

PARALISI CEREBRALE: ASPETTI DI PERTINENZA OSTETRICA

Alessandro Grignaffini, Emanuele Soncini, Elena Ronzoni

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e di Neonatologia
Università degli Studi di Parma

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Emanuele Soncini
Via Ricasoli 1 - 42100 Reggio Emilia
tel: +39 0521 290500; fax: +39 0522 303075, +39 0521 290508; e-mail: soncio@tin.it

ABSTRACT

In this review we analyze the current topics in perinatal medicine on the origin of cerebral palsy. Cerebral palsy is the most common physical disability in childhood and one of the most commonly recognized causes is a brain injury that occurs during the perinatal period. Epidemiologic studies have shown that most cases of cerebral palsy with intrapartum factors also have antepartum risk factors. Prematurity seems to have the highest correlation, and fetal infections, alone or in association with prematurity, seems to play a critical role. Intra-Uterine Growth Restriction is another risk factor for neonatal encephalopathy and perinatal asphyxia. Current available data indicate that perinatal hypoxic-ischemic brain injury account for approximately 10% to 20% of all causes of cerebral palsy. Umbilical cord pH and blood gas values provide valuable information regarding the status of the infant at birth, and algorithms for understanding the timing of hypoxic injury have been developed. Recently, an International Task Force pointed out a consensus statement for defining a causal relation between birth asphyxia and cerebral palsy: this work and a complete knowledge of all the etiologic mechanisms is of paramount importance for medico-legal issues, to restrict the number of cases reaching litigation to those few with potential merit.

Key words: cerebral palsy, hypoxia, ischemia, risk factors, pregnancy

RIASSUNTO

In questa review abbiamo analizzato gli aspetti di interesse perinatale più rilevanti riguardo le origini della paralisi cerebrale. La paralisi cerebrale è una delle più comuni infermità fisiche nell'infanzia. Una delle cause più frequenti è rappresentata da un danno cerebrale che insorge nel periodo perinatale. Gli studi epidemiologici hanno, tuttavia, dimostrato che la maggior parte delle paralisi cerebrali con fattori di rischio durante il parto riconosce anche fattori di rischio antepartum. La prematurità sembra avere la maggiore correlazione e le infezioni fetali, da sole o associate alla prematurità, sembrano rivestire un ruolo critico. Il difetto di crescita intrauterino è un altro fattore di rischio per l'encefalopatia neonatale, soprattutto per la maggiore vulnerabilità all'asfissia. I dati attualmente disponibili indicano che un danno ipossico-ischemico perinatale è responsabile del 10-20% di tutti i casi di paralisi cerebrale. Il pH del cordone ombelicale ed i valori emogasalitici ematici forniscono informazioni attendibili riguardo allo stato del bambino alla nascita, e sono stati sviluppati algoritmi per comprendere il timing del danno ipossico. Recentemente, una Task Force internazionale ha elaborato una dichiarazione di consenso per definire una relazione causale fra l'asfissia alla nascita e la paralisi cerebrale: questo lavoro, ed una completa conoscenza di tutti i meccanismi eziologici coinvolti, è di massima importanza, in ambito medico-legale, per restringere i casi di contenzioso a quelli con un reale potenziale di merito.

Parole chiave: paralisi cerebrale, ipossia, ischemia, fattori di rischio, gravidanza

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONI

Il primo autore a parlare di paralisi cerebrale (PC) fu un ortopedico di nome Little nel 1862, che la definì come una "rigidità spastica" e la associò a problemi inerenti la gravidanza, il parto e in particolar modo il parto pretermine. Fra le tante definizioni che sono state date della PC attualmente la più accettata, soprattutto dal punto di vista ostetrico, è quella di Nelson e Ellenberg, che la definirono come una "inabilità cronica caratterizzata da un anomalo controllo dei movimenti o della postura a comparsa precoce nella vita post-natale e senza un andamento progressivo" (1).

La PC è un disordine neuromuscolare e non implica la presenza di

alterazioni della funzione cognitiva. Tuttavia, alcuni bambini affetti da PC possono avere un basso quoziente d'intelligenza (QI), ritardo mentale o essere affetti da diversi tipi di convulsioni. L'attività motoria volontaria e involontaria sono coordinate da una rete neurale che coinvolge la corteccia, il sistema piramidale, il talamo, il cervelletto, i gangli della base, il tronco cerebrale, e il midollo spinale. Nella diagnosi di PC occorre distinguere le lesioni del motoneurone inferiore, che esitano in fascicolazioni, atrofia, flaccidità, ipotonia e perdita dei riflessi tendinei, da quelle del motoneurone superiore, che si manifestano con un eccesso di tono muscolare, spasticità, aumento dei riflessi muscolari e tendinei. La PC implica una lesione del neurone superiore, encefalico, e non di quello del midollo spinale.

La PC di tipo spastico è di gran lunga la forma più frequente, anche se altre definizioni vengono utilizzate per connotare la presenza di forme varianti come discinesia, atassia, paralisi flaccida o atonica. La forma spastica riconosce un danno soprattutto a carico della corteccia e del sistema piramidale. Quando questa struttura viene coinvolta nella sua parte periventricolare risultano interessati soprattutto gli arti inferiori. Un danno diffuso alla corteccia e al sistema piramidale esita in quadriplegia spastica. Questa forma severa spesso coinvolge anche i muscoli della mimica facciale, del torace e dell'addome. Si ritiene che la forma "discinetica" riconosca una lesione prevalente dei gangli della base e del sistema extrapiramidale: questa forma è caratterizzata da un inadeguato controllo della muscolatura volontaria che esita in movimenti incompleti e frammentari. Le quattro estremità sono in genere affette e il tipo di paralisi viene classificato a seconda del tipo di movimento colpito più rappresentato. In passato tale tipo di paralisi era definita anche come "atetoida", "coreoatetoida" e "distonica". Infine la PC "atassica" è caratterizzata da alterata coordinazione muscolare e perdita di equilibrio e del senso di posizione. In questo caso la struttura maggiormente colpita è il cervelletto.

Alla nascita spesso i bambini che svilupperanno PC si presentano flaccidi, ma successivamente l'ipotonia viene rimpiazzata da un aumento graduale del tono e dalla comparsa di rigidità. Se l'ipotonia persiste, come succede in alcuni casi, si parla di PC "atonica".

A seconda dei gruppi muscolari prevalentemente colpiti possono essere utilizzate altre definizioni, come: quadriplegia se sono colpiti tutti e quattro gli arti, diplegia se la lesione interessa solo quelli inferiori, emiplegia destra e sinistra se è prevalentemente colpito un lato del corpo, monoplegia (rara) quando un solo arto è colpito. Nei danni diffusi spesso vengono coinvolti anche i muscoli della faccia e della bocca, per cui alcuni bambini possono avere problemi di masticazione, di deglutizione e di suzione. A volte si possono associare difficoltà respiratorie per incapacità ad espandere il torace. Attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica (RM) è attualmente possibile localizzare dove sono prevalentemente situate le lesioni nervose nel 70-90% dei casi affetti, sia in epoca neonatale precoce che successivamente durante l'infanzia (2). Alcuni autori hanno, pertanto, tentato una classificazione delle PC sulla base della localizzazione delle lesioni visualizzate mediante RM, distinguendo tra lesioni del tratto piramidale prevalentemente localizzate nella sostanza bianca dell'area periventricolare e lesioni del tratto extrapiramidale prevalentemente situate nel talamo e nei gangli della base e nel cervelletto. Le lesioni del tratto piramidale sono associate a diplegia spastica e sono più frequenti in bambini nati pretermine, mentre le lesioni extrapiramidali sono più frequenti in bambini nati a termine che manifestano quadriplegia, spesso con variante discinetica. Questo è dovuto al fenomeno della "vulnerabilità selettiva" del sistema nervoso centrale durante il suo sviluppo, termine che esprime il concetto che parti diverse del cervello risultano più o meno vulnerabili in epoche diverse della gestazione.

Nell'ultimo periodo del secondo trimestre (26-28 settimane) la mielinizzazione è nel suo stadio iniziale, per cui la sostanza bianca risulta più vulnerabile sia all'ipossia che ad altri insulti chimici (citochine). I gangli della base, che fanno parte del sistema extrapiramidale, sono più vulnerabili in epoche più avanzate della gravidanza (presso il termine). Un'altra classificazione importante tiene conto del momento di insorgenza delle lesioni: prenatale - perinatale - post-natale.

L'entità del danno è conciliabile con una terminologia che descrive le paralisi cerebrali come lievi (mancanza di interferenze significative con la vita di relazione), moderate (che richiedono un certo grado di

assistenza), gravi (assoluta incapacità alle funzioni della vita quotidiana in modo autonomo). Altre classificazioni più recenti prendono in considerazione livelli più complessi di attività e di inserimento in ambito sociale e fanno riferimento alla capacità di mobilità autonoma, alla dipendenza fisica, alla presenza e all'entità del dolore e della sofferenza, alla difficoltà nell'inserimento scolastico e sociale, all'attività lavorativa e alla dipendenza da servizi ausiliari (3).

I bambini affetti da PC hanno spesso altri disordini neurologici associati, come il ritardo mentale (definito da un QI inferiore a 70%), convulsioni (in circa un terzo degli affetti), disturbi visivi (strabismo, ambliopia, cecità visiva), perdita dell'udito.

PREVALENZA DELLA PARALISI CEREBRALE

Dal punto di vista epidemiologico l'approccio più corretto per lo studio della PC, definita come patologia a carattere non progressivo presente dall'infanzia, si basa sul concetto di prevalenza, intesa come numero di bambini affetti su 1000 nati vivi. La maggioranza degli autori sono concordi nel ritenere che la PC abbia una prevalenza che si aggira su valori di 1,5-2,5 per 1000 nati vivi (4). Non c'è accordo sul fatto che a partire dal 1950 in poi ci sia stato un decremento o un aumento della prevalenza. Studi diversi, infatti, portano a risultati diversi, mentre sembra che la prevalenza nei paesi del terzo mondo sia più alta di quella riportata precedentemente. Esiste evidenza che la prevalenza di alcuni tipi di PC sia cambiata dal 1970 in poi. E' il caso della "coreoatetosi", variante notoriamente associata all'ittero nucleare, che è diminuita in relazione al fatto che l'incidenza dell'ittero nucleare, espressione di gravi patologie emolitiche del neonato, si è sensibilmente ridotta grazie all'uso di immunoglobuline anti-D nelle donne Rh negative, all'affinamento delle tecniche di diagnosi prenatale, ed al trattamento perinatale dei feti affetti (trasfusione in utero e trattamento dell'ittero neonatale con fototerapia ed exangui-notrasfusione) (5).

D'altra parte, la prevalenza della diplegia spastica (variante che interessa il sistema piramidale), più comune nei bambini che sopravvivono a un parto pretermine in epoche gestazionali molto precoci, sembra essere in aumento. Questo fenomeno sembra correlato all'aumento dei tassi di sopravvivenza dei bambini di basso peso alla nascita (<1500 g) e in quelli di peso molto basso (<1000 g).

FATTORI DI RISCHIO

Nel 1993, Stanley e collaboratori, in un'analisi multivariata, giunsero ad identificare 18 fattori di rischio associati alla PC (6).

Bisogna, però, avere ben presente che "l'associazione tra due eventi non ne prova il rapporto di causa-effetto" (7). Una classificazione ampiamente utilizzata dei meccanismi patogenetici correlati a questa patologia è quella che fa riferimento al momento in cui iniziano a diventare operanti.

In uno studio del 1998 di Manning e coll., l'analisi mediante regressione logistica multipla condotta su un gruppo di neonati a termine che svilupparono encefalopatia post-natale, confrontati con un gruppo analogo senza encefalopatia, portò ad individuare una serie di fattori distinti in pre-concezionali, ante-partum ed intrapartum (8). In questo studio venne, peraltro, constatata l'evidenza che l'assenza di parto vaginale (taglio cesareo elettivo) correlava negativamente con lo sviluppo di un danno neurologico neonatale.

Un'ulteriore classificazione (9) che tiene esclusivamente conto di fattori ostetrici e non anamnestici e comportamentali, associati in termini di incidenza all'insorgenza della PC, ascrive alle cause prenata-

li un'incidenza del 35%, a quelle intrapartum del 9%, e alle cause post-natali del 10% (Tabella I).

Tabella I. Fattori di rischio per la paralisi cerebrale.

Cause Pre-Natali: 35%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prematurità 2. Difetto di crescita 3. Corioamnionite 4. DIPNI – Placenta Previa 5. Malformazioni congenite 6. Cromosomopatie 7. Infezioni congenite 8. Shock ipovolemico materno
Cause Intrapartum: 9%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asfissia 2. Traumi 3. Asfissia da evento acuto (abrupto placentae – prolasso di cordone)
Cause Post-natali: 10%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prematurità 2. Infezioni

E' importante, inoltre, osservare che nel 45% circa dei casi di PC non è evidenziabile alcun fattore di rischio ostetrico maggiore. Anche includendo i fattori di rischio di tipo comportamentale e anamnestico, che sembrano avere un peso minore, rimane sempre una percentuale superiore all'11% in cui nessun fattore di rischio è presente.

Prenderemo ora in considerazione i fattori di rischio ostetrici più importanti nella patogenesi della PC: la prematurità e il basso peso fetale, il difetto di crescita, le infezioni, l'asfissia intrapartum.

Prematurità e peso fetale. Queste due variabili vengono prese in considerazione assieme, soprattutto in funzione della stretta interdipendenza che esiste fra di loro. Il 20% dei neonati pretermine di peso inferiore ai 1500 g va incontro ad emorragia della matrice germinale subependimale: il sistema piramidale è prevalentemente coinvolto. Questo si verifica nelle prime 24 ore di vita nel 50% dei casi ed entro tre giorni dalla nascita nel 90%. I meccanismi patogenetici coinvolti sono rappresentati dall'aumento o diminuzione del flusso ematico cerebrale, dall'aumento della pressione venosa, dai disturbi della coagulazione, dalla fragilità ed immaturità del supporto meccanico vascolare della matrice germinale, dalla diminuzione della pressione tissutale extravascolare. Un'altra forma di danno cerebrale è quella di tipo ipossico-ischemico, a cui la sostanza bianca periventricolare risulta particolarmente sensibile. Le zone più colpite sono quelle dello spartiacque distributivo delle arterie cerebrali che irrorano la sostanza bianca. Gli oligodendrociti immaturi che si stanno differenziando vanno incontro a morte per apoptosi per azione di mediatori cellulari, come le endotossine e le citochine, e dei radicali liberi. Il quadro anatomo-patologico è quello della leucomalacia periventricolare, osservabile all'ecografia transfontanellare come iperecogenicità periventricolare evidenziabile nei primi giorni di vita. I casi gravi esitano nel quadro anatomo-patologico della poroencefalia (comparsa di cisti ecolucenti), che richiede, tuttavia, diverse settimane per rendersi evidente. E' possibile, invece, che i quadri di media e lieve entità non siano diagnosticati nei primi giorni di vita anche nel 70% dei casi e che vengano rivelati a 6 mesi dalla nascita tramite l'utilizzo della risonanza magnetica, per la comparsa di ventricolomegalia ed irregolarità del profilo ventricolare con riduzione della sostanza bian-

ca. Gli esiti a distanza sono rappresentati dalla diplegia e dalla quadriplegia spastica.

Per quanto riguarda il peso neonatale, dal 1960 in poi si è iniziato a fare una distinzione tra i neonati di basso peso perché prematuri e neonati affetti da difetto di crescita intrauterino. E' solamente da poco che si è fatto strada il concetto che la PC è più frequente nei prematuri rispetto ai neonati con difetto di crescita intrauterino. I neonati prematuri di peso molto basso sono altamente a rischio (10). Tra le 23 e le 25 settimane di gravidanza, i neonati di peso compreso tra 500 e 600 g che sopravvivono vanno incontro a PC nel 25% dei casi. Tra i 500 ed i 1000 g il 5-10% esita in PC. Neonati di età compresa tra 27-28 settimane e peso attorno ai 1000 g hanno il 3% di probabilità di sviluppare una PC. A 36 settimane il rischio scende invece al 5 per mille, mentre a termine è all'incirca 1 per mille.

Per meglio capire il rapporto che esiste tra prematurità e PC in uno studio di Hagberg del 1984 è risultato che su una popolazione di 681 bambini affetti da PC, un terzo era nato prima del termine (la percentuale generica del parto prematuro è di circa il 6%) (11).

Dal momento che il numero di neonati con peso inferiore ai 1500 g che sopravvivono è notevolmente aumentato negli ultimi 30 anni, è stato osservato un parallelo aumento dei casi di PC. In Australia la prevalenza di PC nei neonati di peso inferiore ai 1500 g che sopravvivono è passata dal 15 per mille nel 1967-70 al 60 per mille nel 1983-85. Se consideriamo un peso alla nascita inferiore ai 2500 g, il contributo del basso peso nel condizionare l'insorgenza della PC passa dal 10% del 1960 al 35-40% nel 1980, al 50% nel 1990 (12).

Difetto di crescita intrauterino (IUGR). Una prima considerazione riguarda alcuni fattori che provocano il difetto di crescita e che possono avere di per se stessi un impatto negativo sullo sviluppo neurologico, indipendentemente dal loro influsso sulla crescita fetale. Ne sono un esempio le anomalie cromosomiche: a questo proposito sembra opportuno correlare la PC con l'anomalia cromosomica e non con il difetto di crescita. Lo stesso discorso può essere fatto nei confronti dei fattori di rischio comportamentali, come l'uso di droghe pesanti, l'alcool e il fumo. La correlazione che più ci preme approfondire è quella che esiste tra difetto di crescita da insufficienza utero-placentare e "outcome" neurologico sfavorevole. A questo proposito vale la pena citare uno studio di Berg del 1989 che fa capo ai risultati del Collaborative Perinatal Project (13).

In assenza di fattori associati all'ipossia bambini con precedente difetto di crescita simmetrico o asimmetrico a 7 anni di vita non dimostrano un incremento di PC rispetto a bambini nati di peso appropriato. In presenza di eventi perinatali comportanti ipossia, la probabilità per un neonato con IUGR di sviluppare PC è tre volte più alta rispetto ad un neonato senza IUGR.

In alcuni studi è stato riportato che i feti con IUGR e parto pretermine vanno incontro alla PC in misura minore dei pretermine di pari età gestazionale senza IUGR. Dal momento che molti di questi feti affetti da IUGR avevano come causa la pre-eclampsia, Murphy e coll. hanno ipotizzato che la presenza di pre-eclampsia possa rappresentare un fattore protettivo sull'insorgenza della PC (14). Altri autori hanno avvalorato questa ipotesi: quando si prende in considerazione il peso fetale inferiore ai 1500 g, i feti con IUGR sembrano avere un rischio ridotto rispetto ai feti senza IUGR (3% vs 8%), mentre se viene presa in considerazione solo l'età gestazionale il rischio è del tutto sovrapponibile (15). Le conclusioni generali che se ne possono trarre sono che solo la prevenzione dell'ipossia può servire in questi feti a ridurre la prevalenza della PC.

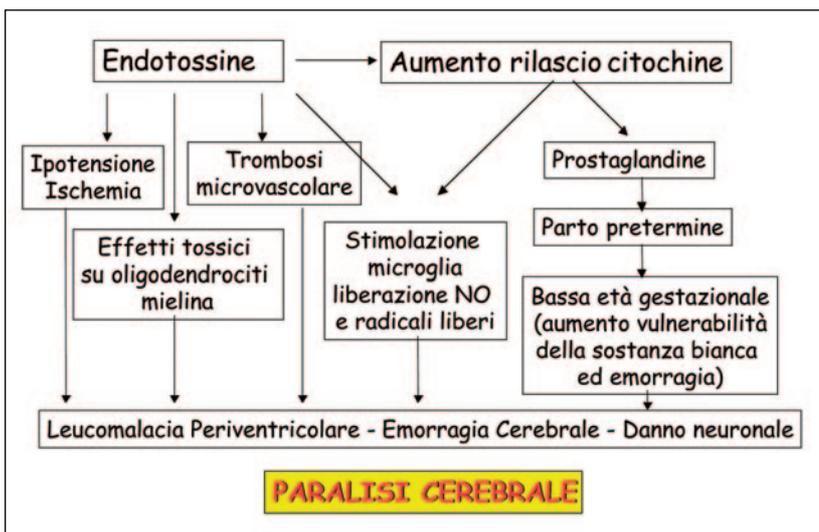
Infezioni. Fra le cause di PC le infezioni rivestono un ruolo importante anche se difficile da quantificare, a causa del fatto che spesso si

associano sia alla prematurità che all'asfissia (16).

Le infezioni congenite possono essere associate a danni irreversibili del SNC, con o senza microcefalia o idrocefalia. Rosolia, infezione da citomegalovirus, sifilide, toxoplasmosi sono cause ben conosciute di danno neurologico e di ritardo mentale più che di PC.

La choriomnionite, le funicoliti e le infezioni peri-post natali da pneumococco, streptococco di gruppo B e meningococco sono fra le cause più frequenti che agiscono nell'immediato periodo post-natale. La liberazione di citochine infiammatorie che possono causare ischemia della sostanza bianca periventricolare del cervello immaturo e portare alla leucomalacia periventricolare e all'emorragia intraventricolare sono i meccanismi patogenetici che risultano attualmente più implicati (Figura 1).

Figura 1. Meccanismi patogenetici della paralisi cerebrale su base infettiva.



Asfissia intrapartum. Sembra ormai accertato che solo il 10% delle PC origina da una asfissia intra-partum. La maggior parte dei neonati asfittici infatti non sviluppa PC. Tuttavia, gli ostetrici sono spesso chiamati a rispondere per PC attribuita ad asfissia intrapartum ed evidenziata da anomalie del tracciato cardiocografico, meconio nel liquido amniotico, basso Apgar score alla nascita, encefalopatia neonatale, acidosi del cordone ombelicale. Stabilire il momento della insorgenza di lesioni cerebrali è essenziale ai fini di valutarne la possibilità di prevenzione, così come per attribuire eventuali responsabilità. Purtroppo, definire questo parametro è spesso molto difficile. La mancanza di un consenso generalmente condiviso ha, di fatto, limitato in maniera significativa il progresso nella interpretazione delle tracce cardiocografiche e lo sviluppo di protocolli per il trattamento delle anomalie cardiocografiche. I mezzi utilizzati per diagnosticare dopo il parto il timing dell'insorgenza delle lesioni sono: l'elettroencefalogramma, i marker biochimici, la risonanza magnetica, la tomografia assiale computerizzata, l'ecografia cerebrale e il decorso clinico. Tuttavia, nei casi in cui si ritiene che la causa sia un'asfissia intra-partum, questi mezzi si rivelano poco utili per riconoscere il momento preciso, espresso in ore o in minuti, dell'insorgenza del danno.

Generalmente i termini come asfissia, ipossia e ischemia vengono usati indifferentemente e sono fra loro intercambiabili. Il basso tenore di ossigeno può causare una serie di eventi metabolici che includono l'acidosi, modificazioni nell'utilizzazione delle fonti energetiche e cambiamenti nella perfusione tissutale, che sono tutti diretta-

mente dipendenti dalla durata dell'ipossia. Gli indicatori che rivelano l'ipossia nel feto-neonato sono: la presenza di meconio nel liquido amniotico, le anomalie della frequenza cardiaca fetale, il basso punteggio di Apgar alla nascita, il basso pH dell'arteria ombelicale alla nascita, il ritardo nella respirazione spontanea. Questi indicatori, oltre a non essere misure dirette della deprivazione di ossigeno a livello cerebrale, hanno anche il difetto di essere scarsamente correlati fra loro. La presenza di alterazioni identiche negli stessi indicatori in feto-neonati diversi produce inoltre effetti diversi. Da ciò deriva una delle difficoltà più importanti nel determinare il ruolo della asfissia nell'insorgenza di PC. Un rilevante numero di studi ha dimostrato che bambini affetti da PC con segni di encefalopatia ipossico-ischemica avevano avuto travagli e parti normali senza segni di distress fetale o depressione neonatale. Secondo Nelson e Ellenberg (17), pertanto, in assenza di segni neurologici post-natali o di encefalopatia ipossico-ischemica, i fattori ostetrici hanno scarsa o nulla rilevanza nell'insorgenza della PC.

Per quanto riguarda lo score di Apgar, esso riflette anche eventi prenatali che non hanno nessuna correlazione con l'ipossia, quali l'esposizione a farmaci, traumi, immaturità neuromuscolare. Un basso punteggio a 1' e 5' è scarsamente correlato con la PC, poiché nei neonati con Apgar inferiore a 3 a 5' la probabilità di una PC è solo del 5% (18). E' solamente in presenza di un Apgar inferiore a 3 per oltre 20' che la probabilità di sviluppare una PC aumenta drammaticamente al di sopra del 50%.

La presenza di meconio nel liquido amniotico può rappresentare un fattore di rischio nei confronti della PC quando si tratta di gravidanze di primipare evolute oltre la 41 settimana che presentano durante il travaglio anomalie della frequenza cardiaca fetale (19).

La presenza di acidosi metabolica alla nascita viene diagnosticata in base al pH, al Buffer Base (BB) ed al Base Excess (BE) a livello del sangue dell'arteria ombelicale. Sebbene il limite di normalità del pH alla nascita sia fissato a 7.20, è solo in presenza di valori al di sotto di 7.00 che il rischio di encefalopatia esitante in PC risulta significativamente elevato (20).

La soglia del Buffer Base per l'acidosi è stata stimata in valori minori di 34 mmol/L. Il rischio di deficit cognitivo e/o motorio di grado minore o maggiore a un anno di età per bambini nati con acidosi è stato stimato attorno al 20 % quando i valori del BB sono compresi tra 30 -34 mmol/L e sale fino all'80% se i valori sono al di sotto di 22 mmol/L (21).

La soglia del BE è -12 mmol/L. Con valori di BE compresi tra -12 e -16 mmol/L la probabilità di sviluppare una encefalopatia post natale è di circa il 10% (22).

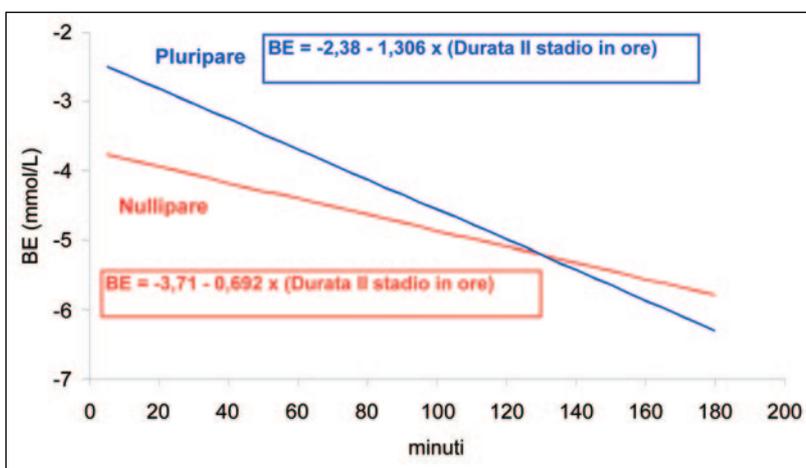
Durante la gravidanza, nell'arteria ombelicale, il pH diminuisce, la PO₂ diminuisce (per l'aumento del consumo placentare e fetale) e la PCO₂ aumenta.

Nella gravidanza normale i valori medi di BE arterioso sono -2.3 ± 0.6 mmol/L e non si modificano durante la gestazione. Il pH è 7.39 ± 0.05 e diminuisce con l'aumentare dell'epoca gestazionale.

La progressione del travaglio costituisce uno stress per il feto, tale che un certo grado di acidosi è sempre presente. Il valore medio di BE sull'arteria ombelicale e sulla vena ombelicale alla nascita sono rispettivamente -4 ± 3 mmol/L e -3 ± 3 mmol/L. Questi valori fanno riferimento al fatto che un feto normale a termine di gravidanza presenta valori di BE di circa -2 mmol/L. La fase latente del travaglio

non modifica questi valori perché non procura stress sul al feto, mentre la fase attiva è in grado di far diminuire di -1 mmol/L il valore del BE per 3-6 ore di travaglio. Secondo Hagelin e Leyon (23), il periodo espulsivo si connota normalmente per uno stress ulteriore che si accompagna molto spesso a decelerazioni variabili che provocano una riduzione del BE di circa -1 mmol/L per ora di periodo espulsivo. Per calcolare il valore di Base Excess alla nascita si utilizza un coefficiente di correzione che va da 0.7 a 1.3, moltiplicato per la durata in ore del periodo espulsivo. Alla nascita un feto normale con una durata del travaglio di parto complessivamente normale presen-

Figura 2. Degradazione del Base Excess durante il periodo espulsivo non-complicato.

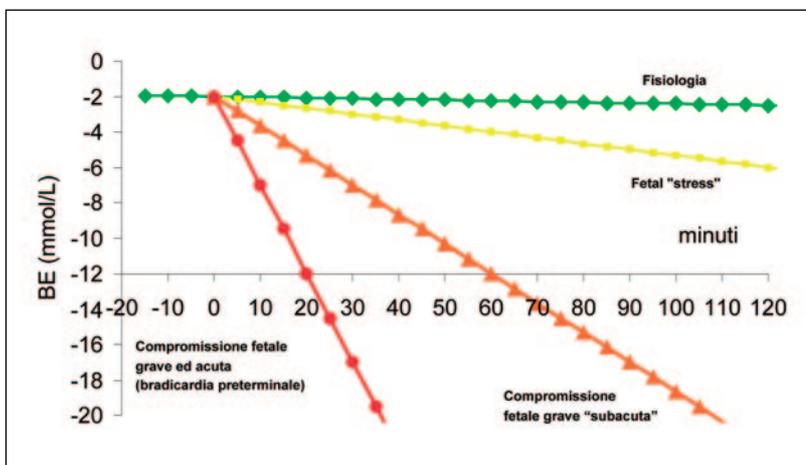


ta un BE dell'arteria ombelicale di -4 mmol/L (Figura 2).

In presenza di decelerazioni variabili ripetitive il BE diminuisce di circa -1 mmol/L ogni 30 minuti, mentre in presenza di una asfissia severa documentata da una bradicardia terminale il BE può decrescere di circa 1 mmol/L ogni 2-3 minuti (24).

Se si conosce il valore del BE all'inizio del travaglio si può eseguire un calcolo relativo del suo decremento ed intervenire prima che si raggiunga la soglia delle -12 mmol/L, che viene considerata la soglia critica al di sopra della quale la probabilità di una PC o di un danno cognitivo di minore o maggior grado assume rilievo clinico (Figura 3).

Figura 3. Rappresentazione grafica della progressione dell'acidosi metabolica in funzione del tempo.



Si può immaginare che in una gravidanza normoevoluta con un feto di peso proporzionato, questo abbia al momento dell'inizio del travaglio un BE di -2 mmol/L. Se non si conosce l'inizio del travaglio o se ci sono condizioni tali da far presumere che ci sia stato stress fetale precedente l'inizio del travaglio (liquido amniotico tinto di meconio), questo calcolo diventa molto più difficile. Occorre sapere con certezza l'inizio del travaglio, avere ben presente la storia individuale remota e recente di ogni singola paziente, conoscere nei dettagli l'andamento della attività contrattile uterina e le caratteristiche della frequenza cardiaca fetale di base prima del-

l'inizio del travaglio. Per poter fare una previsione attendibile del decremento del BE, il travaglio deve essere assiduamente monitorato. Quando tutte queste variabili sono a disposizione, il calcolo del decremento del BE può essere fatto anche a posteriori e fornire indicazioni sul momento in cui si sarebbe dovuti intervenire in caso di contenziosi medico-legali inerenti l'insorgenza di un danno neurologico irreversibile.

Dal momento che non tutti gli episodi asfittici sono prevenibili, è stato ipotizzato in diversi autorevoli studi (25) che un comportamento ostetrico ottimale potrebbe ridurre le PC di circa il 16%. Una gestione ottimale del distress fetale in travaglio porterebbe quindi le paralisi cerebrali da asfissia intrapartum dal 9% al 6%.

Nel 1999 la "International Cerebral Palsy Task Force" in Australia ha fatto il punto della situazione sulla relazione esistente tra asfissia e PC. Il gruppo ha fissato i criteri indispensabili per correlare un evento ipossico acuto intrapartum alla PC (26).

I primi tre criteri (criteri "essenziali") sono quelli che devono essere contemporaneamente presenti per poter affermare che l'evento intrapartum è stato di una gravità sufficiente a determinare il danno responsabile della PC:

- Evidenza di una acidosi metabolica in prelievi di sangue fetale intrapartum, nelle arterie del cordone ombelicale o del neonato alla nascita prima di manovre rianimatorie ($\text{pH} < 7.00$ e base deficit maggiore/uguale di 12mmol/l).
- Inizio precoce di encefalopatia neonatale grave o moderata in neonati di età gestazionale superiore/uguale a 34 settimane.
- PC di tipo quadriplegico spastico o discinetico.

A questi tre criteri l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) congiuntamente all'American Academy of Pediatrics (AAP) ha aggiunto nel 2003 un quarto criterio, che prevede l'esclusione di altre eziologie identificabili, quali traumi, disordini della coagulazione, infezioni, malattie genetiche, lasciando sostanzialmente invariato il resto delle affermazioni (27).

I cinque criteri successivi (invariati nella revisione dell'ACOG/AAP del 2003) servono invece a poter definire il timing dell'insorgenza del danno durante il periodo intrapartum (in stretta prossimità al travaglio e al parto - ad esempio, 0 - 48 ore), ma che non sono di per se stessi specifici:

- Un evento (segnale) sentinella ipossico immediatamente prima o durante il travaglio di parto.
- Un improvviso, rapido e perdurante deterioramento del quadro della frequenza cardiaca fetale solitamente dopo l'evento sentinella ipossico quando il quadro era precedentemente normale.
- Score di Apgar (valutazione clinica del neonato) di

- 0-6 per più di 5 minuti.
 - Segni precoci di interessamento multisistemico.
 - Segni precoci di una anomalia cerebrale acuta nella diagnostica per immagini.
- E' importante notare che questi criteri devono essere presenti tutti insieme, dal momento che presi singolarmente hanno una capacità predittiva molto debole, mentre la loro assenza, anche se isolata,

depone fortemente per un'origine diversa dal periodo intra-partum. Le preoccupazioni e gli intenti medico-legali che sottendono tale tipo di problematica sono del tutto evidenti. La lettura in termini di linee guida sull'argomento utilizzabile nei contenziosi medico-legali è senza dubbio lo scopo che ne ha animato la messa a punto e la stesura.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson KB, Ellenberg JH. *Epidemiology of cerebral palsy*. *Adv Neurol* 1978; 19:421-35.
2. Yin R, Reddihough D, Ditchfield M, et al. *Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy*. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:139-44.
3. Jarvis S, Hey E. *Measuring disability and handicap due to cerebral palsy*. In Stanley F, Alberman E, eds. *The Epidemiology of the Cerebral Palsies*, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1984: 35.
4. Cans C, Wilhelm L, Baille MF, et al. *Aetiological findings and associated factors in children with severe mental retardation*. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:233-9.
5. Stanley F. *Social and biological determinants of cerebral palsies*. In Stanley F, Alberman E, eds. *The Epidemiology of the Cerebral Palsies*, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1984: 69.
6. Stanley FJ, Blair E, Hockey A, et al. *Spastic quadriplegia in Western Australia: a genetic epidemiological study. I: Case population and perinatal risk factors*. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:191-201.
7. Nelson KB, Ellenberg JH. *Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders*. *JAMA* 1984; 251:1843-8.
8. Manning FA, Bondaji N, Harman CR, et al. *Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates*. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:696-706.
9. Torfs CP, Van den Berg B, Oechsli FW, et al. *Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy*. *J Pediatr* 1990; 116:615-9.
10. Goldenberg RL. *Cerebral palsy*. In Creasy RK, Resnick R, eds. *Maternal-Fetal Medicine. Fifth Edition*, Philadelphia: Saunders, 2004: 1303-24.
11. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV. Epidemiological trends 1959-78*. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:433-40.
12. Doyle LW, Betheras FR, Ford GW, et al. *Survival, cranial ultrasound and cerebral palsy in very low birthweight infants: 1980s versus 1990s*. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:7-12.
13. Berg AT. *Indices of fetal growth-retardation, perinatal hypoxia-related factors and childhood neurological morbidity*. *Early Hum Dev* 1989; 19:271-83.
14. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, et al. *Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies*. *Lancet* 1995; 346:1449-54.
15. Hack M, Breslau N, Fanaroff AA. *Differential effects of intrauterine and postnatal brain growth failure in infants of very low birth weight*. *Am J Dis Child* 1989; 143:63-8.
16. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. *Sequelae of chorioamnionitis*. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:301-6.
17. Nelson KB, Ellenberg JH. *Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk*. *N Engl J Med* 1986; 315:81-6.
18. Freeman JM, Nelson KB. *Intrapartum asphyxia and cerebral palsy*. *Pediatrics* 1988; 82:240-9.
19. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, et al. *Model to identify potentially preventable cerebral palsy of intrapartum origin*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73:F106-8.
20. Winkler CL, Hauth JC, Tucker JM, et al. *Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia*. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:637-41.
21. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, et al. *Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia*. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:533-9.
22. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. *Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications*. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1391-4.
23. Hagelin A, Leyon J. *The effect of labor on the acid-base status of the newborn*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:841-4.
24. De Haan HH, Gunn AJ, Williams CE, et al. *Brief repeated umbilical cord occlusions cause sustained cytotoxic cerebral edema and focal infarcts in near-term fetal lambs*. *Pediatr Res* 1997; 41:96-104.
25. Niswander K, Henson G, Elbourne D, et al. *Adverse outcome of pregnancy and the quality of obstetric care*. *Lancet* 1984; 2:827-31.
26. MacLennan A. *A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement*. *BMJ* 1999; 319:1054-9.
27. Hankins GD, Speer M. *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. *Obstet Gynecol* 2003; 102:628-36.