

# ENCEFALOPATIA NEONATALE: STUDIO LONGITUDINALE NEL CORSO DEI PRIMI DUE ANNI DI VITA

*Neonatal encephalopathy: longitudinal study in the first two years of life*

F.R. Danti  
F. Allemand  
F. Santoro  
M. Sposato  
A. Allemand

*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile,  
Università di Roma "La Sapienza"*

## RIASSUNTO

L'encefalopatia neonatale (NE) ha un'importanza considerevole in età pediatrica sia per la sua incidenza, che per i gravi esiti neurologici.

**Obiettivo.** La finalità di tale studio è quello di individuare, all'interno di intervalli temporali precedentemente definiti, quello/i in cui gli esami clinici e strumentali dei primi 2 anni di follow-up, acquistano un ruolo più rilevante per prognosticare il quadro finale. Si intende così definire un protocollo di gestione di tali pazienti per una più precoce diagnosi e una più precisa valutazione prognostica degli esiti neuropsichiatrici a distanza.

**Metodi.** Abbiamo reclutato 40 bambini con diagnosi di NE, sottoposti ad un'approfondita valutazione neurologica in epoca neonatale; sono stati seguiti in un protocollo di follow-up che prevedeva almeno 3 EEG e 3 esami neurologici (en), associati a neuroimaging e esami neurofisiologici (ES) per indagare la funzionalità sensoriale. Una valutazione completa è stata poi effettuata a 2 anni per stabilirne la gravità motoria, epilettica, sensoriale e neurologica globale. Tutti gli esami clinici e strumentali e il quadro a 2 anni, sono stati classificati in tre gradi di gravità. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il test di correlazione e il test Anova.

**Risultati.** Le valutazioni in epoca neonatale risultano spesso incomplete e insufficienti; essendo gli esami neonatali poco correlate tra loro è necessario effettuarli tutti; è fondamentale eseguire in tutti i neonati con NE una valutazione clinica neurologica; l'ecografia cerebrale si correla fortemente con l'evoluzione a distanza; nei nati a termine l'en è, in ogni intervallo, compreso il neonatale, correlato con il quadro motorio a 2 anni; nei prematuri solo l'en tra 1 e 6 mesi non è correlato con il quadro motorio finale; l'EEG neonatale nei nati a termine e quello tra 6 e 10 mesi nei prematuri non hanno una correlazione statisticamente significativa con la gravità dell'epilessia a 2 anni; gli ES e la RMN hanno un ruolo importante, ma non fondamentale, nello studio di tali pazienti.

**Conclusioni.** Alla luce di ciò, può essere proposto un protocollo di gestione precoce del neonato con NE: Esami neurologici approfonditi e seriati; EEG seriati, interpretati da un operatore dedicato e esperto; ecografie cerebrali seriate; RMN alla dimissione; ES alla dimissione; e nel periodo successivo, fino ai 2 anni: nel nato a termine: en e EEG a 6, 12, 18, 24 mesi; nel prematuro: en e EEG a 2, 4, 6, 12, 18, 24 mesi.

## SUMMARY

*The neonatal encephalopathy is very important during the pediatric age for both its incidence and the serious neurological sequelae.*

**Objective.** The purpose of this study is to identify, within intervals previously defined, the ones in which the clinical and instrumental examinations in the first 2 years of follow up acquire a more relevant role to diagnose the final outcome. This way represents a management protocol for the involved patients in order to have a correct prognostic evaluation of the neuropsychiatric results.

**Methods.** We recruited 40 children with NE diagnosis and subjected them to an in depth neurological valuation in neonatal age; they were followed in a follow-up that included at least 3 EEG and 3 neurological examinations, neuroimaging and neurophysiological examinations (ES) to investigate the sensory function. A complete valuation was done at age 2 to decide about the motor, epileptic, sensorial seriousness and about the global neurological one. All clinical and instrumental examinations and the situation at age 2 were classified according to 3 levels of seriousness. The correlation test and the Anova test were used for the statistic analysis.

**Results.** The evaluations in neonatal age are usually incomplete and insufficient; as neonatal evaluations are not so much correlated it is necessary carry out them all; a clinical neurological exam must be carried out in all NE newborns; brain echography is strongly correlated to the evolution; in term newborns the en is correlated, in each

## PAROLE CHIAVE

Encefalopatia neonatale - EEG neonatale - Esame neurologico neonatale - Ecografia cerebrale transfontanellare - Follow-up

## KEY WORDS

Neonatal encephalopathy - Neonatal EEG - Neonatal neurological examination - Cerebral transfontanelle ultrasonography - Follow-up

interval including the neonatal one, to the motor outcomes at age 2; in preterm newborns only the en between months 1 and 6 is not correlated to the final outcomes; both neonatal EEG for term newborns and EEG between month 1 and 6 for preterm newborns haven't any significant correlation with the seriousness of epilepsy at age 2; ES and RMN have an important but not significant role within the valuation of the these patients.

**Conclusions.** A management protocol of the patient with NE, it can be proposed: in neonatal period: serial neurological examinations; serial EEG, reported by an expert and dedicated operator; serial brain echography; MRI at discharge; And in the period after, till age 2: in term newborn: en and EEG at 6, 12, 18, 24 months; in preterm newborn: en and EEG at 2, 4, 6, 12, 18, 24 months.

## INTRODUZIONE

L'encefalopatia neonatale (NE) riveste una notevole rilevanza in età pediatrica sia per la sua non trascurabile incidenza (3,5-6 casi ogni 1000 nati vivi <sup>1</sup>) che per l'importanza delle sequele e i relativi costi sociali.

Rappresenta una sindrome piuttosto eterogenea, definita da Nelson nel 1991 come "una sindrome clinica caratterizzata da alterata funzione neurologica nei primi giorni di vita nel neonato, con difficoltà ad iniziare e mantenere l'attività respiratoria, alterazione del tono e dei riflessi, ridotto livello di coscienza e spesso convulsioni" <sup>2</sup> e quindi come la costellazione di segni e sintomi indicativi di disfunzione del SNC in epoca neonatale.

Questo termine è preferito a quello di Encefalopatia ipossico-ischemica in quanto – pur essendo quest'ultima ancora nettamente la causa principale – non è sempre possibile documentare un significativo insulto ipossico-ischemico e la denominazione di NE permette, in maniera più estesa e completa, di racchiudere anche tutte quelle cause di disfunzione neurologica neonatale che è fondamentale prendere in considerazione, come infezioni, malformazioni ed emorragie cerebrali, traumi, malattie metaboliche e genetiche.

## OBIETTIVI

La particolarità di questo lavoro, rispetto ai numerosi e approfonditi studi di follow-up di bambini con encefalopatia neonatale già presenti nella letteratura internazionale, risiede nel fatto che l'analisi di tali pazienti è stata effettuata dividendo i loro dati in intervalli temporali piuttosto ristretti; in questo modo si intende comprendere quale sia, tra questi, l'intervallo temporale in cui l'esame neurologico, l'EEG, le indagini di neuroimaging e gli esami neurofisiologici rispettivamente, acquistano una correlazione maggiormente

significativa a livello statistico con il quadro terminale a due anni. L'obiettivo è quello di individuare il periodo in cui è necessario effettuare tali indagini e tali valutazioni, evitando quindi di eseguirli in momenti nei quali sono poco o nulla decisivi né conclusivi nel predire l'outcome a due anni. Si vuole così provare a definire un protocollo di gestione di tali pazienti per la diagnosi e il trattamento degli esiti neuropsichiatrici a distanza dell'encefalopatia neonatale.

## METODI

Tra luglio 2008 e luglio 2010 abbiamo valutato, in parte retrospettivamente e soprattutto in maniera prospettica, 40 bambini (21 nati a termine e 19 prematuri) con diagnosi clinica e strumentale di Encefalopatia neonatale, nati tra l'aprile del 2004 e il maggio 2008 e seguiti molto precocemente nella Clinica di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico "Umberto I", Università "La Sapienza" di Roma, con finalità di follow-up neuromotorio e comportamentale.

I criteri di inclusione a questo studio comprendono:

- età maggiore di 2 anni al luglio 2010;
- l'esecuzione di una valutazione approfondita nel periodo neonatale comprendente almeno 3 tra: esame neurologico, EEG, Ecografia encefalo, RMN/TC encefalo, Esami neurofisiologici (Potenziali evocati e Otoemissioni);
- l'esecuzione di almeno 3 valutazioni neurologiche successive al periodo neonatale, effettuate ognuna all'interno di 3 dei 6 intervalli precedentemente definiti: < 6 mesi, 6-10 mesi, 10-13 mesi, 14-17 mesi, 18-20 mesi, 21-24 mesi;
- l'esecuzione di almeno 3 EEG successivi al periodo neonatale, effettuati ciascuno all'interno di 3 degli intervalli temporali precedentemente definiti: < 6 mesi, 6-10 mesi, 10-13 mesi, 14-17 mesi, 18-20 mesi, 21-24 mesi.

Sono stati poi valutati gli esami effettuati da più del 50% dei pazienti nel periodo post-neonatale, che sono risultati essere: l'Eco encefalo, la RMN encefalo e gli esami neurofisiologici.

I parametri analizzati alla nascita comprendono:

- genere: maschio (M) o femmina (F);
- età gestazionale: a termine e pretermine (< 37 settimane);
- tipo di parto: spontaneo vaginale, distocico vaginale, taglio cesareo (TC) d'elezione e TC di emergenza;
- peso alla nascita: normale (NBW  $\geq$  2,5 kg); basso peso alla nascita (LBW  $\geq$  1,5 e < 2,5 kg); peso alla nascita molto basso (VLBW  $\geq$  1 e < 1,5 kg), peso alla nascita estremamente basso (ELBW < 1 kg);
- punteggio Apgar al 1' e al 5';
- esame neurologico neonatale, il quale è stato classificato secondo la Scala di Ottaviano-Allemand in tre fasce di gravità: normale (1); media gravità (2), comprendente soggetti con anomalie moderate del tono e dei riflessi, della motilità spontanea, del livello di coscienza, della risposta agli stimoli acustici e visivi, nonché soggetti con Sindromi Comportamentali con prevalente alterazione posturo-motoria (Ipotonia del piano anteriore, Iper tono a schema estensorio, Retrazione dei cingoli superiori, Emisindrome), con prevalente alterazione sensoriale (Difensività tattile e Insicurezza gravitazionale), con prevalente alterazione comportamentale (Iper eccitabilità, Iper-reattività, Disattenzione e ipercinesia, Sindrome apatica) e Polisindromi; elevata gravità (3), comprendente soggetti con segni precoci e importanti di differenza di lato, riguardo il tono e i riflessi, motilità spontanea assente, ipotono grave diffuso, ipertono grave con opistotono, assenza o soglia molto elevata di risposta agli stimoli acustici e visivi;
- EEG neonatale, il quale è stato classificato secondo la scala Allemand in tre livelli di gravità: normale organizzazione e maturazione spazio-temporale (1); media gravità (2), comprendente modesta asimmetria dell'attività di fondo < 40%, attività parossistica multifocale, eccessiva asincronia per l'età gestazionale, disturbo della maturazione; elevata gravità (3) comprendente tracciati con basso

voltaggio o inattivi, convulsioni, burst-suppression, punte rolandiche positive, asimmetria > 40%.

- Ecografia Encefalo neonatale: normale o iperecogenicità periventricolare (IPV) transitorio (1); IPV più persistente, Emorragia subependimale, Emorragia subaracnoidea, idrocefalo post emorragico senza compressione del parenchima, emorragia intraventricolare (IVH) senza coinvolgimento parenchimale e tutti gli altri quadri secondari a patologia infettiva e malformativa senza coinvolgimento parenchimale (2), Encefalomalacia cistica focale e multifocale, idrocefalo post emorragico comprimente il parenchima, IVH e tutti gli altri quadri che determinino coinvolgimento parenchimale (3);
- RMN/TC encefalo: normale o leucomalacia periventricolare transitoria (LPV) (1), LPV persistente e tutti gli altri quadri che non determinino coinvolgimento parenchimale (2), necrosi ischemica focale e multifocale, tutti gli altri quadri con coinvolgimento del parenchima cerebrale (3);
- Esami neurofisiologici neonatali (ES): normale (1), alterazioni di qualsiasi tipologia (2);
- eziologia dell'Encefalopatia neonatale: Encefalopatia Ipossico-Ischemica (1), Emorragia cerebrale (2), Patologia infettiva neonatale (3), Patologia malformativo-degenerativa (4).

I parametri analizzati nel periodo post-neonatale, fino ai 2 anni:

- esame obiettivo neurologico, effettuato tra < 6, 6-10, 11-13, 14-17, 18-20, 21-24 mesi: 1,2,3 secondo la scala di Amiel Tison C, Grenier A<sup>3,4</sup>;
- ES post-neonatali: normale (1), alterazioni di qualsiasi tipologia (2);
- EEG < 6, 6-10, 11-13, 14-17, 18-20, 21-24: normale (1), attività parossistica moderata, con crisi sporadiche e/o rispondenti alla terapia farmacologica (2), attività parossistica severa, con crisi continue e/o non rispondenti alla terapia farmacologica (3);
- ECO post-neonatale: 1,2,3 come per quello neonatale;
- RMN post-neonatale: < 6, 7-12, 12-24 mesi: 1,2,3 come per quello neonatale;
- gravità motoria a 2 anni: 1,2,3 secondo la scala di Amiel Tison C, Grenier A.;

- gravità epilessia a 2 anni: 1,2,3 come sopra;
- gravità sensoriale a 2 anni: 1,2 come sopra;
- gravità totale a 2 anni, come sommatoria dei livelli di gravità motoria, epilettica e sensoriale:  $\leq 3$  (1), 4-5 (2),  $\geq 6$  (3);
- test di Griffith, per la valutazione dello sviluppo psicomotorio.

Dei 40 neonati valutati in questo studio, 28 femmine (70%) e 12 maschi (30%), 21 sono nati a termine (52,5%) e 19 sono nati pretermine (< 37 settimane). La loro età gestazionale è compresa tra 25 e 42 settimane, con una media di 35 settimane. Il loro peso alla nascita è compreso tra 700 g e 4350 g, con una media di 2300 g.

29 pazienti (72,5%) sono nati con taglio cesareo (20 pretermine, 9 a termine), di cui 16 (40%) con modalità d'urgenza (13 pretermine, 3 a termine); 11 sono nati con parto vaginale (27,5%), di cui 3 distocici.

Riguardo l'eziologia dell'Encefalopatia neonatale, 24 neonati presentano una diagnosi clinico-strumentale di Encefalopatia ipossico-ischemica (EII) (60%), 8 un quadro di emorragia cerebrale (20%), 4 una patologia infettiva neonatale (10%) e 4 una patologia malformativa o degenerativa (10%).

Dei 40 neonati presi in esame, 17 (il 42,5%) hanno mostrato un quadro clinico di convulsività precoce, di cui 10 con EII, 5 con emorragia cerebrale, 2 con patologia malformativa-degenerativa.

Per quanto concerne gli esiti neuropsichici, 26 pazienti (il 65%) hanno avuto una evoluzione neuromotoria verso la Paralisi Cerebrale Infantile (PCI), 19 hanno sviluppato epilessia parziale sintomatica (47,5%), 13 un ritardo motorio (32,5%), 12 un ritardo psicomotorio (30%), 6 la sindrome di West (15%), 4 altro (10%).

## RISULTATI

Tra gli esami relativi all'epoca neonatale, quello effettuato più frequentemente nei pazienti presi in esame nel nostro studio è risultato essere l'ecografia cerebrale transfontanellare, eseguita sul 97,5% del campione (39 pazienti), perlopiù in maniera seriata nel tempo. Il 30,8% presentava un'Ecografia di grado 1, il 28,2% di grado 2, il 41% di grado 3.

Nel 92,5% (37 neonati) è stato effettuato l'esame neurologico (en n), risultato essere nel 21,6% di grado 1, nel 48,7% di grado 2, nel 29,7% di grado 3. Nel 57,5% dei neonati è stato registrato un tracciato EEG (EEG n), che nel 30,4% era di grado 1, nel 47,8% di grado 2, nel 21,8% di grado 3. In 27 neonati (67,5%) è stata eseguita anche una RMN encefalo (RMN n) (22,2% di grado 1, 11,1% di grado 2, 66,7% di grado 3). Solo per 15 neonati si è deciso di effettuare un esame sensoriale (ES n) (37,5%), di grado 1 nel 53,3%, di grado 2 nel 46,7% (Tab. I). Tale esame non è stato preso in considerazione nelle successive analisi statistiche in quanto è stato effettuato in una percentuale inferiore al 50% dei pazienti.

Il punteggio Apgar al 1' minuto varia tra 0 e 9, con una media di 5. Il punteggio Apgar al 5' minuto invece tra 2 e 10, con una media di 7,4.

Per quanto riguarda gli esami eseguiti nell'arco dei due anni di follow-up, nella Tabella II sono riportati i numeri e le percentuali dei pazienti ai quali sono stati effettuati e dei rispettivi risultati, ordinati per livello di gravità.

Infine, tutti i pazienti sono stati rivalutati a due anni per mezzo di un esame neurologico e un tracciato EEG (affiancati in alcuni casi anche da un esame di neuroimaging e un esame sensoriale), per stabilire la gravità del loro quadro motorio, epilettico (e sensoriale); si è poi definito un valore conclusivo di gravità globale. Tali indici, riportati nella Tabella III e nella Figura 1,

**TAB. I.** Esami in epoca neonatale: numero e percentuale dei pazienti valutati, classificati per grado di gravità (1, 2, 3).

	Totale		1		2		3	
en n	37	92,5%	8	21,6 %	18	48,6%	11	29,7%
ECO n	39	97,5%	12	30,8 %	11	28,2%	16	41%
EEG n	23	57,5%	7	30,4 %	11	47,8%	5	21,8%
RMN n	27	67,5%	6	22,2 %	3	11,1%	18	66,7%
ES n	15	37,5%	8	53,3 %	7	46,7%		

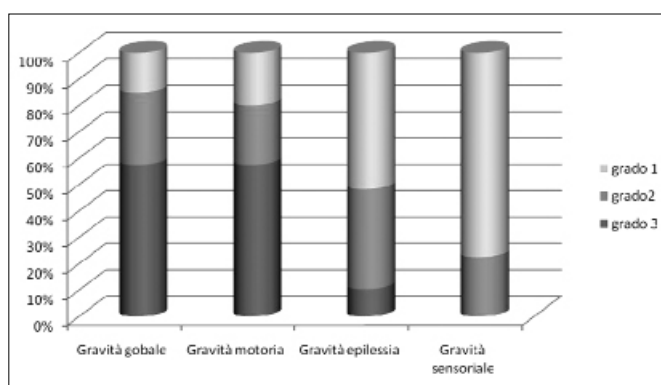
**TAB. II.** Esami relativi ai 2 anni di follow-up: numero e percentuale dei pazienti valutati, classificati per grado di gravità (1, 2, 3).

	Totale		1		2		3	
en < 6	28	70%	4	14,3%	15	53,6%	9	32,1%
en 6-10	28	70%	3	10,7%	14	50%	11	39,3%
en 11-13	31	77,5%	5	16,1%	11	35,5%	15	48,4%
en 14-17	34	85%	6	17,7%	8	23,5%	20	58,8%
en 18-20	24	60%	3	12,5%	4	16,7%	17	70,8%
en 21-24	27	67,5%	3	11,1%	6	22,2%	18	66,7%
ES post-neonatali	21	52,5%	12	57,1%	9	42,9%		

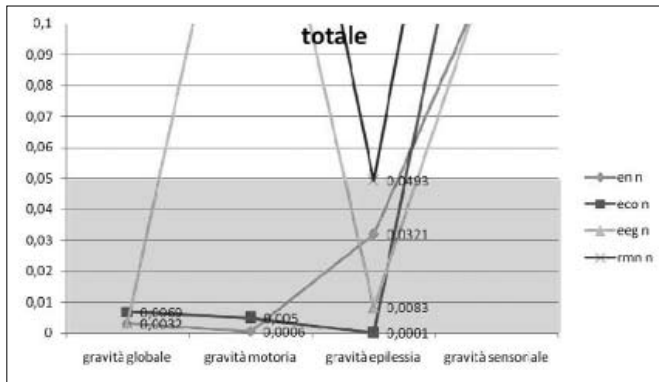
EEG < 6	27	67,5%	6	22,2%	9	33,3%	12	44,5%
EEG 6-10	25	62,5%	6	24%	3	12%	16	64%
EEG 11-13	24	60%	7	29,2%	5	20,8%	12	50%
EEG 14-17	25	62,5%	9	36%	5	20%	11	44%
EEG 18-20	30	75%	11	36,7%	9	30%	10	33,3%
EEG 21-24	26	65%	7	26,9%	9	34,6%	10	38,5%

**Tab. III.** Valutazione finale a 2 anni: numero e percentuale dei pazienti suddivisi per grado (1, 2, 3) e tipo (globale, motoria, epilettica e sensoriale) di gravità.

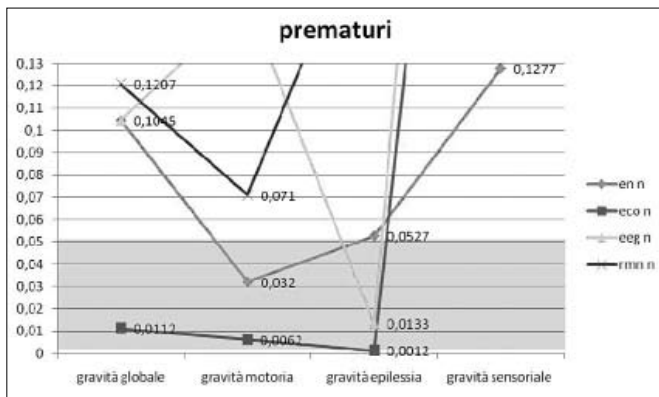
	Totale		1		2		3	
Gravità globale	40	100%	6	15%	11	27,5%	23	57,5%
Gravità motoria	40	100%	8	20%	9	22,5%	23	57,5%
Gravità epilessia	40	100%	15	37,5%	11	27,5%	3	7,5%
Gravità sensoriale	40	100%	31	77,5%	9	22,5%		

**Fig. 1.** Valutazione finale a 2 anni: rappresentazione grafica delle percentuali di pazienti appartenenti ai diversi tipi e gradi di gravità.

sono stati comparati mediante test di correlazione con i risultati degli esami eseguiti sia in epoca neonatale che successivamente, per definire i rispettivi indici di correlazione e individuare quali indagini sono più specifiche per predire il quadro a due anni ( $p < 0,05$ ). I risultati sono stati poi distinti in due gruppi, nati a termine e prematuri, per verificare eventuali differenze. Nelle Figure 2-4 sono riportati gli indici di correlazione tra le valutazioni cliniche e gli esami strumentali effettuati nel periodo neonatale e i quadri di gravità a due anni. Nella Figura 2 relativo alla totalità dei 40 bambini, si evidenzia un'indice di correlazione estremamente alto dell'ecografia cerebrale, dell'esame neurologico e dell'EEG neonatale con la gravità globale. La gravità del quadro neuromotorio è invece molto correlata sia



**Fig. 2.** Correlazione tra gli esami clinici e strumentali effettuati nel periodo neonatale e i vari quadri di gravità a 2 anni, nella totalità del campione.

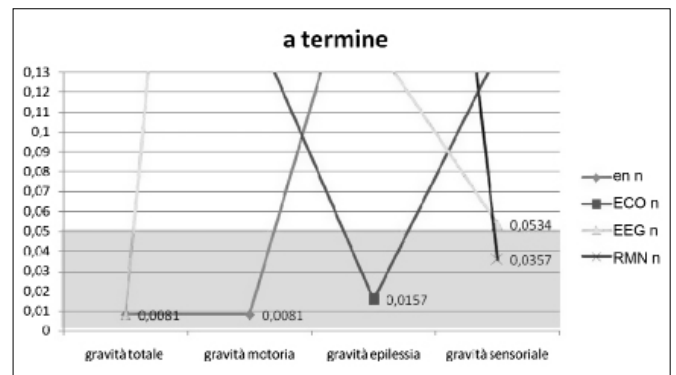


**Fig. 3.** Correlazione tra gli esami clinici e strumentali effettuati nel periodo neonatale e i vari quadri di gravità a 2 anni, nel campione dei pazienti nati prematuri.

con il quadro motorio, l'EEG solo con quello epilettico. Nei neonati a termine (Fig. 4) EEG e esame neurologico sono invece fondamentali nel predire la gravità globale a due anni. L'ecografia neonatale ha un'elevata correlazione con il quadro motorio, l'EEG con quello epilettico. La RMN ha invece un ruolo nel predire un danno sensoriale.

Effettuando numerose valutazioni seriate clinico-strumentali nel corso dei due anni di follow-up, è stato possibile confrontare, con Test Anova, i dati relativi ai diversi intervalli temporali con la gravità del quadro finale.

Riguardo la valutazione clinica neurologica, nella totalità dei pazienti lo studio ha evidenziato una correlazione statisticamente molto significativa in tutti gli intervalli ( $p < 0,0001$ ), compreso il periodo neonatale ( $p < 0,005$ ), con il quadro motorio finale (Fig. 5).

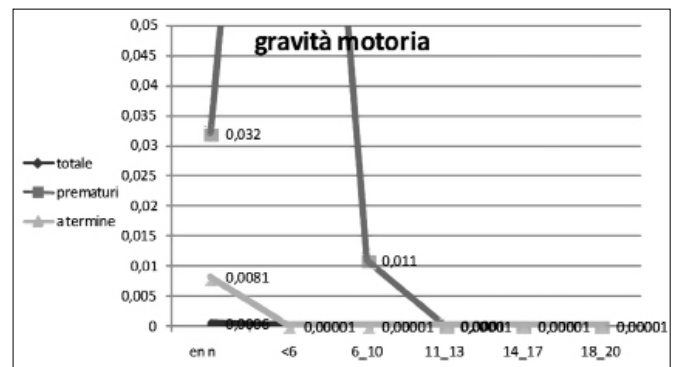


**Fig. 4.** Correlazione tra gli esami clinici e strumentali effettuati nel periodo neonatale e i vari quadri di gravità a 2 anni, nel campione di pazienti nati a termine.

con l'ecografia che con l'esame neurologico, ma non con il tracciato EEG. Quest'ultimo ha invece un chiaro potere nel predire la gravità di un'eventuale epilessia a due anni, insieme all'ecografia; leggermente minore (ma comunque con  $p < 0,05$ ) è la correlazione con il quadro epilettico terminale dell'esame neurologico neonatale e della RMN.

Nessuno di questi esami è correlato alla gravità di una eventuale compromissione della funzionalità sensoriale.

Nei prematuri (Fig. 3) l'ecografia cerebrale acquista senza dubbio un ruolo fondamentale sia nel predire la gravità del quadro neuromotorio che quello epilettico che quello globale. L'esame neurologico è correlato solo

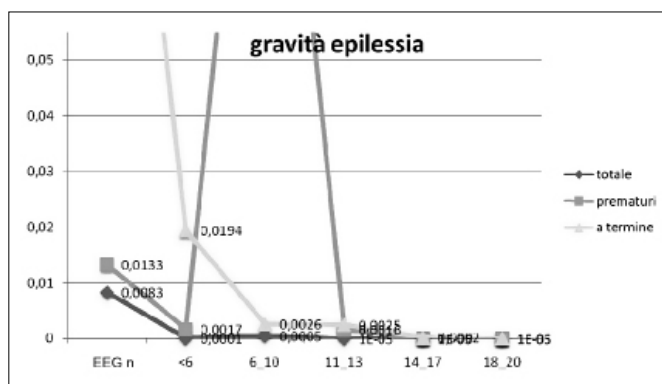


**Fig. 5.** Correlazione tra la gravità motoria a 2 anni e la gravità dell'esame neurologico effettuato nei vari intervalli temporali (test ANOVA).

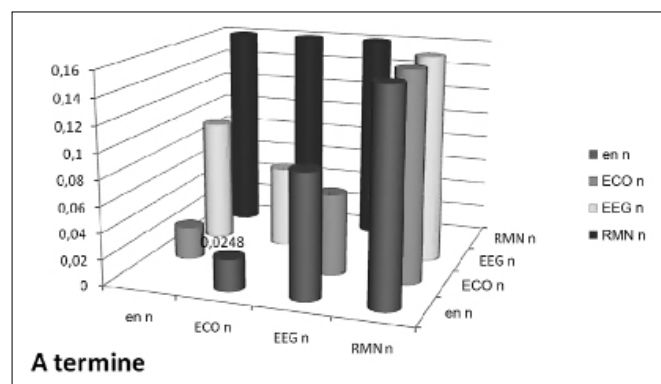


Anche nei neonati a termine permane un indice di correlazione molto elevato sia nel periodo neonatale ( $p = 0,0081$ ), che successivamente ( $p < 0,0001$ ). Nei prematuri l'esame neurologico neonatale ha una correlazione statisticamente molto rilevante con quello eseguito a due anni ( $p = 0,032$ ), correlazione che viene persa nell'intervallo tra il primo e il sesto mese ( $p = 0,1719$ ), per poi ricomparire tra 6 e 10 mesi ( $p = 0,011$ ), e ancora di più dopo il decimo mese ( $p < 0,0001$ ). Nel predire la gravità del quadro epilettico a due anni invece, nell'analisi dei 40 pazienti, tutti i tracciati, compreso il neonatale ( $p = 0,0083$ ), rivestono un ruolo considerevole (Fig. 6). Lo stesso può essere detto per il sottogruppo dei prematuri, nei quali solo l'EEG

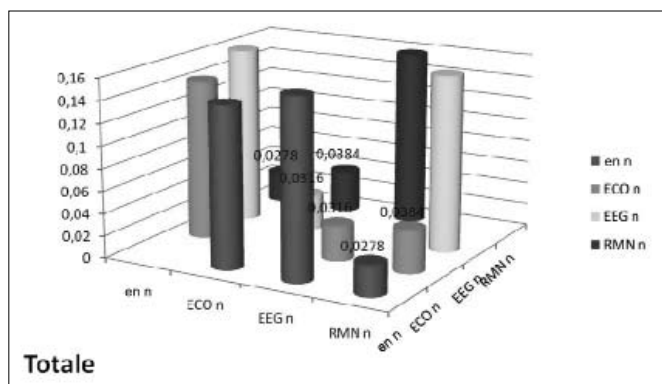
eseguito tra 6 e 10 mesi perde la correlazione con il quadro terminale. Nei neonati a termine, invece, il tracciato elettroencefalografico neonatale non è in relazione con quello a due anni; nell'intervallo  $< 6$  mesi, invece,  $p = 0,0194$ , e continua a scendere ancora di più negli intervalli successivi. Nelle Tabelle IV-VI (e nelle figure associate Figg. 7-9) è invece possibile mettere in evidenza la correlazione tra i vari esami effettuati nel periodo neonatale, nella totalità del campione (Tab. IV), nei pazienti nati a termine (Tab. V) e nei prematuri (Tab. VI) rispettivamente. Sono stati evidenziati gli indici di correlazione considerati statisticamente significativi, e cioè  $p < 0,05$ .



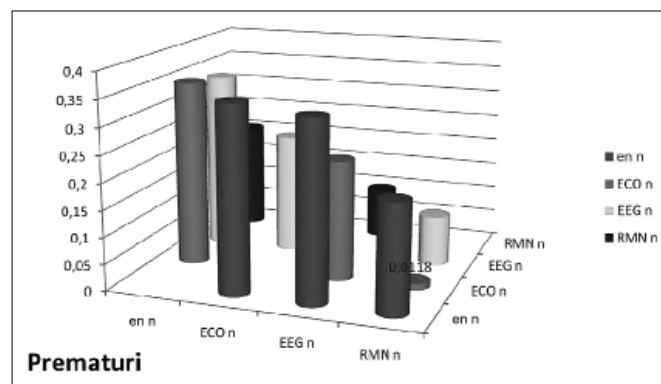
**Fig. 6.** Correlazione tra la gravità del quadro epilettico a 2 anni e la gravità dell'EEG effettuato nei vari intervalli temporali (test ANOVA).



**Fig. 8.** Rappresentazione grafica della correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nei pazienti nati a termine (test ANOVA).



**Fig. 7.** Rappresentazione grafica della correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nella totalità del campione (test ANOVA).



**Fig. 9.** Rappresentazione grafica della correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nei pazienti nati prematuri (test ANOVA).

**Tab. IV.** Correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nella totalità del campione (test ANOVA).

Totale	en n	ECO n	EEG n	RMN n
en n		0,1439	0,1598	0,0278
ECO n	0,1439		0,0316	0,0384
EEG n	0,1598	0,0316		0,1581
RMN n	0,0278	0,0384	0,1581	

**Tab. V.** Correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nei pazienti nati a termine (test ANOVA).

A termine	en n	ECO n	EEG n	RMN n
en n		0,0248	0,0948	0,7709
ECO n	0,0248		0,0626	0,4203
EEG n	0,0948	0,0626		0,4944
RMN n	0,7709	0,4203	0,4944	

**Tab. VI.** Correlazione tra gli esami effettuati nel periodo neonatale nei pazienti nati prematuri (test ANOVA).

Prematuri	en n	ECO n	EEG n	RMN n
en n		0,3509	0,3366	0,2042
ECO n	0,3509		0,2262	0,0118
EEG n	0,3366	0,2262		0,0955
RMN n	0,2042	0,0118	0,0955	

Nei 40 neonati presi in esame è presente una correlazione statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tra esame neurologico neonatale e RMN neonatale ( $p = 0,0278$ ), tra ecografia cerebrale neonatale e EEG neonatale ( $p = 0,0316$ ) e tra ecografia e RMN neonatale ( $p = 0,0384$ ).

Nei neonati a termine, invece, è risultata statisticamente significativa solo la correlazione tra esame neurologico e ecografia cerebrale ( $p = 0,0245$ ); nei prematuri, infine, solo tra ecografia cerebrale e RMN neonatale.

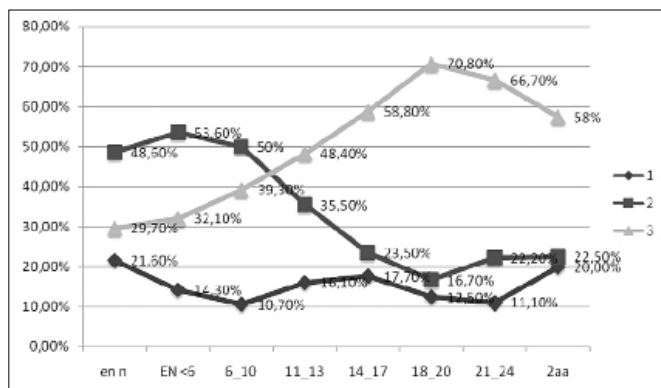
Dallo studio di follow-up di tali pazienti è stato possibile anche seguire l'evoluzione del loro quadro neuromotorio, attraverso le variazioni periodiche dei tre gradi di gravità.

Mentre la percentuale di soggetti di grado 1 all'esame neurologico neonatale è rimasta nei 2 anni di follow-up globalmente invariata (intorno al 20%), la percentuale di soggetti di grado 2, dopo una leggera ascesa iniziale (nell'intervallo  $< 6$  mesi), è diminuita

considerevolmente passando dal 53,6% dell'intervallo  $< 6$  mesi al 16,7% dell'intervallo 18-20 mesi, per poi aumentare leggermente fino al 22,5% a due anni (dimezzandosi quindi rispetto al periodo neonatale). Andamento opposto è stato, invece, quello dei soggetti di grado 3, passati dal 29,7% neonatale al 58% a due anni (passando attraverso un picco al 70,8% nell'intervallo 18-20 mesi) (Fig. 10).

Per quanto riguarda l'EEG, invece, i pazienti di grado 1, che rappresentavano il 30% circa dei neonati, hanno registrato una flessione nei primi sei mesi, per poi aumentare fino a quasi il 40% tra i 18 e i 20 mesi, diminuire di nuovo alla fine del secondo anno di età, per attestarsi al 37,50% a due anni. I pazienti con tracciato EEG di grado 2, e cioè la metà del campione nella valutazione neonatale, hanno registrato una netta flessione, fino al 12% tra i 6 e i 10 mesi; la loro percentuale è poi lentamente accresciuta fino al 34,6% alla fine del secondo anno, e di nuovo diminu-





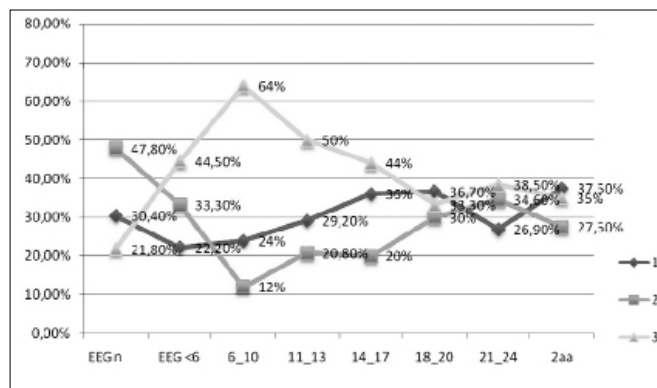
**Fig. 10.** Andamento nei 2 anni di follow-up (in percentuale) dei tre livelli di gravità dell'esame neurologico (en).

ita nell'ultima valutazione (27,5%). I pazienti con EEG più grave (grado 3), che rappresentavano poco più del 20% in epoca neonatale, hanno avuto andamento quasi inverso rispetto a quelli di grado 2: sono aumentati consistentemente fino al 64% alla fine del decimo mese, poi sono diminuiti nel corso di tutto il secondo anno di vita, fino a rappresentare il 35% del campione al compimento del secondo anno (Fig. 11).

## CONCLUSIONI

È l'ecografia cerebrale l'esame che, senza dubbio, viene scelto nella maggior parte dei reparti di neonatologia per valutare tali pazienti, come mostra la sua elevata percentuale di attuazione (97,5% dei neonati), tanto più che nella maggior parte dei casi è stata effettuata in maniera seriata sia durante che dopo il periodo neonatale. L'ultrasonografia cerebrale transfontanellare è infatti un mezzo eccellente, in quanto a rapidità, semplicità, praticità e ripetibilità, per individuare le più frequenti alterazioni encefaliche sia nei soggetti a termine che pretermine, per studiarne l'evoluzione e per seguire la maturazione cerebrale<sup>5</sup>; ed è stato confermato, anche recentemente, che la sua sensibilità nel rilevare lesioni cerebrali non è affatto minore a quella della RMN<sup>6</sup>, che è comunque più approfondita, particolareggiata e completa.

L'esame neurologico neonatale, teoricamente di ancora più semplice e rapida esecuzione, e dal ruolo diagnostico e prognostico sicuramente fondamentale,



**Fig. 11.** Andamento nei 2 anni di follow-up (in percentuale) dei tre livelli di gravità del tracciato EEG.

manca invece del tutto nel 7,5% dei pazienti arruolati per questo studio. In solo poco più della metà dei pazienti è stato invece effettuato almeno un tracciato EEG neonatale, in 2/3 circa una RMN encefalo, in poco più di un terzo gli esami neurofisiologici (Potenziali evocati e otoemissioni).

Nel complesso appare relativamente poco utilizzata la RMN, troppo poco l'EEG ed è quantomeno paradossale che alcuni neonati con patologia neurologica non siano mai stati valutati semeiologicamente. Sono numerosi gli studi, più e meno recenti, che sottolineano infatti la necessità di un esame clinico neurologico neonatale<sup>7</sup> (meglio se alla dimissione<sup>8</sup>), tanto che, secondo alcuni l'aggiunta di un EEG e di un'ecografia non darebbe alcun vantaggio ulteriore alla sola semeiotica nel predire l'outcome<sup>9</sup>.

Per quanto riguarda la correlazione di tali esami neonatali con la gravità a due anni, sia l'ecografia che l'esame neurologico hanno un'importanza notevole nel predire la gravità globale, del quadro motorio e epilettico, in accordo con numerosi studi, anche recenti, tra cui molti relativi all'EII, che rappresenta comunque, come detto, l'eziologia più frequente di NE<sup>10</sup>; l'EEG, nel totale della popolazione, predice con grande sensibilità il quadro sia globale che epilettico (così come affermato in vari studi sui neonati con insulto ischemico<sup>11,12</sup>), la RMN ha un ruolo solo in quest'ultimo. Ci sono però delle differenze importanti tra neonati prematuri e a termine: nei primi è imprescindibile e imperativa l'esecuzione di un'ecografia cerebrale<sup>13</sup>, estremamente correlata con tutti i quadri di gravità

(tranne il sensoriale); nel neonato a termine la clinica per il motorio e l'Eco per l'epilettico, la clinica e l'EEG per il quadro globale; questa ultima correlazione è in accordo con lo studio pubblicato su *Pediatrics* nel 2003<sup>14</sup>, nel quale veniva ribadita l'importanza di questi due esami, meglio ancora se associati, nell'individuare i neonati a termine con alto rischio di compromissione neurologica e nel lavoro degli italiani Cioni e Guzzetta<sup>15</sup> sul ruolo della semeiotica neurologica nella valutazione e nella prognosi di neonati asfittici a termine. Non è quindi accettabile che in quasi il 50% dei neonati con compromissione del quadro neurologico non sia stato mai eseguito un tracciato EEG e, ancor più, che il 7,5% di tali pazienti non sia stato mai valutato clinicamente sul piano neuromotorio.

Gli esami neonatali eseguiti nel nostro studio non sono peraltro risultati, dagli studi di correlazione, particolarmente connessi tra loro e non è quindi buona pratica effettuare solo alcuni di questi e dedurre la gravità degli altri. Infatti nei 40 pazienti è presente una correlazione tra ecografia e EEG, tra RMN e clinica, tra RMN e ecografia; nei neonati a termine solo l'ecografia e la clinica neurologica sono statisticamente correlate; tra i prematuri solo RMN e ecografia. È quindi necessario effettuare una valutazione clinico-strumentale la più completa possibile, per avere un quadro approfondito in ogni ambito e poter prevedere con maggiore certezza gli esiti neuropsichici a distanza. Ciò è in accordo con lo sforzo di raggiungere un consenso europeo sull'uso di test neurofisiologici nelle terapie intensive neonatali, riconosciuti estremamente utili sia per la diagnosi, che per la prognosi, che per il follow-up<sup>16</sup> e con lavori precedenti come quello di Zaharie del 2007<sup>17</sup>, che ribadiva la necessità di attuare una valutazione completa di tali pazienti, comprendendo esami clinici, EEG e neuroimaging.

Lo scopo principale di tale studio è di seguire, con numerosi e continui controlli all'interno dei due anni di follow-up, l'evoluzione di tali pazienti, nel tentativo di individuare all'interno di alcuni intervalli precedentemente stabiliti, quello in cui l'analisi clinica e strumentale dia risultati maggiormente correlati con il quadro finale.

Solo l'esame neurologico tra 1 e 6 mesi nei prematuri non è utile per prevedere la gravità del quadro motorio a due anni; in tutti i pazienti e in tutti gli intervalli, anche quello neonatale, c'è invece un indice di cor-

relazione elevato. Ciò perché in questo intervallo non appare, nei prematuri, ancora abbastanza strutturato un eventuale quadro di Paralisi Cerebrale, a differenza di quello tipicamente distonico o spastico dei nati a termine che si evidenzia più precocemente. Nel periodo neonatale, ma meglio dai 6 mesi in poi (e soprattutto intorno al compimento del primo anno di vita), si hanno quindi gli elementi prognostici adeguati e necessari.

Se dunque volessimo regolarizzare un timing del follow-up neurologico, essendo tutte le epoche fortemente correlate con il quadro finale, si può scegliere liberamente, per i nati a termine, la data e ridurre di molto i momenti di controllo. Per i pretermine, invece, essendo il primo semestre di età corretta non correlato con l'evoluzione finale, occorre tenere ben presente che i dati di questo periodo sono poco attendibili e cercare di affinare il più possibile la semeiotica clinica.

Riguardo al quadro epilettico, analizzando i 40 pazienti insieme, i tracciati di ogni intervallo appaiono correlati per gravità a quello finale. Ma dall'analisi più approfondita, dividendo i pazienti per età gestazionale, sia il tracciato dei neonati a termine che quello dei prematuri nei primi mesi non hanno un ruolo prognostico particolarmente attendibile. Infatti l'EEG neonatale nei pazienti nati a termine, e quello tra il sesto e il decimo mese di età corretta nei pretermine, non hanno alcuna correlazione statisticamente significativa con la gravità a due anni (è stato infatti rilevato in questo intervallo un peggioramento globale del quadro epilettico, segnato da un picco al 64% dei soggetti di grado 3, la cui percentuale è poi andata diminuendo nell'intervallo successivo). L'EEG neonatale infatti è utile soprattutto per la gravità del quadro esitale in generale, poiché nel neonato si studia l'attività di fondo e l'organizzazione spazio-temporale, piuttosto che l'attività parossistica. Il fatto che poi in alcuni mesi del primo anno di vita l'EEG non si correli con il quadro epilettico, può essere interpretato come una fase in cui ancora non si struttura la focalità epilettogena.

È necessario quindi, per entrambi i sottogruppi, richiedere l'esecuzione di un EEG molto precocemente (1°-6° mese) e dal periodo intorno al compimento del primo anno di età (intervallo 11-13 mese) in poi.

È quindi il 6° mese e l'intervallo 11-13 mesi i tempi in cui sia la clinica che l'EEG raggiungono in tutti i

pazienti, sia prematuri che nati a termine, una rilevanza prognostica attendibile; è perciò importante effettuare in tutti i pazienti, oltre ovviamente al periodo neonatale, una valutazione in questi due momenti. Inoltre nello stesso intervallo è possibile valutare anche il raggiungimento di varie tappe motorie, compresa la deambulazione, e l'acquisizione delle prime parole. Non hanno, al contrario, rilevato avere alcun ruolo prognostico gli esami neurofisiologici sensoriali, in disaccordo con alcuni studi che ne riconoscono, invece, insieme al monitoraggio elettroencefalografico con CFM, una notevole utilità diagnostica e prognostica<sup>18</sup>.

In definitiva, in base ai risultati di questo studio possiamo affermare:

- le valutazioni in epoca neonatale risultano spesso incomplete e insufficienti;
- essendo gli items neonatali poco correlati tra loro è utile, ai fini diagnostici e prognostici, effettuarli tutti;
- è fondamentale eseguire in tutti i neonati con compromissione neurologica una valutazione clinica neurologica;
- l'ecografia cerebrale si correla fortemente con l'evoluzione a distanza;
- nei nati a termine la clinica neurologica è, in ogni intervallo, compreso il neonatale, correlata con il quadro motorio a due anni;
- nei prematuri solo l'esame neurologico tra 1 e 6

- mesi non è correlato con il quadro motorio finale;
- il tracciato EEG neonatale nei nati a termine e quello tra il sesto e il decimo mese nei prematuri non hanno alcuna correlazione statisticamente significativa con la gravità dell'epilessia a due anni;
- gli esami neurofisiologici sensoriali e la RMN hanno un ruolo importante, ma comunque non fondamentale, nella valutazione di tali pazienti.

Alla luce di ciò, può essere proposto un protocollo di gestione del paziente con compromissione neurologica nel periodo neonatale:

- esami neurologici approfonditi e seriatì;
  - EEG seriatì, interpretati da un operatore dedicato e esperto;
  - ecografie cerebrali seriate;
  - RMN alla dimissione;
  - ES alla dimissione;
- e nel periodo successivo, fino ai 2 anni:
- nel nato a termine: esame neurologico e EEG a 6, 12, 18, 24 mesi;
  - nel prematuro: esame neurologico e EEG a 2,4,6,12,18, 24 mesi.

In particolare, nel prematuro, l'intensificare i controlli clinico-strumentali nel primo semestre, cioè quello che nel nostro studio è emerso come il meno correlato con il quadro finale, deve essere considerato una "sfida" per cercare, attraverso un'analisi ancora più completa e attenta, di individuare, se possibile, quei segni precoci più nascosti, appena percettibili.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. *Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy*. *Early Hum Dev* 2010;86:329-38.
- <sup>2</sup> Nelson KB, Leviton A. *How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?* *Am J Dis Child* 1991;145:1325-31.
- <sup>3</sup> Amiel Tison C, Grenier A. *Neurological assessment during the first year of life*. New York: Oxford University Press 1986.
- <sup>4</sup> Amiel-Tison C, Grenier A. *Valutazione neurologica del neonato e del lattante*. Milano: Masson Italia Ed. 1981.
- <sup>5</sup> van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser IM. *Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations*. *Semin Perinatol* 2010;34:28-38.
- <sup>6</sup> Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, et al. *Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI*. *Pediatr Radiol* 2010;40:1640-50.
- <sup>7</sup> Bierman-van Eendenburg ME, Jurgens-van der Zee AD, Olinga AA, et al. *Predictive value of neonatal neurological examination: a follow-up study at 18 months*. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:296-305.
- <sup>8</sup> Murray DM, Bala P, O'Connor CM, et al. *The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months*. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e55-9.
- <sup>9</sup> Ong LC, Kanaheswari Y, Chandran V, et al. *The usefulness of early ultrasonography, electroencephalography and clinical parameters in predicting adverse outcomes in asphyxiated term infants*. *Singapore Med J* 2009;50:705-9.
- <sup>10</sup> Murray DM, Bala P, O'Connor CM, et al. *The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy*

- and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e55-9.
- <sup>11</sup> Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, et al. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics* 2009;124:e459-67.
- <sup>12</sup> Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, et al. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:655-9.
- <sup>13</sup> Wilczyńska M, Pustuła-Mańko E, Stefańczyk L, et al. Usefulness of Doppler ultrasound imaging in monitoring of hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants. *Pol Merkur Lekarski* 2003;15:436-40.
- <sup>14</sup> Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, et al. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351-7.
- <sup>15</sup> Guzzetta A, Biagioni E, Cioni G. Role of neurologic assessment in the evaluation and prognosis of full-term newborns with asphyxia. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37:497-502.
- <sup>16</sup> Guérit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin* 2009;39:71-83.
- <sup>17</sup> Zaharie G, Ion DA, Schmidt N, et al. The significance of neuroimaging in the evaluation of the newborn with neonatal asphyxia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111:889-94.
- <sup>18</sup> Eken P, Toet MC, Groenendaal F, et al. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F75-80.

**Corrispondenza:** Federico Allemand, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - E-mail: federico.allemand@uniroma1.it