

## **Criterio clinico, neurologico, per l'arruolamento al trattamento ipotermico nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica: passato e presente**

Gina Ancora\*, Gilda Cassano\*, Domenico Marco Romeo, Vittoria Paoletti ed il sottogruppo revisione raccomandazioni ipotermia del GdS Neurologia e Follow-up della SIN: Giovanna Aguglia, Lucrezia De Cosmo, Massimiliano De Vivo, Fabrizio Ferrari, Francesca Gallini, Isotta Guidotti, Alessandro Scoppa, Ida Sirgiovanni, Gianluca Visintin, Mariella Vendemmia, Monica Fumagalli

\* **TIN Ospedale Infermi Rimini,**

La valutazione precoce dello stato neurologico neonatale rappresenta uno dei principali criteri di arruolamento del neonato al trattamento ipotermico, in caso di sospetta encefalopatia ipossico-ischemica (EII).

I trial clinici randomizzati (RCTs) disponibili in letteratura hanno incluso al trattamento ipotermico neonati con segni clinici compatibili con una EII di grado moderato-severo. I criteri necessari per classificare una EII come moderato-severa variavano leggermente tra i vari RCTs.

L'NICHD trial (1) includeva neonati che presentassero **uno o più segni in almeno 3** delle seguenti 6 categorie:

1. livello di coscienza (letargia, stupore o coma),
2. attività spontanea (ridotta o assente),
3. postura (flessione distale, completa estensione, decerebrata),
4. tono (ipotonia o flaccidità),
5. riflessi primitivi (suzione assente o Moro debole/incompleto/assente),
6. disfunzione autonoma (alterazioni pupillari, della frequenza cardiaca o del respiro).

Il numero dei segni moderati o severi determinavano il grado di encefalopatia moderata o severa; nel caso in cui i segni fossero stati equamente distribuiti il grado era definito sulla base del livello di coscienza).

Il Toby trial (2), il Cool-Cap trial (3), il selective head cooling cinese (4) ed il neo.nEURO.network trial (5) includevano neonati con **almeno 2 segni neurologici**, vale a dire l'alterazione del livello di coscienza (letargia, stupore o coma) associata ad almeno uno tra i seguenti: ipotonia, anomalie nei riflessi, inclusi quelli oculomotori o pupillari, suzione assente o debole, convulsioni.

L'RCT di Eicher (6) includeva anch'esso neonati con **almeno 2 tra i seguenti segni neurologici**: alterazione della postura, convulsioni, disfunzione autonoma, anomalie del tono (aumentato/ridotto), anomalie dei riflessi o dello stato di coscienza.

L'ICE trial (7) includeva neonati con una EII definita da almeno due **criteri nell'ambito di un Sarnat score modificato**: letargia/stupore/coma, alterazione del tono, e/o convulsioni. In questo trial il 19% dei reclutati aveva una forma lieve di EII. Gli autori ipotizzavano che ciò potesse essere causato dalla mancanza sia di un esame neurologico standardizzato che di una certificazione formale del personale nei centri periferici dove veniva effettuato l'esame neurologico.

La scelta di riservare il trattamento ipotermico alle EII di grado moderato-severo in questi trials derivava da risultati di studi condotti in epoca pre-ipotermia, da cui non risultava un aumento di esiti avversi nelle forme classificate come lievi.

Dati più recenti pongono l'accento sulla possibilità di esiti a distanza anche per le forme di EII lieve. Di seguito si riportano gli studi che hanno esplorato questa ipotesi ed il loro livello di evidenza secondo il metodo GRADE.

Una revisione sistematica condotta nel 2018 (8) su 16 studi non randomizzati né controllati, analizzava 250 neonati con EII lieve, di cui 56 (22%) avevano sviluppato un esito neurologico all'età di 18 mesi o più. Prendendo in considerazione, all'interno di questa revisione, solo gli studi successivi al 1990, si evidenzia che fino al 26% (50/194) dei neonati con EII lieve possono sviluppare un esito sfavorevole a distanza (*Livello di Evidenza basso*).

Anche Finder et al. (9) hanno riportato una significativa riduzione di 4.9 (CI 1.2-8.7) punti nel punteggio cognitivo a due anni di vita, nei neonati con EII di grado lieve rispetto ai controlli, dopo avere aggiustato per vari fattori confondenti.

In uno studio in cui sono stati identificati retrospettivamente 25 neonati con EII lieve, è stato riportato che 8 di essi avevano sviluppato almeno 1 anomalia tra: alterazioni alla risonanza magnetica cerebrale compatibili con EII, a 10 giorni di vita, convulsioni all'EEG, anomalie neurologiche alla dimissione, alterazioni del neurosviluppo dopo la dimissione (10). *Livello di Evidenza molto basso*).

In un altro studio, i neonati con EII valutati all'interno dell'RCT dell'NICHD (1), ma non risultati eleggibili a causa della presenza di meno di 3 criteri neurologici, sono stati seguiti in maniera prospettica per valutarne l'outcome a 18-22 mesi (11). I risultati di tale studio hanno dimostrato che 7 su 43 (16%) neonati con solo 1 o 2 criteri di EII avevano sviluppato una disabilità: 4 (9%) lieve e 3 (7%) severa. Da notare che 4 dei 7 neonati avevano presentato una alterazione del tono o del riflesso di Moro; 1 aveva inoltre sviluppato convulsioni a 36 ore di vita. (*Livello di Evidenza basso*).

La diffusione del concetto del rischio delle forme lievi di EII, insieme al relativo profilo di sicurezza dell'ipotermia ed alle difficoltà nel valutare con precisione la gravità dell'encefalopatia entro 6 ore dalla nascita ha probabilmente determinato lo scivolamento verso l'applicazione dell'ipotermia sempre di più anche nelle forme lievi.

Sono pertanto disponibili in letteratura alcuni studi sugli effetti del trattamento ipotermico nei neonati con forme lievi di EII.

La già citata revisione sistematica di Conway et al. (8) contiene anche una meta-analisi sull'efficacia dell'ipotermia in una piccola quota di neonati con EII lieve arruolati in 4 RCTs condotti per valutare l'efficacia del trattamento ipotermico in forme di EII moderato-severo. Tale metanalisi, seppure con i limiti dati dalla ridotta numerosità del campione e dall'inevitabile bias di selezione, non supporta l'utilizzo dell'ipotermia nelle forme di EII lieve. (*Livello di Evidenza moderato*).

Uno studio retrospettivo in cui l'ipotermia terapeutica veniva offerta a neonati con forme lievi di EII sulla base del giudizio del neonatologo presente (12), ha riportato una minore quota di lesioni cerebrali alla RM nel gruppo sottoposto a raffreddamento, rispetto ai non trattati. E' da segnalare che in questo studio gli autori, oltre ad avere arruolato in base ad un criterio soggettivo, hanno interrotto il trattamento ipotermico prima delle 72 ore nel 31% dei casi. La conclusione è che sono necessari RCT *Livello di Evidenza secondo il Grade: basso*).

Una ulteriore revisione sistematica (13) di 7 RCT relativi all'impiego dell'ipotermia terapeutica in neonati con EII moderata-severa, non ha mostrato effetti significativi sull'outcome valutato a 18 mesi su 117 neonati con EII lieve reclutati inavvertitamente.

Lo studio retrospettivo di Perretta et al (14) ha valutato l'outcome neurologico a 18 mesi e 3 anni di vita in neonati con forme lievi o moderate di EII sottoposte a trattamento ipotermico, evidenziando nelle EII lievi un outcome a distanza favorevole. Va tuttavia sottolineato che questo outcome favorevole si riscontra solo nel 36% dei neonati che presentavano un aEII classificata come lieve entro le 6 ore di vita; il 64% che evolveva in EII moderato-severa entro le 72 ore aveva invece con outcome a distanza sfavorevole. Questo studio evidenzia i limiti di una classificazione puntiforme effettuata entro le 6 ore di vita.

Gli studi sopra descritti, ed anche alcuni studi di RM cerebrale (15), riportano il rischio di danni cerebrali in neonati con forme lievi di EII; il loro livello di evidenza è però tendenzialmente basso o molto basso a causa della difficoltà di identificare precisamente le caratteristiche neurologiche della popolazione in studio. Molti dei neonati classificati come affetti da EII lieve in questi studi presentavano, infatti, ipotonia, convulsioni o alterazioni neurofisiologiche, che non rientrano a rigore nella definizione di forme lievi fornita da Sarnat e Sarnat (16). Per comprendere meglio questo aspetto, occorre ricordare che lo studio originale classificava l'EII in Sarnat I, con 100% prognosi favorevole, Sarnat II, con prognosi sfavorevole nel 50% dei casi e Sarnat III, con prognosi sempre sfavorevole, sulla base di valutazioni cliniche seriate, eseguite a intervalli di 12-24 ore, fino a 6 giorni di vita, e poi a cadenza giornaliera fino alla dimissione; il tutto supportato da informazioni EEG e di neuroimaging. Allo stato attuale esiste invece la necessità di eseguire un esame neurologico precoce e rapido, finalizzato al tempestivo reclutamento al trattamento ipotermico. In questo contesto, e con questo timing, non è possibile effettuare una accurata classificazione della EII. E' noto infatti che la gravità dei segni clinici di EII può evolvere nei primi 2-3 giorni dopo la nascita, con la reale possibilità di ottenere una minore accuratezza quando la classificazione viene eseguita precocemente. Ciò è confermato anche da uno studio in cui è stato messo a confronto l'esame clinico neurologico con l'aEEG. Gli autori hanno suggerito che classificare una EEI come lieve entro le 6 ore di vita, usando una classificazione clinica neurologica, rischia di sottostimare il grado di EII confermato invece dall'aEEG (17). Può accadere allora che alcune forme di EII, classificate come lievi entro le 6 ore di vita, possano evolvere successivamente in forme moderate: in epoca pre-ipotermia, quando la classificazione veniva effettuata durante i giorni successivi alla nascita era più probabile che tali forme venissero classificate secondo il giusto grado di severità.

E' necessario quindi, al fine di mettere in atto una tempestiva ed efficace neuroprotezione, identificare segni neurologici precoci e sensibili di danno cerebrale evolutivo, più che darsi l'obiettivo di fare una compiuta classificazione.

Uno studio (18) che ha valutato **sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo dei singoli segni neurologici** che compongono il punteggio di Sarnat modificato, eseguito entro le 6 ore di vita, ha riportato che, tra tutte le categorie esaminate, l'ipotonia muscolare era l'unica a prevedere, con una sensibilità del 100%, una disabilità a 18-22 mesi di vita, sebbene con una specificità del solo 30%. Il valore predittivo negativo di un tono normale è anch'esso del 100%, mentre il valore predittivo positivo di un tono alterato è solo del 25%. **Considerato l'elevato rapporto beneficio/rischio dell'impiego dell'ipotermia nei neonati con EII a rischio di esiti neurologici a distanza, è necessario privilegiare nell'eleggibilità al trattamento i segni clinici a maggiore sensibilità, indipendentemente dalla specificità.** Questi studi e queste considerazioni saranno alla base della definizione di "presenza di criterio B (anomalia

clinica neurologica)” quale criterio di eleggibilità al trattamento ipotermico nella revisione in corso delle Raccomandazioni italiane sull’argomento.

### **Bibliografia**

1. Shankaran S, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-84.
2. Azzopardi DV, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349-58.
3. Gluckman PD, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663-70.
4. Zhou WH, et al. Hypoxic ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.
5. Simbruner G, et al; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010;126(4):e771-8.
6. Eicher DJ, et al. Moderate hypothermia in neonatal: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005;32(1):11-7.
7. Jacobs SE, et al; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692-700.
8. Conway JM, et al. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev.* 2018;120:80-87.
9. Finder M, et al. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):48-55. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2020.
10. Reiss J, et al. Outcomes of Infants with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Who Did Not Receive Therapeutic Hypothermia. *Biomed Hub.* 2019;4(3):1-9.
11. Chalak LF, et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018;84(6):861-868.
12. Goswami IR, et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol.* 2020;40(2):275-283.
13. Kariholu U, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(2):225-228.
14. Perretta L, et al. Is there a role for therapeutic hypothermia administration in term infants with mild neonatal encephalopathy? *J Perinatol.* 2020;40(3):522-529.
15. Walsh BH, et al. The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;187:26-33.e1.
16. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.

17. Parmentier CEJ, et al. Increased Use of Therapeutic Hypothermia in Infants with Milder Neonatal Encephalopathy due to Presumed Perinatal Asphyxia. *Neonatology*. 2020;117(4):488-494.
18. Chalak LF, et al. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. *J Pediatr*. 2019;214:217-221.e1. Erratum in: *J Pediatr*. 2020;218:e2.