

L'ENCEFALOPATIA NEONATALE, INQUADRAMENTO CLINICO ALLA LUCE DELLE ATTUALI CONOSCENZE

Gloria Cristofori, Lalla Tamisari, Pietro Guerrini

U.O. di Terapia Intensiva Neonatale. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale.
Università degli Studi di Ferrara.

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Pietro Guerrini
U.O. di Terapia Intensiva Neonatale.

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Ferrara

Via Savonarola, 9 44100 - Ferrara - tel: +39 0532-236389; fax: +39 0532-203188; e-mail: pietro.guerrini@unife.it

ABSTRACT

Until recently, hypoxic-ischaemic events in the perinatal period were assumed to be the main cause of cerebral damage in the term infant. Because the terms "cerebral palsy", "intrapartum asphyxia", and "neonatal encephalopathy" are frequently used in perinatal medicine, this article presents the definition of each of these entities based on our current understanding and formulates the nature of the interrelationships between them. The aim is to provide a level of clarity that will enhance diagnostic precision and minimize conceptual misunderstanding.

Key words: *neonatal encephalopathy, intrapartum asphyxia, cerebral palsy*

RIASSUNTO

Fino a tempi recenti l'insulto ipossico-ischemico perinatale era considerato la principale causa di danno cerebrale nel neonato a termine. Poiché "paralisi cerebrale", "asfissia intrapartum" ed "encefalopatia neonatale" sono termini spesso utilizzati in medicina perinatale, questo articolo illustra la definizione di ciascuna di queste entità, basata su quella che è l'interpretazione corrente, ed illustra le interrelazioni che tra queste entità esistono. Questo allo scopo di evitare equivoci ed ingiustificate interpretazioni eziopatogenetiche

Parole chiave: *encefalopatia neonatale, asfissia intrapartum, paralisi cerebrale*

INTRODUZIONE

La encefalopatia neonatale è una condizione che spesso riflette un danno neurologico grave ed un rischio significativo di sequele a lungo termine (1). Il quadro clinico della encefalopatia è costituito da letargia o coma, alterazioni del tono, turbe della funzione respiratoria, difficoltà dell'alimentazione e convulsioni. Nel 1976 Sarnat e Sarnat (2) hanno puntualizzato l'importanza di studiare il decorso della encefalopatia utilizzando criteri clinici ed elettroencefalografici. Dieci anni dopo, Levene e Coll. (3) hanno dimostrato che la stadiazione della gravità della encefalopatia costituisce un criterio più affidabile del punteggio di Apgar per predire l'outcome neurologico di questi pazienti.

Fino a tempi recenti si è ritenuto che la principale causa dell'encefalopatia neonatale fosse costituita da insulti ipossico-ischemici nel periodo perinatale. Agli stessi eventi ipossico-ischemici era inoltre riconosciuto un ruolo di fondamentale importanza nella patogenesi del danno neurologico di bambini che successivamente svilupparono paralisi cerebrale. Questo al punto che la paralisi cerebrale era di fatto considerata sinonimo di asfissia perinatale. Indagini epidemiologiche più recenti hanno evidenziato che esistono altre cause di paralisi cerebrale e solo una minima parte di queste è in effetti

riconciliabile ad eventi asfittici intrapartum (4).

Poiché il termine "encefalopatia neonatale" viene tuttora spesso associato a quello di "asfissia intrapartum" e di "paralisi cerebrale", riteniamo importante puntualizzare il significato di queste definizioni alla luce delle attuali conoscenze e, soprattutto, chiarire la natura e le correlazioni che tra queste entità esistono. Questo al fine di facilitare la comunicazione tra medici ed evitare ingiustificate interpretazioni eziopatogenetiche.

PARALISI CEREBRALE INFANTILE

Nel 1958 l'American Academy of Cerebral Palsy definisce la "paralisi cerebrale infantile" un disturbo permanente della postura e/o del movimento, dovuto ad un difetto o ad una lesione cerebrale non progressiva, determinatasi prima che l'encefalo abbia completato i principali processi di maturazione morfo-funzionale. Il disturbo è prevalentemente, ma non esclusivamente, motorio e può essere variabile per tipo e gravità (5).

Difetto o lesione cerebrale non progressiva significa che il processo responsabile del danno non determinerà con il passare del tempo ulteriori alterazioni cerebrali. Con il procedere dello sviluppo neurologico si possono invece modificare sul piano clinico le anomalie

del tono, della postura e della motricità. Alla paralisi cerebrale si accompagnano frequentemente un ritardo variabile delle acquisizioni, epilessia, ritardo mentale, sordità, disturbi visivi e del linguaggio (6).

Quanto sopra fa sì che non sono considerate causa di paralisi cerebrale le malattie neuromuscolari, i difetti del tubo neurale e le patologie cerebrali evolutive quali neoplasie, malattie neurodegenerative e disordini metabolici (7).

Tra le cause di paralisi cerebrale sono invece annoverate le malformazioni cerebrali, le infezioni congenite con coinvolgimento encefalico, il danno neurologico correlato alle complicanze della prematurità (leucomalacia periventricolare ischemica o post-emorragica), le lesioni traumatiche, l'infarto cerebrale, la sepsi neonatale, il kernittero ed infine il danno neurologico di tipo ipossico-ischemico perinatale. Quest'ultimo, erroneamente considerato in passato la principale e spesso unica causa di paralisi cerebrale, riveste un effettivo ruolo eziopatogenetico di tale condizione solo nel 10-20% di tutti i casi (8,9).

ASFISSIA INTRAPARTUM

Il termine "asfissia intrapartum" fa riferimento ad un evento acquisito e implica due componenti: la alterazione degli scambi respiratori accompagnata da acidosi e la collocazione dell'evento durante il travaglio oppure il parto.

L'importanza della asfissia intrapartum risiede nella sua potenzialità, quando sufficientemente protratta e grave, di determinare un quadro clinico complesso caratterizzato da un danno multiorgano (10). Il danno neurologico che si manifesta con la encefalopatia ipossico-ischemica è determinato da una cascata di risposte cellulari e funzionali all'insulto ipossico-ischemico, che possono determinare conseguenze sia a breve che a lungo termine (11).

Una importante problematica della asfissia intrapartum risiede nella possibilità sia di prevenire l'insulto asfittico che di ridurre il rischio delle sequele neurologiche, evitando lo scatenamento della cascata asfittica oppure limitandone i danni quando questa è già stata attivata (10). Poiché queste sequele neurologiche possono determinare condizioni morbose gravi e durature, associate a costi di assistenza a livello familiare e sociale molto elevati (12), l'asfissia intrapartum è spesso causa di implicazioni e quesiti medico legali circa la prevedibilità dell'evento scatenante e circa la possibilità di evitare la causa e il conseguente esito mediante un tempestivo intervento ostetrico (13).

Questa problematica è resa complessa dalla frequente difficoltà sia di identificare la causa dell'asfissia che di porre una esatta diagnosi. Tradizionalmente infatti le cause dell'asfissia intrapartum venivano identificate in complicanze ostetriche che rivestivano il ruolo di eventi scatenanti primari. Solo successivamente è stato ipotizzato che l'asfissia intrapartum potesse in realtà essere anche l'epifenomeno di una compromissione fetale dovuta a noxae patogene verificatisi prima del travaglio e del parto, quali infezioni materne, anomalie della placenta oppure disturbi tromboembolici (14,15). Eventi avversi nel periodo intrapartum non avvengono pertanto necessariamente in modo isolato ma spesso riflettono una predisposizione costituita da condizioni metaboliche od organiche del feto, che risponde in modo inappropriato alle sollecitazioni di un travaglio e di un parto peraltro normali (16).

Quanto alla possibilità di porre una diagnosi affidabile e corretta di asfissia intrapartum, va enfatizzato che attualmente non esiste un singolo gold-standard per una diagnosi clinica oppure di laborato-

rio (17). I marker fino ad ora identificati e studiati (alterazioni della frequenza cardiaca fetale, passaggio di meconio, punteggio di Apgar, pH, deficit di basi, inizio dell'attività respiratoria, necessità di rianimazione, encefalopatia neonatale, disfunzione multiorgano, dosaggi enzimatici, presenza di eritroblasti, alterazioni elettrofisiologiche, indagini neuroradiologiche, ecc.) individualmente considerati hanno tutti una bassa sensibilità e specificità per una accurata diagnosi (18,19). Per ovviare a tale problema, sono stati proposti vari criteri che prevedono la coesistenza di più segni, alcuni indicativi dell'asfissia, altri del timing dell'evento asfittico (20-22).

Quanto sopra esposto ha indubbiamente contribuito ad una migliore identificazione delle encefalopatie neonatali che possono essere ricondotte ad asfissia intrapartum, ma non ha completamente chiarito il ruolo dell'asfissia nella patogenesi dell'eventuale danno neurologico. In molti casi resta infatti difficile, o addirittura impossibile, stabilire se l'outcome neurologico del paziente deve essere interpretato come espressione dell'insulto intrapartum, di condizioni predisponenti oppure di entrambe le condizioni.

In conclusione, la asfissia intrapartum:

- è una condizione dovuta a complicanze perinatali primitive oppure associate ad eventi predisponenti prenatali di varia natura;
- presuppone, perché la diagnosi possa essere posta, la presenza della associazione di più segni;
- si manifesta sul piano clinico con encefalopatia ipossico-ischemica, caratterizzata dalla evolutività del quadro clinico, elettrofisiologico e neuroradiologico;
- può essere causa di paralisi cerebrale, in tal caso il neonato avrà necessariamente manifestato il quadro clinico della encefalopatia ipossico-ischemica.

ENCEFALOPATIA NEONATALE

Il concetto di "encefalopatia neonatale" viene oggi usato in senso più estensivo rispetto a quanto proposto da Nelson nel 1991 (1). Questo autore definisce infatti l'encefalopatia neonatale "come una sindrome clinica caratterizzata da alterata funzione neurologica nei primi giorni di vita nel neonato a termine, con difficoltà ad iniziare e mantenere l'attività respiratoria, alterazione del tono e dei riflessi, ridotto livello di coscienza e spesso convulsioni". Con tale definizione si descrive un complesso sintomatologico che bene si adatta alla encefalopatia neonatale ipossico-ischemica ma che non descrive invece altri quadri neurologici, frequenti nel periodo neonatale, che trovano verosimilmente origine in cause diverse dall'asfissia (malattie genetiche, difetti della coagulazione, disturbi metabolici, malformazioni, infezioni, ecc.).

Il neonato infatti può presentare disturbi neurologici caratterizzati da una sintomatologia con caratteristiche assai diverse ed insorgenza meno precoce di quanto è descritto per la forma ipossico-ischemica (23). Spesso la encefalopatia non è presente alla nascita e non ha l'andamento, aggravamento e/o evolutività nei primi 3-4 giorni di vita, caratteristico di questa condizione e descritto da Sarnat (2). Le convulsioni possono essere isolate e associarsi ad un quadro clinico di minor compromissione intercritica e possono coesistere altri segni quali anomalie morfologiche, micro-macrocefalia, ipo-ipertonìa o deficit motorio già stabilizzato (24). La imprecisa rilevazione delle caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e neuroradiologiche della encefalopatia neonatale ha determinato in passato errate interpretazioni eziopatogenetiche, favorendo la convinzione che tutte le encefalopatie fossero ricon-

ducibili ad un insulto intrapartum, e che mediante una diversa assistenza oppure modalità del parto fosse possibile evitare tale evento.

La diagnosi clinica di encefalopatia in un neonato con compromissione neurologica nei primi giorni di vita richiede un iter clinico-strumentale che comprende la ricerca di fattori di rischio nella fase preconcezionale, postconcezionale e perinatale. A ciò dovrà essere associata la descrizione delle caratteristiche cliniche del quadro neurologico, prestando particolare attenzione ai singoli sintomi, all'epoca di insorgenza ed evoluzione, alle indagini metaboliche, alla ricerca di segni di infezione, alla ricerca di malformazioni, ai risultati delle indagini elettrofisiologiche e di neuroimaging. Utilizzando questo approccio è oggi possibile individuare con certezza, oppure con ragionevole probabilità, il meccanismo responsabile della encefalopatia in un elevato numero di casi (23).

Badawi e Coll. in uno studio diretto ad identificare i fattori di rischio antepartum della encefalopatia neonatale, elencano una lunga serie di condizioni avverse e calcolano che solo il 4% dei casi di encefalopatia neonatale si verificano in assenza di condizioni di rischio preconcezionali e antenatali (24).

Cowan e Coll. (25) in un' ampia casistica di neonati con patologia neurologica ad esordio nelle prime 72 ore di vita hanno utilizzato i dati forniti dalla risonanza magnetica e dagli accertamenti autoptici per identificare il timing del danno neurologico, considerando separatamente neonati con il quadro classico della encefalopatia ipossico-ischemica e neonati con manifestazioni convulsive isolate. Gli Autori concludono che: 1) oltre alla ipossia esistono altre cause di danno neurologico neonatale e 2) nel gruppo di neonati con encefalopatia l' 80% dei soggetti presentava lesioni acute compatibili con un insulto ipossico-ischemico mentre nel gruppo dei neonati con convulsioni, il 69% dei soggetti presentava invece lesioni verosimilmente postnatali, costituite da infarto di un territorio arterioso oppure della zona parasaggittale. Lo studio ha dimostrato che le lesioni riconducibili ad un insulto ipossico perinatale sono molto frequenti ma non è stato possibile stabilire, anche perché questa non era la finalità dello studio, se l' insulto ipossico-ischemico costituiva un evento isolato oppure era espressione di un' alterata resistenza allo stress indotta da fattori di rischio o condizioni patologiche preesistenti al parto.

Draper e Coll. (26), nel loro studio "A confidential enquiry into cases of neonatal encephalopathy", diretto a valutare la qualità delle cure ed il timing di eventi asfittici nei neonati con encefalopatia di II e III grado di Sarnat, concludono che il 90% dei casi da loro studiati presentava evidenza di un insulto ipossico peripartum anche se quest' ultimo poteva essere considerato l' unica causa del quadro clinico solo nel 45% dei casi.

I risultati di questi studi non sono confrontabili in quanto i criteri di selezione della casistica sono molto diversi, tuttavia indicano che il quadro della encefalopatia riconducibile ad eventi ipossici intrapartum è un fenomeno comune e che l' ipossia intrapartum è un evento molto spesso associato a fattori di rischio antenatali. Nel determinismo del danno neurologico e degli eventuali esiti, il momento eziopatogenetico va ricercato pertanto nel rischio antenatale e non soltanto nell' evento asfittico che di questo in realtà costituisce solo una conseguenza.

In conclusione, l' encefalopatia neonatale è una condizione clinica eterogenea ad eziopatogenesi multipla riconducibile a fattori prenatali, perinatali e postnatali. Può essere associata ad un insulto

asfittico perinatale, che può essere primitivo oppure secondario a fattori di rischio antenatali. Nei casi non associati ad asfissia e caratterizzati da una sintomatologia variabile, la eziopatogenesi va ricercata in condizioni diverse dalla asfissia intrapartum, quali malattie materne o fetali, complicanze prenatali, fattori sociodemografici sfavorevoli, anomalie della placenta oppure eventi postnatali.

Sulla base di quanto sopra, paralisi cerebrale, asfissia intrapartum ed encefalopatia neonatale comportano una serie di potenziali associazioni e interrelazioni, che Shevell (27) riassume nelle seguenti considerazioni:

1. Alcuni neonati con encefalopatia neonatale hanno subito asfissia intrapartum.
2. Tutti i neonati con asfissia intrapartum manifestano encefalopatia neonatale.
3. Solo alcuni neonati con asfissia intrapartum svilupperanno successivamente paralisi cerebrale.
4. Alcuni neonati con encefalopatia neonatale senza asfissia intrapartum svilupperanno successivamente paralisi cerebrale.
5. Alcuni bambini con paralisi cerebrale hanno presentato encefalopatia neonatale senza asfissia intrapartum.
6. La maggior parte dei bambini con paralisi cerebrale non ha avuto asfissia intrapartum.
7. La maggior parte dei bambini con paralisi cerebrale non ha presentato encefalopatia neonatale.
8. Tutti i bambini con paralisi cerebrale presentano caratteristiche di disabilità neuroevolutive.
9. Alcuni bambini con anomalie neurologiche non caratteristiche della paralisi cerebrale hanno avuto asfissia intrapartum.
10. Alcuni bambini con anomalie neurologiche non caratteristiche della paralisi cerebrale hanno avuto encefalopatia neonatale ma non asfissia intrapartum.
11. La maggior parte dei bambini con anomalie neurologiche non caratteristiche della paralisi cerebrale non ha avuto encefalopatia neonatale.
12. Alcuni bambini normali hanno avuto asfissia intrapartum.
13. Alcuni bambini normali hanno avuto encefalopatia neonatale ma non asfissia intrapartum.

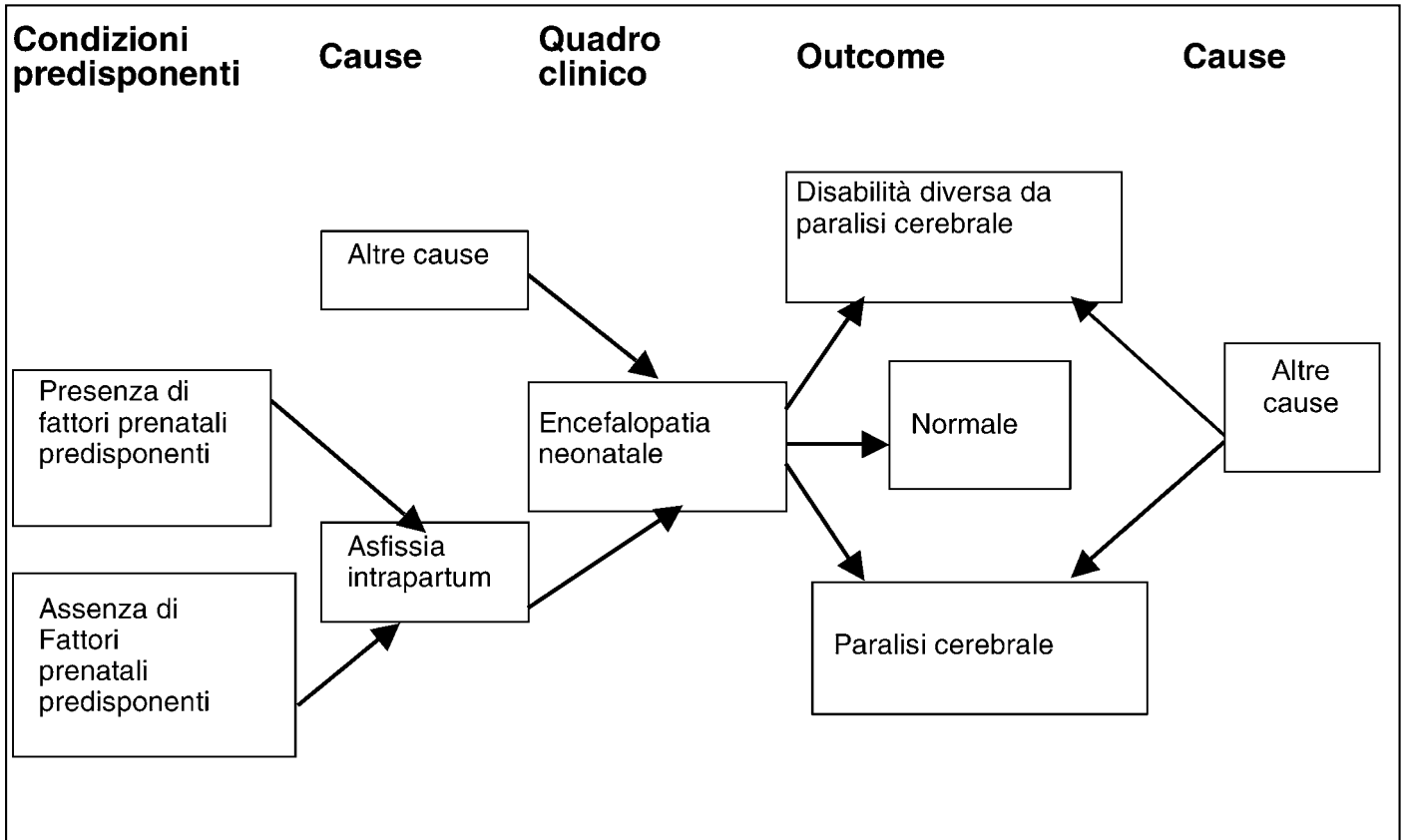
Queste interrelazioni sono schematizzate nella Tabella I che illustra come:

- l' asfissia intrapartum può essere primitiva o secondaria a fattori predisponenti antenatali,
- l' encefalopatia neonatale può essere da asfissia intrapartum oppure da altre cause,
- l' encefalopatia neonatale può comportare nessuna conseguenza oppure evolvere in paralisi cerebrale o altre disabilità neurologiche diverse dalla paralisi cerebrale,
- la paralisi cerebrale può essere conseguente all' encefalopatia neonatale oppure ad altre cause.

CONCLUSIONI

In conclusione, la chiarezza e la comprensione della terminologia sono fondamentali per meglio definire i meccanismi della encefalopatia neonatale. E' auspicabile che in un prossimo futuro si possa disporre di indicatori diagnostici del benessere fetale e neonatale più affidabili per migliorare la conoscenza delle interrelazioni tra paralisi cerebrale, asfissia ed encefalopatia e per identificare nuovi mezzi di prevenzione o di trattamento del danno neurologico neonatale.

Tabella I. Rappresentazione schematica delle relazioni tra fattori di rischio fetale, asfissia intrapartum, encefalopatia neonatale e outcome. Da Shevell modif. (27).



BIBLIOGRAFIA

1. Ellenberg JH, Nelson KB. Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability. *J Pediatr* 1988; 113:546-52
2. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976; 33:696-705
3. Levene MI, Grindulis H, Sands C, et al. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1:67-9
4. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-9
5. MacKeith RC, Polani PE. Cerebral palsy. *Lancet* 1958; 1:61
6. Ferriero DH. Cerebral palsy: diagnosing something that is not one thing. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:485-6
7. Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:520-7
8. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003; 28:352-9
9. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:507-13
10. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: biochemical and physiological aspects. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. Philadelphia, PA: Saunders, 2001: 217-76
11. Grether JK, Cummins SK, Nelson KB. The California cerebral palsy project. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6:339-51
12. Evans JE, Levene MI. Hypoxic-ischaemic injury. In Ennie JM, Robertson NRC, eds. *Textbook of Neonatology*. Edinburgh: Livingstone, 1999: 1231-48
13. Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. The new medical malpractice crisis. *N Engl J Med* 2003; 348:2281-4
14. Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N, et al. Predictors of neonatal encephalopathy in full-term infants. *BMJ* 1995; 311:598-602
15. Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, et al. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country: unmatched case-control study. *BMJ* 2000; 320:1229-36
16. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, et al. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:356-61
17. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145:1325-31
18. Shevell MI, Majnemer A, Miller SP. Neonatal neurological prognostication: the term asphyxiated newborn. *Pediatr Neurol* 1999; 21:776-84
19. Nelson KB, Emergy ES. Birth asphyxia and the neonatal brain: what do we know and when do we know it. *Clin Perinatol* 1993; 20:327-44
20. American Academy of Pediatrics, Committee on the Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1996; 98:141-6
21. MacLenna A. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319:1054-9
22. American College of Obstetrics and Gynecology. Task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetrics and Gynecology, Washington DC, 2003; XVII-XIX
23. Tamisari L, Cristofori G, Boccacci S, et al. Il danno neurologico connatale: è sempre possibile accertarne la causa? In Mollica G et al. eds. *Danno neurologico connatale*. Parma: Ed. Essebiemme, 2001; 95-103
24. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1549-53
25. Cowan F, Ruthford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-42
26. Draper ES, Kurinczuk JJ, Lammings CR, et al. A confidential enquiry into cases of neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2002; 87:F176-80
27. Shevell MI. "The Bermuda Triangle" of neonatal neurology: cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia. *Seminar Pediatr Neurol* 2004; 11:24-30