

# **Follow-up clinico e neurofunzionale in un gruppo di neonati pretermine con emorragia intraventricolare: *outcome* a due anni e sensibilità diagnostica delle indagini neuroradiologiche**

*Clinical and neurofunctional follow-up in a group of preterm newborns with intraventricular haemorrhage: two years old-outcome and diagnostic sensibility of neuroradiological techniques*

A. VIGNOLI\*, C.E. PREDÀ\*\*, C. PARAZZINI\*\*\*, C. LENTI\*\*

\* Centro regionale epilessia, A.O. San Paolo, Milano; \*\* Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università di Milano, A.O. San Paolo, Milano; \*\*\* Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Buzzi, Milano

PAROLE CHIAVE. – Prematurità - Emorragia intraventricolare - Paralisi cerebrale infantile - Ecografia cerebrale - Risonanza magnetica cerebrale

KEY WORDS. – Preterm born - Intraventricular haemorrhage - Cerebral palsy - Cerebral ultrasound - MRI

## *Summary*

**Objectives.** *This study wants to evaluate in the preterm newborn which kind of cerebral lesion is more linked to a long-term negative outcome and cerebral palsy development, and which neuroradiological exam is more sensitive and predictive and therefore better for the follow-up of these patients.*

**Material and methods.** *30 preterm newborns divided into two groups, one with intraventricular haemorrhage and one with intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia or periventricular hemorrhagic infarction associated, received a two year follow-up with serial cerebral ultrasound, MRI and Bayley scale.*

**Results.** *The incidence of cerebral palsy of children in the isolated-intraventricular haemorrhage group was 14,28% while it was 75% in the periventricular leukomalacia - periventricular hemorrhagic infarction associated group; also, Bayley results were lower in the second group too.*

**Conclusions.** *These data suggest that white matter lesions are more linked with cerebral palsy of children than isolated intraventricular haemorrhage and represents today the most important neonatal disease with long-term negative outcome. The best neuroradiological technique to identify white matter lesions is MRI, while ultrasound is less sensitive and accurate, even though it's the most accessible, less expensive tool and so it represent the gold standard for serial screening.*

## Introduzione

Dei neonati VLBW (*very low birth weight*, di peso molto basso, inferiore a 1500 grammi) che sopravvivono al periodo neonatale (circa l'85%)<sup>30</sup>, una percentuale compresa tra il 5 e il 15% svilupperà poi una paralisi cerebrale infantile (PCI)<sup>6,31</sup>. La patogenesi delle PCI nel neonato pretermine è legata all'imaturità generale del tessuto cerebrale, cui si sommano più eventi avversi perinatali, tanto comuni in questi neonati (distress respiratorio, pervietà del dotto di Botallo, infezioni, alterazioni elettrolitiche e metaboliche).

La principale e più precoce lesione che si manifesta nel neonato è l'emorragia intraventricolare e periventricolare (IVH, PVH), la cui gravità varia, secondo la classificazione di Volpe, dal grado I (meno della metà del ventricolo cerebrale interessato dal sanguinamento), al grado IV (interessamento anche parenchimale). A questa possono seguire diversi tipi di lesione, sia di tipo ipossico-ischemico (leucomalacia periventricolare, PVL), che emorragico (infarto emorragico periventricolare PEI). Quando il sanguinamento causato dall'IVH-PVH è anormale, i ventricoli cerebrali si dilatano eccessivamente portando all'aumento della circonferenza cranica (idrocefalo post-emorragico, che nei casi più gravi può necessitare di derivazione ventricolo-peritoneale)<sup>21,23,31</sup>.

Lo scopo del nostro studio è valutare quale di queste lesioni sia maggiormente legata a un *outcome* a lungo termine negativo e allo sviluppo quindi di una PCI, e contestualmente quale metodica neuroradiologica (ecografia cerebrale vs. risonanza magnetica cerebrale) sia più sensibile e predittiva per il follow-up di questi bambini.

## Materiali e metodi

### *Numerosità del campione*

Tra 259 neonati con età gestazionale inferiore alle 35 settimane, sono stati reclutati 30 soggetti affetti da emorragia cerebrale; questi pazienti hanno eseguito un follow-up multidisciplinare fino all'età di 2 anni, che comprendeva ecografie cerebrali seriate a partire dai primi giorni di vita e fino alla chiusura della finestra acustica (fontanella anteriore), risonanza magnetica cerebrale in epoca neonatale

(se le condizioni cliniche lo consentivano) e all'anno di vita, parametri auxologici e di sviluppo neuromotorio (scala Bayley per bambini) a 4, 8, 12 e 24 mesi.

I 30 pazienti reclutati (14 maschi e 16 femmine, 29 di razza caucasica e 1 di razza nera), tutti esenti da malformazioni o sindromi genetiche, sono stati divisi in due gruppi in base al tipo di lesione cerebrale sviluppata: il gruppo A (14 pazienti) aveva solo un'IVH-PVH senza ulteriore coinvolgimento ipossico-ischemico o emorragico, il gruppo B (16 soggetti) aveva un'IVH-PVH cui aveva fatto seguito o una PVL, o una PEI, o entrambe. I gruppi A e B erano omogenei per caratteristiche generali e cliniche (età gestazionale, peso, lunghezza, circonferenza cranica, patologia perinatale) (Tab. I).

L'IVH è stata classificata secondo Volpe di grado 2, le lesioni successive invece sono state classificate in base all'epoca di insorgenza e alla loro gravità: grado I con ecografie neonatali negative, gradi II e III con ecografie neonatali positive e rispettivamente lesioni puntiformi e lesioni diffuse.

Tre soggetti del gruppo B sono stati persi al follow-up dei 24 mesi.

**Tab. I.** Caratteristiche neonatali e cliniche dei soggetti nei gruppi A e B.

	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>
	14	16
Gemellarità	4 (28,6%)	2 (12,5%)
Peso medio (grammi)	985	1195
Età gestazionale media (giorni)	200,5	203
Intubazione al 5° minuto	6 (42,9%)	4 (25%)
Intubazione durante la degenza	11 (78,6%)	12 (75%)
Distress respiratorio	11 (78,6%)	10 (62,5%)
Somministrazione di surfattante	11 (78,6%)	11 (68,7%)
Broncodisplasia	2 (14,3%)	1 (6,2%)
Pervietà del dotto di Botallo	7 (50%)	9 (56,2%)
Retinopatia del Pretermine	7 (50%)	9 (56,2%)
Nati da taglio cesareo	11 (78,6%)	13 (81,2%)

### *Metodi*

Il follow-up è stato eseguito con modalità multidisciplinare e comprendeva valutazioni auxologiche seriate, esami neuroradiologici (ecografie cerebrali e risonanza magnetica cerebrale), esame neurologico, potenziali evocati visivi e uditivi, valutazione dello sviluppo psicomotorio (scala Bayley) a diverse età.

### *Ecografia cerebrale*

Le ecografie cerebrali sono state eseguite attraverso la fontanella anteriore, con sonde 7,5 MHz, in tutti i neonati in 1°, 3°, 5°, 7° giornata di vita, poi 1 volta alla settimana fino alla dimissione, e ripetute a 40 settimane di età corretta, a 4, 8, 12 mesi di vita, comunque fino alla chiusura della finestra acustica.

Recenti dati in letteratura evidenziano che gli ultrasuoni, spesso usati come screening in pazienti a rischio ma clinicamente asintomatici, sono in grado di identificare precocemente l'80% delle IVH-PVH, con ottimo valore predittivo positivo; questo consente di evidenziare la progressiva dilatazione dei ventricoli cerebrali che esita in idrocefalo post-emorragico, prima che si manifesti l'aumento della circonferenza cranica, consentendo quindi una migliore gestione clinica e permettendo un eventuale drenaggio precoce. Tuttavia la sensibilità diagnostica sembra essere piuttosto elevata per le lesioni più estese (tra il 75% e il 96,3%, a seconda delle casistiche), inferiore invece per le lesioni più piccole (tra il 50% e il 68%)<sup>18 25</sup>.

Per quanto riguarda le lesioni della sostanza bianca, l'ecografia ha un valore predittivo solo per quanto riguarda le lesioni molto estese: identifica bene gli infarti parenchimali gravi e la PVL cistica, ma non sembra avere altrettanta sensibilità (intorno al 68%) nell'identificazione della PVL non cistica, delle emorragie puntiformi e delle lesioni localizzate in aree lontane dalla fontanella anteriore, ad esempio nei corni occipitali<sup>8 25</sup>. In linea generale si può dire che una ecografia normale alla nascita esclude al 99% una lesione grave, ma non è altrettanto affidabile per le lesioni di minor entità<sup>8 18 20 25</sup>.

#### *Risonanza magnetica cerebrale*

Nel nostro campione la risonanza magnetica cerebrale è stata eseguita in epoca neonatale appena le condizioni cliniche lo permettevano, e ripetuta poi all'anno di vita. È stata utilizzata una apparecchiatura 1,5 Tesla, con bobina a polarizzazione lineare dal diametro di circa 10 cm (normalmente utilizzata per lo studio delle estremità), impiegando una sequenza Spin-Echo fortemente pesata, sia in T1 (TR 400-450; TE 13-15msec.), che in T2 (TR 3000; TE 22,60-120 msec) e ottenute sezioni assiali di circa 4-5 mm di spessore, poi completate con sezioni coronali e sagittali.

Il cervello neonatale ha un contenuto di acqua superiore a quello dell'adulto, e di conseguenza tempi di rilassamento maggiori sia in T1 che in T2; questo aumenta ulteriormente, proporzionalmente anche alla diminuzione della mielinizzazione, sotto le 37 settimane di età gestazionale; oltre le 38 settimane di età gestazionale lo sviluppo del cervello è quello del nato a termine. In risonanza magnetica pesata in T1 le immagini ipointense corrispondono a lesioni di tipo cavitario (PVL); le immagini iperintense invece si riferiscono a lesioni emorragiche, a gliosi e, dagli ultimi studi, all'edema citotossico con infiltrazione macrofagica e apoptosi che si verifica ai margini esterni delle lesioni cistiche<sup>18</sup>. Nelle immagini pesate in T2 avviene esattamente l'opposto. I dati recenti della letteratura mostrano che la risonanza magnetica cerebrale ha sensibilità elevata anche nell'identificazione precoce di lesioni puntiformi o di modesta entità (lesioni focali della sostanza bianca, emorragie focali, PVL non cistica), o situate nelle aree difficilmente esplorabili con l'ecografia cerebrale (98%)<sup>8 18 20 25</sup>.

### *Scala Bayley per l'infanzia*

I soggetti del gruppo A e B sono stati sottoposti alla valutazione con la scala Bayley a 4, 8, 12 e 24 mesi di vita. Tre pazienti del gruppo B sono stati persi al follow-up dei due anni.

La scala Bayley è il principale esame di sviluppo psicomotorio per le età comprese tra i primi giorni di vita e i 42 mesi di vita. Il principale obiettivo del test è la diagnosi precoce del ritardo di sviluppo, così da consentire interventi riabilitativi precoci. Attualmente si utilizza la seconda edizione revisionata della scala. Il test consiste principalmente di due sub-test, uno volto ad esaminare le competenze motorie (PDI – *Performance Development Index*), l'altro le competenze mentali (MDI – *Mental Development Index*) del bambino. I risultati dei due test sono indicati con l'età mentale e motoria in mesi, e pesati poi sull'età cronologica, indicando così quanto lo sviluppo sia adeguato. Risultati compresi tra 85 e 114 sono considerati nei limiti di norma, sotto 85 indicano ritardo di sviluppo più o meno grave, sopra 114 una performance particolarmente brillante. La scala Bayley ripetuta a diverse età consente di seguire mese per mese lo sviluppo psicomotorio del bambino, e quindi di identificare possibili peggioramenti di performance che possano ricondurre all'evoluzione clinica di lesioni prima silenti<sup>5 18</sup>.

## **Risultati**

### *Diagnosi neuroradiologica*

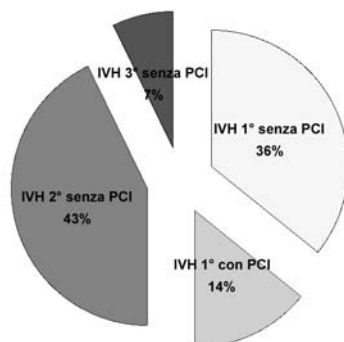
#### *Gruppo A*

Di 14 pazienti del gruppo A che avevano sviluppato IVH-PVH senza evidenza di lesioni della sostanza bianca, 7 avevano una IVH di primo grado, di questi 4 non hanno avuto conseguenze cliniche e 3 hanno riportato anomalie minori poi risoltesi autonomamente.

Sei pazienti hanno sviluppato una IVH di secondo grado, di questi 4 non hanno avuto conseguenze cliniche, mentre i restanti 2 sono evoluti in PCI: uno ha sviluppato una emiparesi sinistra come conseguenza di idrocefalo triventricolare con stenosi dell'acquedotto di Silvio e dilatazione del IV ventricolo e della cisterna magna; il secondo è evoluto in emiparesi sinistra prevalente all'arto inferiore, anch'essa conseguenza di idrocefalo, presente già pochi giorni dopo la nascita a causa di un coagulo nei ventricoli, e nonostante il posizionamento di derivazione ventricolo-peritoneale.

Un solo paziente in questo gruppo ha avuto una IVH di terzo grado con idrocefalo transitorio e uno sviluppo neurologico normale.

L'incidenza della PCI nei bambini del gruppo A è stata quindi del 14,28% (2/14 pazienti).

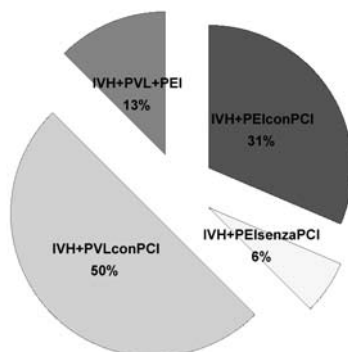


### Gruppo B

I 16 pazienti appartenenti al gruppo B hanno sviluppato IVH-PVH con compromissione della sostanza bianca; di questi 6 hanno avuto IVH (1 di I grado, 4 di II grado, 1 di III grado) cui si associava PEI; la PEI era in tutti i casi monolaterale, dallo stesso lato dell'IVH se anche quest'ultima era monolaterale, dal lato maggiormente compromesso se la IVH era bilaterale. Di questi 6 pazienti, 5 hanno sviluppato un idrocefalo post-emorragico tra la terza e la quindicesima giornata di vita, durato in media sei mesi e che in tre casi ha richiesto una derivazione ventricolo-peritoneale, poi evoluto verso una PCI ai due anni di vita.

Altri 8 pazienti hanno avuto IVH (2 di I grado, 6 di II grado) cui si associava PVL: la PVL era stata identificata in 2 soli casi mediante le ecografie cerebrali neonatali, che invece erano mute nei restanti casi, dove la diagnosi è invece stata fatta con la risonanza magnetica (3 in epoca neonatale, 2 all'anno di vita, 1 transitoria). Tutti i soggetti hanno avuto diagnosi di PCI a 2 anni di vita.

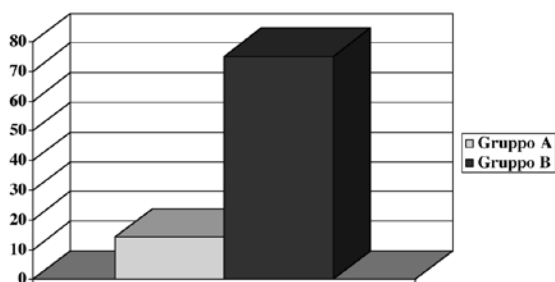
I restanti due pazienti hanno avuto IVH (entrambi di III grado) con associate sia PEI che PVL: in entrambi i casi all'IPE si associava idrocefalo tetraentricolare, invece la PVL era in un caso di I grado e in un caso di terzo grado: la prima è evoluta in emiparesi destra, la seconda in tetraparesi con ritardo neuromotorio e Sindrome di West.



L'incidenza della PCI nel gruppo B è stata quindi del 75% (12/16 pazienti).

*Confronto tra i due gruppi*

L'incidenza della PCI a due anni di vita è maggiore nel gruppo B rispetto al gruppo A (75% vs. 14,28%).



*Sviluppo psicomotorio al test di Bayley*

*Gruppo A*

**Tab. II.** Risultati al test di Bayley (MDI e PDI) nel gruppo A.

Mese di vita	MDI	PDI
4°	104	101
8°	103	104
12°	98	97
24°	87	93

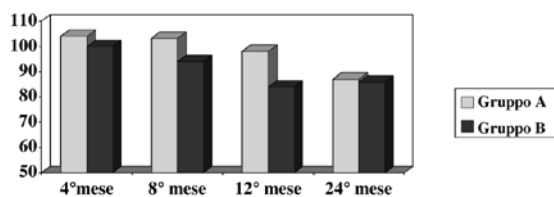
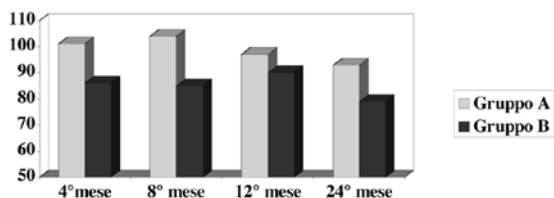
*Gruppo B*

**Tab. III.** Risultati al test di Bayley (MDI e PDI) nel gruppo B.

Mese di vita	MDI	PDI
4°	100	86
8°	94	85
12°	84	90
24°	86	79

*Confronto tra i due gruppi*

I pazienti del gruppo B hanno raggiunto punteggi peggiori alla Bayley sia nelle prove di performance che in quelle mentali. Tutti i soggetti hanno punteggi che peggiorano col tempo, con una caduta evidente ai 24 mesi.

**Bayley: MDI****Bayley: PDI**

*Confronto dei risultati alla Bayley nei tre sottogruppi del gruppo B*

**Tab. IV.** Bayley nel gruppo IVH + PEI.

Mese di vita	MDI	PDI
4°	94	68
8°	100	84
12°	82	83
24°	88	90

**Tab. V.** Bayley nel gruppo IVH + PVL.

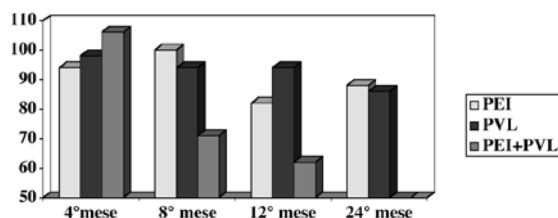
Mese di vita	MDI	PDI
4°	98	91
8°	94	89
12°	94	95
24°	86	79

**Tab. VI.** Bayley nel gruppo IVH + PVL + PEI.

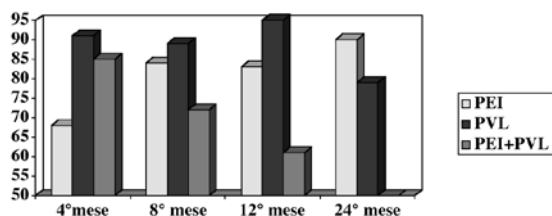
Mese di vita	MDI	PDI
4°	106	85
8°	71	72
12°	62	61
24°	50	50



### Bayley: MPI



### Bayley: PDI



## Discussione

*L'outcome a lungo termine nel confronto tra IVH-PVH isolate o associate a danno parenchimale*

I risultati ottenuti nel nostro studio hanno mostrato che nel gruppo B (IVH associata a vari tipi di danno parenchimale) sia i risultati degli esami neuroradiologici (ecografie cerebrali seriate in epoca neonatale e risonanza magnetica cerebrale), sia i punteggi ottenuti al test Bayley erano peggiori che nel gruppo A, e a 2 anni di vita la percentuale di questi bambini che aveva sviluppato PCI era nettamente superiore (75% vs. 14,28%).

Questo dimostra che le lesioni della sostanza bianca sono maggiormente legate a un *outcome* negativo a lungo termine, con sviluppo di paralisi cerebrale infantile. L'IVH è stata per decenni la più comune forma di danno cerebrale neonatale e perinatale; con il miglioramento delle tecniche diagnostiche e terapeutiche nelle terapie intensive neonatali l'incidenza delle IVH che esitava a lungo termine in PCI è di fatto diminuita, per la migliore identificazione delle lesioni precoci e interventi riabilitativi anticipati. Le lesioni della sostanza bianca sono oggi quindi la principale patologia neonatale con *outcome* psicomotorio negativo a lungo termine; il tessuto cerebrale del neonato pretermine è maggiormente esposto ai danni da ipossia e ischemia che alterano la formazione dei progenitori degli oligodendrociti che andranno poi a formare la mielina; a questo si aggiungono il danno assonale causato dai radicali liberi dell'ossigeno (secondari alla

riperfusion) e il danno da citochine e adenosina prodotte dall'inflammatione<sup>23</sup>. Questo esita in una generale disorganizzazione e disfunzione de sistemi neuro-comportamentali (diminuito controllo motorio, diminuita reattività agli stimoli ambientali, disregolazione dei riflessi)<sup>16</sup>, che porta alla PCI (più comunemente) e al ritardo mentale<sup>18</sup>. Questi risultati concordano con i dati presenti in letteratura, che suggeriscono proprio che le lesioni della sostanza bianca siano le maggiori responsabili delle paralisi cerebrali infantili<sup>4 7 9-12 17 19 22-24 26 30-33</sup>. Gli studi recenti sottolineano che il danno parenchimale unilaterale è sempre più grave a sinistra: le funzioni verbali sono comunque meglio preservate rispetto a quelle non verbali, quale che sia il lato della lesione: questo fa sì che l'*outcome* sia comunque peggiore nei bambini con la lesione a sinistra<sup>27</sup>. Il principale fattore di rischio precoce per le lesioni della sostanza bianca è l'età gestazionale bassa alla nascita, senza differenze significative però tra i neonati che nascono AGA e quelli che hanno avuto IUGR<sup>14</sup>. Tuttavia i fattori di rischio ostetrici e perinatali, erano esattamente gli stessi sia per la IVH che per la PVL-PEI, con la differenza che appunto solo PVL e PEI sono invece correlati all'*outcome* negativo<sup>28</sup>. Questo suggerisce che l'eventualità che si manifesti una lesione parenchimale oltre all'IVH è indipendente dalla storia perinatale.

I due casi di paralisi cerebrali infantili che si sono manifestati nel gruppo A (bambini con sola IVH) si sono avuti entrambi in pazienti con un idrocefalo come conseguenza della IVH: questo suggerisce, coerentemente con la letteratura recente<sup>15 29</sup>, che la dilatazione ventricolare aumenti il rischio di *outcome* negativo rispetto alla sola IVH, pur senza la presenza della PVL.

Per quanto riguarda invece i risultati del test di Bayley nel gruppo B, l'unica differenza evidente si nota nei punteggi di performance, che sono peggiori nei bambini affetti da PEI rispetto ai bambini con PVL. Questo potrebbe essere legato a diversi fattori, primo tra i quali il fatto che il nostro gruppo PVL era eterogeneo, e comprendeva un solo caso di PVL grave; un secondo fattore rilevante è che quasi tutti (5/6) i PEI sono evoluti in idrocefalo post-emorragico, e alcuni hanno necessitato addirittura di derivazione ventricolo-peritoneale (3/5), e l'idrocefalo evidentemente peggiora la prognosi della PEI<sup>1 22 31</sup>. Un ultimo fattore che ci sembra rilevante sottolineare è che recenti dati di letteratura, ottenuti mediante la PET<sup>31</sup>, suggeriscono che, nel caso dei PEI, il danno sia in realtà molto più esteso di quanto si evidenzi alla ecografia: la PET, infatti, evidenzia che la diminuzione del flusso ematico non è limitata all'area interessata dalla lesione, ma è presente in regioni anche estese dell'emisfero omolaterale, il che suggerisce un danno anatomico maggiore e come conseguenza esiti neurologici peggiori. Questi dati quindi non sembrano suggerire che la PVL sia, dal punto di vista prognostico, migliore delle lesioni di tipo emorragico. Sarebbero necessari studi più ampi e con gruppi maggiormente omogenei, in grado di correlare le singole lesioni della sostanza bianca all'*outcome* a lungo termine.

*Confronto tra ecografia cerebrale e risonanza magnetica cerebrale: sensibilità diagnostica e valore predittivo.*

Nel nostro studio le lesioni della sostanza bianca di tipo ipossico-ischemico (PVL) sono state diagnosticate per la maggior parte mediante la RM cerebrale, ed erano invece sfuggite alle ecografie seriate eseguite nel periodo immediatamente post-natale. Le lesioni di tipo emorragico (tutte le IVH), le dilatazioni ventricolari e l'idrocefalo, erano invece stati tutti identificati anche alle ecografie. Questo conferma i dati della letteratura, per cui l'ecografia cerebrale è molto sensibile per la diagnosi della emorragia intraventricolare di qualsiasi grado e nelle lesioni gravi della sostanza bianca (PVL cistica), mentre ha minor sensibilità (inferiore al 60%) nella diagnosi della lesioni parenchimali più lievi (PVL non cistica), nelle lesioni puntiformi, e in quelle localizzate in zone difficilmente raggiungibili dalla finestra acustica (fontanella cerebrale anteriore), per esempio i corni occipitali posteriori <sup>7 8 13 18 20 25 31</sup>.

L'ecografia cerebrale, tuttavia, è molto più accessibile, economica e facilmente realizzabile della risonanza magnetica. L'unica vera limitazione dal punto di vista dell'utilizzo è l'operatore-dipendenza. Ad oggi qualsiasi reparto di patologia neonatale dovrebbe essere dotato di un ecografo, e di neonatologi capaci di utilizzarlo. Ecografie cerebrali eseguibili al letto del paziente in modo seriato (nel nostro studio in 1°, 3°, 5°, 7° giornata e poi settimanalmente fino alla dimissione) sono quindi in grado di identificare il 99% delle lesioni cerebrali gravi che possono esitare in paralisi cerebrale. La risonanza magnetica deve essere considerata uno strumento aggiuntivo nel follow-up dei neonati a rischio (identificati in base a criteri di tipo clinico e alla grave prematurità), grazie al suo altissimo valore predittivo positivo. Non può tuttavia essere utilizzata come screening settimanale considerati gli alti costi e le maggiori difficoltà di esecuzione. Poter utilizzare entrambe le metodiche (l'ecografia come screening seriale e la risonanza magnetica come follow-up a intervalli prefissati), appare quindi come la migliore opportunità per ottenere diagnosi corrette e il più precoci possibile, e nel contempo un bilancio adeguato di costi e organizzazione clinica.

## Riassunto

**Obiettivi.** Questo studio si propone di valutare, nel neonato pretermine, quale tipo di lesione cerebrale sia maggiormente legata a un *outcome* a lungo termine negativo e allo sviluppo quindi di una paralisi cerebrale infantile, e quale metodica neuroradiologica (ecografia cerebrale vs. risonanza magnetica cerebrale) sia più sensibile e predittiva, quindi più adatta al follow-up.

**Materiali e metodi.** 30 neonati pretermine divisi in due gruppi, uno con emorragia intraventricolare isolata e uno con emorragia periventricolare o leucomalacia periventricolare associate alla emorragia intraventricolare, hanno esegui-

to 2 anni di follow-up con ecografia cerebrale, RM cerebrale e scale Bayley di sviluppo psicomotorio.

**Risultati.** L'incidenza della paralisi cerebrale infantile nel gruppo con sola emorragia intraventricolare è stata 14,28%, mentre è stata 75% nel gruppo in cui alla emorragia intraventricolare erano associate anche leucomalacia periventricolare o emorragia periventricolare; nel secondo gruppo anche i risultati alla Bayley erano peggiori.

**Conclusioni.** Questi dati dimostrano che le lesioni della sostanza bianca sono maggiormente legate allo sviluppo di paralisi cerebrale infantile rispetto alla emorragia intraventricolare e quindi ad oggi costituiscono la principale patologia neonatale con *outcome* psicomotorio negativo a lungo termine. La metodica neuroradiologica migliore è risultata la risonanza magnetica cerebrale, mentre la ecografia cerebrale ha minore sensibilità e accuratezza; è tuttavia più accessibile, economica e facilmente realizzabile e quindi ideale per lo screening seriale.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Aziz K, Vichard DB, Sauv RS, Etches PC, Pain KS, Robertson CMT. *Province based study of neurologic disability of children weighting 500 through 1249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings.* Pediatrics 1995;95:837-44.
- <sup>2</sup> Back SA, Rivkees SA. *Emerging concepts in periventricular white matter injury.* Semin Perinatol 2004;28:405-14.
- <sup>3</sup> Baier RJ. *Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant.* Front Biosci 2006;1:1371-87.
- <sup>4</sup> Banker BQ, Larroche JC. *Periventricular leucomalacy of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy.* Arch Neurol 1962;7:386-410.
- <sup>5</sup> Bayley N. *Manual: Bayley scales of infant development.* The Psychological Corporation 1969.
- <sup>6</sup> Bylund B, Cervin T, Finnstrom O, Gaddlin PO, Kernell A, Leijon I, et al. *Morbidity and neurological function of very low birth weight infants from the newborn period to 4 yy of age. A prospective study from the South East region of Sweden.* Acta Paed 1998;87:758-63.
- <sup>7</sup> Colarizi P, Muggi A, Camastro E, Stolfi I, Donato AL. *Aspetti dello sviluppo neuropsichico dei nati di peso molto basso in età prescolare e scolare.* Dev Physiopat Clinics 1997;7:17.
- <sup>8</sup> Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. *Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants.* Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 2003;88:F275-9.
- <sup>9</sup> de Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F, Eken P, van Haastert IC, Vandertop WP, et al. *Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement.* Neuropediatrics 1998;29:180-8.
- <sup>10</sup> Dubowitz LM, Bydder GM, Mushin J. *Developmental sequence of periventricular leukomalacia. Correlations of ultrasound, clinical and nuclear magnetic resonance functions.* Arch Dis Child 1985;60:84:349-55.
- <sup>11</sup> Dubowitz LM, Bydder GM. *Magnetic resonance imaging of the brain in neonates.* Semin Perinatol 1990;14:212-23.
- <sup>12</sup> Hesser U, Katz-Salamon M, Mortensson W, Flodmark O, Forsberg H. *Diagnosis of intracranial lesions in very low birth weight infants by ultrasound: incidence and association with potential risk factors.* Acta Paed Suppl 1997;419:16-26.
- <sup>13</sup> Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. *Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brain of very preterm infants.* Dev Med Child Neurol 1998;30:457-71.

- 14 Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. *White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study*. J Pediatr 2003;143:477-83.
- 15 Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. *Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment*. Paediatrics 2006;118:536-48.
- 16 Ohgi S, Akiyama T, Fukuda M. *Neurobehavioural profile of low-birthweight infants with cystic periventricular leukomalacia*. Dev Med Child Neurol 2005;47:221-8.
- 17 Ometto A, Bottino R, Antonini M et al. *Correlazioni clinico-ecografiche nel follow-up a breve e medio termine nel bambino di peso molto basso alla nascita*. Dev Physiopat Clinics 1997;7:27-8.
- 18 O'Shea TM, Counsell S, Bertels DB, Dammann O. *Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants*. Early Hum Dev 2005;81:263-71.
- 19 Pinto Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser M, Paneth N. *Cranial ultrasound prediction of disabling and non-disabling cerebral palsy at age of two in a low birth weight population*. Pediatrics 1995;(2):249-54.
- 20 Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Beek FJ, van Haastert IC, Liefink AF, Groenendaal F, et al. *Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F489-99.
- 21 Roland EH, Hill A. *Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus; current and potential future interventions*. Clin Perinatol 1997;24:589-605.
- 22 Skranes JS, Nilsen G, Smevik O, Vik T, Braubakk AM. *Cerebral MRI of very low birth weight children at 6 years of age compared with the findings at 1 year*. Pediatr Radiol 1998;28:471-5.
- 23 Taylor GA. *Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency*. Pediatr Radiol 1995;25 (Suppl. 1):537-40.
- 24 Van de Bor M, Ens Dokkum M, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove Vanhorik SP. *Outcome of periventricular-intraventricular haemorrhage at five years of age*. Dev Med Child Neurol 1993;35:33-41.
- 25 Vendemmia M, Millet V, Simeoni U, Girard N, Paludetto R. *Efficacy of early cerebral MR in the detection of brain lesions in high risk preterm infants compared with conventional US*. Pediatric Med Chir 2004;26:23-40.
- 26 Vohr B, Ment LR. *Review article: intraventricular hemorrhage in the preterm infant*. Early Hum Dev 1996;5:44:1-16.
- 27 Vollmer B, Roth S, Riley K, O'Brien F, Baudin J, De Haan M, Vargha Khadem F, et al. *Long-term neurodevelopmental outcome of preterm children with unilateral cerebral lesions diagnosed by neonatal ultrasound*. Early Hum Dev 2006;82:655-61.
- 28 Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC, et al. *Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants*. Obstetr Gynecol 2004;104:225-31.
- 29 Vollmer B, Roth S, Riley K, Sellwood MW, Baudin J, Neville BG, et al. *Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated hemorrhage*. Dev Med Child Neurol 2006;48:348-52.
- 30 Volpe JJ. *Neurological review: neurologic outcome of prematurity*. Arc Neurol. 1998;55:297-300.
- 31 Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3<sup>rd</sup> Edn. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995.
- 32 Volpe JJ. *Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology and pathogenesis*. Semin Pediatr Neurol 1998;5:135-51.
- 33 Volpe JJ. *Brain injury in the premature infant: from pathogenesis to preventions*. Brain Dev 1997;19:519-34.