

Il destino dei nati pretermine

FABIO MOSCA, MONICA FUMAGALLI, IDA SIRGIOVANNI

UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e del Neonato, IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

Questo è essenzialmente un capitolo di numeri e di dati statistici. Paradossalmente interessa certo di più il pediatra generalista, per un problema di conoscenze generali sul tema e di assistenza ai bambini ex pretermine, che non il neonatologo che già li conosce per essere impegnato sul campo. Sono tuttavia di interesse stringente.

La neonatologia, e più propriamente la cosiddetta medicina perinatale, è certamente un campo delle scienze mediche in cui importanti sono stati i cambiamenti, culturali e tecnologici, avvenuti negli ultimi anni, che hanno portato a un significativo miglioramento dell'aspettativa e della qualità di vita dei nati in condizioni cliniche più critiche e soprattutto dei nati pretermine, con conseguente aumento della sopravvivenza di neonati sempre più "immaturi", ossia di età gestazionale e peso alla nascita sempre più bassi.

Rimane fondamentale poter esprimere uno specifico rischio clinico di patologia acuta e di *outcome* a lungo termine, intrinseco a ogni categoria di neonati, che possono essere classificati in base al peso alla nascita, all'adeguatezza della crescita durante la vita intrauterina ma soprattutto all'età gestazionale, ed è facile intuire come il valore del peso alla nascita sia meno rilevante, in termini di prognosi neurologica, di quello dell'età gestazionale poiché l'encefalo è un organo in rapida evoluzione maturativa, in grado di modificare la propria vulnerabilità in poche settimane. Infatti, il processo maturativo cerebrale, che si caratterizza per la progressione di certi fenomeni, quali la mielinizzazione e la girazione corticale, associato all'involuzione di altre strutture (matrice germinativa e bande di migrazione cellulare), si accompagna a una progressiva riduzione dei rischi legati a una specifica vulnerabilità dell'encefalo pretermine.

THE FATE OF PRETERM NEWBORNS

(*Medico e Bambino* 2012;31:221-226)

Key words

Preterm newborn, Neonatal mortality, Long-term neurological outcomes, Neurological disorders, Late preterm infant, Cerebral palsy, Severe disability

Summary

The recent progresses made in perinatal medicine have determined an increase in the survival of newborns with lower and lower weight and earlier and earlier gestational age. Although neonatal mortality has decreased in the last few years, the incidence of long-term neurological outcomes, especially in newborns with birth weight less than 750 grams, is still high. These newborns may be at risk for major neurological disorders (i.e. cerebral palsy), but also for minor neurological disorders, such as behavioural disorders, learning disabilities and speech and language impairments. The routine use of cerebral ultrasound has enabled the neonatologist to early identify major cerebral lesions associated with premature birth (periventricular leukomalacia, intraventricular haemorrhage) with probable long-term neurological outcomes. The recent introduction of sophisticated neuroradiological techniques (conventional and unconventional magnetic resonance imaging) has allowed a detailed study of the maturation of encephalon in newborns and a more accurate definition of the long-term prognosis.

Per spiegare la complessità del danno neurologico nel nato pretermine, Volpe^{1,2} ha introdotto il concetto di "encefalopatia del pretermine", sottolineando come il danno cerebrale sia il risultato della complessa interazione tra fattori distruttivi (infiammazione, anossia-ischemia) e alterazione dei processi maturativi che, fisiologicamente, si verificano durante il secondo e terzo trimestre di gestazione.

EPIDEMIOLOGIA

Se consideriamo le modificazioni dei tassi di mortalità neonatale, per età gestazionale (*Figura 1*), osservati negli ultimi 20 anni e riportati da un impor-

ante database neonatale internazionale (*Vermont-Oxford Network, VON*)³, osserviamo che, dopo l'iniziale miglioramento, la sopravvivenza dei neonati altamente pretermine è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi 10 anni e che, ancora oggi, la mortalità rimane elevata per i nati alle bassissime età gestazionali.

La sopravvivenza aumenta parallelamente al crescere dell'età gestazionale (*Figura 2*), passando dal 6% circa a 22 settimane di età gestazionale, al 55% a 24 settimane, al 72% a 25 settimane e al 92% a 28 settimane (dati del *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, NICHD*)⁴. Nella *Figura 2* sono presentati, a confronto, i dati relati-

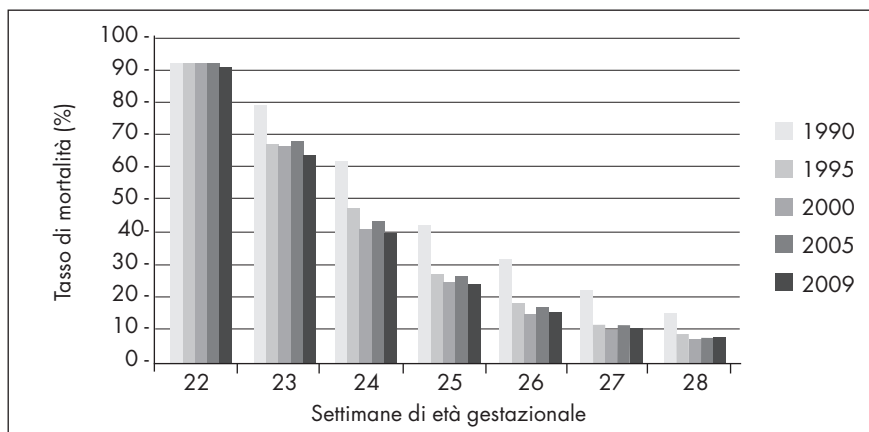


Figura 1. Modificazioni dei tassi di mortalità, per età gestazionale (≤ 28 settimane), dal 1990 al 2009 (dati del Vermont-Oxford Network database). Da voce bibliografica 3, modificato.



Figura 2. Tassi di mortalità neonatale, per settimana di età gestazionale: confronto tra i dati riportati da Vermont-Oxford Network (VON, dati anno 2009), National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD, dati anni 2003-2007) e Italian Neonatal Network (INN, dati anno 2008). Da voci bibliografiche 3 e 4, modificato.

vi ai tassi di mortalità neonatale, per settimana di gestazione (≤ 28 settimane), riportati da tre importanti network neonatali: VON³, NICHD⁴ e Italian Neonatal Network (INN)³.

Tuttavia, i dati riportati in letteratura relativi alla sopravvivenza, e soprattutto agli esiti a distanza, dei nati alle bassissime età gestazionali, ossia in quelle fasce di età gestazionale definite “ai limiti della sopravvivenza”, risultano fortemente influenzati dall’approccio più o meno “pro-attivo” con cui questi neonati vengono assistiti in sala parto nelle diverse nazioni. Non esistendo linee guida internazionali, l’assistenza alla nascita è infatti modulata sulla base di linee guida nazionali, normative giuridiche ed etiche, consensus scientifici e, non da ultimo, credenze religiose

che influenzano anche l’assistenza nelle ore/giorni successivi alla nascita e la possibilità di sospensione delle cure quando vi è evidenza di complicanze che, con “ragionevole certezza”, possono compromettere “la qualità di vita” a distanza.

La domanda di interesse crescente, infatti, è se l’aumento della sopravvivenza alle basse età gestazionali si accompagna a un aumento della morbidità, in particolare neurologica, acuta e a distanza. Tuttavia, da quanto sopra discusso, è facile intuire come le diverse casistiche riportate risentano in modo significativo delle scelte assistenziali perinatali.

La paralisi cerebrale (PC) è la disabilità più frequente nei nati nell’Europa occidentale, con una prevalenza di cir-

ca 2/1000 nati vivi. Tuttavia, è ben noto che il rischio di sviluppare PC per i nati *Very Low Birth Weight* (VLBW, ossia con peso alla nascita < 1500 g) è circa 20-80 volte superiore rispetto ai neonati di peso > 2500 g. Inizialmente l’aumento della sopravvivenza dei VLBW è stato associato a un incremento della prevalenza di PC in questa categoria di neonati, ma già dagli anni ’80 si è osservata una significativa riduzione, e questa tendenza è stata confermata negli anni ’90, come documentano i registri europei della Sorveglianza della PC (SCPE) e il registro svedese^{5,6}. Persiste tuttavia la preoccupazione, in termini di PC, per la categoria dei nati di peso estremamente basso (*Extremely Low Birth Weight*, ELBW, con peso alla nascita < 750 g) e di bassissima età gestazionale nei quali la prevalenza di PC è rimasta stabile ed elevata⁷.

LA DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI: NEUROIMMAGINI ED ESAME CLINICO

Complessivamente si può affermare che circa il 10% dei nati VLBW sviluppa problemi motori, generalmente associati ad anomalie focali, diagnosticate mediante ecografia o risonanza magnetica (RM) cerebrale. Negli ultimi anni abbiamo assistito a una modificazione dell’epidemiologia delle diverse patologie cerebrali, con coincidente significativa riduzione di quelle più note e gravi (emorragia intraventricolare e leucomalacia periventricolare cistica).

In caso di lesioni maggiori l’ecografia cerebrale, che rimane la tecnica di elezione per la valutazione delle lesioni cerebrali del neonato, in quanto facilmente disponibile, eseguibile alla culla del bambino e ripetibile, ci può fornire importanti indicazioni sulla prognosi motoria. Recentemente Nongena e coll.⁸ hanno cercato di quantificare la capacità predittiva dell’ecografia cerebrale, in termini di PC, attraverso un’analisi dei dati disponibili in letteratura. Gli Autori hanno confrontato il rischio di *outcome* neurologico sfavorevole definito da studi epidemiologici (probabilità pre-test, derivata dallo studio EIPA-

GE, effettuato su neonati di età gestazionale < 33 settimane⁹) con il rischio definito sulla base dei dati ecografici (probabilità post-test). I risultati sono riportati nella *Tabella I*.

Quando all'ecografia cerebrale si osserva un coinvolgimento parenchimale (infarto venoso unilaterale), è molto probabile una sequela motoria di tipo emiplegico, come già evidenziato da studi precedenti¹⁰. Tuttavia, la variabilità nell'incidenza riportata nei diversi studi (vedi ampio intervallo di confidenza riportato nella *Tabella I*) sembra essere correlata alle dimensioni e al sito della lesione parenchimale.

L'outcome neurologico in caso di idrocefalo post-emorragico è più variabile e in parte può dipendere dalla tempestività dei presidi di tipo neurochirurgico atti a ridurre la progressione della dilatazione ventricolare post-emorragica e la compressione prima, e atrofia poi, del parenchima cerebrale. Noto da tempo, e confermato, è il significato prognostico negativo del riscontro di cavitazioni leucomalaciche all'ecografia cerebrale.

La RM ha permesso l'identificazione di più raffinati marker prognostici di paralisi cerebrale: in particolare è stato dimostrato come l'assenza di mielinizzazione a livello del lembo posteriore della capsula interna (PLIC) a termine di età corretta costituisca un importante fattore prognostico per *outcome* motorio sfavorevole in diverse situazioni cliniche tipiche dell'età neonatale, anche nel nato pretermine^{11,12}.

Il valore predittivo della RM nel nato pretermine, a termine di età corretta, è stato dimostrato da diversi Autori^{13,14}. In particolare Woodward e coll. hanno correlato la gravità delle anomalie rilevate alla RM, quantificate mediante l'attribuzione di un punteggio, allo sviluppo psicomotorio a 2 anni, dimostrando l'alto valore predittivo della RM nella previsione della prognosi di alterato sviluppo in una popolazione di 167 neonati pretermine di età gestazionale < 30 settimane¹³.

Tuttavia, nella popolazione dei nati pretermine, vi è crescente evidenza di problemi cognitivi e comportamentali, i cui correlati neuroradiologici sono poco noti.

ECOGRAFIA CEREBRALE E PROBABILITÀ DI ALTERATO SVILUPPO NEUROMOTORIO

Esito ecografia cerebrale	Paralisi cerebrale		
	Probabilità pre-test (%)	Likelihood ratio (IC 95%)	Probabilità post-test (IC 95%)
Normale	9	0,5 (0,4-0,7)	5 (4-6)
Emorragia intraventricolare di grado 1 o 2	9	1 (0,4-3)	9 (4-22)
Emorragia intraventricolare di grado 3	9	4 (2-8)	26 (13-45)
Emorragia intraventricolare di grado 4	9	11 (4-31)	53 (29-76)
Leucomalacia periventricolare cistica	9	29 (7-116)	74 (42-92)
Dilatazione ventricolare	9	3 (2-4)	22 (17-28)
Idrocefalia	9	4 (1-13)	27 (10-56)

Probabilità pre-test = prevalenza di paralisi cerebrale stimata dallo studio Epipage (effettuato su neonati di età gestazionale < 33 settimane).

"Likelihood ratio" = probabilità che un paziente con paralisi cerebrale abbia un test (in questo caso una ecografia cerebrale) patologica.

Probabilità post-test = probabilità che un paziente con una data anomalia ecografica cerebrale abbia uno sviluppo neuromotorio alterato.

Tabella I. Da voce bibliografica 8, modificato.

In questo ambito il contributo delle neuroimmagini, in particolare della RM convenzionale e delle nuove tecniche di RM funzionale, è fondamentale al fine di individuare le cosiddette "anomalie minori" e studiare l'impatto clinico che queste possono avere sullo sviluppo cognitivo e comportamentale. Infatti, in nessun periodo della vita come l'età neonatale, la patologia del sistema nervoso centrale è così povera di sintomi da rendere sempre più necessarie le indagini neuroradiologiche.

Sempre maggior interesse è rivolto all'uso delle nuove tecniche di RM funzionale, quali la *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), che permette di quantificare la ricchezza in fibre della sostanza bianca al fine di valutare la presenza di anomalie di sviluppo cerebrale a livello microstrutturale anche in assenza di lesioni focali (le cosiddette "lesioni-non-lesioni"). Evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che l'esposizione precoce all'ambiente extrauterino e la prematurità in sé interferiscano con i fisiologici processi di sviluppo strutturale e funzionale dell'encefalo immaturo e mediante la DTI è stato dimostrato che i nati pretermine, a termine di età corretta, anche in assenza di lesioni cerebrali focali, presentano diffuse anomalie microstrutturali della sostanza bianca¹⁵ potenzialmente responsabi-

li di esiti "non-motori" a distanza. Uno studio più recente sottolinea come non tanto la prematurità quanto le comorbidità legate alla nascita pretermine giochino un ruolo determinante nelle alterazioni della maturazione microstrutturale dell'encefalo pretermine¹⁶.

Tuttavia, solo il confronto tra questi studi di *imaging* e test clinici funzionali potrà permettere di definire l'impatto clinico di anomalie microstrutturali sullo sviluppo cognitivo e comportamentale, correlando la "struttura" alla "funzione" specifica.

Un esempio è rappresentato da un elegante studio¹⁷ in cui l'analisi delle vie ottiche mediante DTI è stata utilizzata per valutare possibili correlazioni tra alterazioni microstrutturali a livello delle radiazioni ottiche e performance visive, argomento sul quale si concentra l'attenzione di neonatologi e neuropsichiatri infantili considerata l'elevata incidenza, nei nati pretermine, di disturbi visivi che non sempre possono essere spiegati da lesioni focali della retina o cerebrali, e considerata l'importanza di un'adeguata funzione visiva per lo sviluppo cognitivo. Già a termine di età corretta, l'integrità microstrutturale delle radiazioni ottiche sembra essere un importante fattore predittivo di normale sviluppo della funzione visiva, permettendo un precoce riconoscimento

dei bambini a rischio di problemi visivi, e quindi cognitivi, per i quali attivare precocemente programmi di intervento riabilitativo visivo, che sembrano influenzare in modo favorevole l'outcome.

L'avvento delle tecniche di *neuroimaging* ha sicuramente modificato l'approccio diagnostico al danno cerebrale del neonato. Tuttavia, la valutazione strumentale ha solo un ruolo complementare nell'inquadramento diagnostico e prognostico del neonato a rischio neuroevolutivo e non può prescindere dalla valutazione clinica specialistica che rappresenta lo strumento fondamentale per la definizione e la conferma della prognosi neurologica e per la programmazione dell'iter abilitativo/riabilitativo specifico.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'esame neurologico tradizionale, associato alle nuove tecniche di semeiotica neuroevolutiva basate sull'osservazione dei *general movements* (GMs, movimenti globali e complessi) e sulla valutazione comportamentale, abbia un ruolo centrale nella diagnosi precoce e nella previsione accurata dell'evoluzione neuropsichica del neonato. Già nel 1997 Autori italiani avevano evidenziato come l'osservazione dello sviluppo dei GMs nel corso dei primi mesi di vita (traiettorie motorie) permetta di identificare precocemente (entro i primi 3 mesi di vita) i soggetti che svilupperanno paralisi cerebrale infantile o, al contrario, avranno uno sviluppo neurocomportamentale

normale, e i lattanti destinati a soffrire di disturbi neurologici transitori¹⁸.

Esiti neurologici a distanza

Considerato il rischio di esiti motori e cognitivi/comportamentali a distanza, è indispensabile seguire i nati pretermine con programmi di follow-up strutturati e soprattutto prolungati (fino a 6-10 anni per i neonati ELBW) al fine di identificare anche quei disturbi neuro-evolutivi che si manifestano in età scolare. Sebbene le modalità di valutazione dello sviluppo neurocomportamentale siano ancora fonte di discussione, gli esiti neurologici a distanza vengono generalmente classificati in esiti maggiori e minori. Vengono definiti esiti maggiori:

1. paralisi cerebrale (in cui si riconoscono 5 livelli di gravità secondo la classificazione di Palisano¹⁹);
2. deficit cognitivo grave (valutato mediante scale di sviluppo);
3. sordità bilaterale;
4. cecità bilaterale.

Tra i deficit minori riconosciamo:

1. impaccio motorio (disprassia, problemi di coordinazione, problemi di equilibrio);
2. ritardo cognitivo (difficoltà di apprendimento, coordinazione visuomotoria, analisi e integrazione spaziale, discriminazione e associazione visiva, organizzazione percettiva, disgrafia);
3. disturbi comportamentali (immatu-

rità emotiva, difficoltà relazionali, impulsività, iperattività, deficit di attenzione, inibizione).

Il *Vermont-Oxford Network* ha recentemente pubblicato i dati relativi all'outcome neurologico a 18-24 mesi di età corretta di una popolazione di bambini ELBW, nati tra il 1998 e 2003: il 34% dei 3567 bambini valutati ha sviluppato esiti neurologici gravi (1,2% cecità bilaterale, 1,9% sordità bilaterale, 8,5% paralisi cerebrale e circa 20% deficit cognitivi gravi). In questa popolazione di neonati ELBW il rischio di disabilità grave sembra aumentare del 31% per ogni riduzione di 100 g del peso alla nascita e del 35% per ogni settimana in meno di gestazione²⁰.

Nella *Figura 3A* viene riportata l'incidenza, su dati del *Vermont-Oxford Network*³ relativi ai nati nell'anno 2007, di paralisi cerebrale per settimana di età gestazionale: 50% al di sotto delle 23 settimane, 10-15% tra 23 e 25 settimane, 4% a 27 settimane. L'incidenza complessiva di disabilità grave (*Figura 3B*) aumenta in modo significativo, in particolare alle età gestazionali più basse: quasi il 100% al di sotto delle 23 settimane, 25-30% tra 23 e 25 settimane, 15% a 27 settimane.

A 6 anni di vita (dati relativi allo studio EPICure) il 22% dei nati con età gestazionale ≤ 25 settimane presenta disabilità grave, il 24% disabilità moderata e il 34% disabilità lieve; il 12% sviluppa paralisi cerebrale²¹.

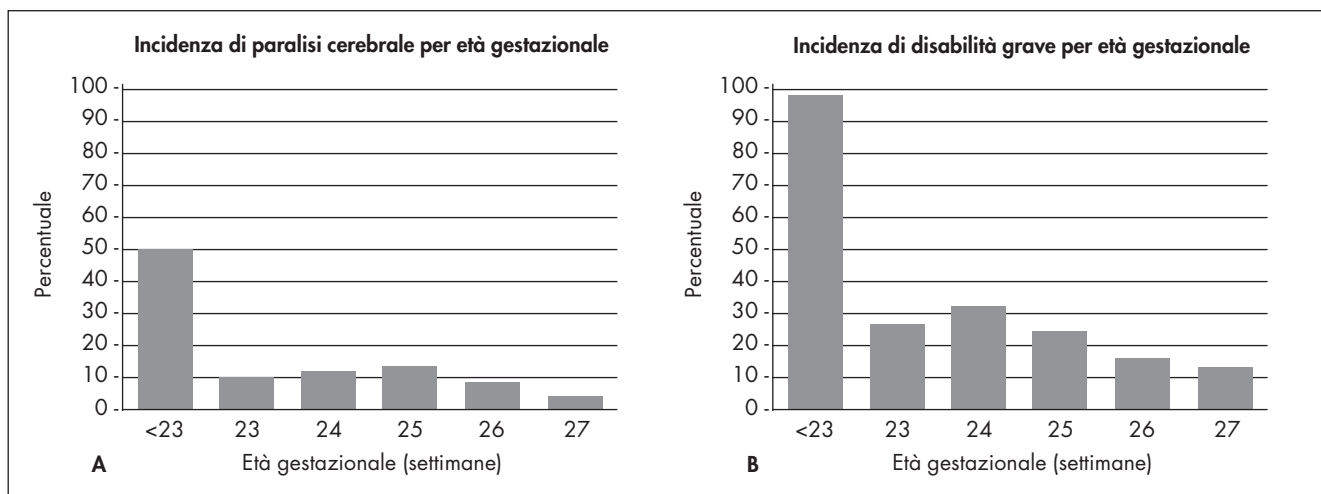


Figura 3. Incidenza di paralisi cerebrale (A) e disabilità grave (B) nei nati ELBW (anno 2007) secondo il Vermont-Oxford Network, modificato.

Lo studio EPICure definisce:

- **disabilità grave:** la necessità di sostegno costante e include la paralisi cerebrale con incapacità a deambulare autonomamente, quoziente intellettivo (QI) inferiore a 3 DS rispetto alla media, sordità profonda o cecità;
- **disabilità moderata:** se un bambino acquista un grado di autonomia e include la paralisi cerebrale con capacità a deambulare, QI tra 2-3 DS rispetto alla media, sordità correggibile con dispositivo e danno visivo senza cecità;
- **disabilità lieve:** evidenza di segni neurologici con esiti funzionali minimi o altre disabilità come lo strabismo.

Una recente metanalisi ha valutato l'impatto della nascita pretermine o VLBW sull'*outcome* motorio a distanza, in età adolescenziale, dimostrando come la disabilità motoria nei nati pretermine persista durante tutta l'infanzia ma sottolineando anche come alcune abilità motorie minori possano essere recuperate nel primo anno di vita²².

Tuttavia, le casistiche relative agli esiti neurologici dei nati alle età gestazionali più basse mostra un'ampia variabilità, per lo più dettata da importanti differenze nell'assistenza offerta alla nascita e nelle prime giornate di vita.

L'attenzione della letteratura scientifica è ora rivolta prevalentemente allo studio dei cosiddetti esiti minori, in particolare dei disturbi comportamentali, del linguaggio e cognitivi che si manifestano più tardivamente, anche in età scolare, ma che possono interferire in modo significativo sulla qualità di vita degli ex prematuri e delle loro famiglie. È in questo ambito, infatti, che bisogna investire con programmi di follow-up che permettano la precoce identificazione di questi disturbi mediante l'introduzione di nuovi strumenti di valutazione (quali ad esempio i test per le funzioni esecutive²³), e l'attuazione di interventi abilitativi/riabilitativi precoci.

I neonati "late preterm"

Un'attenzione particolare, nell'ambito di prematurità e basso peso alla na-

scita, meritano i cosiddetti neonati "late preterm", ossia nati tra 34^o + 0 e 36^o + 6 settimane di gestazione. Pur trattandosi di neonati "quasi a termine" (secondo la precedente definizione), essi presentano ancora una vulnerabilità d'organo, in particolare cerebrale, e un'incidenza di patologia e di mortalità ben superiore a quella dei nati a termine²⁴.

Molti studi, infatti, dimostrano che i nati *late preterm* presentano un'aumentata morbilità neonatale, con maggiore rischio di ipoglicemia, sindrome da distress respiratorio, iperbilirubinemia e più elevata necessità di infusioni venose e di terapia antibiotica. Ne consegue che possano esistere preoccupazioni anche neurologiche non derivanti soltanto dalla diversa gravità di queste condizioni promuoventi il danno cerebrale ma anche da una intrinseca suscettibilità anatomica dell'encefalo che, tra le 34 e le 37 settimane di gestazione, raggiunge diverse e complesse fasi di maturazione, talvolta messe a rischio semplicemente da una nascita prima del termine. Molti aspetti anatomici e probabilmente funzionali della maturazione cerebrale appaiono decisamente incompleti nel periodo gestazionale caratterizzante i *late preterm*: a 34 settimane di gestazione l'encefalo pesa solo il 65% di quello a termine e la superficie della corteccia è soltanto il 53% di quello a termine²⁵. Accanto alla maturazione in senso quantitativo si realizzano e completano, nell'ultimo periodo di gestazione, complessi fenomeni di "connettività" neuronale, così importanti per la maturazione delle funzioni superiori, e che possono essere danneggiati da una nascita anche di poche settimane prima del termine, da considerarsi comunque sempre non fisiologica, in quanto pretermine.

Tra le 34 e le 37 settimane di età gestazionale i neonati possono sviluppare sia le lesioni cerebrali tipiche dei neonati più prematuri (la leucomalacia periventricolare e l'emorragia intraventricolare da sanguinamento della matrice germinativa) che quelle dei neonati a termine (lo "stroke", le lesioni da asfissia o altre lesioni vascolari come quelle da trombosi venosa cerebrale).

Pertanto i nati *late preterm*, destinati probabilmente ad aumentare di nu-

mero nei prossimi anni, presentano una non indifferente vulnerabilità neurologica, in parte identificabile nelle note lesioni cerebrali ma, probabilmente, in buona parte di non facile identificazione, in quanto legata a processi di maturazione cerebrale, specie delle funzioni corticali superiori, complessi e poco indagabili con i mezzi diagnostici oggi a disposizione.

È pertanto probabile che nei prossimi anni, al pari di quanto oggi avviene nei nati VLBW, e ancor di più negli ELBW, si accetterà l'idea che vi possano essere anomalie al follow-up clinico neurologico del *late preterm* anche in assenza di riconosciute lesioni cerebrali.

I dati disponibili in letteratura relativi all'*outcome* neuroevolutivo sono ancora scarsi e non esaustivi, non essendo ancora stati definiti programmi di follow-up specifici per questa categoria di neonati. Gli studi finora pubblicati sembrano tuttavia indicare una maggiore frequenza di diagnosi di ritardo psicomotorio a 3 anni e di disturbi comportamentali a 6 anni e una maggiore necessità di supporto scolastico nella popolazione dei neonati *late preterm* rispetto ai coetanei nati a termine²⁶⁻³⁰.

CONCLUSIONI

La sfida della neonatologia moderna, pertanto, non è solo quella di riuscire a prevenire lo sviluppo di lesioni cerebrali maggiori ma anche di proteggere la fisiologica maturazione dell'encefalo prematuramente esposto a una vita extrauterina ricca di stimoli e interferenze negative rispetto a quella protetta intrauterina, cercando di ridurre il più possibile l'impatto delle cure intensive (ventilazione, farmaci, stimolazioni sensoriali ecc.) sui processi maturativi dell'encefalo in via di sviluppo. Per tale motivo viene data sempre maggiore importanza, all'interno dei reparti di terapia intensiva neonatale, al concetto di *Care* e a quello più specifico di *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program* (NIDCAP), che è stato dimostrato favorire la maturazione cerebrale e lo sviluppo neurocomportamentale del nato pretermine³¹.

MESSAGGI CHIAVE

□ Il miglioramento dell'assistenza ostetrica e neonatologica ha determinato un aumento della sopravvivenza di neonati sempre più "immaturi", ossia di età gestazionale e peso alla nascita sempre più bassi (VLBW, ELBW).

□ L'incidenza di paralisi cerebrale nella popolazione di neonati VLBW si è ridotta negli ultimi 20 anni, ma rimane ancora elevata nei neonati ELBW, come l'incidenza di esiti neurologici minori, tra i quali disturbi comportamentali, dell'apprendimento e del linguaggio.

□ L'ecografia cerebrale rimane la tecnica di elezione per identificare le lesioni cerebrali maggiori nei nati pretermine. Più recentemente l'utilizzo della RM a termine di età corretta ha permesso una più accurata definizione della prognosi neurologica a distanza.

□ Le tecniche di semeiotica neuroevolutiva basate sull'analisi dei *General Movements* (GMs) e sulla valutazione comportamentale del neonato, completando e arricchendo le informazioni fornite dalle tecniche di *neuroimaging*, contribuiscono a una migliore definizione della prognosi neurofunzionale.

□ I neonati "late preterm" hanno un'aumentata morbilità neonatale (rischio di ipoglicemia, iperbilirubinemia, distress respiratorio). Questa popolazione sembra anche presentare una maggiore vulnerabilità neurologica rispetto ai nati a termine, ma i dati presenti in letteratura relativi all'*outcome* neuroevolutivo sono ancora scarsi e non esaustivi.

Indirizzo per corrispondenza:

Fabio Mosca

e-mail: fabio.mosca@mangiagalli.it

Bibliografia

1. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity-brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:167-78.
2. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and devel-

opmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.

3. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

4. Stoll B, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.

5. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005;94:287-94.

6. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infant of very low birth weight (< 1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.

7. Krägeloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev* 2009;31:537-44.

8. Nongena P, Ederies A, Azzopardi DV, Edwards DA. Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F388-90.

9. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al; EPIPAGE Study Group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old-children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.

10. Cioni G, Bos AF, Einspieler C, et al. Early neurological signs in preterm infants with unilateral intraparenchymal echodensity. *Neuropediatrics* 2000;31:240-51.

11. Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:461-74.

12. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:279-87.

13. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-94.

14. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:992-8.

15. Anjari M, Srinivasan L, Allsop JM, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage* 2007;35:1021-7.

16. Bonifacio SL, Glass HC, Chau V, et al. Extreme premature birth is not associated with impaired development of brain microstruc-

ture. *J Pediatr* 2010;157:726-32.

17. Bassi L, Ricci D, Volzone A, et al. Probabilistic diffusion tractography of the optic radiations and visual function in preterm infants at term equivalent age. *Brain* 2008;131:573-82.

18. Cioni G, Ferrari F. Osservazione del neonato e prognosi neurologica. *Medico e Bambino* 1997;16:633-7.

19. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2000;80:974-85.

20. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:329-38.

21. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.

22. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009;302:2235-42.

23. Woodward LJ, Clark CA, Pritchard VE, Anderson PJ, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities predict global executive function impairment in children born very preterm. *Dev Neuropsychol* 2011;36:22-41.

24. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006;30:81-8.

25. McQuillen PS, Ferriero DM. Perinatal subplate neuron injury: implications for cortical development and plasticity. *Brain Pathol* 2005;15:250-60.

26. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:947-64.

27. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e622-9.

28. Romeo DM, Cioni M, Guzzetta A, et al. Application of a scorable neurologic examination to near-term infants: longitudinal data. *Neuropediatrics* 2007;38:233-8.

29. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153:25-31.

30. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010;126:1124-31.

31. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113:846-57.