gennaro, Francesco Pisani,  
Chiara Nannola, Andrea Praticò, Catia Romano

### INTRODUZIONE E CONSIDERAZIONI ETICHE

L'esistenza della neurologia fetale come branca medico-scientifica si deve al lavoro del *Professor Prechtl*, che nel 1980 applicò la tecnica ecografica allo studio del comportamento fetale e dei movimenti oculari in utero (1-3). Prima di allora, infatti, l'attenzione era rivolta allo sviluppo neurologico e psichico dell'essere umano solo successivamente alla nascita (4).

Tale campo scientifico si basa sullo studio in utero di **malformazioni neurologiche fetali** diagnosticate mediante imaging e sulla successiva programmazione dell'iter assistenziale della gravida, del feto e del nascituro, rientrando quindi nell'ampio universo della *diagnostica prenatale*. Le moderne tecnologie diagnostiche come la **neurosonografia fetale** o la **risonanza magnetica fetale** hanno permesso un rapido avvicinamento di questa branca alla pratica clinica. Ciò ha tuttavia comportato alcune problematiche di natura etica. Un grosso tema, comune al mondo della diagnostica prenatale, riguarda la concezione del feto come paziente. Un primo approccio prevede che il feto sia considerato paziente in quanto possessore di uno status morale indipendente rispetto alla madre. Nel merito, esistono diverse correnti di pensiero:

- chi considera il feto tale già a partire dal concepimento;

- chi considera che l'acquisizione della moralità indipendente avvenga per gradi, seguendo le tappe del neurosviluppo in utero;
- chi considera che essa non venga mai raggiunta prima della nascita.

Un prerequisito per l'emergere della coscienza è che le connettività talamocorticale e corticocorticale si siano sviluppate.

I neuroni degli organi sensoriali terminano nella sottoplastra della corteccia prima delle 20-22 settimane di età gestazionale. La sottoplastra funge da zona di attesa e da centro di guida per le afferenze del talamo e di altre aree del cervello. Tra la 23<sup>a</sup> e la 30<sup>a</sup> settimana di gestazione, vi sono sostanziali crescite di assoni talamocorticali nella placca corticale della corteccia frontale, somatosensoriale, visiva e uditiva e formazione delle prime sinapsi nella placca corticale profonda. Quindi da un punto di vista neuroanatomico, è piuttosto improbabile che il bambino possa essere visto come un essere umano cosciente prima delle 24 settimane di età, prima che si stabiliscano le connessioni talamocorticali (5).

Non esiste tuttavia un metodo rigoroso per risolvere questa ardua questione di carattere filosofico ed etico. Di conseguenza l'approccio scientificamente ed eticamente più adeguato alla gestione della diagnostica prenatale prende in considerazione il feto come paziente non tanto

per il suo status morale, ma in quanto *essere umano che possa trarre beneficio dalle conoscenze medico-scientifiche e dalle sue applicazioni pratiche*. In tal senso risulta fondamentale saper selezionare le pratiche realmente utili all'assistenza medica del paziente e della famiglia, quali impedire la morte prematura, prevenire o assistere la malattia, la sofferenza e la disabilità.

Si possono quindi presentare differenti situazioni:

- l'anomalia neurologica è diagnosticata **prima delle 24 settimane di gestazione** (epoca alla quale, per convenzione, si attribuisce la vitalità del feto): in questo caso il giudizio medico **non** dovrebbe influenzare la decisione della gravida in merito alla possibilità di interruzione della gravidanza;
- l'anomalia diagnosticata con **certezza** dopo la 24<sup>a</sup> settimana predice con **altrettanta certezza** la morte prenatale o perinatale del prodotto del concepimento, o predice con certezza l'assenza di sviluppo cognitivo del nascituro e una sopravvivenza a breve termine: in questi casi va promossa l'interruzione di gravidanza;
- l'anomalia neurologica è diagnosticata con **alta probabilità** (ma non con certezza) dopo la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione, o l'anomalia predice con alta probabilità (ma non certezza) la mortalità o il grave deficit cognitivo del nascituro: in questi casi, la gestione della gravidanza va condotta con un approccio non aggressivo (rispetto alla sua prosecuzione), informando adeguatamente la famiglia sui rischi presenti e ponderando un'eventuale interruzione;
- **in tutti gli altri casi**, l'approccio eticamente più considerato è quello aggressivo, con il fine di promuovere la vita e la salute del feto, del neonato e lo sviluppo neurologico e cognitivo del bambino.

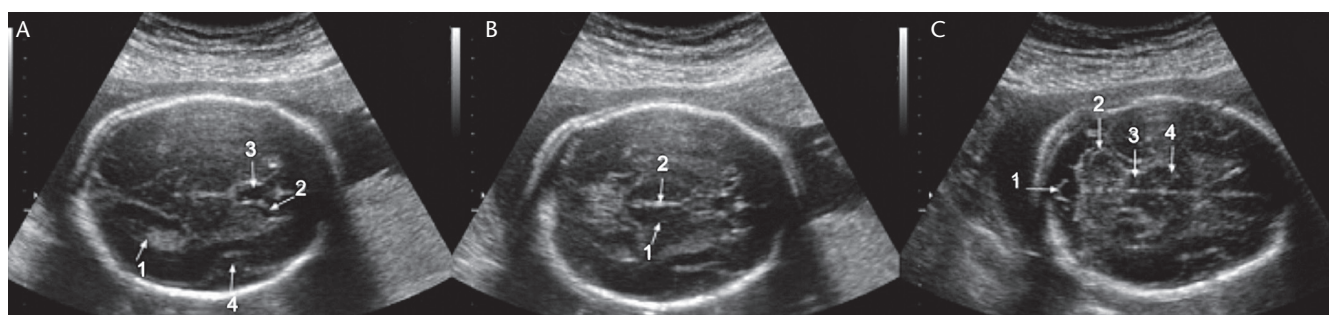
In ognuno di questi casi, la presenza di un team specialistico multidisciplinare è un requisito essenziale per garantire la buona pratica clinica nel rispetto dei principi etici elencati (6).

## CENNI DI IMAGING PRENATALE

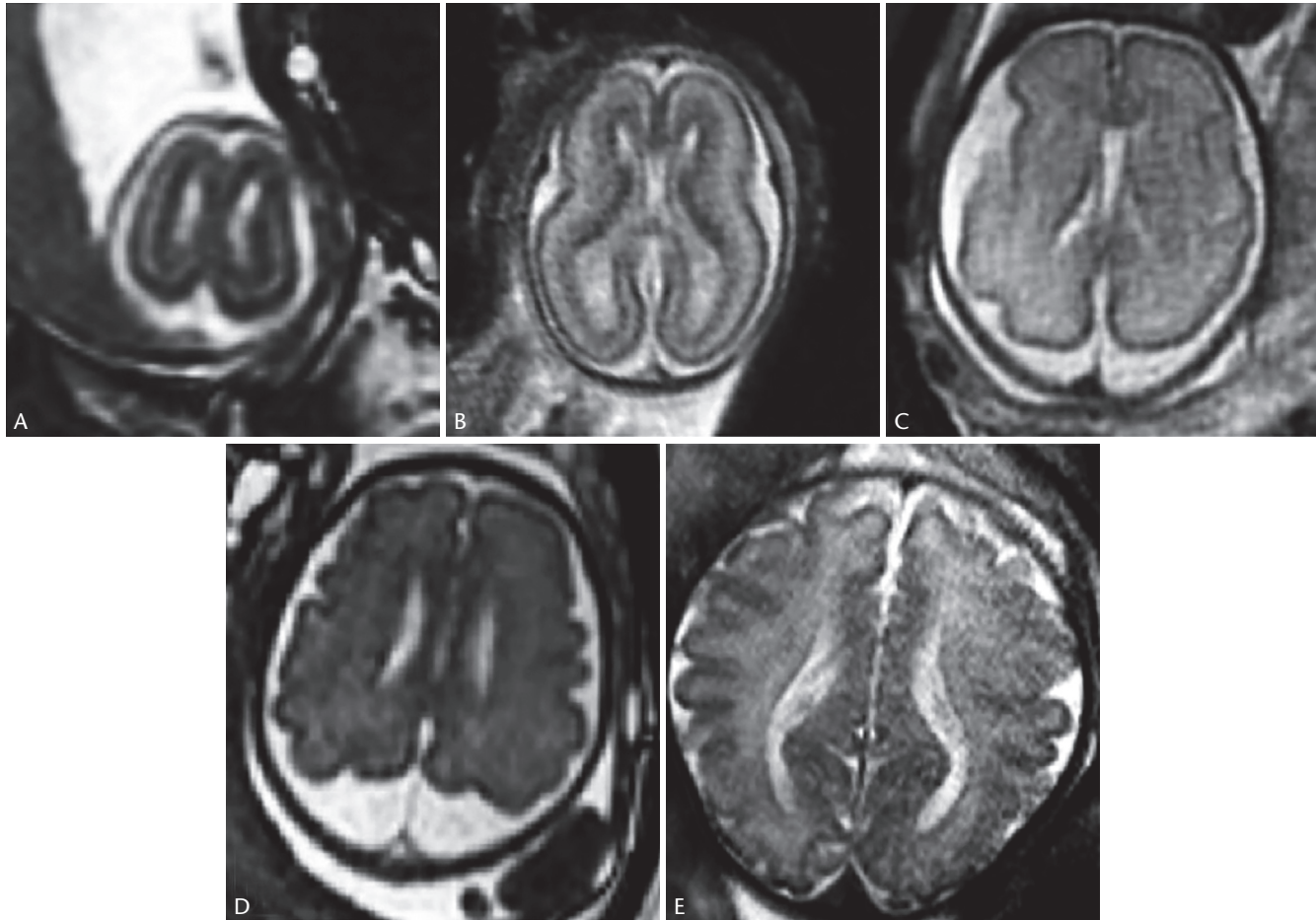
**Lo screening fetale ecografico di base** inizia normalmente intorno alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, benché alcune rare anomalie precoci possano essere visualizzate anche nel primo trimestre di gestazione da operatori esperti. L'ecografia di routine eseguita nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza richiede un approccio transaddominale, e sfrutta due piani assiali: il transventricolare e il transcerebellare. Per eseguire la biometria fetale si può utilizzare un terzo piano assiale, il transtalamico. Tali scansioni permettono la visualizzazione dei ventricoli laterali, del talamo, della cisterna magna, del cervelletto, del cavo del setto pellucido. La biometria si traduce nella misurazione del diametro biparietale, della circonferenza cranica e del diametro dell'atrio ventricolare. Secondo alcuni autori andrebbero misurati anche la profondità della cisterna magna e il diametro cerebellare trasverso.

**La neurosonografia fetale** (Figura 10.1) è un esame più complesso e avanzato, da richiedere nel caso di feti a rischio di malformazioni complesse, o qualora si siano identificate alterazioni all'ecografia assiale di routine. Essa richiede operatori esperti, e si basa su un approccio multiplanare, che si ottiene allineando il trasduttore alle suture e alle fontanelle del feto. La tecnica può essere transaddominale o transvaginale in feti in presentazione di vertice, transfundica (sonda parallela all'addome anziché perpendicolare) in feti podalici. La tecnica transvaginale permette una visualizzazione più accurata delle strutture encefaliche.

La neurosonografia comprende quattro piani coronali (transfrontale, transcaudato, transtalamico e transcerebellare) e tre sagittali (mediosagittale e i due parasagittali laterali). Tali scansioni, messe insieme, permettono di visualizzare la gran parte delle strutture encefaliche non visibili all'ecografia di routine (scissura interemisferica, corpo calloso, sfenoide, orbite, scissura di Silvio, terzo ventricolo, plessi coroidei, circolo di Willis, chiasma



**Figura 10.1** Piani assiali transaddominali a 25 settimane. (A) Il piano transventricolare mostra l'atrio e il corno occipitale del ventricolo laterale distale (1), il corno frontale (2), il cavo del setto pellucido (3) e l'insula (4); (B) il piano transtalamico mostra il talamo (1) e il terzo ventricolo molto sottile (2); (C) il piano transcerebellare mostra la cisterna magna (1), il cervelletto e il verme (2), i peduncoli cerebellari medi (3) e il talamo (4).



**Figura 10.2** Immagini di risonanza magnetica (RM) della normale maturazione dell'encefalo nel feto a 16 settimane (A), 19 settimane (B), 25 settimane (C), 30 settimane (D) e 33 settimane (E). I seguenti cambiamenti si verificano simultaneamente: comparsa progressiva delle circonvoluzioni, passaggio dall'aspetto multistrato del parenchima cerebrale alla corteccia e alla sostanza bianca, mielinizzazione e riduzione delle dimensioni dei ventricoli e degli spazi del liquido cerebrospinale.

ottico, emisferi e verme cerebellare) permettendo la diagnosi di malformazioni che sfuggono all'ecografia assiale.

**La risonanza magnetica fetale** (Figura 10.2) è il terzo livello di imaging prenatale, e può essere eseguita a partire dalla 19<sup>a</sup> settimana di gestazione. Consente la visualizzazione più dettagliata delle strutture encefaliche e delle possibili malformazioni complesse delle stesse, gli strati corticali, lo sviluppo dei solchi e i processi di mielinizzazione, e permette di applicare sequenze specifiche (di diffusione, perfusione, angiografiche o spettroscopiche) per migliorare l'accuratezza diagnostica.

## MALFORMAZIONI ENCEFALICHE FETALI

Le possibili malformazioni encefaliche riscontrabili in età fetale sulla base degli esami di imaging appena

descritti e le più probabili cause correlate sono schematizzate in Tabella 10.1.

### Ventricolomegalia

Si definisce **ventricolomegalia** fetale il riscontro in utero di ventricoli cerebrali laterali di dimensioni superiori ai 10 mm misurati a livello dell'atrio. In base alla dimensione si distinguono forme lievi (10-12 mm), moderate (13-15 mm) o severe (>15 mm) di ventricolomegalia; tuttavia, alcuni autori considerano il range 10-15 mm come unica entità (lieve-moderata). Tali parametri sono sempre validi durante la gravidanza, indipendentemente dall'età gestazionale (7).

La ventricolomegalia può associarsi all'idrocefalo postnatale, ma i due termini non sono sinonimi. Infatti, il secondo implica un'alterazione della dinamica liquorale (con conseguente ipertensione endocranica) che non è sempre presente nei casi di ventricolomegalia. Si

## 5 Quadri clinici: malformazioni e danni perinatali

**Tabella 10.1** Anomalie riscontrabili all'imaging neonatale e loro cause

|                   |                              |   |
|-------------------|------------------------------|---|
| Imaging neonatale | Ventricolomegalia            | Cause infettive, metaboliche, malformative, genetiche, vascolari acquisite  |
|                   | Microcefalia                 | Microcefalie congenite, cause infettive, cause genetiche, agenti teratogeni   |
|                   | Anomalie della linea mediana | Malattie cromosomiche, malattie monogeniche, malformazioni, TORCH   |
|                   | Anomalie sottotentoriali     | Cause malformative, cromosomiche, genetiche, infettive, metaboliche, vascolari acquisite  |
|                   | Anomalie corticali           | Alterazioni della proliferazione neuronale, della migrazione neuronale precoce e tardiva, postmigratorie  |
|                   | Anomalie vascolari           | Coagulopatie materne, eclampsia, trombocitopenia allo- o autoimmune, traumi, disfunzioni endoteliali, mutazioni COL4A1/COL4A2, trasfusione fetto-fetale |

possono individuare diversi meccanismi patogenetici: ostruzione del sistema liquorale, aumentata produzione di liquor o perdita di tessuto cerebrale (8).

Varie eziologie possono trovarsi alla base di tali meccanismi: cause infettive, metaboliche, malformative, genetiche, ischemiche o emorragiche. La diagnosi è relativamente semplice, e viene fatta ecograficamente attraverso la misurazione dell'atrio ventricolare su una scansione assiale, a livello del globo del plesso coroideo, perpendicolarmente alla cavità ventricolare. La malformazione può essere isolata o associata ad altre anomalie morfologiche (neurologiche e non), la cui presenza può favorire la diagnosi. Sarà quindi importante eseguire una completa anamnesi materna, familiare e gravidica, indirizzare la diagnostica per immagini verso gli altri organi e apparati ed eventualmente predisporre indagini genetiche mirate. La risonanza magnetica fetale, eseguita tra la 20<sup>a</sup> e la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione può fornire informazioni aggiuntive riguardo la morfologia dei ventricoli e del parenchima cerebrale, specie nei casi di ventricolomegalia grave (Figura 10.3).

Studi presenti in letteratura indicano che la ventricolomegalia in utero tenderebbe a rimanere stabile in

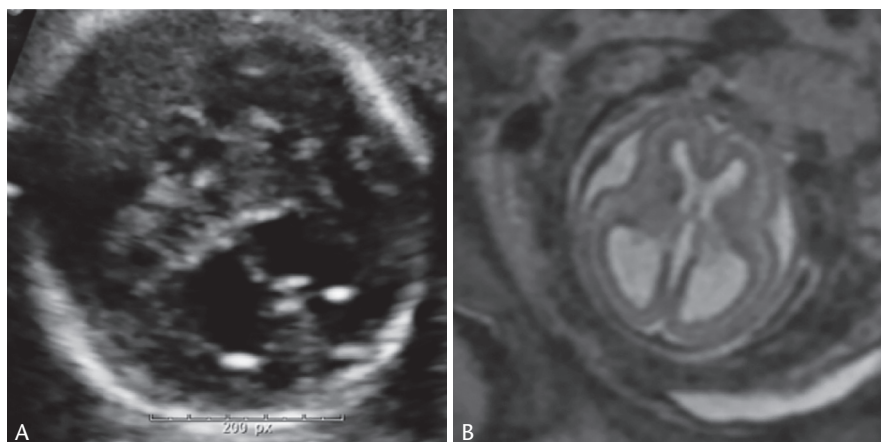
circa il 56% dei casi, a risolversi nel 30% e a progredire nel 14%. Risulta quindi importante monitorarne l'evoluzione durante la gravidanza (9).

La prognosi postnatale dipende dalla dimensione dei ventricoli, dalle eventuali anomalie associate e dalla presenza (e tipologia) di una causa sottostante, ed è quindi altamente variabile. I primi approcci di chirurgia fetale prevedevano la cefalocentesi, che aveva però il limite delle numerose recidive. Rinnovato interesse ha invece ottenuto negli ultimi anni la tecnica di derivazione ventricolo-amniotica come terapia chirurgica risolutiva, sebbene studi ancora in corso dovranno valutarne l'efficacia rispetto ai rischi, e le popolazioni candidabili.

### Microcefalia

Si parla di microcefalia fetale quando la circonferenza cranica fetale stimata in utero si trova al di sotto delle 3 deviazioni standard (DS) dalla media per età gestazionale, indipendentemente dal genere del feto (si veda Capitolo 12) (10).

A lungo si è dibattuto sul valore di deviazione standard dalla media da considerare come cut off. Infatti, tale



**Figura 10.3** Ventricolomegalia lieve (diametro atriale 12 mm). Immagine assiale da ecografia (A) e RM (B) fetale eseguite alla 24<sup>a</sup> settimana di gestazione.



misurazione, se venisse considerata patologica tra le 2 e le 3 DS, produrrebbe un elevato tasso di falsi positivi rispetto ai corrispettivi valori di circonferenza cranica postnatale (11). Esiste dunque un limite alla predittività positiva di questo parametro (pari a circa il 57% se si considerano valori <3 DS), che può essere incrementata nei seguenti casi:

- 66,7% se <3 DS e peso stimato alla nascita <3° percentile;
- 70% se <3 DS e anomalie fetali associate;
- 100% se <3 DS e storia familiare di microcefalia;
- 100% se <4 DS (12).

Accertarsi che si stia considerando una corretta età gestazionale è quindi la prima accortezza da avere per evitare di sovrastimare il dato. In ogni caso, qualora si riscontrasse una circonferenza cranica inferiore alle 2 DS in un'ecografia assiale di routine, andrebbe eseguito un esame neurosonografico di approfondimento. La risonanza magnetica fetale può offrire informazioni aggiuntive riguardo malformazioni cerebrali che sfuggono agli ultrasuoni. È di fondamentale importanza ottenere i valori di circonferenza cranica dei familiari e indagare su possibili infezioni gravidiche o esposizione ad agenti teratogeni. Lo studio cromosomico e genetico del feto può essere proposto alla famiglia qualora il timing della gravidanza permetta eventuali decisioni sulla sua prosecuzione o interruzione. La microcefalia fetale risulta comunque ancora un impreciso indice di predizione di eventuali alterazioni del neurosviluppo postnatale.

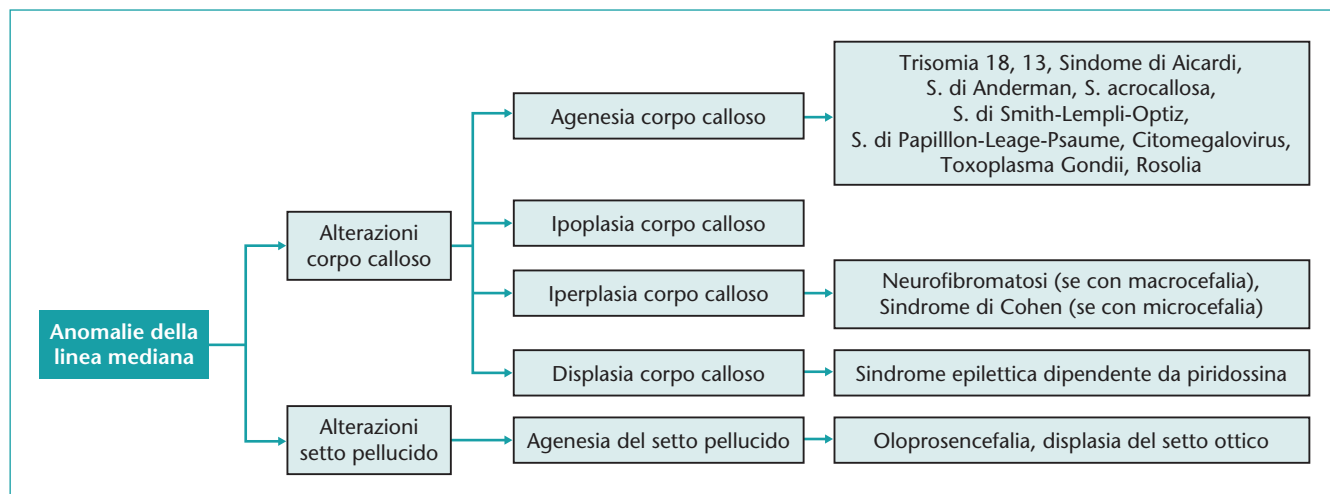
### Anomalie della linea mediana

Lo sviluppo delle strutture della linea mediana inizia dopo la neurulazione primaria, alla fine della maturazione prosencefalica (si veda Capitolo 12). Le anomalie di tali strutture possono essere suddivise in alterazioni

del corpo calloso e del setto pellucido, e sono causate da un improprio processo di induzione ventrale durante la neurogenesi (Figura 10.4).

Il corpo calloso è la più grossa commessura encefalica, connette i due emisferi ed è formato da 4 parti: rostro, ginocchio, tronco e splenio. Le sue possibili anomalie sono: l'agenesia, totale o parziale; l'ipoplasia o l'iperplasia, in base alle dimensioni; la displasia, se ne è alterata la morfologia.

**L'agenesia del corpo calloso** si accompagna in circa il 45% dei casi ad altre anomalie cerebrali o extracraniche (13). Essa può far parte di sindromi cromosomiche o genetiche (trisomia 18, 13, sindrome di Aicardi, di Anderman, acrocallosa, di Smith-Lempli-Optiz, di Papillon-Leage-Psaume e altre), o può essere causata da agenti TORCH (Citomegalovirus, Toxoplasma gondii o rosolia). La diagnosi si basa sulla mancata visualizzazione (agenzia totale) o sulla parziale visualizzazione (agenzia parziale) del corpo calloso in una scansione medio-sagittale all'esame neurosonografico. Quest'ultimo, eseguito per via transvaginale, permette l'esecuzione di scansioni sagittali e coronali della testa fetale ed è indispensabile per la corretta visualizzazione dell'organo. Di conseguenza, la diagnosi sfugge a una ecografia assiale routinaria. Tuttavia, la mancata visualizzazione del cavo del setto pellucido può essere un segno indiretto di agenesia totale del corpo calloso, e suggerire l'esecuzione di un esame neurosonografico. La risonanza magnetica fetale è utile nel terzo trimestre di gestazione per evidenziare malformazioni associate (in particolare corticali). I dati relativi al neurosviluppo postnatale mostrano che il 76% dei pazienti con agenesia totale e il 71,4% con agenesia parziale hanno uno sviluppo normale; il 16% dei pazienti con agenesia totale e il 14,9% con agenesia parziale mostrano deficit di grado moderato; l'8,2% dei pazienti con agenesia totale e il



**Figura 10.4** Anomalie della linea mediana ed entità patologiche associate.

12,5% con agenesia totale hanno deficit gravi (14).

Si parla invece di **ipoplasia del corpo calloso** quando questo risulta assottigliato, e con lunghezza inferiore al 10° centile per età gestazionale. È stata dimostrata una correlazione tra tale malformazione e disturbi dello spettro autistico (15).

**L'iperplasia del corpo calloso** è rara e si può correlare alla neurofibromatosi (se associata macrocefalia) o alla sindrome di Cohen (se associata microcefalia).

**La displasia del corpo calloso** è invece stata correlata alla sindrome epilettica dipendente da piridossina, un'encefalopatia epilettica autosomica recessiva con esordio in età neonatale.

**Il cavo del setto pellucido** è, come già detto, visualizzabile alla scansione assiale di un'ecografia di routine. La sua **agenesia** è un reperto altamente aspecifico, che si associa spesso a molteplici quadri malformativi (come l'oloprosencefalia o la displasia del setto ottico) motivo per cui la mancata visualizzazione dovrebbe imporre un attento esame delle strutture della linea mediana. Quando l'agenesia è completa, si visualizza un'ampia comunicazione tra le corna frontali dei ventricoli laterali. Se isolata e completa, tale malformazione correla con una buona prognosi postnatale. L'agenesia parziale ha invece paradossalmente mostrato una peggiore prognosi (16).

### Anomalie sottotentoriali

Le anomalie sottotentoriali riguardano principalmente cervelletto, bulbo e fossa cranica posteriore (si veda

Capitolo 12). Recentemente è stata proposta un'utile flow chart diagnostica basata sull'imaging ecografico prenatale (17). Il primo riscontro ecografico di anomalia a questo livello è spesso l'aumentata dimensione della cisterna magna (superiore ai 10 mm sul piano assiale) (Figura 10.5).

Quando questa è comunicante con il quarto ventricolo e si associa allo spostamento in alto del tentorio del cervelletto, si è verosimilmente di fronte a una malformazione di **Dandy-Walker**. Questa è la più comune malformazione della fossa cranica posteriore ed è caratterizzata da disgenesia del verme cerebellare, dilatazione del quarto ventricolo e allargamento della fossa cranica posteriore. Si associa nel 61% dei casi ad altre malformazioni del sistema nervoso centrale, e nel 42,6% a malformazioni esterne (18).

Se invece il tentorio si trova nella sua normale sede, andrà valutata **l'anatomia e le dimensioni** del cervelletto stesso: se entrambe sono normali, ci troveremo di fronte a una *megacisterna magna*, a una *cisti aracnoidea posteriore* o a una *cisti della tasca di Blake*. Quest'ultima in genere provoca la rotazione del verme, e quando la cisti è particolarmente ampia l'effetto massa può alterare la morfologia del verme stesso ed elevare parzialmente il tentorio, rendendola difficile da differenziare da una malformazione di Dandy-Walker. In circa il 66% dei casi queste cisti regrediscono spontaneamente durante la gravidanza, e la prognosi è ottima (19).

Se invece pur essendo conservata l'anatomia del cervelletto, questo mostrasse delle **dimensioni ridotte**,

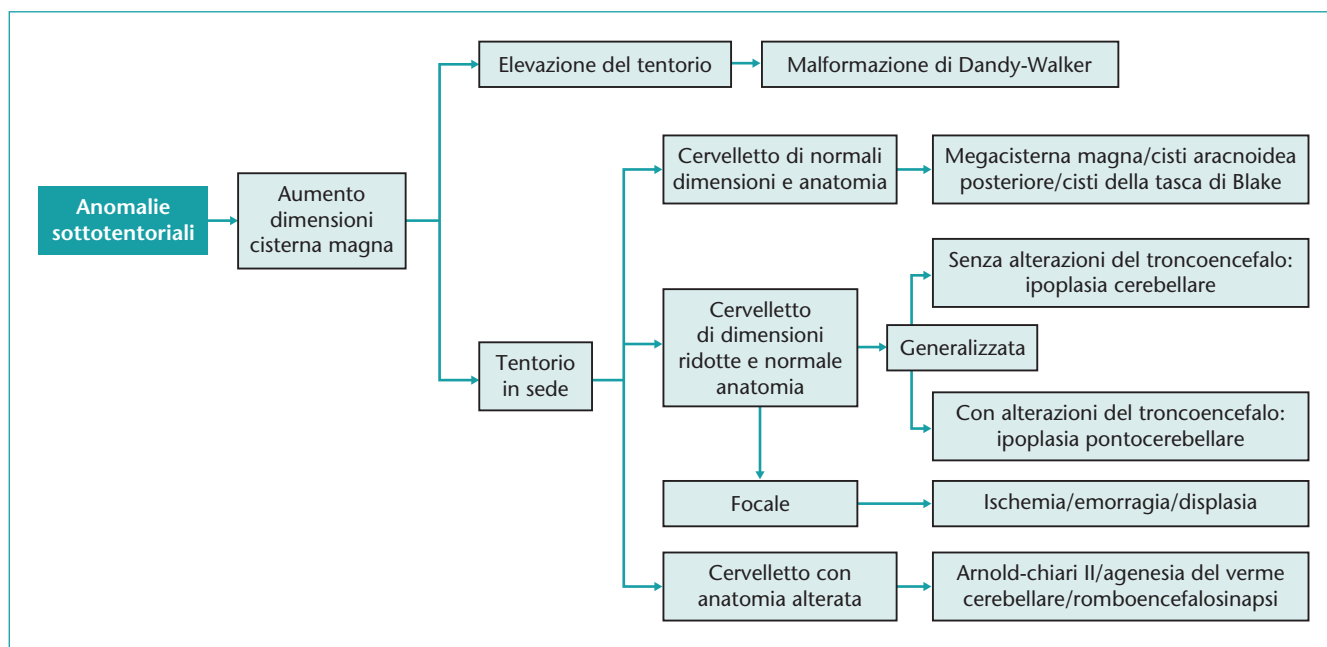


Figura 10.5 Anomalie sottotentoriali ed entità patologiche associate.

dovremmo distinguere tra *ipoplasie generalizzate e focali*. Nel primo caso parleremo di ipoplasia cerebellare o pontocerebellare (se associata ad alterazione del tronco encefalico). Si indagherà quindi su cause cromosomiche, genetiche, infettive o metaboliche (CDG). Nel secondo caso, la morfologia asimmetrica del cervelletto indirizzerà verso una patogenesi secondaria (di tipo ischemico o emorragico), o una sindrome come la *PHACES* o la *Moebius*.

L'ultima possibilità è quella di visualizzare l'**alterata** anatomia del cervelletto, che potrà suggerire una malformazione di *Arnold-Chiari II*, *l'agenesia del verme cerebellare* o la *romboencefalosinapsi*. Quest'ultima è caratterizzata dalla fusione degli emisferi cerebellari, dei nuclei dentati, dall'agenesia del verme e dalla forma a diamante del quarto ventricolo sul piano assiale. Può essere isolata o parte di quadri più complessi, e si associa frequentemente alla ventricolomegalia per stenosi dell'acquedotto di Silvio. La prognosi è variabile.

### Anomalie corticali

Le malformazioni della corteccia cerebrale possono dipendere dalle fasi precoci della neurogenesi (quali l'induzione dorsale o ventrale), ma derivano più frequentemente da anomalie delle fasi tardive, come la proliferazione, la migrazione e l'organizzazione dei neuroblasti (si veda Capitolo 12). Sulla base del meccanismo embriogenetico si distinguono quindi le categorie schematizzate in Figura 10.6 (20).

**L'eterotopia periventricolare** è difficile da diagnosticare ecograficamente, e va sospettata quando si visualizzano rientranze di tessuto periventricolare in una parete ventricolare laterale irregolare. Alla risonanza magnetica fetale si visualizzeranno noduli subependimali difficili da distinguere da quelli della sclerosi tuberosa, per cui andrà impostata un'attenta diagnostica differenziale.

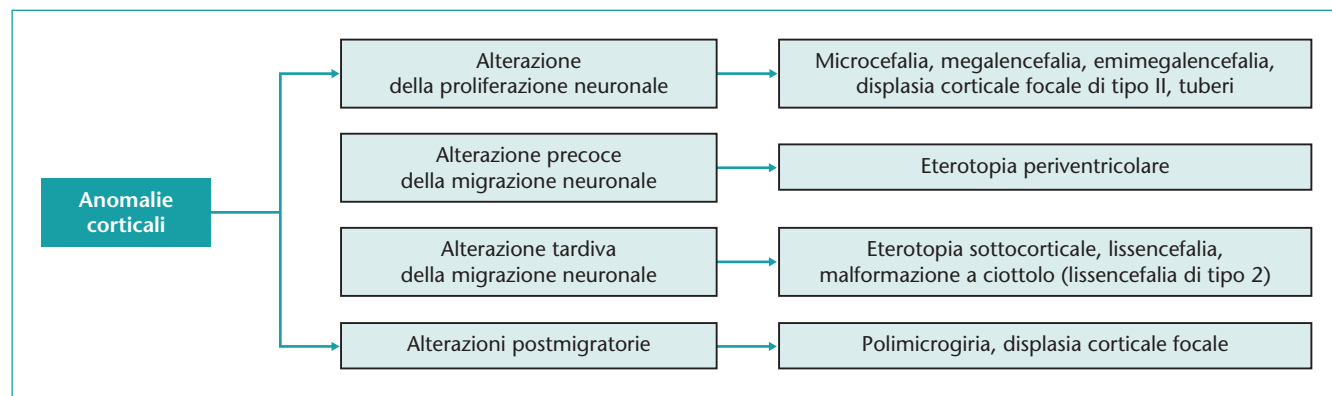
**La lissencefalia** è definita come "cervello liscio", ed è caratterizzata dalla perdita del normale spessore della corteccia (che apparirà aumentata), della normale

laminazione corticale (che conterrà da due a quattro strati anziché sei), e dalla scarsa (pachigiria) o assente (agiria) girazione. La lissencefalia può essere completa o incompleta, qualora esistesse un gradiente della malformazione tra la parte anteriore e quella posteriore (o viceversa) della corteccia. Tale gradiente può orientare verso la diagnosi dell'anomalia genetica. Segni diagnostici associati all'imaging prenatale sono la displasia della scissura laterale di Silvio e anomalie del corpo calloso.

**La malformazione ad acciottolato** è causata da una disregolata migrazione di cellule corticali verso le leptomeningi attraverso difetti della pia madre. Si associa ad anomalie oculari e disordini muscolari congeniti (21). La diagnosi prenatale è stata descritta in famiglie a rischio. Il cefalocele può essere un segno precoce, come la displasia cerebellare, la ventricolomegalia o le anomalie oculari. Può associarsi ad anomalie della sostanza bianca.

**La polimicrogria** è la presenza di abbondanti, piccole circonvoluzioni. Può essere focale, multifocale o diffusa, uni o bilaterale, simmetrica o asimmetrica. La diagnostica prenatale nelle prime fasi della gravidanza è estremamente complessa, perché le anomalie sono impercettibili (superficie irregolare del cervello, solchi poco compatibili con l'età gestazionale), mentre nelle fasi finali della gravidanza l'imaging prenatale consente di visualizzarle in maniera simile a quanto accade in epoca postnatale. I segni più frequenti alla RM fetale sono la presenza di una lieve dilatazione ventricolare associata a eccessivi solchi nell'area perisilviana e un'anomala giunzione tra corteccia e sostanza bianca. La malformazione è frequentemente associata a infezione da Citomegalovirus (22).

Malformazioni corticali come la lissencefalia di tipo 1 o 2, l'agiria, la polimicrogria, talvolta associate ad altre malformazioni cerebrali maggiori quali l'idrocefalo, le anomalie cerebellari o della linea mediana, possono anche essere segno caratteristico di alcune distrofie muscolari congenite, entità nosologica caratterizzata



**Figura 10.6** Anomalie corticali ed entità patologiche associate.

## 5 Quadri clinici: malformazioni e danni perinatali

da ipotonia e astenia muscolare precoce, lesioni istologiche distrofiche caratteristiche e talvolta coinvolgimento severo del sistema nervoso. Tra queste, la distrofia muscolare congenita di Fukuyama, la malattia muscolo-occhio-cervello di Santavuori, la sindrome di Walker-Warburg ne sono alcuni esempi (23). L'associazione tra tali malformazioni in utero e i ridotti movimenti fetali deve dunque farle sospettare. Di recente El Dessouky et al. hanno descritto un caso di presentazione prenatale della sindrome di Walker-Warburg, che ha permesso di guidarne l'iter diagnostico molecolare (24).

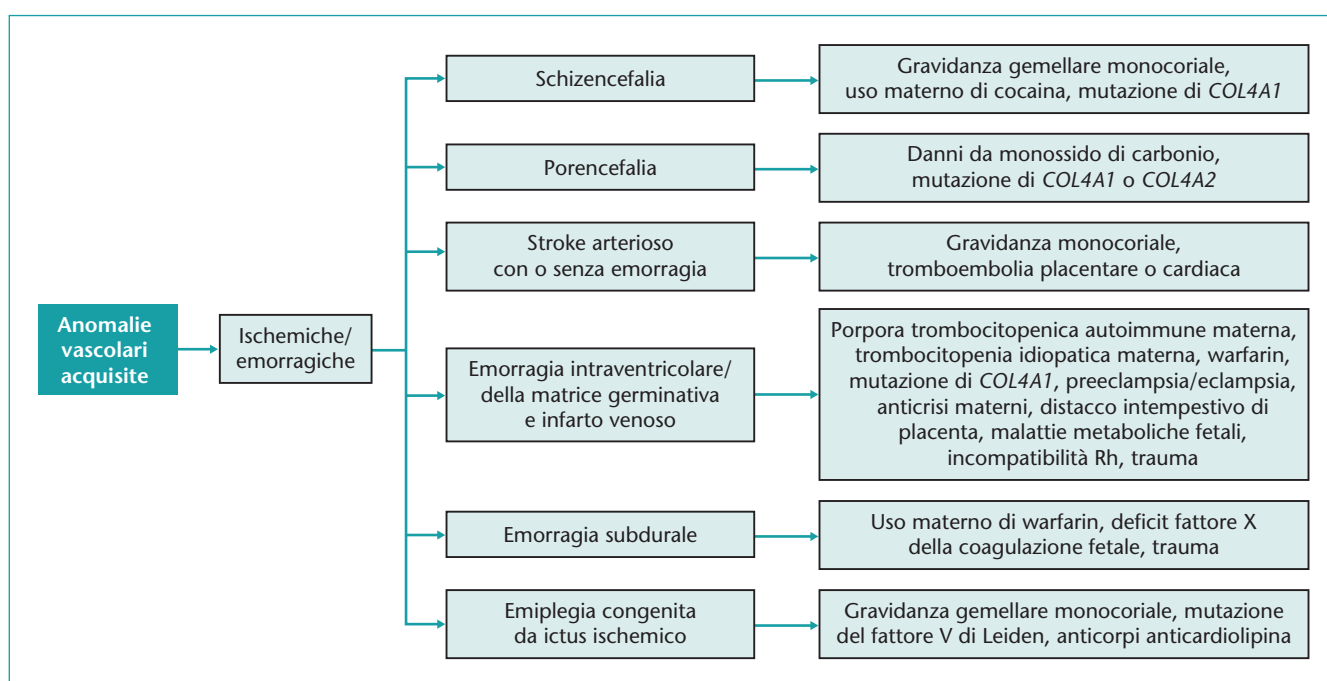
In generale, la diagnosi delle malformazioni corticali in epoca fetale è resa complessa dalla difficoltà delle indagini ecografiche di routine di identificarle precocemente. La loro visualizzazione richiede infatti tecniche di imaging più avanzate come la neurosonografia multiplanare o ancora meglio la risonanza magnetica fetale. L'identificazione di segni diretti o indiretti, come la solcazione cerebrale ritardata, assente o prematura, l'ampia apertura di solchi, l'alterato spessore corticale, le anomalie dei ventricoli e delle pareti ventricolari, la presenza di noduli parenchimali, deve tuttavia farle sospettare e indirizzare le successive indagini radiologiche e genetiche e il counseling familiare.

### Anomalie vascolari acquisite

Lesioni acquisite prenatali, di tipologia ischemica o emorragica causano il cosiddetto **stroke fetale**, un'entità nosologica raramente diagnosticata, ma tra

le possibili cause prenatali di paralisi cerebrale infantile. La diagnosi è più semplice quando la gestante o la gravidanza presentano fattori di rischio per eventi patologici vascolari. Le tecniche di imaging fetale permettono l'identificazione di segni di patologia vascolare come l'*encefalomalacia multicistica* o la *porencefalia focale*. Inoltre, la sequenza di eventi degenerativi post stroke può portare a manifestazioni quali la *schizencefalia* o la *polimicrogiria*. Le principali cause di ictus fetale sono le anomalie della coagulazione materna, la trombocitopenia alloimmune o autoimmune, i traumi, le disfunzioni endoteliali, le mutazioni dei geni codificanti per il collagene di tipo 4 (*COL4A1* e *COL4A2*) e la *sindrome da trasfusione fetto-fetale* in gravidanze monocoloriali. Quest'ultima suscita particolare interesse. Sebbene nel 100% delle gravidanze monocoloriali siano presenti anastomosi placentari veno-venose, artero-arteriose o artero-venose, solo nel 10% di esse si sviluppa la sindrome (25). Essa determina l'iniqua distribuzione di sangue ai due gemelli, con la formazione di un donatore, caratterizzato da ipovolemia, anemia, oligoidramnios, e un ricevente, caratterizzato da sovraccarico emodinamico, ipertensione polmonare, policitemia, ostruzione all'efflusso ventricolare destro e polidramnios. I primi tendono a sviluppare *leucomalacia periventricolare*, i secondi *emorragia intraventricolare*.

Nella Figura 10.7 sono elencati i principali reperti cerebrovascolari fetali con le cause associate più probabili (26). Come si può notare, non esistono reperti patognomonici, e le cause di stroke fetale (di partenza materna o



**Figura 10.7** Anomalie vascolari acquisite ed entità patologiche associate.



fetale) sono moltissime. Particolarmente utili risultano le scansioni DWI (risonanza magnetica di diffusione), DTI (risonanza magnetica con tensore di diffusione) e PWI (risonanza magnetica di perfusione) e l'angio-RM. L'outcome di tali lesioni dipende dall'età gestazionale in cui si verificano, dalla sede e dall'estensione delle stesse.

## DIAGNOSI GENETICA PRENATALE

Circa il 3-5% delle gravidanze è complicato da malformazioni fetali; anomalie cromosomiche sono presenti in circa 1/150 dei nati vivi (27,28). Nel corso degli ultimi vent'anni la ricerca ha investito molto nello sviluppo di procedure diagnostiche in epoca prenatale. Attualmente le tecniche disponibili si possono suddividere in test invasivi e non invasivi.

### Test non invasivi

L'**ecografia** del primo e del secondo trimestre è diventata uno strumento fondamentale nella diagnosi prenatale di malformazioni congenite. Marcatori ecografici minori (*soft marker*) sono stati riportati per la prima volta negli anni Ottanta in un feto con sindrome di Down (29). Alcuni marcatori, inclusi ispessimento della piega nucale, cisti del plesso coroideo, cisterna magna allargata, ventricolomegalia, arteria ombelicale unica, femore o omero corto, naso ipoplastico, intestino iperecogeno, pielectasia, sandal gap e spot iperecogeni intracardiaci, sono stati riportati in associazione alle più comuni trisomie 21, 18 e 13. Pertanto, quando viene rilevata un'anomalia/marker durante un esame ecografico di routine è raccomandato un attento follow-up ecografico e cardiografico (30,31).

Gli **screening prenatali non invasivi** si basano sull'analisi di marcatori biochimici sul sangue materno combinati con le indagini ecografiche. Il prototipo di queste analisi è stato il dosaggio dell'alfafetoproteina (AFP), il cui aumento è considerato indice di difetti del tubo neurale, mentre la sua riduzione pone il sospetto di sindrome di Down.

Il **triplo-test** (o tri-test) è basato sul dosaggio, eseguito nel secondo trimestre, dell'AFP, della gonadotropina corionica e dell'estriolo non coniugato, combinato con l'età materna e con l'età gestazionale misurata ecograficamente. Con il tempo questi screening hanno ottenuto un crescente sviluppo e sono stati integrati con altri marcatori biochimici ed ecografici (translucenza nucale) e anticipati dal secondo al primo trimestre.

Lo screening del primo trimestre si basa sulla combinazione tra dosaggio di marcatori sierici nel sangue materno (**bitest**) e misurazione ecografica della translucenza nucale (**NT**). Viene eseguito tra la 10<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana di gestazione e include il dosaggio della

subunità beta della gonadotropina corionica umana (beta-HCG) e la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) (32).

La **translucenza nucale** è la manifestazione ecografica dell'accumulo sottocutaneo di fluido dietro il collo fetale nel primo trimestre di gravidanza. L'incidenza di cromosomopatie e di altre anomalie è legata al suo spessore. In genere lo spessore della NT si risolve durante il secondo trimestre di gravidanza, ma in alcuni casi può evolvere in edema nucale o in igroma cistico con o senza idrope generalizzata (33). L'epoca gestazionale ottimale per la misurazione della NT è tra la 11<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana di gestazione. Una NT maggiore di 3 mm è significativamente associata sia ad aneuploidia sia a malformazioni strutturali, inclusi difetti dei sistemi nervoso centrale, cardiaco, scheletrico e della parete addominale (34-36). Lo screening combinato consente una valutazione esclusivamente di tipo probabilistico, non permette infatti di identificare o di escludere direttamente le anomalie cromosomiche, ma di selezionare pazienti a basso e ad alto rischio (37).

### Non Invasive Prenatal Test (NIPT)

Nel 1997, Lo (Università di Oxford) descrisse per la prima volta la presenza del cromosoma Y nel plasma di alcune donne con feto di sesso maschile. Fu quindi dimostrato che dal primo trimestre di gravidanza è presente DNA libero di origine fetale (cell free fetal DNA, cff-DNA) nel sangue materno, che può essere isolato e utilizzato per lo studio di alcune patologie (38,39). Il cff-DNA proviene dalla lisi delle cellule materne e placentari, dall'apoptosi delle cellule del citotrofoblasto che tappezzano le arterie uterine e dal ricambio del trofoblasto che ricopre le arterie spiraliformi. La degenerazione degli epitelii materni libera quindi frammenti di DNA nel plasma generando un miscuglio di DNA materno/fetoplacentare. Il DNA libero fetale rappresenta circa il 10% (3-20%) del DNA extracellulare totale nel plasma materno, la sua concentrazione aumenta con l'epoca gestazionale ed è identificabile con accuratezza dopo la 7<sup>a</sup> settimana di gestazione. Ha un'emivita breve (circa 16 min) e non è più dosabile dopo 2 ore dal parto (39-41).

L'accuratezza del test dipende dalla frazione fetale (FF), che è la percentuale del DNA del feto che circola nel plasma. La FF minima richiesta per poter identificare una trisomia è del 4%, alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione (epoca in cui viene eseguito il test) la FF è di circa il 10% (42).

Risultati discordanti ci possono essere nel caso di gravidanze gemellari (*vanishing twins*) o di mosaicismo (*materno o fetoplacentare*). Nel corso di gravidanza gemellare, quando un feto viene perso (*vanishing twins*) possono residuare cellule dello stesso e ciò potrebbe alterare i risultati dell'esame (43). Per mosaicismo si intende, invece, la presenza di due o più linee cellulari nello stesso individuo. Il mosaicismo può essere confinato

alla placenta (mosaicismo placentare) o confinato al feto (mosaicismo fetale) oppure essere generalizzato (mosaicismo placentare-fetale). Questo può portare a risultati falsi positivi o falsi negativi (44). Sono in corso trial clinici di validazione per la ricerca di microdelezioni, ma a oggi la loro utilità clinica non è comprovata e la ricerca delle microdelezioni su cf-DNA non è pertanto raccomandata (45).

Il ruolo del NIPT è aumentare il potere predittivo degli screening prenatali (ecografici e biochimici) nelle gravidanze ad alto rischio di aneuploidie; si colloca quindi come *test di screening avanzato* per la valutazione del rischio delle principali trisomie (21, 18 e 13).

Il NIPT non è un test diagnostico, pertanto non è sostitutivo della diagnosi prenatale invasiva, ma può essere proposto in casi selezionati sempre con il supporto di consulenza genetica, durante la quale i limiti e i benefici dell'esame devono essere chiaramente esposti (46).

### Test invasivi

#### Villocentesi, amniocentesi e cordocentesi

Le tecniche invasive sono le uniche che consentono una possibilità di diagnosi di malattia di origine genetica poiché prevedono il prelievo di cellule fetali direttamente dall'utero materno.

Il prelievo dei villi coriali (villocentesi o biopsia coriale) è applicabile dopo la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione, mentre l'amniocentesi si esegue dopo la 15<sup>a</sup> settimana di gestazione. L'amniocentesi, a differenza della villocentesi, permette la raccolta sia di cellule fetali sia di liquido amniotico, sul quale possono essere eseguite sia analisi biochimiche (per esempio il dosaggio dell'alfafetoproteina) sia analisi infettivologiche, in caso di sospetta infezione maternofetale da agenti TORCH.

Il risultato è generalmente disponibile entro un paio di settimane per entrambi i test; attualmente il rischio

di aborto successivo al prelievo è stimato intorno allo 0,5-1%.

A queste tecniche si aggiunge la cordocentesi (o funicolocentesi) che consiste nel prelievo di sangue fetale dal cordone ombelicale. Si esegue prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, sempre sotto guida ecografica; il rischio di perdita fetale è stimato intorno all'1-2% (47).

Secondo le linee guida la diagnosi prenatale invasiva è indicata nei seguenti casi:

- in donne di età superiore ai 35 anni (i LEA 2017, non ancora in vigore, non comprendono questa indicazione);
- genitore portatore di anomalia cromosomica;
- precedente nato con anomalia cromosomica;
- malformazione fetale identificata ecograficamente;
- test di screening positivo;
- ricerca di agenti infettivi nel liquido amniotico;
- studio del DNA fetale per feto a rischio di malattia monogenica;
- determinazione di metaboliti nel liquido amniotico.

Sul campione di DNA fetale prelevato tramite metodiche invasive è possibile eseguire lo studio del cariotipo, che permette di escludere riarrangiamenti cromosomici con una risoluzione di circa 10-15 Mb. La tecnica FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), mediante l'uso di sonde fluorescenti, permette l'identificazione di delezioni e duplicazioni selezionate, come la sindrome di Di George (delezione 22q11). Inoltre, è possibile eseguire l'analisi array CGH (Comparative Genomic Hybridization) che consente di evidenziare CNV (Copy Number Variation), ovvero microdelezioni o microduplicazioni nel campione analizzato con un potere risolutivo di circa 200-500 kb (48-52).

Infine, in presenza di anamnesi familiare positiva per una determinata patologia, laddove è stata identificata la variante causativa, è possibile la ricerca della stessa sul campione di DNA fetale.

## NEUROLOGIA NEONATALE

Raffaele Falsaperla, Laura Mauceri, Marco Saporito, Ausilia Desiree Collotta, Desirée Balconara, Sarah Sciuto, Giuseppa Maria Stella Catania, Francesco Pisani, Piero Pavone, Andrea Praticò, Catia Romano

### ESAME NEUROLOGICO DEL NEONATO

Nella pratica clinica oggi l'esame neurologico tradizionale, con la valutazione delle funzioni dei nervi cranici, della postura, della motilità, del tono muscolare, dei riflessi e delle reazioni di protezione, delle tappe fondamentali dello

sviluppo motorio e del comportamento, viene supportato dall'utilizzo dell'HammerSmith Infant Neurological Examination (HINE), che ha subito nel tempo molteplici modifiche (1). Originariamente, l'esame valutava la postura, il tono passivo e attivo, e successivamente sono stati aggiunti altri fattori, tra cui l'azione dei nervi cranici, i movimenti, i riflessi e le reazioni di protezione. Nell'ultima versione

sono stati aggiunti dei criteri tratti dalla scala Bayley, che integrano l'esame con lo studio del comportamento.

Nel primo anno di vita è possibile fare una valutazione del grado di normalità dello sviluppo neuromotorio e del suo potenziale, identificando le future sequele neurologiche, qualora presenti. Lo strumento privilegiato per la valutazione dello sviluppo psicomotorio del bambino è la semeiotica neuroevolutiva, che si differenzia dall'esame neurologico tradizionale in quanto esamina anche funzioni dello sviluppo del SNC, di cui si propone di valutare lo stato attuale, il potenziale evolutivo e la modificabilità. Tale semeiotica privilegia due aspetti:

- a) la valutazione della normalità, esaminando il repertorio disponibile e le funzioni emergenti del bambino;
- b) la valutazione del comportamento spontaneo e interattivo del bambino e quindi delle sue proposte e non delle risposte a stimoli.

La prognosi di sviluppo si fonda sulla valutazione della disponibilità del repertorio e della prevalenza o meno nel tempo della normalità nel suo uso funzionale. Lo sviluppo presenta elevata variabilità, con notevoli differenze nello stile e nella sequenza di acquisizioni funzionali. La variabilità di una funzione, di una competenza è una delle principali caratteristiche della sua normalità. Più in generale, la chiave di lettura della normalità di ogni funzione del SNC è la sua possibilità di modulazione, cioè la capacità di adattarsi in modo flessibile alle diverse esigenze ambientali. Si può parlare di variabilità armonica contrapposta alla mancanza di essa, cioè alla stereotipia di una funzione, della ricchezza contrapposta alla povertà del suo repertorio, così come di libertà contrapposta alla riduzione delle possibili scelte.

Un utile modello di riferimento per la valutazione del funzionamento del SNC di un essere in via di sviluppo è quello proposto da *Adriano Milani Comparetti* (1920-1986), che distingueva quattro livelli di funzionamento (relazionale, comportamentale, neurovegetativo e sensoriale-motorio), ciascuno dei quali è strumento di quello soprastante e funzione di quello sottostante. La valutazione "dell'uso di una funzione all'interno della relazione" era considerata, dallo studioso milanese, lo strumento semeiotico da privilegiare, in quanto capace di garantire la normalità dei livelli sottostanti (2).

L'esame del neonato deve considerare sempre distinti livelli di sviluppo del bambino, in particolare con l'esame del sistema neurovegetativo, della motricità, del comportamento e delle relazioni. Per semplicità, gli aspetti comportamentali e relazionali sono valutati sotto un'unica voce, cioè la modulazione comportamentale, che ne comprende gli elementi più significativi. Al suo interno sono valutate anche due principali funzioni neurosensoriali, l'udito e la vista. Sono poi riportati gli aspetti più significativi del comportamento dei genitori,

da osservare all'interno della relazione con il bambino. Le funzioni riportate in ciascuno dei tre assi di sviluppo sono quelle ritenute più indicative nelle varie fasce di età. La valutazione si può svolgere in qualunque età, da quella neonatale alla tarda infanzia (3).

### Sistema neurovegetativo

Si valuta attraverso l'osservazione dei pattern del respiro, del colorito cutaneo, delle funzioni digestive ed escretoria, degli aspetti neurovegetativi della motricità. Molto utilizzato nella pratica clinica è l'indice di Apgar, che viene abitualmente valutato a 1 minuto e a 5 minuti dalla nascita; ma in casi particolari può essere rivalutato in momenti successivi (a 10, 15, 20 min). Un indice di Apgar a 1 minuto compreso fra 0 e 3 richiede immediate manovre rianimatorie. Due ulteriori aspetti vanno attentamente valutati: l'età gestazionale e il peso alla nascita (4). L'indice di Apgar ha un notevole significato clinico, in quanto è piuttosto fedele alla soglia di eccitabilità del sistema nervoso periferico e permette di determinare la maggiore o minore abilità/disabilità del bambino alle variazioni ambientali, nonché la sua capacità di autoregolazione (omeostasi).

Nel primo trimestre di vita una modesta instabilità è del tutto fisiologica. Una marcata instabilità può però disturbare sensibilmente le capacità di auto-organizzazione del bambino, e renderne più difficile la comprensione del comportamento e l'accudimento da parte dell'adulto, sia nel primo trimestre sia successivamente. Anche le funzioni motorie, comportamentali e relazionali possono essere influenzate da questa instabilità di base, fino a giungere al quadro di "instabilità dei sottosistemi". La stabilità del sistema nervoso centrale va sempre valutata all'interno dell'esame neuroevolutivo completo e, se si associa a normalità del repertorio di motricità e delle competenze comportamentali e relazionali, non ha mai un significato patologico, e tenderà a ridursi nel tempo. Se invece è presente una patologia motoria, sensoriale e/o comportamentale/relazionale, il quadro patologico può essere aggravato da tale instabilità come, per esempio, nelle varie forme di paralisi cerebrale infantile.

### Motricità

Lo sviluppo della motricità avviene attraverso l'integrazione di processi che vanno tenuti distinti da un punto di vista semeiotico. Uno di questi processi è la produzione spontanea endogena di tutti i movimenti senza un apparente significato funzionale adattivo, o repertorio di motricità spontanea. I più complessi, che pertanto forniscono più informazioni, sono i movimenti generalizzati ("general movements" o GM). La semeiotica dei GM è lo strumento dimostratosi più utile

per una valutazione di tale repertorio non funzionale, nel corso dei primi 4 mesi di vita. Sono movimenti globali e complessi, che coinvolgono tutto il corpo, la cui durata va da qualche secondo a un minuto; la loro caratteristica peculiare è rappresentata dalla variabilità della sequenza con cui le braccia, le gambe e il tronco sono interessati dal movimento; presentano un crescendo e un decrescendo in intensità, forza e velocità, con inizio e fine graduale del movimento (si veda Capitolo 7) (5).

I movimenti tipo “writhing” (contorsivi) anormali sulla base del pattern di movimento patologico possono essere di “repertorio povero”, con sequenza delle componenti successive del movimento monotona e movimenti delle diverse parti del corpo che non presentano la complessità osservata nel movimento normale. Talvolta, invece, possono essere del tipo *Cramped-synchronized*, ovvero apparire rigidi e non mostrare il normale carattere armonioso e fluente. In questo caso, i muscoli degli arti e del tronco si contraggono e si rilasciano simultaneamente.

Dal secondo mese di vita prendono il nome di “fidgety”, che si presentano come movimenti oscillatori di piccola ampiezza, velocità moderata e accelerazione variabile a carico del collo, del tronco e degli arti in tutte le direzioni. Essi sono continui durante la veglia, ma assenti se l’attenzione del bambino è focalizzata su qualche stimolo ambientale; possono tuttavia presentarsi in concomitanza con altri movimenti e iniziare precocemente (intorno alle 6 settimane di età post-termine), ma solitamente esordiscono intorno alle 9 settimane e durano fino alle 15-20 settimane. Questa età è valida sia per i nati a termine sia per gli ex pretermine quando viene considerata l’età corretta. Inizialmente essi si presentano come eventi isolati, successivamente dapprima aumentano e poi diminuiscono nuovamente in frequenza. A differenza dei *writhing movements* questi ultimi presentano un pattern di movimento patologico che si distingue in *assente*, nel caso in cui movimenti tipo *fidgety* non siano mai stati osservati fra la 6<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana post-termine, o *anomalo*, nel caso i movimenti tipo *fidgety* siano simili a quelli normali ma la loro ampiezza, velocità e intensità ( *jerkiness*) sono moderatamente (grado I) o fortemente (grado II) esagerate.

Nel neonato riveste particolare importanza l’esame dei riflessi arcaici (si veda Capitolo 7), che sono destinati comunque a recedere nel corso dei primi mesi di vita, quando assumono maggiore significato le funzioni motorie che nello sviluppo andranno via via perfezionandosi, consentendo la maturazione di funzioni più complesse, come il controllo assiale antigravitario (capo e tronco), la capacità di portare gli arti sulla linea mediana e le mani alla bocca, quella di fermarsi per prestare attenzione e quella di alimentarsi.

La differenziazione tra repertorio di motricità spontanea non funzionale e suo uso funzionale è fondamentale per evidenziare quadri “centrali” in cui è primitivamente

coinvolta la capacità di produrre movimento, e dove il repertorio di motricità spontanea sarà povero o crampiforme fin dal momento in cui si manifesta la noxa patogena, come nelle paralisi cerebrali infantili (PCI). Nella pratica quotidiana, infatti, le PCI sono identificate più precocemente e sulla base delle alterazioni del repertorio di motricità spontanea, che non su quelle del suo uso funzionale (funzioni antigravitarie, manipolazione). Anche la valutazione delle asimmetrie motorie patologiche si arricchisce notevolmente con questo strumento, consentendo di differenziarle dalle asimmetrie transitorie fisiologiche: le prime, infatti, si associano a riduzione marcata della ricchezza del repertorio di motricità spontaneo dell’emilato affetto, di solito evidente tra 2 e 4 mesi, ma talvolta anche prima (6).

### Modulazione comportamentale

Particolare importanza è assunta dalla valutazione delle competenze comportamentali soprattutto nel primo trimestre, cioè delle capacità di guardare e ascoltare, della qualità della mimica generale dell’attenzione (non solo del volto, ma di tutto il corpo) e della ricerca attiva del contatto fisico, quando il bambino si rannicchia tra le braccia dell’esaminatore. Sono inoltre valutate la qualità degli stati comportamentali e la modalità di transizione tra di essi. Le competenze visive e uditive in età precoci sono valutate con le tecniche comportamentali proposte da Brazelton, agevolate dalla sensibilizzazione all’osservazione del linguaggio corporeo del neonato (7). Tutti i neonati sani, se aiutati a stare fermi con il corpo, cioè ben contenuti e stabilizzati a livello posturo-motorio, mostrano capacità di attenzione e orientamento uditivo e visivo, sia a stimoli animati (voce e volto umani) sia inanimati (sonaglio, pallina colorata, “occhio di bue” o altro oggetto attraente), prestano attenzione uditiva (cambiamento della mimica dell’attenzione, della motricità, della suzione, del ritmo e della profondità del respiro), orientano prima gli occhi e poi il capo verso la fonte di un suono interessante, come la voce materna o il rumore di un sonaglio, analogamente possono guardare e seguire il volto dell’adulto o un oggetto interessante, posto tra 20 e 40 cm di distanza, con movimenti degli occhi e del capo, talvolta anche per 180° in senso orizzontale e brevemente in verticale (8).

### Segni precoci di disabilità intellettiva

Dalla valutazione dell’esame obiettivo neurologico del neonato, come sopra riportato, è possibile identificare i segni precoci che possono far sospettare una futura evoluzione verso una disabilità intellettiva, in particolare se associati tra di loro; essi sono:

- la stereotipia all’interno dei GM, con franca riduzione della variabilità;



- lo scarso controllo assiale antigravitario con ipo o aposturalità;
- la scarsa mimica globale dell'attenzione con marcata riduzione della modulazione comportamentale.

## ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

Il termine ipossia (anossia) denota una parziale (o totale) carenza di ossigeno in uno o più tessuti del corpo incluso il sangue (ipossiemia, anossiemia). Il termine asfissia indica la condizione in cui gli scambi gassosi polmonari o placentari sono alterati conducendo progressivamente a ipossiemia e ipercapnia e successivamente bradicardia e ipotensione (asfissia: letteralmente mancanza di polso, di pressione sanguigna). L'ipossia moderata-grave è seguita da acidosi metabolica per accumulo di acido lattico derivante dal metabolismo anaerobio, mentre l'asfissia è generalmente associata con acidosi sia metabolica sia respiratoria. L'ischemia è la riduzione o l'interruzione del flusso ematico conseguente a ipotensione o occlusione vasale. Nel feto o nel neonato l'ischemia è determinata o da precedenti ipossia-acidosi con effetto deprimente sul sistema cardiovascolare o da occlusione vascolare. Pertanto, nel neonato asfittico, l'ipossia e l'ischemia cerebrale vanno di pari passo e si parla in genere di danno ipossico-ischemico.

L'encefalopatia ipossico-ischemica è una delle maggiori cause di morte neonatale e disabilità neurologica nel bambino. L'incidenza stimata è di circa 1-2/1.000 nati a termine e fino al 60% nei neonati prematuri di peso inferiore a 1.500 grammi. Una percentuale tra il 20 e il 50% dei neonati asfittici che sviluppano una encefalopatia ipossico-ischemica muore nel periodo neonatale, dei sopravvissuti circa il 25% presenta disabilità neurologiche maggiori (paralisi cerebrale, ritardo mentale, disturbi d'apprendimento, epilessia) (9). In generale, le lesioni anatomopatologiche (e i conseguenti esiti a distanza) sono differenti nel neonato a termine rispetto al pretermine. Nel primo prevale l'interessamento della sostanza grigia cerebrale (corteccia cerebrale, ippocampo, gangli della base, emisferi cerebellari), nel secondo è interessata prevalentemente la sostanza bianca. I fattori che determinano la differente topografia del danno cerebrale ipossico-ischemico perinatale sono di vario tipo: intrinseca vulnerabilità cellulare o regionale, fattori vascolari, natura e durata dell'insulto, età e maturità del neonato, fattori contingenti come ipoglicemia, sepsi o malnutrizione. In questa sede saranno schematicamente divise le lesioni in base alla loro maggiore frequenza nel neonato a termine o nel pretermine, ma, come sarà più volte sottolineato, si tratta di una divisione puramente didattica in quanto non solo non esistono quadri esclusivi di uno o dell'altro tipo, ma spesso si ha la coesistenza di varie lesioni (9).

## ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA nel neonato a termine

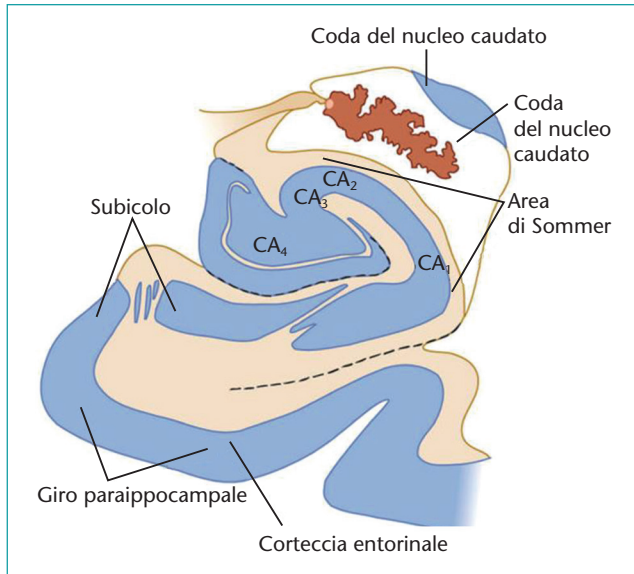
Le principali lesioni anatomopatologiche nel neonato sono: necrosi neuronale selettiva, danno cerebrale parasagittale, necrosi cerebrale ischemica focale e multifocale e leucomalacia periventricolare. Queste lesioni saranno discusse separatamente benché normalmente non si verificano isolatamente.

### Neuropatologia

#### *Necrosi neuronale selettiva*

La necrosi neuronale selettiva è la lesione più comunemente osservata nell'encefalopatia ipossico-ischemica del neonato, anche quando non rappresenta la lesione preponderante nel quadro anatomopatologico. Come espresso dal termine stesso, è il neurone la sede principale del danno. I primi cambiamenti sono delle vacuolizzazioni determinate dal rigonfiamento dei mitocondri che si notano tra i 5 e i 30 minuti dall'inizio dell'ipossia. Nelle successive 24-48 ore subentrano alterazioni del reticolo endoplasmico e del nucleo con picnosi o carioressi. Nei 3-5 giorni seguenti si assiste al presentarsi di chiari segni di necrosi e si instaura un'astrocitosi. Nelle settimane successive i macrofagi spugnosi eliminano i detriti necrotici e si forma una matrice gliale. Lesioni molto gravi possono esitare in cavitazioni, specie nella corteccia cerebrale (10). La topografia del danno neuronale dipende per lo più dalla severità e durata dell'insulto e dall'età gestazionale del neonato. Si possono distinguere 4 pattern principali:

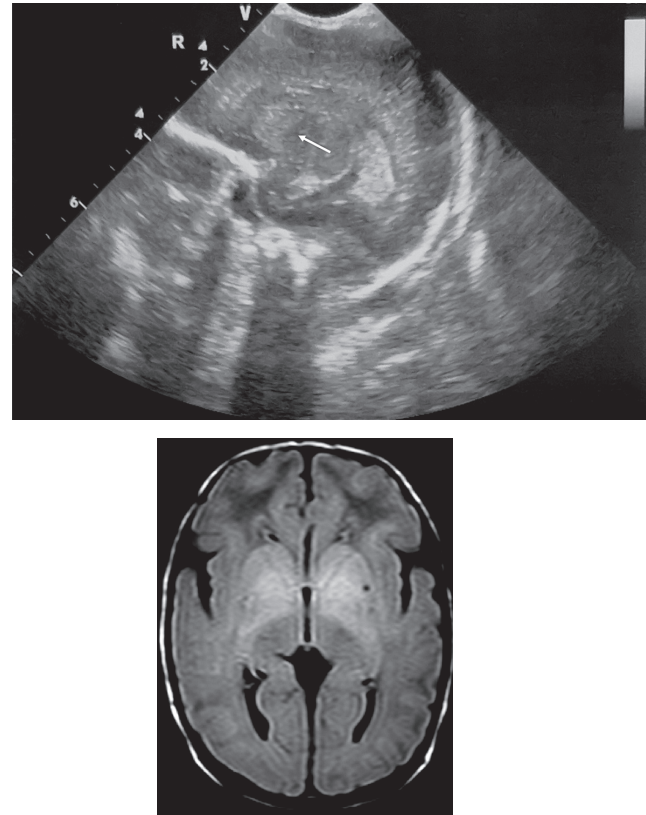
**Danno diffuso** Si verifica per insulti severi e molto prolungati in neonati sia a termine sia pretermine anche se per lo più in sedi diverse. I neuroni della corteccia cerebrale sono particolarmente vulnerabili, in particolare le cellule piramidali dell'ippocampo. Nel neonato a termine è l'area di Sommer la più delicata, nel pretermine il subicolo (Figura 10.8). Con insulti più gravi, nel neonato a termine, sono poi compromessi i neuroni della corteccia visiva e perirolandica, fino a un interessamento diffuso della corteccia. I neuroni degli strati corticali più profondi e in particolare della profondità dei solchi sono i più danneggiati. Questa topografia riflette probabilmente la suscettibilità delle zone di confine vascolare. Per quanto riguarda le strutture nucleari profonde, il talamo è coinvolto con uguale frequenza nel neonato a termine e nel pretermine e spesso lo è insieme ai nuclei della base, mentre i neuroni della testa del nucleo caudato e del putamen sono colpiti più frequentemente nel neonato a termine, laddove nel pretermine prevale l'interessamento del globo pallido (Figura 10.9). La combinazione di danno nel putamen e nel caudato è una tipica lesione asfittica del neonato, specialmente a termine. Caratteristico dell'encefalopatia



**Figura 10.8** Rappresentazione schematica delle aree ipotalamiche di danno neuronale nel pretermine e nel post-termine: nel primo caso sono coinvolte le zone inferiori dell'ippocampo, mentre nel neonato a termine è maggiormente coinvolta l'area di Sommer dello stesso ippocampo.

ipossico-ischemica neonatale è il coinvolgimento del troncoencefalo. Nel neonato a termine la lesione sembra limitarsi ai neuroni, nel pretermine il danno può essere tanto grave da esitare in necrosi cistica. Nel mesencefalo particolarmente vulnerabile è il collicolo inferiore, nel ponte i nuclei motori del V e VII paio di nervi cranici, la formazione reticolare e i nuclei cocleari dorsali. Nel midollo allungato i nuclei dorsali del nervo vago, il nucleo ambigu (IX e X paio di nervi cranici), il nucleo olivare inferiore, gracile e cuneato. Nel pretermine è stata recentemente descritta l'associazione tra danno neuronale cerebellare e perdita neuronale nel nucleo olivare inferiore, forse per degenerazione retrograda transinaptica. Il cervelletto è particolarmente vulnerabile, in particolare nel neonato a termine le cellule di Purkinje e nel pretermine i neuroni dei granuli cellulari interni. Anche i neuroni del nucleo dentato sono più suscettibili che in altre età. Nel midollo spinale possono essere interessate le cellule delle corna anteriori con manifestazioni cliniche di ipotonia e debolezza fino a configurare i quadri della cosiddetta paralisi cerebrale atonica.

**Danno alla corteccia cerebrale e ai nuclei della base** Si verifica per insulti moderati-severi, gradualmente e prolungati, principalmente in neonati a termine. Interessa prevalentemente la neocorteccia, in particolare l'area parasagittale perirolandica e l'ippocampo, il putamen e il talamo. Studi condotti con risonanza magnetica nucleare suggeriscono che questo sia il quadro predominante in circa il 35-65% dei neonati a termine asfittici.



**Figura 10.9** (A) Scansione ecografica sagittale dell'encefalo di un soggetto a termine affetto da encefalopatia ipossico-ischemica che evidenzia diffuso danno dei gangli della base (freccia bianca): in particolare putamen, globo pallido e nucleo caudato; (B) Nello stesso bambino, la risonanza magnetica dell'encefalo (sezione assiale con immagini T1-pesate) eseguita pochi giorni dopo ha mostrato una vistosa estensione del danno, bilateralmente.

**Danno ai nuclei della base e al tronco encefalico** Si verifica per insulti severi e acuti principalmente in neonati a termine. Benché i neuroni dei nuclei della base e il talamo siano coinvolti nei due terzi dei neonati a termine asfittici, in circa il 15-20% il coinvolgimento dei nuclei della base, del talamo e del troncoencefalo è predominante. Una parte di questi casi con coinvolgimento massiccio della sostanza grigia profonda evolve nel cosiddetto stato marmorato, un disordine dei nuclei della base e del talamo che nonostante sia legato a un insulto perinatale non si rende evidente fin verso la fine del primo anno di vita. Le alterazioni principali sono: perdita neuronale, gliosi e ipermielinizzazione. La ipermielinizzazione, che non è stata descritta prima degli 8 mesi, è la caratteristica distintiva di questa lesione cui conferisce il tipico aspetto "marmorato". Un tempo si pensava che le fibre abnormemente mielinizzate fossero assoni; con l'avvento della microscopia elettronica si è visto che, almeno in parte, si tratta di astrociti. Sembra dunque che l'encefalo molto giovane, al tempo in cui sta fisiologicamente mielinizzando alcune sue

strutture, sia in grado di mielinizzare anche fibre non assoniche. Questo tipo di risposta sembra dipendere sia dal timing dell'insulto sia dalla topografia della lesione. Resta comunque sconosciuta la percentuale di neonati asfittici che sviluppa questa lesione e quali siano i fattori che determinano l'evoluzione verso gliosi e atrofia piuttosto che verso lo stato marmorato. È stato ipotizzato che un insulto così grave da determinare la perdita sia dei neuroni sia degli oligodendrociti possa solo evolvere in atrofia e gliosi senza possibilità di "iper-mielinizzazione".

**Danno pontosubicolare** Tra i vari tipi di necrosi neuronale selettiva è il meno comune; si verifica per lo più nei neonati prematuri con un timing ancora da definire e riguarda prevalentemente la base del ponte e il subicolo dell'ippocampo; spesso si associa a leucomalacia periventricolare.

#### *Danno cerebrale parasagittale*

È una lesione tipica del neonato a termine caratterizzata da necrosi della corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottocorticale immediatamente adiacente, con una caratteristica distribuzione "parasagittale", per lo più bilaterale e spesso simmetrica. A volte la necrosi può essere emorragica e nei casi più gravi estendersi nella corteccia cerebrale parieto-occipitale, esitando in atrofia.

#### *Necrosi cerebrale ischemica*

Si tratta di una o multiple aree di necrosi localizzate nel territorio di distribuzione di una o più arterie cerebrali maggiori. Non sempre è facile distinguerle da lesioni determinate da una generale diminuzione del flusso ematico cerebrale (necrosi parasagittale, leucomalacia periventricolare) e spesso sembrano coesistere. Da studi anatomopatologici è emerso che l'incidenza è del 5% tra la 28<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di età gestazionale, 10% tra la 32<sup>a</sup> e la 37<sup>a</sup> settimana, 15% tra la 37<sup>a</sup> e la 40<sup>a</sup> settimana. In circa il 50% dei casi è coinvolta l'arteria cerebrale media, nei restanti casi sono interessati multipli piccoli vasi. Negli studi *in vivo* questa lesione si riscontra nel 20% dei neonati asfittici. In circa il 90% dei casi la lesione è unilaterale e tra le lesioni unilaterali pressoché tutte riguardano l'arteria cerebrale media. Di tutti i casi che coinvolgono l'arteria cerebrale media unilaterale il 75% riguarda la sinistra. Da un punto di vista microscopico si tratta di una necrosi di elementi cellulari con distribuzione tipicamente arteriosa, che compare tra le 18 e le 23 ore dopo l'insulto; poco dopo cellule monocitofagocitarie migrano dai vasi nella lesione e nel giro di 36-48 ore divengono macrofagi spugnosi. Dopo 3-5 giorni si hanno iperplasia e ipertrofia degli astrociti che nell'arco di settimane o mesi formano un denso intreccio di fibrille. Frequente è l'esito in cavità cistiche (11).

## Patogenesi

La condizione clinica in cui si verifica l'encefalopatia ipossico-ischemica è l'ischemia che in genere, ma non necessariamente, è preceduta o accompagnata da ipossiemia. L'ipossiemia danneggia il sistema nervoso centrale principalmente causando disfunzione miocardica e perdita di autoregolazione del flusso ematico cerebrale, con conseguente ischemia. Il timing e la gravità dell'ipossia e dell'ischemia, nonché l'età gestazionale del neonato sono i principali determinanti della neuropatologia della lesione. Le cause principali di grave ipossiemia nel periodo perinatale sono: asfissia, distress respiratorio, shunt destro-sinistro. Le cause principali di ischemia sono: grave ipossia di qualunque origine, asfissia intrauterina con acidosi e perdita della regolazione del flusso ematico cerebrale, insufficienza cardio-circolatoria. I fattori che determinano la topografia del danno cerebrale ipossico-ischemico perinatale sono di vario tipo:

- esiste un'intrinseca vulnerabilità sia cellulare (neuroni > oligodendroglia > astrociti > cellule della microglia > vasi) sia regionale (corteccia: strati 3, 5, 6; ippocampo, sostanza bianca: subcorticale e periventricolare; troncoencefalo: collicolo inferiore; cervelletto: strato cellulare di Purkinje);
- fattori vascolari: nell'ipossia-ischemia sistemica le lesioni si localizzano nei territori di confine tra distretti vascolari, nell'occlusione vasale la lesione è localizzata a valle dell'ostruzione;
- natura e durata dell'insulto: ipossia, ipossia-ischemia, ischemia;
- età e maturità del neonato;
- fattori contingenti: ipoglicemia, sepsi, malnutrizione.

Le ragioni della vulnerabilità di certi gruppi di neuroni nel sistema nervoso centrale sono diventate più chiare negli ultimi anni. Sicuramente fattori vascolari giocano un ruolo importante. Il danno neuronale è infatti più grave nelle zone di confine tra distretti vascolari (per esempio nella profondità dei solchi e nelle aree parasagittali); d'altra parte la stretta relazione che esiste tra la necrosi ponto-subicolare del prematuro e l'ipocapnia e l'iperossia sembra suggerire un ruolo importante della vasocostrizione in questa specifica lesione. Tuttavia, la constatazione che il danno neuronale più selettivo non segua strettamente la distribuzione vascolare fa ritenere che siano in gioco altri fattori. Per esempio, la rapida maturazione e differenziazione dei neuroni nel ponte e nel subicolo al momento in cui si verifica l'insulto può rendere ragione della loro maggiore richiesta di energia, e della conseguente propensione verso l'apoptosi.

Per quanto riguarda le diverse suscettibilità regionali è possibile che siano legate a differenze metaboliche:



capacità di glicolisi anaerobia, richieste energetiche, accumulo di lattato, funzione mitocondriale, flusso di calcio, sintesi di ossido nitrico, formazione di radicali liberi e capacità di neutralizzare gli stessi. Per esempio, le alte richieste energetiche della sostanza grigia profonda possono rendere ragione del perché queste zone siano particolarmente a rischio in caso di insulto ischemico improvviso e grave. Anche le differenze recettoriali hanno senz'altro un ruolo, in particolare per quanto riguarda i recettori del glutammato. Le zone che al momento dell'insulto ipossico-ischemico sono particolarmente ricche di sinapsi che usano come neurotrasmettitore il glutammato sono le più danneggiate, così come avviene, per esempio, nel periodo perinatale per i gangli della base. Esempi tipici di fattori vascolari come determinanti la topografia del danno sono offerti dalla leucomalacia periventricolare e dal danno cerebrale in sede parasagittale che rappresenta la zona di confine tra i territori di irrorazione delle arterie cerebrali maggiori, e quindi la più suscettibile ai cali di flusso cerebrale, specialmente in sede posteriore. L'occlusione vascolare e necrosi a valle è il meccanismo patogenetico principale nella necrosi ischemica focale e multifocale. Quale sia la causa che determina l'insufficiente o assente flusso in una arteria cerebrale maggiore rimane sconosciuto in circa il 50% dei casi, il 35% dei casi è attribuito all'asfissia, nel rimanente 15% sono state trovate anomalie di sviluppo vascolare, vasculopatie, alterazioni della coagulazione, vasospasmo, distorsione vasale da trauma sul capo o sul collo, embolia e trombosi (12).

### Clinica

Condizioni essenziali per la diagnosi di sofferenza perinatale sono: anamnesi positiva per sofferenza fetale (decelerazioni tardive al cardiocotogramma, liquido amniotico tinto di meconio, acidosi metabolica con  $\text{pH} < 7,1$  e/o  $\text{EB} \leq 10$  mEq/L nelle prime 2 ore di vita), depressione alla nascita con necessità di rianimazione e sintomi neurologici precoci. Il quadro clinico di un neonato che ha sofferto di ipossia-ischemia dipende dal timing, dalla severità e dalla durata dell'insulto e può variare dalla completa normalità fino alla presenza di segni e sintomi nell'immediato postpartum. La sintomatologia neurologica del neonato a termine asfittico è stata classificata da Sarnat e Sarnat in tre stadi progressivi di gravità: asfissia lieve (ipereccitabilità, veglia protratta, riflessi vivaci, tono normale o aumentato, midriasi, tachicardia), moderata (apatia, riflessi vivaci, ipotonia, convulsioni, miosi, bradicardia), grave (coma, riduzione o assenza di riflessi, flaccidità, raramente convulsioni, variabilità della dilatazione pupillare, variabilità della frequenza cardiaca). La stadiazione clinica alla nascita o subito dopo è fondamentale per determinare la severità del danno ipossico-ischemico,

per iniziare il trattamento più appropriato e per stabilire la prognosi. Anche l'evoluzione, con il passaggio da uno stadio all'altro è un importante indice prognostico. A volte i neonati appaiono relativamente normali nelle prime ore di vita per poi peggiorare rapidamente quando insorgono le crisi convulsive, altre volte sono in uno stadio 2 o 3 subito dopo la nascita. L'attività convulsiva compare nel 50-70% dei neonati asfittici, specialmente a termine, e nella maggior parte dei casi nelle prime 24 ore con un esordio tanto più precoce quanto più è grave l'asfissia. Quelli che sopravvivono mostrano un miglioramento nei giorni o nelle settimane seguenti; il tempo impiegato per il recupero delle normali funzioni neurologiche è anch'esso un fattore prognostico a lungo termine. Oltre alle disfunzioni neurologiche, in circa il 50% dei casi l'asfissia determina alterazioni multiorgano riguardanti il rene, il cuore, i polmoni, l'intestino, con conseguenti alterazioni metaboliche quali ipoglicemia, ipocalcemia, alterazioni idroelettrolitiche, iperammoniemia, che contribuiscono ad aggravare le condizioni di un sistema nervoso già compromesso (13).

### Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato pretermine

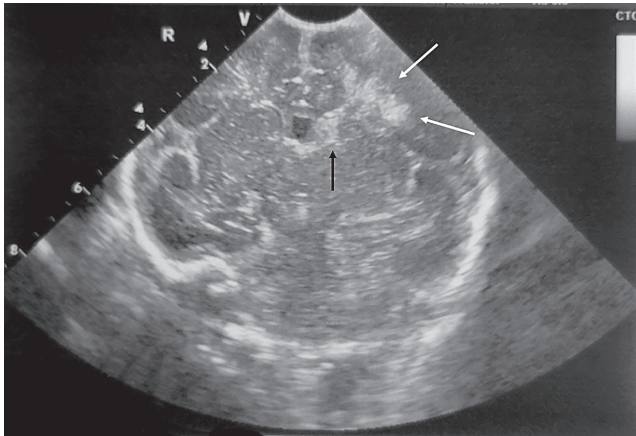
Con l'introduzione nella gestione clinica dei prematuri, nati con peso alla nascita inferiore a 1.000 grammi ovvero *extremely low birth weight* (ELBW), della profilassi prenatale con steroidi, dell'utilizzo del surfattante artificiale, e del miglioramento delle tecniche di ventilazione assistita si è avuto nell'ultimo ventennio un aumento della sopravvivenza di questi neonati. Il neonato pretermine per la sua intrinseca immaturità è particolarmente esposto a vari insulti patogeni a carico dei diversi apparati: fra questi, il danno al sistema nervoso centrale assume un ruolo importante per la futura qualità di vita dei piccoli pazienti.

Il danno cerebrale nel prematuro è prevalentemente a carico della sostanza bianca e differisce da quello del neonato a termine da un punto di vista neuropatologico e fisiopatologico, in relazione al differente grado di maturazione sia del tessuto cerebrale sia del letto vascolare. I quadri neurologici più frequenti nel neonato prematuro sono l'emorragia peri-intraventricolare, la leucomalacia periventricolare associata a IVH e la leucomalacia periventricolare in assenza di emorragia (12).

### Emorragia periventricolare-intraventricolare

L'emorragia periventricolare-intraventricolare (PV-IVH) è una delle più frequenti complicanze neurologiche dei pretermine. La lesione primaria della PV-IVH è caratterizzata dal sanguinamento dei piccoli vasi presenti nella matrice germinativa subependimale (Subependymal Germinal Matrix, GM), una regione gelatinosa di





**Figura 10.10** Scansione ecografica coronale che evidenzia emorragia intraventricolare (IVH) di 2° grado (freccia nera) che coinvolge il ventricolo laterale di destra e infarto periventricolare (freccie bianche) in soggetto prematuro (30 settimane di età gestazionale).

transizione che fornisce un supporto limitato per il lussuoso ma molto immaturo letto capillare che la attraversa. Con la maturazione, questa regione della matrice diventa meno prominente ed è essenzialmente assente al termine della gestazione. L'emorragia, quando si evolve, può essere confinata alla regione GM (IVH di grado I), oppure può estendersi e rompersi nel sistema ventricolare adiacente (IVH di grado II o III, a seconda dell'estensione dell'emorragia), o estendersi alla sostanza bianca (definita di grado IV o ecogenicità intraparenchimale [IPE]) (14). L'IPE, che è invariabilmente unilaterale, rappresenta un'area di necrosi emorragica di dimensioni variabili all'interno della sostanza bianca periventricolare, dorsale e laterale all'angolo esterno del ventricolo laterale (Figura 10.10).

### Patogenesi

La genesi del sanguinamento dei capillari all'interno della GM è complessa e comprende una combinazione di fattori intravascolari, vascolari ed extravascolari. I fattori intravascolari, specialmente quelli che comportano perturbazioni nel flusso sanguigno cerebrale (CBF), hanno un ruolo critico nella rottura capillare e nelle emorragie. Così è stato dimostrato, attraverso l'uso di diversi metodi per valutare il CBF, tra cui l'ecografia Doppler, la spettroscopia a infrarossi e la tomografia computerizzata (TC), che la circolazione cerebrale del neonato malato è la pressione passiva, cioè il CBF varia direttamente con le variazioni della pressione sanguigna sistemica. Questo stato dovrebbe aumentare la vulnerabilità dei capillari GM a periodi di ipotensione e ipertensione, e questo è supportato da studi sperimentali e osservazioni cliniche. In un

modello di cucciolo di beagle, l'emorragia GM può essere prodotta da ipertensione sistemica con o senza ipotensione preventiva. Inoltre, sono state dimostrate associazioni temporali cliniche tra fluttuazioni della pressione sanguigna sistemica e fluttuazioni simultanee della velocità CBF, come può accadere nel neonato prematuro ventilato con RDS, aumenti del CBF come può accadere con una rapida espansione di volume o uno pneumotorace, e il successivo sviluppo della PV-IVH. Al contrario, le diminuzioni del CBF secondario all'ipotensione sistemica, che può verificarsi in utero o in epoca postnatale, possono anche giocare un ruolo importante nella genesi della PV-IVH in alcuni neonati.

L'ipercapnia prodotta dalla potenziale modulazione dell'autoregolazione aumenta il rischio di una grave IVH. Un meccanismo presunto in questo contesto è quello della rottura in caso di ri-perfusione. Infine, l'aumento della pressione venosa può essere un importante meccanismo intravascolare aggiuntivo di emorragia e può rifiutare la peculiarità dell'anatomia del drenaggio venoso di GM e della materia bianca. Così, a livello della testa del nucleo caudato e del forame di Monro, le vene terminali, coroidali e talamostriate scorrono anteriormente a un punto di confluenza per formare la vena cerebrale interna. Il flusso sanguigno fa quindi un'inversione a U nella sede abituale di emorragia, accrescendo la possibilità che un aumento della pressione venosa incrementi il potenziale di distensione venosa con ostruzione delle vene terminali e midollari e dell'infarto emorragico. Infatti, aumenti simultanei della pressione venosa sono stati osservati in neonati che mostrano variabilità della pressione arteriosa, come quando si verifica con RDS e complicanze associate, come pneumotorace ed enfisema polmonare interstiziale, o con ventilazione meccanica o ad alta frequenza. In sintesi, è probabile che sia le perturbazioni arteriose sia quelle venose contribuiscano alla genesi della IVH. Prove successive suggeriscono che queste risposte intravascolari possono essere modulate dall'infiammazione o dalla somministrazione di farmaci alla madre, come i glucocorticoidi. In una serie, i neonati con infiammazione fetale hanno avuto un'incidenza di IVH grave significativamente più alta rispetto ai neonati senza infiammazione fetale (49% vs. 17%) ( $p = 0,04$ ). I neonati con infiammazione fetale hanno avuto una frequenza cardiaca ( $p = 0,005$ ), un indice di catecolamina ( $p = 0,02$ ) e un carico volumetrico ( $p = 0,02$ ) significativamente più elevati nelle prime 24 ore di vita (15).

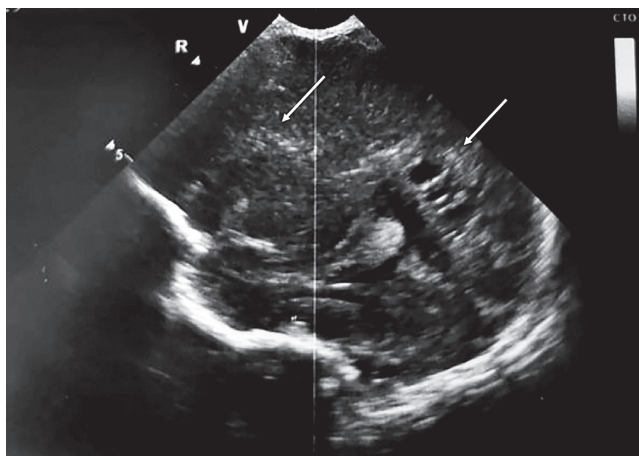
Oltre ai fattori intravascolari, quelli vascolari ed extravascolari influenzano i vasi sanguigni scarsamente supportati. L'eccessiva attività fibrinolitica, osservata all'interno della regione della matrice, e una notevole diminuzione postnatale della pressione extravascolare possono contribuire a determinare un'emorragia.

### Leucomalacia periventricolare associata a emorragia intraventricolare

La patogenesi del danno della sostanza bianca associata all'emorragia rimane poco chiara, ma sembra essere strettamente collegata all'emorragia adiacente. Sono state riconosciute due teorie potenziali per spiegare questa complessa relazione. La prima suggerisce una relazione diretta con la PV-IVH, sulla base di diverse osservazioni cliniche, come segue: 1) la lesione della sostanza bianca avviene in concomitanza o in seguito a una grande GM e/o IVH, raramente prima dell'emorragia; 2) la lesione della sostanza bianca è ipsilaterale al lato dell'emorragia più grande quando c'è un coinvolgimento bilaterale del sistema ventricolare (Figura 10.11). Questo rapporto coerente tra la GM e la lesione della sostanza bianca può in parte essere spiegato dal drenaggio venoso della sostanza bianca profonda. Una seconda teoria propone quindi che la PV-IVH e la lesione della sostanza bianca si verifichino contemporaneamente. Poiché sia la GM sia la sostanza bianca periventricolare sono regioni di confine, il rischio di danno ischemico è aumentato durante i periodi di ipotensione sistemica, in particolare in presenza di una circolazione cerebrale passivo-pressione. L'emorragia in queste regioni può quindi verificarsi come fenomeno secondario, o danno da ri-perfusione.

A sostegno di questa teoria è l'osservazione abbastanza coerente della rilevazione simultanea della PV-IVH e del danno della sostanza bianca nell'ecografia cerebrale. Inoltre, elevati livelli di ipoxantina e acido urico (come marcatori della lesione da ri-perfusione) sono stati osservati il primo giorno postnatale in neonati in cui la lesione della sostanza bianca si è successivamente sviluppata.

L'identificazione dei meccanismi che contribuiscono alla lesione periventricolare della sostanza bianca è



**Figura 10.11** Scansione ecografica sagittale che dimostra diffusa area iperecogena periventricolare nel pretermine (frecche bianche).

cruciale per la prevenzione di questa lesione. Se la lesione della sostanza bianca è direttamente correlata alla PV-IVH, la prevenzione di quest'ultima dovrebbe ridurre il verificarsi della lesione della sostanza bianca. Tuttavia, se la PV-IVH e la lesione della sostanza bianca si verificano contemporaneamente come risultato di un evento ischemico primario con l'emorragia che si verifica come fenomeno secondario, allora la prevenzione dell'emorragia secondaria non può influenzare la lesione ischemica primaria. Infatti, i due studi di follow-up sul trattamento con indometacina per prevenire l'IVH nel periodo neonatale sono a sostegno di quest'ultima teoria. Così, anche se l'incidenza di IVH grave è stata ridotta nei neonati trattati con indometacina in entrambi gli studi, gli outcome dello sviluppo neurologico a 18 mesi, compresa la paralisi cerebrale, erano comparabili nei controlli di gruppo trattati con indometacina (16).

### Strategie di prevenzione

#### Strategie perinatali

**Steroidi prenatali** Sono state studiate varie strategie perinatali e postnatali per la prevenzione della PV-IVH. La somministrazione prenatale di glucocorticoidi per aumentare la maturazione polmonare ha avuto il beneficio positivo e imprevisto di una significativa riduzione dell'incidenza di IVH e di IVH grave. Una revisione sistematica di 26 studi ha mostrato che la terapia corticosteroide prenatale è associata a una riduzione dell'incidenza di PV-IVH (rischio relativo [RR] 0,54, intervallo di confidenza 95 [CI] 0,43-0,69; 13 studi, 2872 neonati) e gravi emorragie (RR 0,28, 95% CI 0,16-0,5; 5 studi, 572 neonati). I meccanismi con cui i glucocorticoidi riducono l'incidenza di IVH e IVH grave rimangono sconosciuti (17).

#### Trattamento dell'ipertensione indotta dalla gravidanza

Una condizione medica materna associata a una minore incidenza di IVH è l'ipertensione indotta dalla gravidanza (PIH). In un rapporto è stata riscontrata una minore incidenza di PV-IVH grave nei neonati nati da madri con PIH (8,2%) rispetto a quelli senza PIH (14%), con un odds ratio (OR) stimato a 0,43 (95% CI 0,30-0,61), un risultato coerente con altri rapporti. I meccanismi attraverso i quali il rischio di IVH può essere ridotto dalla presenza di PIH rimangono poco chiari, ma una maturazione cerebrale accelerata in tali neonati è possibile (18).

**Solfato di magnesio** L'impiego di solfato di magnesio in queste donne è stato inizialmente suggerito per contribuire alla riduzione di IVH, ma studi successivi hanno dimostrato che non è così. Gli agenti tocolitici, in generale, compreso il solfato di magnesio, sono associati

a un aumento del rischio di IVH. Tuttavia, un ampio studio prospettico, randomizzato e controllato di solfato di magnesio somministrato alle madri fra la 24<sup>a</sup> e la 31<sup>a</sup> settimana di gestazione ha dimostrato un ridotto tasso di paralisi cerebrale tra i neonati sopravvissuti. Successivi studi randomizzati e controllati hanno mostrato una neuroprotezione simile. Invece una metanalisi pubblicata nel 2013 effettuata su cinque studi mostra come non c'è differenza nello sviluppo di disabilità neurologiche tra il gruppo trattato con solfato di magnesio e il gruppo di controllo (RR 0,81, IC 95% da 0,36 a 1,84). *L'American Association of Obstetricians and Gynecologists* raccomanda il magnesio intrapartum per le donne a meno di 32 settimane di gestazione che sono a rischio di parto entro 7 giorni (19).

**Modalità del parto** Ci sono dati contrastanti riguardo alla modalità del parto e allo sviluppo di successiva IVH. L'interpretazione dei dati è difficile perché la maggior parte degli studi è retrospettiva, ma questo non esclude la possibilità che, in determinate circostanze, gli eventi *intrapartum* possano contribuire alla patogenesi di una grave IVH. Alcuni studi mostrano un rischio più elevato per l'IVH con una maggiore durata della fase attiva del travaglio, e un rischio minore nei neonati che vengono somministrati tramite sezione cesareo prima della fase attiva del travaglio. Molti di questi studi sono stati analizzati prima dell'uso più frequente di glucocorticoidi prenatali. In uno studio su neonati nati con meno di 750 g di peso, alle cui madri sono stati somministrati steroidi, il parto vaginale è stato un predittivo di una grave IVH. Al contrario, in uno studio di coorte retrospettivo di neonati con ELBW, è stata esaminata l'influenza del travaglio sui nati dal parto cesareo e questa analisi ha rivelato che il travaglio non sembra avere un ruolo significativo nella genesi della IVH. Allo stesso modo, in una successiva analisi retrospettiva, l'IVH grave non è stata influenzata dalla modalità di parto con presentazione dei vertici, singoli, nei neonati molto LBW dopo che i dati sono stati controllati per l'età gestazionale. Qualsiasi analisi che valuti l'impatto del travaglio o della via di parto deve tener conto di un ruolo importante dell'infiammazione placentare, in particolare della vasculite fetale, nella genesi dell'IVH, ruolo che può sostituire l'influenza della via di parto. Così in uno studio, sebbene il parto vaginale fosse associato a un aumento del rischio di IVH mediante analisi univariata, i rischi attribuibili al parto vaginale non sono più aumentati quando sono stati effettuati aggiustamenti nell'analisi multivariata per la vasculite fetale e altri potenziali fattori di confondimento (20).

**Clampaggio ritardato del cordone ombelicale** Diversi studi randomizzati e controllati hanno mostrato outcome neonatali migliori, inclusa una riduzione del tasso

di IVH, con un clampaggio ritardato del cordone. Una meta-analisi ha mostrato una riduzione di tutti i gradi di IVH mediante ecografia (RR 0,59, CI 0,41-0,85 in 10 studi che hanno coinvolto 539 bambini). Altri benefici osservati includono l'aumento dell'ematocrito neonatale, la necessità di un minor numero di trasfusioni di sangue e un minor rischio di enterocolite necrotizzante. Uno studio su neonati pretermine nati prima delle 32 settimane ha dimostrato che il clampaggio ritardato del cordone ombelicale è protettivo contro i bassi punteggi motori a 18-22 mesi di età corretta (21). L'ACOG e l'American Academy of Pediatrics (AAP) raccomandano un ritardo nel clampaggio del cordone ombelicale per i neonati pretermine vigorosi per almeno 30-60 secondi. I meccanismi proposti per i benefici associati al serraggio ritardato del cavo includono una migliore transizione cardiovascolare. Il momento ottimale per i neonati che necessitano di rianimazione non è ancora chiaro, e ulteriori studi sono attualmente in fase di studio per rispondere alle lacune di conoscenza di questa pratica.

#### *Strategie postnatali*

Qualsiasi approccio all'intervento dovrebbe almeno considerare quanto segue: 1) la popolazione target dovrebbe essere quella dei neonati in cui è più probabile che si sviluppi una grave IVH, cioè con un peso alla nascita inferiore a 1.000 g; e 2) la condizione del neonato al momento del parto, che sembra essere un importante mediatore della successiva IVH.

Quest'ultima sembra essere fortemente influenzata in parte da eventi perinatali e, in particolare, dalla somministrazione di glucocorticoidi prenatali o dalla presenza di vasculite fetale.

#### *Fattori postnatali associati a un aumento del rischio*

I fattori postnatali associati a un rischio più elevato di IVH includono la diminuzione dell'età gestazionale, il minor peso alla nascita (<1000 g), il sesso maschile, l'intubazione e la RDS. Al contrario, il rischio di una grave IVH nel neonato non intubato è basso (<10%). Per i neonati con RDS, il rischio di IVH è ancora maggiore con perturbazioni associate a pressioni arteriose e venose e incremento dei valori di CO<sub>2</sub>. Queste perturbazioni vascolari sono in parte correlate ai modelli respiratori del neonato, che di solito non sono sincronizzati con il respiro del ventilatore. Le perturbazioni possono essere ridotte al minimo con un'attenta gestione del ventilatore, compreso l'uso di ventilazione meccanica sincronizzata, ventilazione di assistenza/controllo, sedazione o, nei casi più difficili, paralisi. È interessante notare che, sebbene la somministrazione di tensioattivi abbia migliorato la ventilazione respiratoria, il miglioramento non è stato accompagnato da una riduzione significativa dell'incidenza di IVH (22).



### Somministrazione postnatale di farmaci per ridurre l'IVH grave

I farmaci somministrati postnatali per ridurre o prevenire l'IVH hanno incluso fenobarbital, vitamina E, etamsilato e indometacina. Anche se c'era l'entusiasmo iniziale per l'uso di ciascuno di questi farmaci nella prevenzione della IVH, l'effetto non è stato confermato nel tempo. In uno studio degno di nota, i bambini che hanno ricevuto il fenobarbital hanno mostrato una maggiore incidenza di IVH grave rispetto ai controlli.

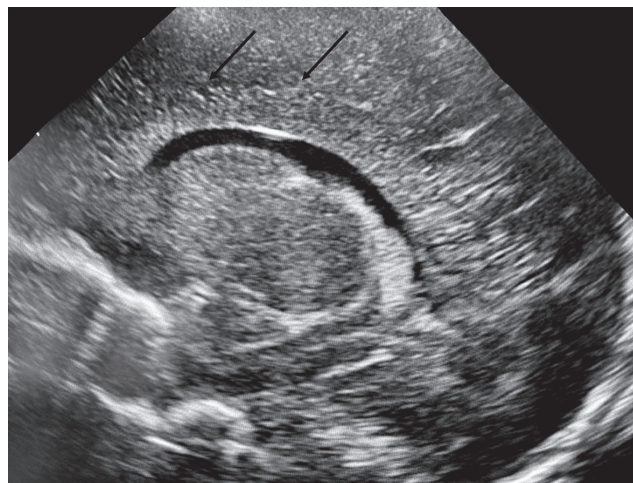
**Indometacina** Attualmente, la somministrazione precoce postnatale di indometacina si ritiene essere di beneficio nella prevenzione di gravi emorragie. Due studi hanno dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di IVH grave nei neonati che hanno ricevuto indometacina rispetto ai neonati di controllo. Tuttavia, al follow-up a lungo termine, l'incidenza di paralisi cerebrale era comparabile nei due gruppi. Questa osservazione, unita alla nota riduzione del CBF che accompagna la somministrazione di indometacina, giustifica un uso prudente di questo agente. Noi somministriamo indometacina a quei bambini a maggior rischio, come quelli consegnati precipitosamente senza il beneficio degli steroidi prenatali. Utilizzando questo approccio, l'incidenza complessiva dell'IVH grave per i neonati tra le 23 e le 28 settimane è stata del 5,5% per gli anni 2010-2015 (23).

### Leucomalacia periventricolare

Il termine "leucomalacia periventricolare" si riferisce al danno della sostanza bianca, considerata come la lesione cerebrale caratteristica del neonato prematuro. La PVL è caratterizzata da una necrosi focale con perdita di elementi cellulari e una componente diffusa con astrogliosi, gliosi microgliale e danno di maturazione agli oligodendrociti premielinizzanti (Figura 10.12). La necrosi focale può essere di dimensioni macroscopiche ed evolvere nel corso delle settimane in lesioni cistiche facilmente osservabili con ecografie seriali, dette "PVL cistica", oppure essere più comunemente microscopica ed evolvere in cicatrici gliali che sono difficilmente visibili al neuroimaging chiamate "PVL non cistica". Possono verificarsi anche lesioni diffuse della sostanza bianca. Questa è la forma più frequente di lesione della sostanza bianca, nei neonati pretermine è presente una diffusa degenerazione iniziale degli oligodendrociti premielinizzanti, seguita da un aumento compensativo dei progenitori oligodendrogliali dismaturi che non sono in grado di differenziarsi completamente nella produzione di mielina matura, questo si traduce in assoni scarsamente mielinizzati con ventricolomegalia (24).

### Patogenesi

Osservazioni sperimentali e cliniche suggeriscono una complessa interazione di fattori vascolari, infiammazione



**Figura 10.12** Leucomalacia periventricolare destra in neonato pretermine (scansioni ecografiche sagittali, frecce nere).

e l'intrinseca vulnerabilità dell'oligodendrocita differenziante che porta alla lesione della materia bianca nel neonato pretermine.

### Fattori vascolari

Diverse caratteristiche proprie del neonato prematuro sono importanti nel meccanismo vascolare della PVL. La prima riguarda lo sviluppo e l'offerta vascolare. In particolare, i rami penetranti delle arterie cerebrali anteriori, medie e posteriori terminano in quelle di confine, che sono più vulnerabili alle diminuzioni di CBF. È all'interno di queste zone di confine che si verifica tipicamente la necrosi focale della PVL. Inoltre, i vasi cerebrali penetranti, che includono rami lunghi che terminano nella materia bianca periventricolare profonda e rami corti che terminano nella materia bianca sottocorticale, variano in funzione dell'età gestazionale. Così presto, a circa 24-30 settimane di gestazione, i penetratori lunghi hanno pochi rami laterali e anastomosi intraparenchimale limitata con i rami corti, con conseguente zone di confine in materia bianca oltre la regione periventricolare. Questa caratteristica può spiegare la lesione più diffusa osservata nel neonato prematuro più piccolo. A partire da 32 settimane, vi è un marcato aumento dell'offerta vascolare come risultato dell'aumento della lunghezza dei vasi e delle anastomosi. È questa maturazione vascolare che probabilmente spiega la presentazione non comune di questa lesione nel neonato più grande. Una seconda caratteristica riguarda la limitata risposta vasodilatatoria dei vasi sanguigni che forniscono la materia bianca agli aumenti della pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ) rispetto alle risposte vasodilatatorie dei vasi sanguigni che forniscono altre regioni del cervello, come il midollo allungato e la materia grigia, così come una persistente diminuzione del CBF alla materia bianca



durante la fase di riperfusione successiva all'ischemia, nonostante il recupero in tutte le altre aree cerebrali. Infine, la compromissione dell'autoregolazione del CBF, come può verificarsi nel neonato prematuro malato, aumenta il rischio di ischemia alle regioni di confine della materia bianca durante gli episodi di ipotensione sistemica. Clinicamente, la perdita di autoregolazione del CBF e/o la diminuzione del CBF può verificarsi nel neonato malato in seguito a eventi quali ipotensione, acidosi, shock settico, ipocarbia, PDA, apnea ricorrente e bradicardia, e può in parte spiegare l'associazione di tali eventi con la PVL (24).

#### *Vulnerabilità intrinseca dell'oligodendrocita differenziante*

È stato stabilito che l'oligodendrocita premyelinizzante (pre L) è il più vulnerabile al danno secondario al rilascio di numerosi fattori, tra cui radicali liberi, eccitotossine e citochine. Queste cellule subiscono la morte cellulare per apoptosi, come si vede nei modelli animali neonati sottoposti a ipossia-ischemia e/o infezione che dimostra la morte cellulare apoptotica nella materia bianca cerebrale immatura. Dopo l'esaurimento iniziale di questi pre-Ls, i primi progenitori di oligodendrociti più resistenti all'insulto ischemico/inflammatorio iniziale proliferano con forza nell'ambito dell'esaurimento pre-OL. Tuttavia, questa nuova popolazione di pre-OL mostra un arresto di maturazione e i pre-OL non riescono a trasformarsi in oligodendrociti maturi che producono mielina, portando al fallimento della mielinizzazione degli assenti intatti. In uno studio neuropatologico, l'apoptosi di pre-Ls è stata osservata significativamente più spesso in neonati che muoiono per lesioni da materia bianca che in neonati senza lesioni da materia bianca. Nelle lesioni diffuse della materia bianca, la neuropatologia ha anche mostrato una marcata evidenza di microglia attivata e di astrocitosi reattiva, come identificato da marcatori immunocitochimici per gli attacchi ossidativi e nitrativi. La presenza della microglia attivata aumenta la possibilità di un ruolo chiave per queste cellule nella causa della lesione diffusa dell'oligodendrocita premyelinizzante.

#### *Lesioni da radicali liberi*

L'importanza della microglia attivata nella componente diffusa della PVL suggerisce che queste cellule possono essere coinvolte nella generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di specie reattive dell'azoto (RNS) trovate nella lesione umana. Le microglia hanno dimostrato di essere attivate da ischemia e infiammazione e rimangono attivate per settimane dopo l'insulto. L'attivazione delle microglia rilascia ROS e RNS, che poi causano la morte cellulare pre-OL. Studi sperimentali hanno dimostrato la vulnerabilità del pre-OL alla lesione da parte dei radicali liberi. Questa vulnerabilità al danno da ROS e RNS in funzione della maturazione

sembra essere correlata a difese antiossidanti carenti e all'acquisizione di ferro durante lo sviluppo, che può portare alla formazione di radicali idrossili. Il ruolo del danno indotto dai radicali liberi nell'innescare la morte dell'oligodendrocita differenziale precoce è supportato dalla crioprotezione fornita dalla reazione di Fenton. Studi sull'uomo hanno dimostrato un ritardo nello sviluppo di scavenger di radicali liberi, come la superossido dismutasi, la desferrioxamina e la vitamina E, lasciando i tessuti senza la necessaria cascata di enzimi antiossidanti dopo la nascita pretermine in un ambiente postnatale ricco di ossigeno. Modelli di ratti neonatali studiati il giorno postnatale 3 (P3) e P6 hanno mostrato una riduzione bilaterale dell'espressione proteica di base della mielina con 24 ore di esposizione all'80% di ossigeno, un effetto non notato quando sono stati studiati su P10. L'iperossia ha causato stress ossidativo e innescato l'apoptosi dipendente dalla maturazione in pre-OLs, che ha coinvolto la generazione di ROS e l'attivazione della caspasi, e ha portato a lesioni della materia bianca nel cervello neonatale del ratto. Questo effetto potrebbe essere bloccato dall'estradiolo, che ha prodotto una significativa protezione dose-dipendente, prevenendo una sovraregolazione del Fas proapoptotico indotto da iperossia e l'attivazione della caspasi-3 (24,25).

#### *Danno eccitotossico*

Il glutammato può portare alla morte dei precursori oligodendrogliali attraverso meccanismi sia recettoriali sia non recettoriali. Il meccanismo di non recettore comporta l'ingresso intracellulare di glutammato in cambio di cistina attraverso l'attivazione di un trasportatore di scambio glutammato-cistina, con conseguente diminuzione della cistina intracellulare e quindi della sintesi del glutatione. Il risultato è l'esaurimento del glutatione e la morte cellulare mediata dai radicali liberi. Ciò sembra essere mediato dall'attivazione del recettore dell'acido 2-ammino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propionico (AMPA)/kainato, un tipo di recettore del glutammato. Dati sperimentali suggeriscono che questa forma di morte cellulare si verifica solo nello sviluppo e non in oligodendroglia maturo, in relazione all'*upregulation* di questo recettore nei precursori degli oligodendrociti. È stato inoltre dimostrato, in un modello animale immaturo di lesione diffusa della materia bianca, che recettori non N-metil-D-aspartato (NMDA) sono presenti nei pre-OL che causano la morte mediata dai radicali liberi di queste cellule quando attivate in vitro, e che in vivo causano la morte dei pre-OL quando attivate da ipossia-ischemia. La rilevanza di questo meccanismo per la lesione della materia bianca indotta da ipossia-ischemia è stata dimostrata in un modello di ratto immaturo, in cui tale lesione è prevenuta dalla somministrazione sistemica dell'antagonista del recettore non NMDA 6-nitro-7-sulfamoylbenzo(f)chinoline-2,3-dione (NBQX) dopo

la cessazione dell'insulto. Recettori NMDA sono stati trovati anche nei processi di oligodendrociti attraverso la sua linea di sviluppo. L'ischemia con conseguente eccesso di glutammato può causare la perdita di processi di oligodendrociti (26).

### *Citochine proinfiammatorie*

Le citochine rilasciate dalle microglia attivate partecipano anche a un importante meccanismo per la morte cellulare pre-OL. Il paradigma dell'ischemia-riperfusion, accompagnata da una rapida attivazione di microglia, secrezione di citochine e migrazione di cellule infiammatorie, è stato ben consolidato nei modelli animali. All'interno del sistema nervoso centrale, la microglia rilascia il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuchina-1 (IL-1) e IL-6. Studi su colture cellulari suggeriscono che il TNF- $\alpha$  è tossico per gli oligodendrociti. L'interferone  $\gamma$  è tossico anche per gli oligodendrociti, un effetto potenziato dal TNF- $\alpha$ . Tuttavia, numerose altre citochine, microglia o globuli bianchi possono essere coinvolti in questo processo. Infatti, in uno studio, l'aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie circolanti durante le prime 72 ore di vita è stato associato a ipotensione arteriosa e allo sviluppo di danni cerebrali rilevati mediante ecografia. Aumenti di IL-6, IL-8 e IL-10 sono stati associati con ipotensione arteriosa, e aumenti di IL-6 e IL-8 con grave IVH. La rottura prolungata delle membrane è stata associata a un aumento dei livelli postnatali di interferone  $\gamma$ , che a loro volta sono stati associati a lesioni della sostanza bianca. I potenziali effetti deleteri delle citochine possono essere mediati attraverso altri meccanismi, tra cui una maggiore permeabilità della barriera emato-encefalica, un danno endoteliale vascolare e una diminuzione del CBF della sostanza bianca dopo l'esposizione alle endotossine (27).

### *Infezione materna e/o infiammazione fetale e lesione della materia bianca*

Sia le evidenze sperimentali sia quelle cliniche dimostrano un'associazione tra infezione materna/infiammazione del corion e dell'amnion con o senza coinvolgimento vascolare fetale (per esempio funesite) e lesione della sostanza bianca. Così l'iniezione intraperitoneale di lipopolisaccaridi nei gattini e l'esposizione delle coniglie gravide a infezioni intrauterine inducono lesioni della materia bianca simili a quelle osservate nell'uomo. Diversi studi clinici hanno dimostrato un'associazione tra corioamnionite e PVL. Come nella IVH, questa associazione sembra essere accentuata in presenza di fungicida. Il legame tra la corioamnionite e PVL può essere mediato attraverso le citochine. Elevati livelli di citochine (IL-6 e IL-1 $\beta$ ) sono stati trovati nel liquido amniotico, di IL-6 nel sangue del cordone ombelicale e di IL-1, IL-6, e di interferone nel sangue neonatale di neonati prematuri in cui si sviluppa la PVL o la paralisi cerebrale. L'espressione microgliale

dell'immunoreattività TNF- $\alpha$  e IL-6 si trova due volte più comunemente nella materia bianca dei neonati con PVL che nei neonati senza danni alla regione.

In contrasto con questi potenziali effetti deleteri, focale ischemia cerebrale è stata trovata per essere esacerbata in un modello murino di ipossia-ischemia privo di TNF- $\alpha$ . L'attivazione microgliale indotta da lesioni è stata soppressa nei topi knockout TNF- $\alpha$ . Queste ultime osservazioni indicano le complesse interrelazioni tra le citochine e la lesione della materia bianca.

### **Fattori clinici associati alla PVL**

Gli eventi perinatali associati con PVL cistica postnatale e/o progressiva lesione della materia bianca includono una storia di corioamnionite (si veda sopra), rottura prolungata delle membrane, emorragia peripartum, grave acidemia fetale, ipovolemia, sepsi, ipocarbia, PDA emodinamicamente significativo, infezione/sexo postnatale e apnea e bradicardia ricorrenti. Una caratteristica comune a molte di queste condizioni è la riduzione della pressione sanguigna sistemica. Infatti, in uno studio, la corioamnionite è stata associata a un aumento delle concentrazioni IL-6 e IL-1 $\beta$  nel sangue del cordone ombelicale, a un'elevata frequenza cardiaca dei neonati e a una diminuzione della pressione media e diastolica. Infatti, in uno studio, la corioamnionite è stata associata a un aumento delle concentrazioni IL-6 e IL-1 $\beta$  nel sangue del cordone ombelicale, a un'elevata frequenza cardiaca dei neonati e a una diminuzione della pressione media ed diastolica, pertanto la concentrazione di IL-6 nel sangue del cordone ombelicale era correlata inversamente con la pressione sanguigna sistolica, media e diastolica dei neonati. Al contrario, in uno studio su 14 neonati in cui si è sviluppata la PVL, solo 4 (30%) avevano prove evidenti di ipotensione sistemica postnatale, e l'asfissia è stata una scoperta non comune. Altri studi non sono stati in grado di dimostrare una coerente associazione tra ipotensione e PVL.

### **Prevenzione**

Dalla discussione precedente, è probabile che la prevenzione della PVL sarà difficile. In primo luogo, è relativamente rara; in secondo luogo, come notato in precedenza, la patogenesi della PVL è complessa; e in terzo luogo, la presentazione è spesso sottile e rilevata solo al neuroimaging. Anche se ci sono prove che indicano un'associazione tra infezione perinatale (corioamnionite) e PVL, i meccanismi precisi che collegano le due rimangono poco chiari, il valore predittivo positivo di una storia di corioamnionite e successiva PVL è basso, circa il 10%, e molti casi di infezione sono asintomatici con la diagnosi stabilita solo sull'esame istologico della placenta (28).

Strategie potenziali più specifiche sono le seguenti: 1) il trattamento appropriato dei neonati con bassa pressione sanguigna per una data età gestazionale con terapia

sostitutiva volumetrica o supporto inotropo come clinicamente indicato, e 2) l'attenta gestione ventilatoria dei neonati con difficoltà respiratorie per evitare l'ipocarbia. Tuttavia, è importante notare che anche i meccanismi della lesione da materia bianca con ipocarbia rimangono poco chiari. Pertanto, l'ipocarbia indotta dalla ventilazione è spesso associata a pressioni medie più elevate delle vie aeree. L'aumento della pressione media delle vie aeree è associato a una compromissione del ritorno venoso, a una diminuzione della portata cardiaca e a un aumento della pressione del seno sagittale. La compromissione del ritorno venoso, associata a una concomitante diminuzione del CBF, come può verificarsi con l'ipocarbia, dovrebbe ridurre la pressione di perfusione cerebrale, incluso il flusso di materia bianca. L'uso della terapia antiossidante per contrastare il danno dei radicali liberi dimostrato in modelli sperimentali è un'altra possibilità terapeutica. Tuttavia, la terapia antiossidante non ha avuto un successo uniforme nel trattamento di altre condizioni neonatali presumibilmente correlate in parte al danno da radicali liberi.

L'eritropoietina aveva precedentemente dimostrato di essere una candidata promettente per la neuroprotezione in modelli animali di lesioni cerebrali neonatali. I meccanismi della neuroprotezione sono stati suggeriti per ridurre l'apoptosi, l'infiammazione, l'eccitotossicità e la tossicità del glutammato su neuroni e oligodendrociti. L'eritropoietina è anche nota per stimolare la neurogenesi, l'angiogenesi e la migrazione dei neuroni rigeneranti. Recenti studi randomizzati e controllati in neonati molto pretermine hanno mostrato risultati misti di eritropoietina umana ricombinante ad alte dosi precoci e profilattica. Lo studio svizzero di neuroprotezione EPO ha mostrato una riduzione significativa delle lesioni da materia bianca e grigia in un sottogruppo di neonati con risonanza magnetica, ma lo studio non ha mostrato alcun miglioramento negli esiti dello sviluppo neurologico a 2 anni, compreso l'esito primario dell'indice di sviluppo mentale BSID (Mental Development Index) MDI (Mental Development Index) e gli esiti secondari motori, uditivi o visivi. Nel frattempo, un protocollo di neuroprotezione EPO effettuato in Cina ha mostrato un miglioramento dei tassi di disabilità neurologica moderata e grave (BSID-II MDI < 70, paralisi cerebrale, sordità o cecità) a 18 mesi di età corretta (29). Lo studio in Cina ha continuato il trattamento con EPO ogni 48 ore per 2 settimane, mentre lo studio svizzero di neuroprotezione EPO lo ha completato 36-42 ore dopo la nascita.

## EMORRAGIA INTRAVENTRICOLARE (IVH)

Il neonato con grave IVH è a più alto rischio per un esito avverso dello sviluppo neurologico (sia motorio sia

cognitivo). Questo rischio è in parte correlato al grado di coinvolgimento della materia bianca notato sull'ecografia cranica. Così con un grande IPE (<1 cm di diametro) il risultato è invariabilmente scarso, con importanti difetti motori e cognitivi rilevati costantemente al follow-up. Con lesioni più piccole (<1 cm di diametro), il risultato è meno preciso e una piccola percentuale di pazienti (circa il 20%) può anche avere un risultato normale.

Tuttavia, come notato in precedenza, il problema è molto più complicato, e anche i bambini con minori gradi di emorragia o senza emorragia osservata con gli ultrasuoni sono a rischio di deficit motori e cognitivi. Uno studio ha dimostrato che in quei neonati pretermine con normali risultati dell'ecografia cranica, ma con disabilità neurologica, è stato notato nel 5-10% dei neonati, e un BSID MDI inferiore a 70 è stato trovato nel 25% dei casi. In un altro studio su neonati con minori gradi di emorragia (gradi 1 e 2 IVH), ma o disabilità neurologiche sono state osservate nel 13%, e l'inalazione diretta del MDI inferiore a 70 è stata osservata nel 45% dei casi. Inoltre, gli esiti paragonabili dello sviluppo neurologico per neonati con e senza IVH nello studio sull'indometacina indicano chiaramente che la genesi della lesione cerebrale nel neonato prematuro malato è molto più complessa di quanto si possa dedurre dall'aspetto neurologico neonatale ecografico (30).

## Presentazione clinica

Nella maggior parte dei casi (fino al 70% dei casi meno gravi di IVH), la diagnosi è fatta con un'ecografia cerebrale di screening. Nelle precedenti descrizioni di PV-IVH, la maggior parte dei casi, circa il 90%, si è evoluta entro le prime 72 ore di vita postnatale. Tuttavia, negli ultimi anni il tempo di diagnosi iniziale dell'emorragia si è spostato verso un'insorgenza successiva. Così, per i neonati di peso inferiore a 1000 grammi, la diagnosi di IVH è fatta entro le prime 24 ore, in circa l'80% dei neonati. Tuttavia, in alcuni casi, l'insorgenza di IVH si nota il decimo giorno dopo il parto. Questo modello mutevole può rifiutare la complessità della malattia nei neonati più piccoli e l'estensione delle cure mediche di supporto, in particolare l'uso prolungato della ventilazione ad alta frequenza. I neonati con IVH più grave presentano spesso segni clinici come una fontanella gonfia, apnea, pallore o cianosi, convulsioni, un calo dell'ematocrito, iperglicemia, acidosi metabolica ed emorragia polmonare.

## Diagnosi strumentale

### EEG

Nel grado 1 della classificazione di Sarnat e Sarnat l'EEG è normale sia nella veglia sia nel sonno attivo e calmo, il ciclo del sonno è presente mentre la durata degli stati



è alterata (30). Nel grado 2 il tracciato è di basso voltaggio, caratterizzato da ritmi con frequenza variabile dalla banda delta alla beta, a volte è del tipo “basso voltaggio più grafoelementi patologici”, il ciclo del sonno è presente ma spesso alterato, frequenti le crisi elettrocliniche. Nel grado 3 il tracciato è prevalentemente inattivo o parossistico, il ciclo del sonno è assente e sono presenti crisi con dissociazione elettroclinica. Per quanto riguarda la prognosi questa è favorevole per il grado 1, gravissima per il grado 3 in cui le caratteristiche del tracciato riflettono una necrosi neuronale corticale diffusa, mentre per il grado 2 è favorevole se i segni clinici e l'EEG tornano nella norma entro 5-7 giorni. Una forma semplificata di elettroencefalogramma, con soli due canali, può essere ottenuta in continuo con il cerebral function monitor. Nonostante questa tecnica possa rilevare solamente le alterazioni maggiori dell'attività elettrica cerebrale (tracciato piatto, di basso voltaggio, burst suppression, crisi convulsive), senza possibilità di studiare le varie zone cerebrali, offre l'incommensurabile vantaggio di poter essere eseguita nell'arco delle 24 ore e di rilevare quindi in tempo reale non solo eventuali cambiamenti dell'attività elettrica ma anche il controllo della terapia sulle crisi elettriche o in neonati curarizzati.

### Neuroimaging

L'ecografia transfontanellare è molto utile nell'individuare le lesioni dei gangli della base, del talamo, la leucomalacia periventricolare, e danni ischemici focali e multifocali, ma non è in grado di rilevare lesioni corticali o del troncoencefalo in quanto spesso molto piccole o comunque troppo periferiche. D'altro canto la TC, che pur non essendo eseguibile al letto del paziente, richiede comunque dei tempi relativamente brevi per l'acquisizione delle immagini, fornisce importanti informazioni anche riguardo il danno corticale nella necrosi neuronale selettiva, ma il suo valore è massimo diverse settimane dopo l'insulto (Figura 10.13). L'indagine sicuramente più accurata per dovizia di particolari, e più precoce nello stabilire l'entità del danno, è la risonanza magnetica nucleare sia tradizionale ma soprattutto con le nuove applicazioni in spettroscopia e diffusione (Figura 10.14). Queste nuove applicazioni, infatti, non solo consentono una maggiore sensibilità nell'individuazione del danno ma permettono di anticipare l'indagine alle prime ore di vita consentendo di formulare una prognosi tanto accurata quanto precoce. La risonanza magnetica in spettroscopia (1H-MRS) è stata utilizzata per studiare i cambiamenti biochimici associati con il danno cerebrale. In particolare, la 1H-MRS può rilevare metaboliti quali: N-acetilspartato (NAA) che rappresenta essenzialmente un marker neuronale; creatina (Cr) e fosfocreatina che sono marker energetici; colina (Cho) che è rilasciata a

seguito di un danneggiamento delle membrane e lattato (Lac) che si accumula in risposta a metabolismo anaerobico (31,32).

### Complicanze

Le due complicanze più significative di IVH sono rappresentate dall'estensione alla sostanza bianca adiacente e dallo sviluppo di un idrocefalo postemorragico.

### Idrocefalo postemorragico

L'idrocefalo postemorragico è caratterizzato dalla deposizione di proteine della matrice extracellulare settimane dopo l'emorragia intraventricolare.

La materia bianca periventricolare può essere progressivamente danneggiata dall'aumento della pressione intracranica, dall'infiammazione e dai radicali liberi.

L'emorragia nei ventricoli del cervello è una delle complicanze più gravi della nascita prematura nonostante i miglioramenti nella sopravvivenza dei neonati prematuri. La grande emorragia intraventricolare (IVH) presenta un alto rischio di disabilità neurologica, e più del 50% dei bambini con IVH continua ad avere una dilatazione ventricolare progressiva. L'aumento della sopravvivenza di neonati estremamente prematuri è associato alla dilatazione ventricolare postemorragica (PHVD) con elevata morbilità e notevole mortalità. Complessivamente, circa due terzi di questi bambini soffrono di paralisi cerebrale e circa un terzo di questi bambini ha disabilità multiple. Il termine idrocefalo postemorragico è generalmente riservato ai casi in cui la PHVD è persistente e associata a un eccessivo ingrossamento della testa.

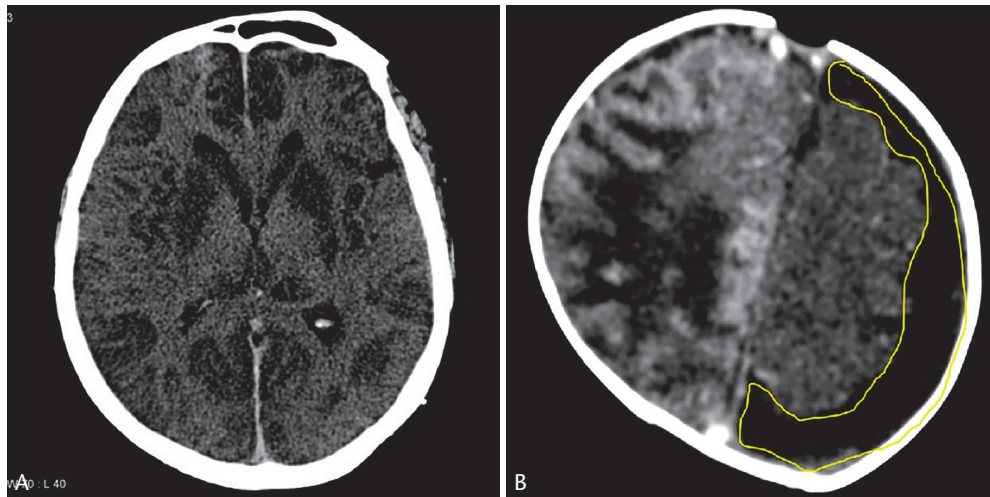
Questa condizione non ha ancora una “cura” sicura ed efficace, ma i progressi nella comprensione della fisiopatologia e l'esperienza degli studi clinici ci permettono di suggerire alcune linee guida sulla valutazione e la gestione e di identificare le lacune di conoscenza dove sono necessari ulteriori progressi (33).

### Trattamento

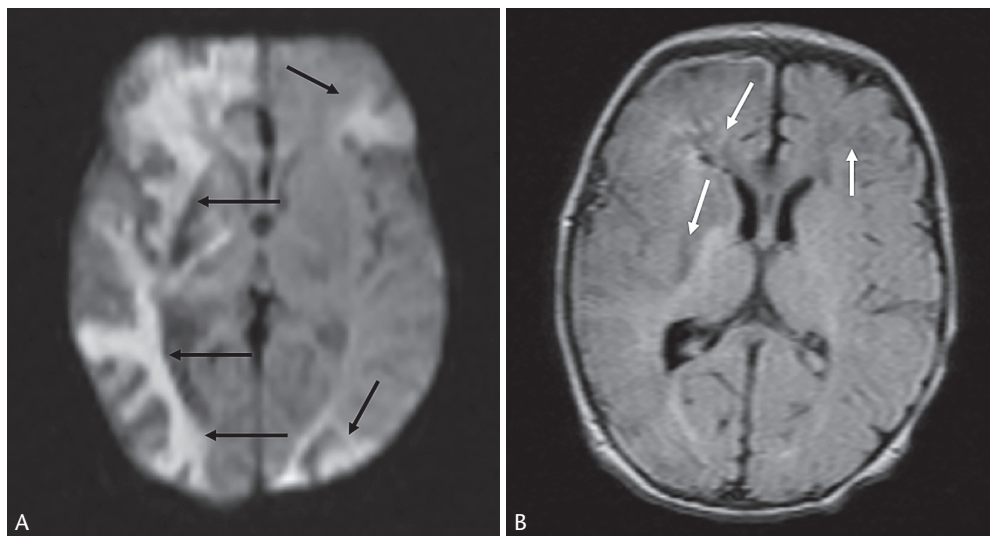
Il trattamento dell'idrocefalo postemorragico progressivo include:

- punture lombari e rubinetti ventricolari precoci e ripetuti;
- farmaci diuretici per ridurre la produzione di liquido cerebrospinale (CSF);
- terapia intraventricolare fibrinolitica;
- drenaggio ventricolare esterno;
- serbatoio ventricolare e rubinetti ripetuti;
- shunt ventricolosubgaleare;
- terza ventricolostomia;
- coagulazione del plesso coroide;
- shunt ventricoloperitoneale dopo l'eliminazione del liquor e il livello proteico del liquor <1,5 g/L.





**Figura 10.13** Sezioni assiali di tomografia computerizzata dell'encefalo in bambini affetti da pregressa encefalopatia ipossico-ischemica che evidenziano diffusa atrofia cerebrale bilaterale (A) e monolaterale (B).



**Figura 10.14** Sezioni assiali di risonanza magnetica dell'encefalo in bambino affetto da estesa emorragia periventricolare: a 6 giorni dall'esordio, le sequenze di densità protonica DWI (A, *frecche nere*) sono più sensibili delle sequenze T1 tradizionali (B, *frecche bianche*) nel quantificare il danno diffuso della sostanza bianca sottoventricolare e periventricolare di destra (e meno diffuso nelle aree frontali e occipitali di sinistra).

L'outcome dei bambini con idrocefalo comunicante che rispondono al trattamento con punture lombari seriate è lo stesso dei bambini con pari grado di emorragia senza dilatazione ventricolare. Quelli con idrocefalo ostruttivo che richiede intervento chirurgico hanno una prognosi meno favorevole, con un rischio circa doppio di deficit maggiori. L'intervento stesso di derivazione ventricolo-peritoneale è gravato da una discreta mortalità (5-10%) nel postoperatorio, e tra i sopravvissuti il 70% andrà incontro a infezioni della valvola o malfunzionamenti.

Al momento attuale sembra che le emorragie periventricolari di grado moderato-grave siano predittive

di outcome sfavorevole. Molto probabilmente non è l'emorragia di per sé a causare i danni quanto piuttosto le lesioni macroscopiche (leucomalacia) o microscopiche e funzionali (attualmente non diagnosticabili con le moderne tecniche di neuroimaging) a essa associate (34,35).

## IPOTERMIA TERAPEUTICA

Attualmente l'intervento neuroprotettivo che è stato dimostrato avere maggior effetto nella prevenzione delle complicanze dell'encefalopatia ipossico-ischemica

è l'ipotermia moderata. Essa si ottiene attraverso la riduzione della temperatura corporea di 3-4 °C mediante appositi presidi. Studi sperimentali condotti nell'animale dimostrano che l'abbassamento della temperatura corporea di 2-4 °C dopo l'ischemia riveste un effetto protettivo nei confronti del danno neuronale e della morte cellulare, migliorando l'outcome neurologico e neurocomportamentale. Esiste una serie di meccanismi descritti a favore del ruolo neuroprotettivo dell'ipotermia. Essa può agire modificando il programma di apoptosi, a favore della sopravvivenza cellulare.

In un modello di maiale neonato, 12 ore di ipotermia moderata dopo la rianimazione riducono significativamente il numero di cellule apoptotiche, ma non quello di cellule necrotiche. L'ipotermia inoltre protegge il tessuto cerebrale attraverso la riduzione della richiesta metabolica, riducendo il rilascio di aminoacidi eccitatori (glutammato, dopamina), migliorando l'uptake del glutammato sinaptico alterato dall'ischemia e abbassando la produzione di ossido nitrico tossico e di altri radicali liberi (36,37).

Diversi modelli sperimentali di animali a termine e pretermine hanno dimostrato che la riduzione della temperatura corporea di 2-3 °C immediatamente successiva a un insulto ipossico-ischemico aumenta la performance in test specifici, riducendo il numero di neuroni persi alla valutazione istologica del tessuto cerebrale. Nel feto ovino a termine, una riduzione significativa di neuroni è stata osservata per una temperatura extradurale di 35 °C. Modelli, inoltre, di calcolo della temperatura suggeriscono che è necessario scendere al di sotto di 35 °C sistemici per ottenere una riduzione della temperatura cerebrale profonda (38).

L'ipotermia terapeutica, secondo quindi quanto dimostrato negli studi sperimentali, dovrebbe abbassare la temperatura corporea delle strutture profonde cerebrali più vulnerabili all'insulto ipossico-ischemico, i gangli della base, a 32-34 °C. Per molti anni, è stato dimostrato che un'ipotermia profonda, inferiore ai 28 °C, è necessaria per ottenere un effetto neuroprotettivo durante l'arresto cardiaco o nelle procedure chirurgiche a cuore aperto.

Non esiste evidenza, tuttavia, a oggi basata su studi randomizzati controllati a supporto dell'utilizzo dell'ipotermia per il trattamento sia del trauma cranico sia dello stroke, o per la prevenzione del danno neurologico dopo interventi per bypass arterioso coronarico. L'ipotermia moderata sembra essere ben tollerata in un'ampia varietà di modelli animali, così come in studi nell'uomo.

Non ci sono evidenze di effetti avversi rilevanti in quattro studi pilota sull'ipotermia in neonati.

Effetti avversi quali bradicardia sinusale, aumento della pressione sanguigna e incremento di bisogno di

ossigeno, risultano tutti effetti transitori e reversibili con il riscaldamento. Due metodi nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica sono stati utilizzati per l'induzione di un'ipotermia cerebrale, come l'ipotermia *whole body* e il raffreddamento selettivo del capo. Il raffreddamento sistemico si basa sul principio che la temperatura corporea interna e quella delle strutture cerebrali profonde sono simili.

Il rationale su cui si basa l'ipotermia selettiva è che il cervello del neonato produce il 70% del calore corporeo e che l'ipotermia sistemica può essere dannosa al neonato in condizioni di sofferenza. Inoltre, gli effetti avversi del raffreddamento sistemico possono essere ridotti raffreddando selettivamente il cervello.

Tuttavia, è dimostrato che una temperatura corporea interna di almeno 34° Celsius è in grado di determinare una significativa riduzione della temperatura delle strutture profonde. Questo implica che è necessario abbassare la temperatura sistemica per ottenere un reale abbassamento della temperatura cerebrale. Studi recenti affermano che 72 ore di ipotermia moderata, iniziata entro 6 ore dalla nascita nei bambini con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave, determinano una riduzione della mortalità e della disabilità neuropsichica valutate tra i 18 e i 24 mesi di età (39).

I criteri di inclusione si applicano esclusivamente a neonati di età gestazionale superiore o uguale a 36 settimane (Tabella 10.2).

Anomalie significative all'EEG standard che indicano la necessità di iniziare il trattamento ipotermico sono (almeno uno dei seguenti pattern):

- a) presenza di *burst suppression*;
- b) basso voltaggio (< 25 µV) continuo;

**Tabella 10.2** Criteri per il ricorso alla ipotermia terapeutica. Devono essere presenti sia uno degli item dei criteri A, sia i criteri B. Neonati con più di 6 ore di vita e anomalie congenite gravi rappresentano criteri di esclusione.

| Criteri A   | Criteri B   |
|---|---|
| <p>A. Ipossia intrapartum definita da almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punteggio di Apgar inferiore o uguale a 5 a 10 minuti di vita</li> <li>• necessità di proseguire la rianimazione con tubo endotracheale o maschera e pallone ancora a 10 minuti di vita</li> <li>• acidosi fetale o neonatale definita come pH inferiore o uguale a 7 oppure BE superiore o uguale a 16 mmol/L</li> </ul> | <p>B. Encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave secondo la classificazione di Sarnat e Sarnat (valutata tra 30 e 60 minuti di vita)</p> |

- c) attività elettrica francamente convulsiva;  
d) voltaggio continuo inferiore a 10  $\mu\text{V}$ .

Criterio di gravità dell'elettroencefalogramma ad ampiezza integrata (aEEG):

- a) aEEG moderatamente alterato, intendendo un tracciato con margine superiore  $>10 \mu\text{V}$  e margine inferiore  $<5 \mu\text{V}$ ;  
b) aEEG gravemente alterato, intendendo un tracciato con margine superiore  $<10 \mu\text{V}$  e margine inferiore

$<5 \mu\text{V}$ ; spesso questo pattern è associato a *burst* di attività ad alto voltaggio (Burst Suppression, BS).

Le crisi epilettiche sono descritte come periodi di improvviso incremento del voltaggio, accompagnato da un restringimento della banda di attività aEEG, seguito da un breve periodo di *suppression*, o dal costituirsi di una attività ritmica di ampiezza crescente e di frequenza ridotta (40).

## QUADRI NEUROCHIRURGICI NEONATALI

Roberto Altieri, Francesco Certo, Andrea Praticò, Giuseppe Maria Vincenzo Barbagallo

### INTRODUZIONE

La nascita, pur essendo un evento fisiologico, rimane un momento estremamente delicato a causa del drastico cambiamento cui va incontro il nascituro. Ciò è valido soprattutto qualora fosse necessario procedere a un parto operativo, a causa delle manovre necessarie all'espletamento del parto (specialmente se strumentate). Le urgenze che interessano il distretto cranioencefalico, in particolare, per la loro rilevanza in termini prognostici, necessitano di un rapido inquadramento e di una corretta diagnosi differenziale al fine di indirizzare il neonato al più corretto iter terapeutico in un'ottica multidisciplinare che coinvolga il ginecologo, l'ostetrica, il neonatologo, l'anestesista, il radiologo e il neurochirurgo.

### TRAUMI DA PARTO

Le lesioni traumatiche cranioencefaliche da parto sono estremamente frequenti nei neonati ricoverati nelle unità di Terapia Intensiva Neonatale e meritano una grande attenzione (1).

Prima di addentrarci nei dettagli fisiologici e delle alterazioni patologiche cranioencefaliche tipiche del parto è importante ricordare alcuni cenni anatomici.

#### Anatomia del neurocranio in età fetale e neonatale

Il neurocranio della volta fetale presenta 7 ossa (due bozze frontali pari e simmetriche, due ossa parietali e due squame temporali pari e simmetriche, la squama occipitale impari e mediana) che sono separate da tessuto fibroso atto a facilitare le modificazioni craniche necessarie al transito nel canale del parto e a facilitare

lo sviluppo encefalico postnatale. L'occipite, nel feto, presenta una squama, due condili (separati dalla squama dalla cosiddetta linea innominata) e la *pars basilaris*, tra loro connessi da tessuto fibrocartilagineo, il quale si ossificherà intorno al 4° o al 5° anno di età (2). La forma delle ossa craniche fa sì che si creino dei gap in cui aumenta la superficie del tessuto connettivo fibroelastico che le unisce e tale spazio prende il nome di fontanella. Benché se ne descrivano 6, le fontanelle più rappresentate e impiegate nella clinica sono due:

- la fontanella bregmatica (anteriore), tendenzialmente romboidale e con un diametro di circa 3 cm;
- la fontanella lambda (posteriore) e dal diametro inferiore alla precedente (circa 0,5 cm).

Le fontanelle hanno morfologia e diametri variabili e in condizioni fisiologiche si presentano morbide ed elastiche alla palpazione (3).

Lo scalpo presenta 5 strati:

- 1) la cute, che è rappresentata dal derma e dall'ipoderma che contiene gli annessi cutanei (bulbi piliferi, ghiandole sebacee) ed è tenacemente adesa allo strato sottostante;
- 2) l'ipoderma, che è uno strato di tessuto areolare grasso sepimentato da connettivo che lo divide in più strati. Tale spazio è percorso dai rami terminali di una ricca rete arteriosa che termina nella parte più superficiale di tale settore, in prossimità dell'ipoderma. Questa anatomia vascolare comporta la possibilità di importanti sanguinamenti arteriosi anche in seguito a lesioni superficiali;
- 3) la galea capitis, aponevrosi che congiunge i muscoli frontale anteriormente e occipitale posteriormente e sfuma lateralmente nelle fibre connettivali che formeranno lo strato superficiale della fascia temporo-parietale. Tenacemente adesa allo strato sovrastante;

- 4) lo spazio subgaleale, che è rappresentato da uno strato di tessuto connettivo lasso, poco vascolarizzato, che separa la galea capitis dal periostio. È attraversato da differenti vene emissarie che drenano il sangue delle vene superficiali nei seni venosi della dura madre;
- 5) il periostio (4).

Tali precisazioni risultano utili al fine di interpretare ciò che in fisiologia e in patologia accade al nascituro. Durante il parto, infatti, il feto è sottoposto fisiologicamente a delle modificazioni anatomiche (soprattutto a carico della parte presentata) necessarie all'attraversamento del canale del parto. Tali modificazioni sono classicamente distinte in intrinseche e estrinseche.

Le prime sono a carico delle ossa della volta del feto, le quali possono arrivare ad accavallarsi grazie alla loro intrinseca elasticità e alla presenza del tessuto fibroelastico delle suture e delle fontanelle. Tale fenomeno determina l'acquisizione di forme differenti del cranio in relazione al tipo di presentazione, alle caratteristiche dei diametri pelvici, all'eventuale presenza di sproporzioni feto-pelviche e alle modalità del parto (spontaneo o operativo). Le modificazioni craniche fisiologicamente determinate durante il transito vaginale tendono a regredire spontaneamente e rapidamente.

In seguito a traumatismi diretti dovuti a parti complicati, all'uso di ventose, forcipe o in seguito a traumi indiretti attraverso l'addome materno (manovra di Kristeller, per esempio), vi possono essere varie lesioni del comparto cranioencefalico del nascituro che coinvolgono l'encefalo, le ossa e lo scalpo.

### Fratture craniche

Le fratture craniche possono essere classificate in:

- lineari;
- depresse (fratture ping pong);
- osteodiastasi occipitale.

Le **fratture lineari** hanno un decorso generalmente benigno e tendono alla guarigione spontanea. Raramente possono determinare delle diastasi che, se associate a erniazione delle meningi (dura madre lacerata e aracnoide) o delle meningi e dell'encefalo, possono determinare le cosiddette "groing fractures". Tali entità nosologiche sono rappresentate da difetti ossei con progressivo accrescimento della parte erniata che determina la genesi di uno pseudomeningocele o di uno pseudoencefalocele (5). Meno raramente, le fratture lineari si associano a cefalo-ematoma, ematomi subdurali o epidurali. In tali casi vi è indicazione all'intervento neurochirurgico.

Le **fratture depresse (fratture ping pong)** sono generalmente dovute all'uso di forcipe o alla manovra di Kristeller. Esse si presentano clinicamente come tipici avvallamenti della superficie cranica, facilmente

riconoscibili all'ispezione. Benché una TC a strato sottile garantisca maggiori dettagli soprattutto sulle condizioni dell'encefalo, alcuni autori consigliano di riserVARLA solo ai neonati con chiari segni neurologici al fine di preservare il nascituro dal rischio radiologico (6). Queste fratture raramente si risolvono spontaneamente e hanno un'indicazione alla correzione chirurgica con cranioplastica che ha finalità estetiche e, secondo alcuni autori, potrebbe prevenire l'insorgenza di crisi comiziali post-traumatiche (anche se tale argomento rimane ancora motivo di dibattito) (7). La chirurgia va intrapresa con urgenza in caso di fratture aperte, fistola liquorale o presenza di ematomi intracranici.

Nell'**osteodiastasi occipitale**, evento rarissimo descritto da Hemsath nel 1934, vi è una lacerazione della linea innominata (tessuto fibrocartilagineo che unisce la squama occipitale con i condili) con dislocazione supero-anteriore della squama occipitale nella fossa cranica posteriore determinante riduzione del diametro del forame magno (possibile compromissione delle strutture in esso contenute), emorragie e lacerazioni cerebellari. Tale evento è generalmente legato a presentazione podalica, impingement dell'occipite con la sinfisi pubica e a manovre ostetriche esitanti in abnorme pressione occipitale. Esso è inoltre estremamente grave, presenta un'elevatissima mortalità e necessita di un intervento neurochirurgico in emergenza (8). La diagnosi è radiologica con RX cranio-giunzione craniocervicale in proiezione laterale. La gravità dell'evento giustifica, se eseguibile in tempi rapidi, l'esecuzione della TC.

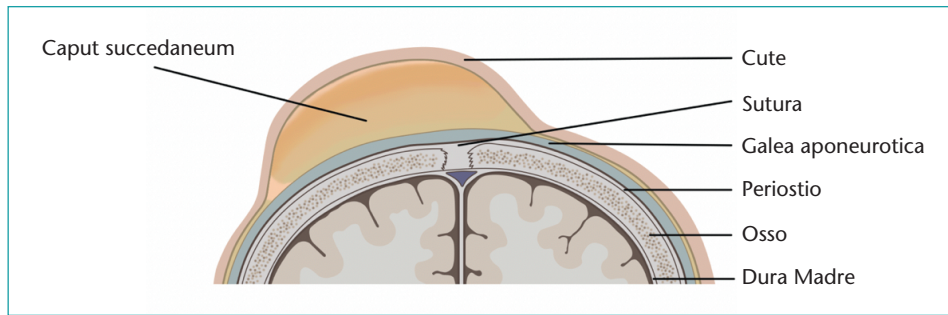
Frequenti lesioni, fin troppo spesso mal diagnosticate e poco considerate, sono quelle dello scalpo che vanno distinte in:

- caput succedaneum (tumore da parto);
- ematoma subgaleale;
- cefaloematoma.

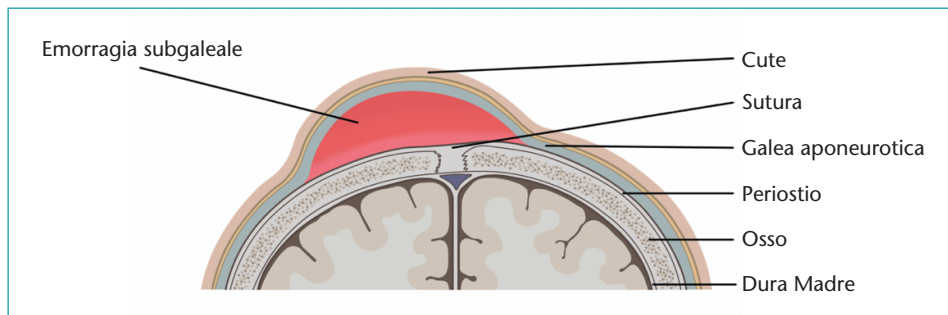
### Caput succedaneum (tumore da parto)

Il **caput succedaneum** è una tumefazione dello scalpo, più o meno estesa, a livello della parte presentata. Le condizioni necessarie (ma non sufficienti) affinché si formi tale lesione sono che il feto sia vivo e vi sia la rottura delle membrane amnio-coriali. Il sacco amniotico integro, infatti, fa da cuscinetto e distribuisce in maniera uniforme le pressioni. Dopo la rottura, la parte presentata risente della pressione atmosferica che, essendo inferiore a quella cui è sottoposto il resto del feto (pressione atmosferica più pressione endouterina), richiama liquidi nell'ipoderma. Benché tale manifestazione possa presentarsi in assenza di fattori di rischio, l'incidenza aumenta all'incremento dei tempi di espletamento del parto, nelle primigravide e nei parti operativi. Sono stati descritti casi diagnosticati ecograficamente nel terzo trimestre di gravidanza e associati al tipo di presentazione,





**Figura 10.15** Rappresentazione schematica del caput succedaneum.



**Figura 10.16** Rappresentazione schematica dell'ematoma subgaleale.

oligoidramnios e alle contrazioni di Braxton Hicks (9). Clinicamente si presenta come una tumefazione soffice, transilluminabile, che *sorpassa le suture*, a margini irregolari (Figura 10.15). La cute può essere ecchimotica o presentare petecchie, una possibile complicanza è l'alopecia ad anello intorno al caput succedaneum, ascrivibile probabilmente alla sofferenza ischemica generata dalla prolungata pressione. Tale condizione, generalmente reversibile, è spesso trascurata e misconosciuta ma in rari casi può diventare permanente (10). Il tumore da parto rimane comunque un'entità benigna con risoluzione spontanea tra le 48 e le 72 ore dopo la nascita (1).

### Ematoma subgaleale

L'**ematoma subgaleale**, invece, è una raccolta ematica localizzata nello spazio tra galea capitis e periostio che, essendo costituito da tessuto fibrillare lasso, tende a scollarsi e a determinare il progressivo incremento dell'ematoma, il quale *può superare la linea mediana* ed estendersi bilateralmente fino alle orecchie (deformandone il profilo), anteriormente fino alle orbite con possibile limitazione del lattante ad aprire le palpebre. Vi sono differenti vene emissarie che drenano il sangue dello scalpo nei seni venosi della dura madre e attraversano, nel loro decorso, lo spazio subgaleale. Qualora si lacerino a causa della trazione esercitata dalla ventosa in tale regione, come già accennato, verrebbe a determinarsi un sanguinamento che, non tamponato da strutture anatomiche, può espandersi facilmente a causa della scollabilità di tale regione anatomica. L'ematoma subgaleale

rimane probabilmente la più temibile complicanza della ventosa (1,6% di prevalenza) ed è associato nel 30% dei casi a coagulopatie. Può essere immediatamente visibile come una diffusa tumefazione del cranio che *attraversa le suture* oppure può manifestarsi dopo alcuni giorni per la presenza di segni indiretti come ipovolemia e CID (Figura 10.16). Le perdite silenziose, infatti, possono portare rapidamente a morte il neonato per shock emorragico e le sue complicanze. L'aumento di un unico centimetro di spessore a livello di tale regione può contenere un volume ematico che varia tra 40 e 260 mL. Poiché il volume di sangue circolante del neonato è di circa 90 mL/kg, un bambino di 3 kg può andare incontro a shock ipovolemico con un'emorragia di soli 54 mL che rappresentano una riduzione del 20% del volume ematico circolante totale (11). La diagnosi e il precoce trattamento, in questo caso, rimangono quindi fondamentali (12,13). Tra i parametri da monitorare non bisogna dimenticare la misurazione della circonferenza cranica che va rilevata alla nascita, 1 ora e 6 ore dopo. Su tale parametro si fonda la scala di Chadwick per classificare la gravità dell'ematoma (Tabella 10.3) (14).

I segni di shock emorragico associati a ematoma subgaleale possono essere precoci ed evidenti come nel caso di tachicardia, ridotta reattività, pallore e lieve distress respiratorio. Di più difficile diagnosi, invece, è l'insidiosa condizione in cui vi è un iniziale e transitorio compenso emodinamico.

Una scarsa perfusione dei tessuti va quindi sospettata in caso di oliguria, ipotonia, letargia, cianosi e convulsioni. Il metabolismo anaerobico precoce può essere

| Severità | Circonferenza cranica    | Ittero   | Ipovolemia  |
|----------|--------------------------|----------|---|
| Lieve    | Incremento <1 cm         | Assente  | Assente   |
| Moderata | 1 cm < incremento < 3 cm | Presente | Moderata → necessità di plasma expander   |
| Grave    | Incremento >3 cm         | Presente | Grave → ripetute trasfusioni di emazie e piastrine (spesso ipopiastrinemia associata) |

identificato grazie all'incremento del valore dei lattati, all'alterazione degli indici di funzionalità epatica, all'aumento della creatinemia ecc. La diminuzione dell'emoglobina (Hb) è invece un segno tardivo di emorragia, perché nelle prime fasi di un'emorragia massiva non vi è stato il tempo per richiamare i liquidi e determinare emodiluizione. Una scarsa perfusione encefalica può provocare edema cerebrale, lesioni ipossico-ischemiche diffuse cerebrali e convulsioni. L'emorragia persistente o di volume elevato può progredire in CID e i primi segni biochimici da ricercare sono il tempo prolungato di tromboplastina parziale attivata, il rapporto internazionale normalizzato (INR) e una diminuzione del fibrinogeno. Ittero e iperbilirubinemia possono derivare dalla rottura dell'Hb extravasata e tipicamente si verificano durante la risoluzione dell'ematoma subgaleale stabilito. La gestione può essere inoltre complicata da altre lesioni coesistenti tra cui:

- encefalopatia ischemica ipossica (62-72%);
- edema cerebrale e/o emorragia intracranica (33-40%).

Associazioni meno comuni includono le fratture craniche, ematoma subdurale, lacerazione durale con ernia, rottura del seno sagittale superiore, pseudomeningocele ed encefalocele, emorragia subcongiuntivale e retinica (14).

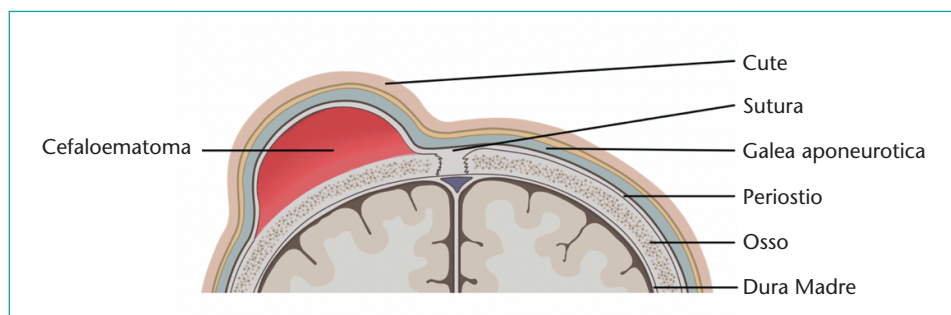
Si evince che tutti i soggetti a rischio (principalmente neonati sottoposti a parti operativi – soprattutto con

impiego di ventosa) devono essere osservati attentamente per le prime ore dopo la nascita e, qualora vi sia il sospetto di un ematoma subgaleale, devono essere ricoverati in UTIN dove dovrà essere eseguita un'osservazione multiparametrica intensiva che preveda la misurazione della circonferenza cranica (1 e 6 ore postpartum), dei valori biochimici e dei parametri vitali. La terapia è principalmente di supporto e correzione (15).

### Cefaloematoma

Il **cefaloematoma** è una raccolta ematica localizzata sotto il periostio e dovuta a ripetuti traumatismi delle ossa craniche contro le pareti ossee del canale del parto con rottura dei vasi diploici e delle vene emissarie. È intuibile che un parto prolungato, il parto di una primigravida, la macrosomia, la disproporzione cranio-pelvica, il parto operativo o una presentazione occipito-posteriore o occipito-trasversale sono degli importanti fattori di rischio. Benché la più comune eziologia rimanga quella traumatica, sono stati descritti casi di cefaloematoma in neonati da parto cesareo o in feti in utero (compressione cefalica in caso di oligoidramnios o prematura rottura delle membrane amnio-coriali) (9). Data la già citata anatomia della regione, è intuibile che tale raccolta difficilmente si visualizza alla nascita ma, a causa della resistenza offerta dal periostio che è tenacemente adeso alla teca esterna, si svilupperà nelle ore o nei giorni successivi alla nascita, *limitandosi entro i margini delle suture che non verranno mai oltrepassate* (talvolta potrebbe trarre in inganno la presenza del caput succedaneum associato) (Figura 10.17) (16).

A differenza del tumore da parto non vi sono discromie o petecchie della cute e la massa non è transilluminabile. Tutte le ossa della volta del neurocranio ne possono essere affette, ma vi è una maggiore incidenza a livello del parietale destro. Può essere presente bilateralmente (Figura 10.18). Il cefaloematoma è associato a fratture lineari della teca cranica nel 5% dei casi monolaterali e in circa il 18% di quelli bilaterali (17), non vi sono relazioni tra la presenza o meno di una frattura lineare e il volume dell'ematoma. Non vi è indicazione a indagini radiologiche (se non ecografiche) eccetto



**Figura 10.17** Rappresentazione schematica del cefaloematoma.



**Figura 10.18** Tumefazione duroelastica non transilluminabile che rimane confinata al perimetro delle ossa parietali. Cefaloematoma parietale bilaterale.

che nei casi in cui vi siano segni clinici che facciano sospettare un coinvolgimento neurologico. A causa della formazione di depositi di calcio la cui fisiopatologia rimane ancora non completamente chiarita, il cefaloematoma può andare incontro a calcificazione con serie deformità del profilo cranico. In tali casi, l'intervento chirurgico servirà a ripristinare l'estetica del lattante (18,19). Una temibile complicanza del cefaloematoma è l'infezione che può essere primaria e determinare secondariamente un quadro settico o al contrario essere originata da una sepsi. I germi più comunemente coinvolti sono *E. coli* e *S. aureus* (20,21). I sintomi di una sovrainfezione del cefaloematoma possono includere irritabilità o letargia, scarsa alimentazione, incremento volumetrico della tumefazione che diviene fluttuante, eritema localizzato, fistolizzazione con fuoriuscita di pus, febbre (solo nel 60% dei casi), proteina C e procalcitonina elevati, leucocitosi, dolorabilità alla palpazione della lesione, presenza di un'infezione sistemica (soprattutto meningite) o localizzata al comparto anatomico (osteomielite). In caso di sospetta infezione, TC e RM con mdc andrebbero eseguite al fine di identificare o escludere osteomieliti, ascessi o empiemi subdurali. Per prevenire tali temibili problematiche, il trattamento del cefaloematoma non prevede procedure di aspirazione. A infezione conclamata, invece, la terapia prevede il drenaggio urgente dell'ematoma con prelievo del materiale per gli esami colturali (21). Altre complicanze sono rappresentate dall'ittero e l'anemia da monitorare ed eventualmente trattare con fototerapia e trasfusioni. Nei casi non complicati il cefaloematoma tende a riassorbirsi spontaneamente in alcuni mesi lasciando un vallo osseo che scompare nel tempo.

## EMORRAGIE DELLA MATRICE GERMINALE E IDROCEFALO POSTEMORRAGICO

Malgrado i progressi scientifici e tecnologici della diagnostica prenatale e del supporto perinatale, l'incidenza delle emorragie della matrice germinale (EMG), associata alle sue complicanze tra cui l'idrocefalo postemorragico, rimane inaccettabilmente alta nei neonati con un basso peso alla nascita e nei prematuri. Dopo un iniziale decremento dell'incidenza di tale patologia neonatale tra gli anni Ottanta e Novanta a causa dell'impiego degli steroidi somministrati in epoca prenatale, non vi sono stati ulteriori miglioramenti del quadro epidemiologico (22). Circa il 20% dei nati con un peso inferiore a 1500 g sviluppa EMG con conseguente formazione di idrocefalo nel 35% dei casi, rappresentando la principale causa di deficit e ritardo di sviluppo nei bambini (23). Più del 50% delle EMG si produce entro la prima giornata dalla nascita e oltre il 90% si evidenzia generalmente entro una settimana (24).

La matrice germinale e le zone germinali periventricolari rappresentano le regioni in cui avviene la proliferazione e la differenziazione delle cellule neuronali e gliali a partire dalle cellule immature della glia radiale. La gran parte dei neuroni corticali viene generata e migra radialmente verso la propria sede entro la 25<sup>a</sup> settimana di gestazione mentre, durante la seconda fase del secondo trimestre e la parte iniziale del terzo, la matrice germinale produce i neuroni e i precursori gliali che migreranno attraverso il solco caudo-talamico. Il corretto processo di embriogenesi corticale si concluderà generalmente alla 32<sup>a</sup> settimana. Durante questa fase migratoria vi è una ridondanza di assoni e dendriti con un'infinita possibilità di generare sinapsi e network. Si evince quindi il ruolo cruciale della matrice germinale nel corretto sviluppo neurocognitivo del nascituro. Intuitivamente, è facile immaginare che tale complessa attività necessiti di un elevato metabolismo e quindi del supporto di una ricca rete vascolare (25). Le pareti di tali vasi non presentano le strutture che tipicamente formano la barriera emato-encefalica (BEE) e sono estremamente delicate. Sappiamo, inoltre, che l'autoregolazione del flusso cerebrale è acquisita tardivamente dal feto, determinando delle fluttuazioni pressorie che possono comportare, a livello della matrice germinale, stati ipoperfusivi con danni ischemico/emorragici. L'ipossia determina vasodilatazione, un aumento della produzione di VEGF che, insieme all'angiopoietina-2 (ANGPT-2), è responsabile della rapida neoangiogenesi della matrice germinale (26). La vastità della rete vascolare, unita alla sua fragilità per la scarsa quantità di GFAP astrocitaria, di fibronectina nella lamina basale e di basso signaling di TGF- $\beta$ , la predispongono al sanguinamento (27,28). Alcuni autori



## 5 Quadri clinici: malformazioni e danni perinatali

**Tabella 10.4** Classificazione dei fattori di rischio

| Prenatali   | Alterazione dell'emodinamica cerebrale  | Alterazioni dell'omeostasi coagulativa | Trauma diretto o indiretto della matrice germinale |
|---|---|--|--|
| Età gestazionale (<32 settimane)  | Ipossia                                 | Ipopiastrinemia                        | Parto prolungato                                   |
| Peso alla nascita (<1500 g)   | Basso Apgar alla nascita                | Deficit dei fattori della coagulazione | Parto operativo                                    |
| Fattori genetici (V di Leiden, protrombina G20210A, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ecc.)                 | Ipotensione e necessità di catecolamine | Sepsi                                  | Trasporto del neonato                              |
| Non assunzione di steroidi  | Anomalie/malformazioni cardiopolmonari  | Acidosi                                | Corioamnionite                                     |
| Disregolazione autonoma dei vasi della matrice germinale  | Necessità di ventilazione meccanica     |  |  |
| Scarsa quantità di GFAP astrocitaria, di fibronectina nella lamina basale e basso signaling di TGF- $\beta$ | Contrasto con il ventilatore            |  |  |
| Abuso materno di cocaina  |   |  |  |

**Tabella 10.5** Scala di Papile

| Grado | Quadro neuropatologico  |
|-------|---|
| I     | EMG confinata nella matrice germinale, nella regione subventricolare nel solco caudo-talamico       |
| II    | Estensione endoventricolare con tamponamento inferiore al 50% e assenza di dilatazione ventricolare |
| III   | Estensione endoventricolare con tamponamento maggiore al 50% o dilatazione ventricolare             |
| IV    | Estensione intraparenchimale  |

hanno dimostrato che la riduzione del rischio di EMG legata all'uso di steroidi in epoca prenatale è dovuta al loro effetto sull'incremento di GFAP e fibronectina (29,30). È stato inoltre evidenziato che la ventilazione meccanica, determinando fluttuazioni emodinamiche e conseguentemente della dinamica liquorale (asincronia tra il respiro spontaneo e il ventilatore), incrementa il rischio di EMG e che tale rischio può essere abbattuto dall'impiego di adeguati ventilatori programmati al fine di ridurre il contrasto con il respiro spontaneo del neonato (31,32). Nella Tabella 10.4 sono riassunti i fattori di rischio per EMG.

Le EMG, classificabili prognosticamente secondo la scala di Papile (Tabella 10.5), presentano un grado di gravità inversamente proporzionale all'epoca gestazionale (33). Un'EMG grado IV, per esempio, sarà presente con una probabilità del 30% nei prematuri di 22 settimane e nel 3% di quelli nati a 28 (34).

In seguito alle EMG si può quindi verificare una transitoria ventricolomegalia non associata a ipertensione endocranica oppure una progressiva dilatazione con

incremento della circonferenza cranica. Tale condizione può condurre quindi a:

- idrocefalo ostruttivo per blocco della fisiologica circolazione liquorale da parte di coaguli;
- idrocefalo aresorptivo (primario o secondario all'ostruttivo) per danneggiamento dei sistemi di riassorbimento liquorale. Ciò avviene in seguito all'attivazione della cascata infiammatoria innescata dall'emorragia, con conseguente incremento di TGF- $\beta$ 1 che stimola la produzione di proteine della matrice extracellulare e di trombina. Si aggiunge il danno ossidativo stimolato dalla liberazione di ioni Fe che determina la morte cellulare di questa cruciale regione, con conseguente peggioramento della dilatazione ventricolare (alcuni autori hanno suggerito la somministrazione di chelanti del Fe per ridurre il danno neuronale e la dilatazione ventricolare) (35);
- idrocefalo ex vacuo per leucomalacia (il danno alla matrice germinale comporta una sostanziale perdita di neuroni e cellule gliali).

La clinica può essere iperacuta e con prognosi infausta se non si interviene repentinamente, acuta con segni di ipertensione endocranica (letargia, ipotonia, difficoltà respiratorie e bradicardia), silente con andamento lento e progressivo. Specialmente in tali casi, risulta indispensabile un attento e continuo esame obiettivo giornaliero della circonferenza cranica, delle suture e delle fontanelle, associato a un costante follow-up neuroradiologico con ecografia trans-fontanellare (US) (36). Si definisce patologico un aumento progressivo di 2 mm/die della circonferenza cranica, ma il segno clinico patognomonico e più semplicemente valutabile di idrocefalo del lattante rimane la progressiva separazione della sutura sagittale (37). US rimane un metodo efficace,



economico, ripetibile e affidabile per monitorare questi bimbi nelle termoculle senza necessità di irradiarli e il rischio di trasportarli in TC/RM data l'intrinseca instabilità (38). I limiti sono legati alla scarsa visualizzazione delle strutture della fossa cranica posteriore e al fatto che rimane una metodica operatore dipendente. Si definisce patologico un incremento dei diametri ventricolari superiore al 97° percentile. Le indicazioni US per l'intervento chirurgico sono:

- indice ventricolare di Levene (diametro tra la linea mediana e la parete laterale del corno frontale in un piano coronale) con 4 mm oltre il 97° percentile;
- diametro del corno frontale in un piano coronale che dovrebbe essere pari a 3 mm (oltre 5 indicazione chirurgica);
- lunghezza talamo occipitale maggiore di 26 mm (39,40).

Fatta eccezione per gli steroidi, impiegabili per la prevenzione del rischio di sviluppo di EMG, quando vi è in atto una dilatazione ventricolare patologica, non vi sono altre strade diagnostico-terapeutiche oltre alla diagnosi precoce ecografica e alla diversione liquorale al fine di prevenire la progressiva dilatazione ventricolare e i danni a essa associati. Il trattamento definitivo dell'idrocefalo postemorragico rimane la derivazione ventricolo-peritoneale (DVP), ma tale opzione è difficilmente proponibile nelle fasi precoci a causa (tra le altre cose) del basso peso del neonato pretermine, dell'incompleto sviluppo e inadeguato trofismo dell'ipoderma con rischio di ulcerazione della cute, di malfunzionamento e necessità di revisione del sistema per la presenza di emazie e proteine ecc. In fase acuta, pertanto, si propenderà per sistemi di derivazione liquorali temporanei come rachicentesi, punture trans-fontanellari, impianti di derivazione ventricolare esterna (DVE) o muniti di *reservoir*, derivazioni ventricolo-subgaleali (DVS) (41,42).

Le rachicentesi seriate sono state associate a un insufficiente drenaggio liquorale (generalmente inferiore a 10 mL/kg che è la quota da considerare standard nei neonati) e a un incremento del rischio infettivo (meningiti, cerebriti, infezioni del successivo impianto derivativo ecc.). Diversi trial hanno dimostrato l'inefficienza della metodica nel ridurre il rischio di shunt permanente e se ne sconsigliano più di 3 (eseguibili in contesti privi di Neurochirurgia per prendere tempo e organizzare il trasporto in un ospedale con tutte le *facilities*). Le punture trans-fontanellari, invece, a causa degli elevati rischi sono assolutamente da evitare, tranne che nei rari casi salvavita in cui non vi sia un neurochirurgo e le condizioni del neonato impongano un immediato e drastico provvedimento (42-45).

Il posizionamento di DVE nel corno frontale del ventricolo laterale, connessi con appositi dispositivi di raccolta (set di Becker), benché gravato dalle piccole

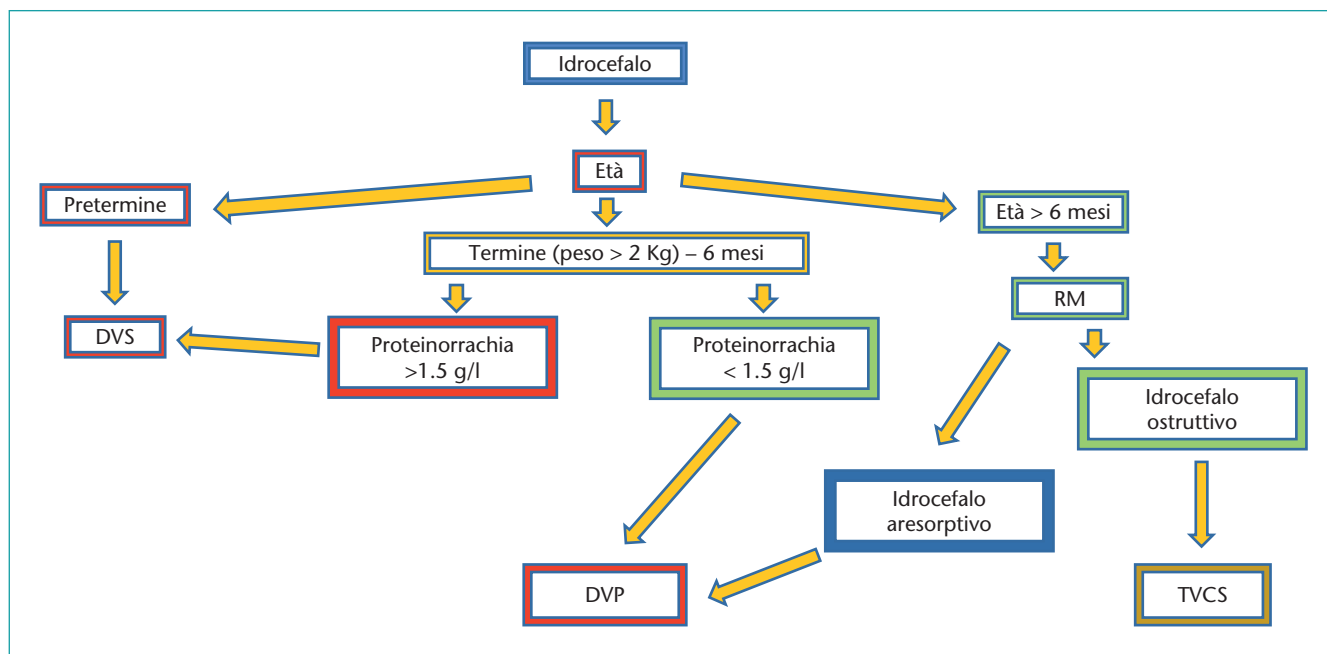
dimensioni dei ventricoli e dalla mobilità della cute del prematuro, rimane una metodica neurochirurgica poco invasiva e tecnicamente eseguibile con relativa facilità. Il vantaggio è dato dalla possibilità di poter regolare il drenaggio della quota necessaria di liquor in tempo reale, misurare la pressione endocranica e far pulire il liquor dalla quota ematico-proteica determinata dalla EMG. Ciononostante, la gestione di un drenaggio continuo potrebbe non essere agevole in UTIN non avvezze a tali dispositivi, con rischio di ipodrenaggio (ipertensione liquorale) o iperdrenaggio (igromi, ematomi subdurali, emorragie intracerebrali ex vacuo, turbe idroelettrolitiche ecc.). Il rischio infettivo elevato, inoltre, rende la DVE un fattore di rischio indipendente di outcome sfavorevole e se ne sconsiglia l'uso per oltre 5 giorni (46-48).

Il posizionamento di cateteri ventricolari muniti di *reservoir*, invece, riduce il rischio infettivo rispetto alla DVE ma non lo abbatte, in quanto rende necessaria la sottrazione liquorale con continue punture del device impiantato (anche 3 volte/die). Le punture intermittenti, oltre a determinare un rischio infettivo, creano un drenaggio pulsato e non continuo con bruschi cambiamenti della pressione endocranica. Anche per questa metodica sono state registrate complicanze idroelettrolitiche per la perdita di sali e pertanto, in questi piccoli pazienti, bisognerebbe attentamente monitorare la sodiemia. Altra possibile complicanza è data dalle lesioni cutanee e dalla possibile deiscenza di ferita determinata dal decubito del sistema impiantato. Ciononostante, alcuni autori, hanno dimostrato la superiorità di tale metodica rispetto alla DVE (49-51).

La DVS rappresenta il posizionamento di un catetere di derivazione liquorale ventricolare ancorato alla dura madre e alloggiato in un'ampia tasca subgaleale fronto-temporo-parietale confezionata chirurgicamente durante la procedura. Tale tecnica, a differenza della precedente, garantisce un drenaggio liquorale continuo (evitando bruschi sbalzi della pressione liquorale), la pulizia del liquor dalle emazie, produce una contropressione che secondo alcuni autori stimola il normale riassorbimento liquorale riducendo la percentuale di DVP, azzerando le perdite idroelettrolitiche e riduce il tasso di infezioni in quanto la sacca dovrà essere punta solo nel caso in cui diventasse eccessivamente tesa. Tale procedura comporta la formazione di una tumefazione cranica che permette di valutare in maniera diretta il funzionamento della derivazione. I rischi maggiori sono legati alla deiscenza di ferita, fistola liquorale, incarcerationamento del catetere nella tasca o nel cervello, acquattamento della tasca, emorragia cerebrale, malfunzionamento del sistema (52,53).

Benché la DVP sia il trattamento elettivo e definitivo dell'idrocefalo postemorragico, essa trova difficilmente indicazione in acuto, tra le altre ragioni, a causa:

- dell'elevato tasso di ostruzione del sistema di



**Figura 10.19** Diagramma delle indicazioni chirurgiche per l'idrocefalo del prematuro con EMG. DVP, derivazione ventricolo-peritoneale; DVS, derivazione ventricolo-subgaleale; RM, risonanza magnetica; TVCS, terzo-ventricolo-cisterno-stomia.

- derivazione da parte delle emazie e delle proteine presenti nel liquor;
- dell'immaturità della cute e dell'ipoderma con elevati rischi ulcerativi;
- dell'incapacità del peritoneo di riassorbire il liquor per immaturità dell'epitelio mesoteliale;
- dell'immaturità del sistema immunitario.

È stato evidenziato da diversi autori che un posizionamento tardivo della DVP migliora l'outcome del neonato e riduce il tasso di revisioni (circa il 45% dei bambini che posizionano una DVP prima dell'anno necessita di una revisione entro 9 mesi) (37,54). Non è semplice trovare la corretta finestra terapeutica e i due parametri che maggiormente dovrebbero guidare la scelta, condivisa tra neonatologi-anestesisti-neurochirurghi, dovrebbero essere la "pulizia" del liquor (proteinorachia <1,5 g/L) (37) e il peso del neonato. Alcuni autori suggeriscono un cut-off non inferiore a 2,5 kg di peso corporeo, altri indicano 2 kg, ma sono anche descritti rari casi in cui sono state effettuate procedure su neonati con peso compreso tra 1,5 e 2 kg (55,56).

La derivazione ventricolo-atriale (DVA), a causa dell'elevato rate di fallimento, rimane una metodica riservata ai casi in cui vi è controindicazione alla DVP (56,57).

In merito al trattamento endoscopico, la terzo-ventricolo-cisterno-stomia (TVCS) rimane la metodica elettiva per il trattamento dell'idrocefalo ostruttivo, ma esistono evidenze sulla sua limitata efficacia al di

sotto dei 2 anni ed è documentato un inaccettabile tasso di fallimenti/complicanze nei pazienti al di sotto dei 6 mesi. Considerando, inoltre, che negli idrocefali postemorragici vi è un meccanismo malriassorbitivo, tale metodica non trova molto spazio tra le indicazioni chirurgiche per l'idrocefalo del prematuro con EMG (50,58) (Figura 10.19).

Il DRIFT trial (DRainage, Irrigation, and Fibrinolytic Therapy), fondandosi sul presupposto fisiopatologico che il sangue intraventricolare innesca una cascata citochinica determinante il peggioramento dell'outcome del nascituro, ha arruolato 77 pazienti in cui sono stati impiantati due cateteri ventricolari al fine di irrigare farmaci fibrinolitici da un lato e lavare il liquor mediante il controlaterale. Tale studio è stato interrotto per l'elevata incidenza di risanguinamento e, malgrado nei sopravvissuti vi sia un outcome neurologico migliore rispetto al gruppo di controllo, la metodica è controindicata per l'elevato rischio (59,60).

I neonati affetti da EMG hanno un elevato rischio di decesso e di sviluppare paralisi cerebrali, crisi comiziali e ritardo psicomotorio. Il grado di severità di tali problematiche risulta tuttavia estremamente variabile ed è correlato a vari fattori tra cui il grado di EMG e la necessità di trattarne le complicanze. Alcuni autori infatti hanno segnalato il posizionamento di DVP come un fattore di rischio per lo sviluppo di ritardo psicomotorio (61) senza considerare che l'intervento, di per sé, trova indicazione nei gradi III e IV di Papile. Recenti

acquisizioni hanno quindi dimostrato che il ritardo neurocognitivo è legato al danno della sostanza bianca e pertanto un precoce trattamento dell'ipertensione liquorale può migliorare l'outcome di questi pazienti (62,63).

## MALFORMAZIONE ANEURISMATICA DELLA VENA DI GALENO

La malformazione aneurismatica della vena di Galeno (Vein of Galen Aneurysmal Malformation, VGAM) è una malformazione vascolare cerebrale congenita molto rara. Colpisce circa 1 nato su 25.000, costituisce circa l'1% delle anomalie vascolari cerebrali fetali e rappresenta il 30% delle malformazioni vascolari cerebrali pediatriche (64,65).

Tale malformazione è sporadica, anche se sono descritti in letteratura rari casi multipli nella med<sup>a</sup> famiglia. La VGAM appare, inoltre, generalmente isolata, ma sono descritti casi in letteratura in cui si associa a difetti cardiaci, cisti intracraniche e igromi (66).

Non sono note le cause determinanti la formazione della VGAM, le ipotesi attualmente più accreditate suggeriscono che tra la 6<sup>a</sup> e l'11<sup>a</sup> settimana di gestazione essa nasca dalla persistenza di un'anomala connessione tra le arterie corioidee primitive e la vena mediana proencefalica di Markowski (67).

Lasjaunias descrive due tipi di VGAM:

- il *primo tipo*, caratterizzato dalla presenza di fistole artero-venose multiple determinanti uno scompenso cardiaco congestizio;
- un *secondo tipo*, caratterizzato da un unico shunt artero-venoso che presenterà segni e sintomi tardivamente nella vita extrauterina e raramente è associato a scompenso cardiaco (68).

A causa di questi anomali shunt, si determina un "furto" ematico che esita in un aumento del ritorno venoso in atrio destro con progressivo scompenso cardiaco, idrocefalo, ischemia cerebrale e leucoencefalomalacia (64). Tale condizione fisiopatologica si aggrava alla nascita in quanto, nella vita intrauterina, la placenta compete con

la VGAM essendo un sistema a bassa resistenza. Dopo il parto, quindi, si perde la "compensazione" placentale e aumenta il flusso nella VGAM con ulteriore furto ematico che determina il peggioramento delle condizioni cardiache, ipertensione polmonare, insufficienza renale fino all'insufficienza multiorgano.

La risonanza magnetica, eseguita intorno alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, è la metodica diagnostica che permette di definire nel modo più preciso le caratteristiche morfologiche della lesione in epoca prenatale. La conferma diagnostica avviene in epoca postnatale mediante angioRM, angiografia cerebrale ed eco transfontanellare (69).

La prognosi di questa patologia rimane spesso infausta e in passato il trattamento chirurgico era associato a circa l'80-100% di mortalità (70).

Il trattamento, nei nostri giorni, è stato rivoluzionato dalla possibilità di effettuare procedure mini-invasive per via endovascolare. Il trattamento neuroradiologico consiste nell'embolizzazione per via transarteriosa della lesione (posizionamento di microspirali o colle all'interno dei rami arteriosi patologici e in prossimità dell'aneurisma al fine di determinarne la chiusura). Nella maggior parte dei casi sono necessari interventi multipli e successivi a distanza di mesi l'uno dall'altro. Ciononostante il decorso di questa patologia rimane gravato da un elevato rate di gravi complicanze, quali scompenso cardiaco, emorragia cerebrale, idrocefalo, ritardo psicomotorio e convulsioni.

Una recente revisione della letteratura evidenzia che, con le nuove metodiche di trattamento, si è riusciti a ottenere un "soddisfacente" outcome (paziente sopravvissuto senza deficit neurologici o con deficit neurocognitivi di grado lieve/moderato) nel 68% dei casi (71). Altri lavori hanno sottolineato un rate variabile tra il 12 e il 16% di ritardo neuropsicomotorio nei pazienti sopravvissuti (72). In conclusione, la VGAM è una patologia rara necessitante di un approccio multidisciplinare e purtroppo, malgrado il migliore trattamento possibile, rimane una condizione estremamente grave con prognosi sfavorevole.

