

Trattamento ipotermico nel neonato a rischio di encefalopatia ipossico-ischemica

Le nuove Raccomandazioni Italiane



GINA ANCORA
Direttrice TIN e Dipartimento Salute Donna Infanzia Adolescenza, Rimini
Membro Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatologia

L'ENCEFALOPATIA NEONATALE rappresenta una condizione eterogenea che contribuisce alle circa 700mila morti/anno a livello mondiale nei neonati a termine e near-term. Colpisce 1-4 per mille nati nei Paesi a più elevate risorse economiche. La scoperta fondamentale, che ha sostenuto lo sviluppo e la implementazione dell'ipotermia terapeutica (IT), è che la encefalopatia conseguente ad ipossi-ischemia evolve nel tempo, con un iniziale e transitorio recupero del metabolismo energetico dopo rianimazione neonatale, seguito, dopo circa 4-8 ore, da una progressiva attivazione del processo di morte cellulare per danno ossidativo ed infiammazione (morte cellulare ritardata) (Molloy 2023). L'IT è in grado di ridurre questi processi, e di conseguenza il rischio di disabilità e di mortalità. Attualmente l'IT, sistemica o selettiva, iniziata entro le sei ore di vita, rappresenta il trattamento di scelta dell'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) di grado moderato/severo (Eicher 2005, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010, Jacobs 2011). La revisione sistematica di 11 studi randomizzati e controllati (Jacobs 2013) ha confermato che l'IT riduce in maniera statisticamente significativa la mortalità (NNT=11) e le disabilità maggiori nei sopravvissuti (NNT=8) a 18-24 mesi. Una recente metanalisi (Mathew 2022) ha confermato la riduzione del rischio di disabilità neurologica e di paralisi cerebrale anche a 5-10 anni di vita.

NEL 2023 È STATA PUBBLICATA la terza revisione delle Raccomandazioni italiane per il trattamento ipotermico nei neonati a rischio di EII, redatte secondo il metodo GRADE (Guyatt 2008).

I criteri di inclusione per l'eleggibilità al trattamento ipotermico all'interno di queste Raccomandazioni sono 4:

- 1 Caratteristiche di base dei neonati
- 2 Criteri di asfissia peripartum (Criterio A)
- 3 Criteri clinici neurologici (Criterio B)
- 4 Criteri neurofisiologici (Criterio C)

Più precisamente, in neonati con asfissia peripartum, età gestazionale (EG) > 35 settimane, peso alla nascita > 1800 g ed età post-natale inferiore a 6 ore (Caratteristiche di Base), l'IT rappresenta uno Standard di Cura se sono presenti tutte le 3 seguenti condizioni

Raccomandazione forte, il beneficio del trattamento supera certamente il rischio:

- 1 pH \leq 7,00 e/o BDecf \geq 12 mEq/l e/o Apgar Score (AS) \leq 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10' (Criterio A);
- 2 almeno due segni neurologici indicativi di encefalopatia moderata o severa (Criterio B);
- 3 aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi, oppure non valutabile (Criterio C).

La valutazione precoce dello stato neurologico neonatale è cruciale per definire i neonati candidabili al trattamento ipotermico. I trial clinici randomizzati hanno incluso all'IT neonati con EII di grado moderato/severo, la cui definizione presentava però alcune disomogeneità tra i vari studi. Alcuni di essi (Gluckman 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010), includevano infatti neonati con almeno 2 segni neurologici di EII moderato/severo mentre l'NICHD trial (Shankaran 2005) includeva neonati che ne presentassero almeno 3, definendo quelli che ne avevano solo 2 come forme lievi, indipendentemente dal tipo dei

segni clinici. In realtà Sarnat&Sarnat (Sarnat 1976) avevano definito come affetti da EII lieve i neonati in iperallerta, con tono normale o aumentato e riflessi vivaci, mentre ponevano la ipotonia, la riduzione dei riflessi o della motilità tra i segni delle EII moderate. È accaduto invece in letteratura che neonati con meno di 3 segni neurologici, anche se patognomici di forme moderate, siano stati classificati come affetti da EII lieve; nel momento in cui è emerso che il 16% di questi neonati potevano sviluppare disabilità a distanza (Chalak 2019) si è ipotizzata la indicazione all'IT anche per le EII lievi. Nella nuove Raccomandazioni italiane si ribadisce la indicazione all'IT esclusivamente per le forme di EII moderato/severo, in quanto rimane ancora insufficiente la ricerca sui rischi di esiti a distanza nelle EII di grado lieve, definite secondo la basilare classificazione di Sarnat.

Nella nuova revisione delle Raccomandazioni Italiane, è stata prodotta anche una **Raccomandazione debole/condizionale** all'IT per quei casi in cui il beneficio del trattamento solo probabilmente, e non certamente, superi il rischio. Si tratta dei neonati con EG pari a 35 settimane e peso alla nascita > 1800 gr, con segni di asfissia perinatale, esame neurologico patologico e aEEG/EEG con alterazioni moderato-severe. In questi casi l'IT è una opzione terapeutica che va contestualizzata caso per caso.

Sono infine riportate 3 **Raccomandazioni da attuarsi in contesto di ricerca** (in neonati con EG > 35 settimane, peso > 1800 gr, esame neurologico patologico, aEEG/EEG con alterazioni moderate/severe, ma: 1) oltre le 6 ore di vita, oppure 2) in presenza di Sudden Unexpected Postnatal Collapse, oppure 3) nei casi in cui criterio A non sia pienamente soddisfatto); in questi casi l'IT va applicata dopo avere raccolto il consenso informato ed avere predisposto almeno una raccolta dati ai fini di audit interni.

