

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

TESI DI LAUREA

OUTCOME NEUROEVOLUTIVI DEI NEONATI PREMATURI
AD ALTO RISCHIO PER DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO
ATTRAVERSO IL MONITORAGGIO LONGITUDINALE NEI
PRIMI 3 ANNI DI VITA

Relatore: Prof. Eugenio Baraldi

Correlatori: Dott.ssa Nicoletta Mainini

Dott.ssa Maria Elena Cavicchiolo

Laureanda: Lorenza Berto

Matricola: 1197018

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	4
CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE	1
1.1 LA NASCITA PREMATURA	1
1.1.1 <i>Generalità</i>	<i>1</i>
1.1.2 <i>Fattori di rischio e outcome del neonato pretermine</i>	<i>2</i>
1.2 IL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO	5
1.2.1 <i>Definizione e cause di IUGR</i>	<i>5</i>
1.2.2 <i>Il brain-sparing effect</i>	<i>6</i>
1.2.3 <i>Diagnosi di IUGR</i>	<i>7</i>
1.2.4 <i>Differenza tra IUGR e Small for Gestational Age (SGA)</i>	<i>9</i>
1.3 DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO	10
1.3.1 <i>Definizione</i>	<i>10</i>
1.3.2 <i>Classificazione dei disturbi del neurosviluppo</i>	<i>11</i>
1.4 IL FOLLOW-UP DEL BAMBINO PREMATURO	14
1.4.1 <i>Necessità del follow-up e obiettivi</i>	<i>14</i>
1.4.2 <i>Il network NIDA e la sorveglianza Baby@NET: il follow-up nella ricerca</i> .	<i>14</i>
CAPITOLO 2 – SCOPO DELLO STUDIO	15
CAPITOLO 3 – MATERIALI E METODI	16
3.1 SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	16
3.2 IL PROGRAMMA DEL FOLLOW-UP	17
3.3 SCALA DI BAYLEY-III	19
3.4 ANALISI STATISTICHE	22
CAPITOLO 4 – RISULTATI	23
CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	33
BIBLIOGRAFIA	46

ABBREVIAZIONI

AGA: adequate for gestational age

ASD: autism spectrum disorders

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder

BPD: displasia broncopolmonare

CBCL: Child Behavior Checklist

DNS: disturbi del neurosviluppo

DS: deviazione standard

EG: età gestazionale

ELBW: extremely low birth weight

EOS: early-onset sepsis, sepsi precoce

FGR: fetal growth restriction

GMFCS: Gross Motor Function Classification System

IUGR: ritardo di crescita intrauterino

IVF: in vitro fertilization

IVH: intraventricular hemorrhage

LBW: low birth weight

LMPV o PVL: leucomalacia periventricolare

LOS: late-onset sepsis, sepsi tardiva

M-CHAT: Modified Checklist for Autism in Toddlers

NDI: neurodevelopmental impairment

NEC: enterocolite necrotizzante

PCI: paralisi cerebrale infantile

PDA: pervietà del dotto di Botallo

PI: pulsatility index

PN: peso alla nascita

QI: quoziente intellettivo

QS: quoziente di sviluppo

RDS: sindrome da distress respiratorio

sindrome da distress respiratorio

ROP: retinopatia della prematurità

SG: settimana/e gestazionale/i

SGA: small for gestational age

SIN: Società Italiana di Neonatologia

TIN: terapia intensiva neonatale

UTI: urinary tract infection

VLBW: very low birth weight

VON: Vermont Oxford Network

ABSTRACT

Background: La prematurità è una condizione che incide profondamente sullo sviluppo globale del bambino. Infatti, anche se recentemente la sopravvivenza dei neonati prematuri è notevolmente migliorata, così come si è ridotta l'incidenza di esiti neurologici severi, si è rilevato parallelamente un aumento della manifestazione dei disturbi del neurosviluppo cosiddetti "minori": i deficit cognitivi e del linguaggio, i disturbi dell'apprendimento e dell'attenzione, le problematiche comportamentali.

È stata quindi identificata una popolazione ad alto rischio di disturbi del neurosviluppo, caratterizzata da età gestazionale (EG) ≤ 32 settimane e/o peso alla nascita ≤ 1500 grammi. L'età gestazionale estremamente o moderatamente prematura e il peso alla nascita molto basso (VLBW) sono infatti i due fattori che influenzano maggiormente la sopravvivenza e l'outcome a breve e a lungo termine del bambino.

In questo contesto si inseriscono il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e la nascita SGA (*Small for Gestational Age*). I neonati IUGR presentano un maggior rischio di morbilità e di mortalità, sia in periodo perinatale che a lungo termine. Questa riduzione del potenziale di crescita può essere geneticamente determinata o più spesso causata da una riduzione dell'apporto ematico e nutritivo al feto, comportando conseguenze sullo sviluppo globale e in particolare sullo sviluppo neurologico. Il neonato IUGR/SGA è quindi anch'esso a maggior rischio di disturbi neuroevolutivi.

Scopo dello studio: Lo scopo principale dello studio è valutare, nella popolazione ad alto rischio selezionata, l'impatto della nascita prematura e della condizione di SGA e/o IUGR sugli esiti perinatali e sulla comparsa di disturbi neuroevolutivi entro i 3 anni di vita.

Materiali e metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo che ha incluso i neonati di età gestazionale ≤ 32 settimane e/o peso alla nascita ≤ 1500 grammi ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale di Padova nell'arco temporale 2020-2023. Si sono inoltre identificati nel campione i pazienti IUGR e/o SGA.

I pazienti sono stati valutati all'età corretta di 12, 24 e 36 mesi tramite la somministrazione delle *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. La

popolazione è stata stratificata per età gestazionale alla nascita (identificando i gruppi a 22-26 SG, 27-30 SG e ≥ 31 SG) e per presenza o meno di ritardo di crescita.

L'esame neurologico ha consentito di identificare la condizione di paralisi cerebrale infantile, classificata secondo il *Gross Motor Function Classification System*.

Risultati: È stato selezionato un campione di 126 pazienti che sono stati ricoverati presso la TIN dell'Azienda Ospedaliera di Padova e che hanno svolto le visite ambulatoriali di follow-up.

Si è osservata una correlazione statisticamente significativa tra l'età gestazionale alla nascita e gli outcome maggiori durante la degenza in TIN, più frequenti nella fascia 22-26 SG. Le età gestazionali più premature hanno inoltre evidenziato una correlazione con punteggi mediamente inferiori alla scala di Bayley-III, significativa nelle aree motoria e del linguaggio a 12 mesi di età corretta.

Nella coorte SGA/IUGR è emersa invece una maggiore severità dell'impairment cognitivo a 24 mesi di età corretta. Le disabilità severe del neurosviluppo sono inoltre risultate maggiori, in percentuale, nei bambini con ritardo di crescita rispetto a quanto si è osservato nella coorte di bambini AGA della corrispondente categoria anagrafica, anche se non si è raggiunta la significatività statistica.

Conclusioni: L'età gestazionale si conferma uno dei fattori più rilevanti nella determinazione degli esiti neuroevolutivi a lungo termine. A 24 mesi di età corretta, i neonati con ritardo di crescita intrauterino presentano maggiore impairment cognitivo dei neonati con peso adeguato per età gestazionale (AGA). Studi multicentrici e con numerosità maggiori sono necessari per valutare gli outcome a lungo termine nelle età gestazionali più basse (22-26 SG), in particolare per il confronto tra SGA/IUGR e AGA. Inoltre, un follow-up più prolungato è consigliato per riuscire ad identificare con maggior certezza anche i disturbi "minori" del neurosviluppo.

ABSTRACT

Background: Prematurity is a condition that affects the overall development of the child. In fact, although the survival rates of premature infants have significantly improved and the incidence of severe neurological outcomes has decreased, there was an increase of so-called "minor" neurodevelopmental disorders: cognitive and language deficits, learning and attention disorders, and behavioural issues.

A high-risk population for neurodevelopmental disorders of infants born at ≤ 32 weeks of gestational age (GA) and/or characterized by a birth weight (BW) ≤ 1500 g. Extremely or moderately premature gestational age and very low birth weight (VLBW) are indeed the two factors that most influence the survival and short- or long-term outcomes of the child.

Moreover, intrauterine growth restriction (IUGR) and being born small for gestational age (SGA) are also included in the population at higher risk of neurodevelopmental disorders. IUGR infants are at greater risk of morbidity and mortality, both in the perinatal period and in the long term. This reduction in growth potential may be genetically determined or more often caused by a reduction in blood and nutrient supply to the fetus, leading to consequences on overall development, particularly on neurological development.

Aim of the study: The primary objective of the study is to evaluate, in the selected high-risk population, the impact of premature birth and the SGA and/or IUGR status on perinatal outcomes and on the occurrence of neurodevelopmental disorders within the first 3 years of life.

Methods: This retrospective study included newborns ≤ 32 weeks with of GA and/or a BW ≤ 1500 grams admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Padua between 2020 and 2023. IUGR and/or SGA patients were also identified in the sample.

Patients were evaluated at the corrected ages of 12, 24, and 36 months through the administration of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. The population was stratified by gestational age at birth (identifying groups at 22-26 GA weeks, 27-30 GA weeks, and ≥ 31 GA weeks) and by the diagnosis of growth retardation. The neurological examination allowed the identification of cerebral palsy, classified according to the Gross Motor Function Classification System.

Results: A sample of 126 patients who were admitted to the NICU of the Padua Hospital and attended follow-up outpatient visits was selected.

A statistically significant correlation was observed between gestational age at birth and major outcomes during the NICU hospitalization, more frequent in the 22-26 GA weeks range. More premature gestational ages also showed a correlation with lower scores on the Bayley-III scale, significant in the motor and language areas at 12 months of corrected age.

In the SGA/IUGR cohort, there was a greater severity of cognitive impairment at 24 months of corrected age. Severe neurodevelopmental disabilities were also higher, in percentage, in children with growth retardation compared to the AGA children group (appropriate for gestational age) in the same gestational age category, although statistical significance was not reached.

Conclusions: Gestational age is one of the most relevant factors in determining long-term neurodevelopmental outcomes. At 24 months of corrected age, infants with intrauterine growth retardation show greater cognitive impairment than infants with adequate weight for gestational age. Multicentric studies with larger sample sizes are necessary to evaluate long-term outcomes in the lowest gestational ages (22-26 GA weeks), particularly for comparison between SGA/IUGR and AGA. Moreover, a longer follow-up is recommended to better identify even the "minor" neurodevelopmental disorders.

CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE

1.1 La nascita prematura

1.1.1 Generalità

Un neonato è definito prematuro quando la nascita avviene prima del completamento della 37^a settimana di gestazione. A seconda dell'**età gestazionale (EG)**, l'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica i neonati in:

- Lievemente pretermine (34-37 SG);
- Moderatamente pretermine (32-34 SG);
- Molto pretermine (28-32 SG);
- Estremamente pretermine (< 28 SG).

All'età gestazionale corrisponde il grado di sviluppo fisico e neurologico raggiunto dal feto e il suo grado di maturità nell'affrontare la vita extra-uterina.

In tutto il mondo, approssimativamente 1 bambino su 10 nasce prematuro e le percentuali di nascite pretermine sono rimaste sostanzialmente invariate nell'ultimo decennio. Si stima che, nel 2020, circa 1 milione di neonati siano deceduti per complicanze legate alla prematurità, mentre milioni di bambini sopravvivono con disabilità. Le percentuali di sopravvivenza sono estremamente eterogenee a livello mondiale: mentre nei Paesi ad alto reddito il 90% dei neonati estremamente pretermine sopravvive, nei Paesi in via di sviluppo solo 1 bambino su 10 supererà il periodo neonatale (1).

Sebbene una bassa età gestazionale determini un aumentato rischio di mortalità e disabilità, la vulnerabilità di questi neonati dipende in modo significativo anche dal **peso alla nascita (PN)**, configurandosi come **importante parametro per formulare la prognosi neonatale** (1,2).

In base al peso neonatale si identificano i soggetti come:

- Low Birth Weight (LBW) se il PN < 2000g;
- Very Low Birth Weight (VLBW) se il PN < 1500g;
- Extremely Low Birth Weight (ELBW) se il PN < 1000g.

La definizione di neonato LBW è un'entità a sé stante che non deve essere confusa con i concetti di SGA o IUGR. Si tratta infatti di una condizione in cui il peso alla

nascita è basso a prescindere dall'età gestazionale, dal sesso, etnia e caratteristiche cliniche del neonato. Il basso peso alla nascita è anch'esso un fattore di rischio per outcome neonatale sfavorevole (3).

1.1.2 Fattori di rischio e outcome del neonato pretermine

La prematurità è una condizione a cui contribuiscono moltissimi fattori di rischio, più o meno rilevanti. Tuttavia, l'eziologia rimane ancora non perfettamente compresa nonostante vari fattori di natura socio-demografica, nutrizionale, medica, ostetrica e ambientale abbiano dimostrato la propria associazione con l'aumentato rischio di nascita pretermine spontanea. Questi sono, ad esempio (4):

- Età materna avanzata o gravidanza in epoca adolescenziale;
- Basso livello di scolarizzazione materna e/o vita in condizioni di svantaggio economico-sociale;
- Prematurità nella precedente gravidanza oppure breve intervallo tra gravidanze consecutive (può comportare deficit nutrizionali e insufficienza cervicale);
- Gravidanza singola o gemellare indotta con IVF;
- Fumo, assunzione di alcolici o uso di sostanze stupefacenti durante la gravidanza;
- Infezioni durante il periodo gestazionale quali HIV, vaginosi batterica, clamidia, UTI, corioamnionite, epatite C, sifilide, etc.;
- Condizioni materne di preeclampsia, diabete gestazionale o preesistente, incompetenza cervicale, obesità, diagnosi di neoplasia cervicale intraepiteliale, anomalie uterine;
- Anomalie placentari o fetali come distacco di placenta, placenta previa, polidramnios, anomalie genetiche;
- Traumi, violenza o eventi scioccanti per la madre durante la gravidanza.

La modalità con cui può avvenire la nascita prematura può essere spontanea (per travaglio anticipato o rottura prematura delle membrane), oppure indotta (farmacologicamente o tramite taglio cesareo). Le indicazioni più comuni all'induzione del parto o all'esecuzione del taglio cesareo includono:

- **Cause materne** quali preeclampsia, eclampsia, distacco di placenta, placenta previa, etc.;

- **Cause fetali** come restrizione di crescita intrauterina, sofferenza fetale, gravidanza gemellare, particolari malformazioni, etc.

Nonostante ciò, molti casi di nascita prematura avvengono in assenza di condizioni patologiche preesistenti (4).

La nascita pretermine si associa ad un outcome di sviluppo del neonato estremamente eterogeneo, che è correlato a fattori quali l'età gestazionale, il peso alla nascita, il sesso, la tipologia e la gravità di eventuali complicanze perinatali. La prematurità è quindi un fattore di rischio che impatta sulla salute e sulla crescita del bambino, con conseguenze che possono manifestarsi anche in età adulta. Infatti, i tassi di mortalità e morbilità dei nati prematuri sono maggiori rispetto ai nati a termine, con outcome peggiori al diminuire dell'età gestazionale alla nascita (4,5).

Il ruolo rivestito dall'ambiente e dalle modalità di accudimento genitoriali, inoltre, è molto importante nella determinazione della prognosi a lungo termine; risultando questa influenzata dallo stato socio-economico dei genitori, dalla loro età e dal grado di scolarizzazione (6).

Le **complicanze a breve termine** della prematurità includono un aumentato rischio di (4):

- Problematiche respiratorie come la sindrome da distress respiratorio (RDS) e la displasia broncopolmonare (BPD);
- Enterocolite necrotizzante (NEC);
- Sepsi;
- Patologie neurologiche quali la leucomalacia periventricolare (PVL), emorragia intraventricolare (IVH), encefalopatia ipossico-ischemica;
- Difficoltà di alimentazione;
- Compromissione sensoriale con deficit visivi (conseguenti alla retinopatia della prematurità) o uditivi.

Tuttavia il bambino prematuro presenta un elevato rischio di patologia anche oltre il periodo neonatale ed è esposto ad un aumentato tasso di ospedalizzazione durante l'infanzia per problematiche cardiorespiratorie e neurologiche.

In particolare, nell'ambito dello sviluppo neuromotorio, la nascita pretermine è correlata all'insorgenza di un'ampia gamma di disturbi: dalle difficoltà motorie e

sensoriali ai problemi comportamentali e relazionali, oltre ai deficit cognitivi e dell'area del linguaggio che sono alla base dei disturbi dell'apprendimento in età scolare (4,6,7).

Il rischio che il bambino presenti un'anomalia nella normale traiettoria di sviluppo è inversamente proporzionale all'età gestazionale ed è correlato ad una serie di fattori di rischio associati, i quali possono presentarsi in due momenti fondamentali (6,7):

– **Fase perinatale:**

- Nascita estremamente pretermine (< 28 SG);
- Peso neonatale estremamente basso (< 1000 g);
- Presenza di ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e/o nascita SGA;
- Sofferenza ipossico-ischemica;
- Malformazioni;
- Corioamnionite;
- Infezioni congenite.

– **Fase post-natale precoce**, che comprende tutte quelle condizioni patologiche che si verificano alla nascita o nel corso della permanenza in TIN:

- Basso Indice di Apgar;
- Acidosi fetale o neonatale (basso pH del sangue arterioso del cordone ombelicale);
- RDS, BPD moderata/severa;
- Danni neurologici (IVH, PVL, etc.);
- NEC e sindrome dell'intestino corto;
- Ventilazione meccanica prolungata;
- Retinopatia della prematurità (ROP).

In particolare, IVH e PVL hanno dimostrato una forte associazione con la disfunzionalità delle abilità grosso-motorie (6); tuttavia, la disabilità cognitiva è risultata essere la più comune alterazione identificata in coorti di bambini nati ELBW ed estremamente pretermine (8).

1.2 Il ritardo di crescita intrauterino

1.2.1 Definizione e cause di IUGR

La restrizione di crescita intrauterina (IUGR o FGR) è definita come una condizione di riduzione del potenziale di crescita geneticamente determinato nel corso della vita fetale.

La condizione di IUGR è una complicanza che riguarda il 3-9% delle gravidanze nei Paesi industrializzati, anche se l'incidenza risulta sei volte maggiore nei Paesi in via di sviluppo, riguardando annualmente circa 30 milioni di bambini in tutto il mondo. La restrizione di crescita fetale è associata a diversi outcome sfavorevoli quali la nascita pretermine e il decesso perinatale mentre, a lungo termine, determina un incremento del rischio di paralisi cerebrale infantile, di deficit neuroevolutivi motori, neurosensoriali e cognitivi; di difficoltà nell'apprendimento e di problemi comportamentali (9).

Si tratta perciò di una condizione fortemente impattante sulla salute del bambino ma anche dal punto di vista epidemiologico, familiare, sociale ed economico.

Le **cause** di IUGR possono essere (3,10):

- **Fattori di origine materna** quali età, patologie preesistenti, terapie farmacologiche, disturbi nutrizionali, assunzione di droghe, complicanze in pregresse gravidanze, infezioni TORCH o parassitarie, preeclampsia, diabete gestazionale, etc.;
- **Fattori di origine fetale** come anomalie cromosomiche, sindromi genetiche, infezioni prenatali, gravidanza multipla, sindrome da trasfusione fetto-fetale, etc.;
- **Fattori placentari** dovuti a placentazione inadeguata (scarso rimodellamento delle arterie spirali uterine), infarto della placenta, distacco di placenta, sito di impianto subottimale (es. placenta previa) e molti altri;
- **Fattori genetici.**

L'origine dello IUGR può essere anche una combinazione di tutte queste componenti, anche se il principale meccanismo fisiopatologico resta la disfunzione placentare (3,9).

1.2.2 Il *brain-sparing effect*

La compromissione degli scambi metabolici utero-placentari e la riduzione dell'apporto ematico e nutritivo, necessari ad un adeguato sviluppo fetale, determinano la comparsa di una serie di adattamenti fisiopatologici mirati a compensare lo stato di acidosi e di ipossia cronica.

Il **compenso emodinamico** consiste nella redistribuzione del flusso sanguigno verso gli organi nobili quali encefalo (*brain sparing effect*), cuore e surreni; a discapito quindi del tessuto muscolo-scheletrico e degli organi periferici. Tale soluzione non è però sempre efficace: nel caso l'adattamento non sia sufficiente a garantire la sopravvivenza, si assiste ad un rapido scadimento delle condizioni fetali con insufficienza cardiaca e possibile morte endouterina fetale. Lo IUGR si associa inoltre ad un'aumentata incidenza di parto prematuro, di complicanze perinatali e durante il ricovero in Terapia Intensiva Neonatale. (3)

Gli effetti della condizione di IUGR si manifestano anche a lungo termine, come testimonia il modello del **fenotipo parsimonioso di Barker**. Si tratta dell'ipotesi più accreditata come spiegazione dell'origine in età evolutiva delle basi per la salute o le patologie che si riscontreranno in età adulta (*Developmental Origin of Health and Disease*) (3,11,12).

Tale modello suggerisce che l'adattamento fetale all'ambiente intrauterino ostile determini una riprogrammazione epigenetica che persiste fino alla vita adulta, periodo in cui diventeranno evidenti le conseguenze di questo processo. Gli adattamenti fetali, tra cui il *brain sparing effect*, hanno infatti conseguenze sullo sviluppo degli organi e sistemi che riceveranno un minore afflusso ematico. Dal punto di vista metabolico inoltre, si assiste ad una ridotta produzione di insulina ed IGF-1 e una concomitante insulino-resistenza, conducendo ad una minore crescita fetale. Tutto questo determina delle modifiche epigenetiche nel profilo metabolico e, dal punto di vista neurologico, si assiste alla riduzione dello sviluppo cerebrale, diminuzione del numero di oligodendrociti e neuroni, alterata mielinizzazione degli assoni, diminuzione dell'arborizzazione dendritica e del numero di sinapsi. Il *brain sparing* non assicura infatti uno sviluppo neurologico ottimale ma riflette la condizione ipossica a cui è sottoposto il feto IUGR. La gravità dell'outcome neuroevolutivo è influenzato dalla durata della condizione di FGR, dalla sua severità e dall'età gestazionale al momento della nascita (3,9).

È quindi evidente la correlazione con esiti a lungo termine sullo sviluppo neurologico ed è per questo motivo che i neonati IUGR sono considerati ad alto rischio per disturbi del neurosviluppo (3,13).

I neonati IUGR sono in generale a maggior rischio di morbilità e di mortalità, sia in periodo perinatale che a lungo termine. La prognosi risulta perciò correlata alle cause stesse che provocano la restrizione di crescita ma anche ai meccanismi fisiopatologici che il feto mette in atto per compensare il ridotto apporto di nutrienti; manifestando conseguenze sulla struttura cerebrale e sul neurosviluppo, oltre che sulla funzionalità endocrina e cardiovascolare (11).

Indipendentemente dalle dimensioni alla nascita, un neonato con IUGR necessita perciò di un attento e strutturato follow-up auxologico, neuroevolutivo e metabolico a lungo termine. A causa della correlazione tra la durata della condizione intrauterina sfavorevole e l'outcome perinatale, la diagnosi precoce e il più possibile accurata risulta essenziale per la gestione del paziente (9).

1.2.3 Diagnosi di IUGR

Successivamente al *Delphi Consensus del 2016*, una commissione di esperti ha stilato i criteri attuali per la diagnosi e la definizione della condizione di IUGR. Tali criteri di classificazione comprendono la misurazione di variabili antropometriche e la valutazione di parametri funzionali come la circolazione a livello dei vasi materno-fetali tramite l'eco-Doppler. La diagnosi viene fatta quindi sulla base della corretta datazione della gravidanza, della misura della circonferenza addominale, della valutazione ecografica del peso fetale stimato (*Estimated Fetal Weight, EFW*) e dell'esame Doppler della circolazione materno-fetale; analizzando le eventuali alterazioni del flusso a carico delle arterie uterine, ombelicali, dei vasi cerebrali fetali e del dotto venoso (14).

Nei feti IUGR si riscontrano precocemente anomalie a livello delle arterie ombelicali (aumentata resistenza vascolare e flusso telediastolico assente o invertito), successivamente si possono osservare una riduzione della pulsatilità e la dilatazione dell'arteria cerebrale media, considerate manifestazioni tardive di IUGR, rappresentando un tentativo fetale di compensare l'ipossia (9).

Figura 1: Consensus-based definitions for early and late fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies (Gordijn et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2016).

<i>Early FGR: GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>	<i>Late FGR: GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>
AC/EFW < 3 rd centile or UA-AEDF	AC/EFW < 3 rd centile
Or 1. AC/EFW < 10 th centile combined with 2. UtA-PI > 95 th centile and/or 3. UA-PI > 95 th centile	Or at least two out of three of the following 1. AC/EFW < 10 th centile 2. AC/EFW crossing centiles >2 quartiles on growth centiles 3. CPR < 5 th centile or UA-PI > 95 th centile

*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery.]

Nel *Consensus*, lo IUGR è stato distinto in precoce e in tardivo e sono stati esclusi dalla definizione i pazienti affetti da anomalie congenite:

La condizione di IUGR è quindi distinta in due diversi fenotipi clinici a seconda dell'epoca gestazionale in cui si manifesta:

- Lo **IUGR precoce o simmetrico** insorge prima della 32^a settimana di gestazione e costituisce il 20-30% dei casi, spesso si associa a preeclampsia e grave insufficienza placentare. Le cause sono per la maggior parte genetiche o infettive che, manifestandosi all'inizio della gravidanza, determinano una globale riduzione della crescita del feto (circonferenza cranica, lunghezza e peso sono proporzionalmente ridotti). Questa condizione può evolvere verso l'ipossia e l'acidosi riflettendosi in alterazioni flussimetriche rilevabili all'esame eco-Doppler e può progredire fino alla morte endouterina del feto.
- Lo **IUGR tardivo o asimmetrico** comprende il restante 70-80% dei casi e si caratterizza per l'insorgenza successiva alla 32^a settimana di gestazione. L'associazione con preeclampsia è minore e anche il grado di malattia placentare è più lieve. È solitamente dovuto a cause emergenti in un momento più tardivo della gravidanza, come ad esempio un'insufficienza utero-placentare. Il neonato in questo caso avrà peso e circonferenza addominale ridotti, ma circonferenza cranica normale per la redistribuzione preferenziale del flusso ematico all'encefalo (*brain sparing effect*).

La prognosi dello IUGR tardivo è sicuramente migliore rispetto allo IUGR precoce, anche se permane il rischio di sofferenza fetale durante il parto e di conseguenze a

lungo termine, soprattutto sul piano cardiovascolare, metabolico e del neurosviluppo (3,7,9).

La gestione attuale del neonato IUGR si basa principalmente sulla decisione del timing migliore per espletare il parto, che deve avvenire in un Centro di Assistenza Neonatale di terzo livello poiché specializzato nella gestione delle possibili complicanze perinatali quali, ad esempio: asfissia perinatale, sindrome da inalazione di meconio, ipertensione polmonare, ipossia severa, ipotermia, ipo- o iper-glicemia, ittero neonatale, enterocolite necrotizzante, sepsi tardiva (3). È infatti necessario raggiungere l'equilibrio ideale tra le conseguenze neurologiche che una prolungata esposizione alle condizioni sfavorevoli in utero può comportare e il rischio associato alla nascita prematura e il ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (9).

La presa in carico del neonato in TIN e durante il follow-up dopo la dimissione deve essere quindi condotta da un team specializzato, poiché tutti i fattori affrontati finora possono incidere notevolmente sull'outcome a lungo termine.

1.2.4 Differenza tra IUGR e Small for Gestational Age (SGA)

È importante distinguere la condizione clinica di IUGR da quella di SGA (*Small for Gestational Age*), anche se spesso i due termini sono usati come sinonimi.

La definizione di SGA comprende i neonati che, al momento della nascita, presentano un peso inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale oppure due deviazioni standard al di sotto della media per EG secondo le *growth charts* del progetto internazionale INTERGROWTH-21st; in assenza però di processi patologici fetali che abbiano determinato una limitazione della crescita, al contrario di quanto avviene per i neonati IUGR. I nati SGA hanno infatti presentato una crescita appropriata durante la gravidanza, senza evidenza di alterazioni del liquido amniotico e dell'esame eco-Doppler: il neonato risulta più piccolo semplicemente per cause costituzionali o fisiologiche (7,9,10).

È importante sottolineare come i neonati con PN < 10° percentile saranno quindi classificati come SGA e non come IUGR, a meno che non si siano accertate le caratteristiche di restrizione della crescita in utero secondo il Delphi Consensus. Al contrario, neonati con evidenza di IUGR potranno essere definiti come AGA alla nascita, se presentano un PN > 10° percentile per età gestazionale (3).

La condizione di SGA può ulteriormente essere suddivisa in (3):

- Moderato, se il PN è compreso tra 3° e 10° percentile di riferimento;
- Severo, se il PN è minore del 3° percentile di riferimento.

Anche se, come detto precedentemente, SGA e IUGR sono due concetti distinti e con implicazioni differenti, rimane difficile operare un'adeguata distinzione tra i due, soprattutto perché spesso lo stato di SGA è un proxy della restrizione di crescita fetale (7).

In ogni caso entrambe le condizioni esprimono una vulnerabilità intrinseca (*growth vulnerability*) che, nel caso dei neonati IUGR viene accertata in epoca prenatale, mentre negli SGA è stabilita alla nascita. Tale fragilità è inoltre associata ad un rischio non trascurabile di complicanze ostetriche e perinatali, di deficit cognitivi, neuromotori e sensoriali (10,13,15).

I neonati SGA e/o IUGR si confermano perciò una popolazione a rischio auxologico e neuromotorio, sia nelle gravidanze pretermine che a termine, con conseguenze presenti dall'infanzia fino anche all'età adulta (16).

1.3 Disturbi del neurosviluppo

1.3.1 Definizione

Negli ultimi decenni, i significativi progressi dell'assistenza e delle cure perinatali hanno permesso una notevole riduzione dei tassi di mortalità legata alla nascita pretermine (6). Alla riduzione dei tassi di mortalità non si è associata tuttavia una riduzione dei tassi di morbilità (5). Sebbene si sia verificata una minore incidenza di esiti neurologici severi come la Paralisi Cerebrale Infantile, parallelamente si è rilevato un aumento dell'incidenza degli esiti cosiddetti "minori", quali i disturbi dell'apprendimento e dell'attenzione, le problematiche comportamentali, i deficit cognitivi e del linguaggio (17); evidenziando come lo sviluppo neuropsichico del bambino sia determinato da delicati intrecci tra genetica, epigenetica, neurobiologia e ambiente. La maggior parte dei disturbi "minori" inizia a manifestarsi già prima dei 2 anni di vita, ponendo le basi di quelle che saranno le eventuali problematiche relazionali e dell'apprendimento in età scolare (18,19).

Ciò ha comportato rilevanti cambiamenti anche sotto l'aspetto della diagnosi e classificazione delle anomalie di sviluppo del bambino, con una progressiva

unificazione dei disturbi neuropsichici nella definizione più ampia di “disturbi del neurosviluppo”, includendo anche i disturbi psichiatrici (18,20).

Nel capitolo 6 del Manuale ICD-11 del 2020, i disordini del neurosviluppo sono definiti come sindromi caratterizzate da disturbi clinicamente significativi dal punto di vista cognitivo, della regolazione emotiva o del comportamento di un individuo che riflettono una disfunzione nei processi psicologici, biologici o dello sviluppo, che sono alla base del funzionamento mentale e comportamentale. Questi disturbi sono di solito associati a disagio o compromissione dell'area personale, familiare, sociale, educativa, professionale, o di altre aree importanti di funzionamento. I disturbi neuroevolutivi sono quindi disturbi comportamentali e cognitivi che si manifestano durante il periodo dello sviluppo e che comportano notevoli difficoltà nell'acquisizione e nell'esecuzione di specifiche funzioni intellettuali, motorie, linguistiche o sociali (21).

Nei disturbi del neurosviluppo sono stati inseriti la disabilità intellettiva, i disturbi della comunicazione, il disturbo dello spettro autistico (ASD), il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), il disturbo specifico dell'apprendimento e i disturbi del movimento (22).

Le funzioni intellettive sono tra gli indicatori di outcome più rilevanti e l'eziopatogenesi del loro deficit risulta multifattoriale: è correlata a molteplici aspetti di natura socio-ambientale, genetico-costituzionale e di sofferenza evolutiva del sistema nervoso centrale. Negli ultimi anni infatti, diversi studi hanno descritto uno tipico “fenotipo cognitivo” dei soggetti nati pretermine, caratterizzato da deficit specifici di alcune funzioni esecutive quali la memoria di lavoro, il ragionamento visuo-percettivo, l'attenzione visiva e la velocità di processazione (7,23).

1.3.2 Classificazione dei disturbi del neurosviluppo

In letteratura si classificano le disabilità neuroevolutive in (7,24):

1. **Disabilità Maggiori** (deficit moderati/severi) quali
 - Paralisi cerebrale moderata o grave con GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ≥ 2 ;
 - Score cognitivi alla scala Bayley-III minori di almeno due deviazioni standard (2 SD, score < 70 punti);

- Visione con acuità visiva bilaterale $< 1/10$ (deficit severo) oppure acuità visiva binoculare $< 3.2/10$ ma $\geq 1/10$ (deficit moderato);
 - Deficit uditivo permanente > 70 dB unilaterale o bilaterale non correggibile o parzialmente corretto con protesi oppure impianto cocleare (deficit severo), in alternativa deficit uditivo tra 40-70 dB non correggibile o parzialmente corretto tramite ausili uditivi.
2. **Disabilità Minori** (deficit lievi) come
- Paralisi cerebrale lieve (GMFCS-1) oppure disturbi della sfera motoria, posturale e della coordinazione (*clumsiness*);
 - Score cognitivi alla scala di Bayley-III minori di una deviazione standard (1SD, score < 85 punti) ma maggiori di due deviazioni standard;
 - Acuità visiva bilaterale $< 5/10$ ma $\geq 3.2/10$;
 - Deficit uditivo < 40 dB;
 - Difficoltà di apprendimento (*learning disabilities*);
 - Disturbi del comportamento (*behavioural disturbances*): disturbi di regolazione della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione;
 - Patologie delle funzioni adattive (*adaptive functions*): disturbi del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione e del controllo sfinterico.

La nascita pretermine è perciò un fattore di rischio per l'insorgenza di disturbi neuroevolutivi (NDI), caratterizzandosi per un aumento del rischio che è inversamente proporzionale all'età gestazionale (5). Studi recenti hanno inoltre sottolineato la predisposizione dei nati prematuri verso alterazioni della sfera comportamentale ed emozionale. Nell'ottica del modello recentemente proposto del fenotipo cognitivo-comportamentale del pretermine, all'interno della categoria dei disturbi del neurosviluppo sono considerati anche i disturbi della sfera attentiva, emozionale, sociale, comportamentale e dell'umore (ad esempio disturbi dello spettro autistico, ADHD, ansia, depressione, *oppositional defiant disorder*) (22).

La causa è spesso multifattoriale ed è verosimilmente legata alle conseguenze di un'immaturità del sistema nervoso centrale, di fattori di rischio prenatali e perinatali, di esposizione a fattori ambientali (4,6).

L'associazione di due o più disordini del neurosviluppo nello stesso paziente è un reperto abbastanza frequente nell'ambito della Neuropsichiatria Infantile. Esistono

inoltre alcuni **sintomi “tipici” e condivisi**, i quali possono essere considerati come segnali di probabile presenza di un disturbo neuroevolutivo (18):

- Problematiche motorie;
- Ritardo globale dello sviluppo;
- Ritardo nello sviluppo del linguaggio;
- Difficoltà comunicative e nelle relazioni interpersonali;
- Problematiche comportamentali;
- Iperattività/impulsività oppure inibizione;
- Disturbi dell’attenzione;
- Alterazioni del ritmo sonno-veglia;
- Difficoltà ad alimentarsi correttamente.

La compresenza di diversi disturbi e la loro sovrapposizione riflettono l’alterazione della rete neurale caratterizzata da connessioni sinaptiche ridotte o aberranti tra aree cerebrali; evidenziando fenomeni fisiopatologici comuni alla base delle disfunzioni del neurosviluppo (18).

I recenti studi evidenziano che i più comuni disturbi psichiatrici nei bambini nati prematuri riguardano le diagnosi di disturbi dello spettro autistico, di ADHD e di disturbi d’ansia. I soggetti nati *very/extremely preterm* oppure LBW/ELBW presentano un rischio tre volte maggiore di ricevere una diagnosi di ADHD rispetto ai bambini nati a termine. Questa popolazione ha anche un rischio 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di diagnosi di disturbi dello spettro autistico e un rischio simile per quanto riguarda i disturbi d’ansia (22).

Le disabilità dei nati pretermine si possono identificare già in età prescolare, in due periodi fondamentali (7):

- Tra 0-3 anni si configura come un periodo utile per riconoscere le disabilità maggiori e accertarne la diagnosi, organizzando quindi precocemente gli interventi terapeutico-riabilitativi necessari. questo intervallo temporale è anche prezioso per programmare la presa in carico da parte dei servizi territoriali dei bambini a rischio di disabilità o disordini del neurosviluppo;
- Tra 4-6 anni e fino all’età scolare è invece possibile individuare le disabilità minori e valutare con maggiore accuratezza lo sviluppo motorio, neuropsicologico e comportamentale del bambino.

1.4 Il Follow-up del bambino prematuro

1.4.1 Necessità del follow-up e obiettivi

Secondo quanto riportato negli Standard Organizzativi dell'Assistenza Perinatale della SIN pubblicati nel 2021, si ritiene raccomandabile prevedere un programma di Follow-up rivolto ai pretermine con EG \leq 32 settimane e/o PN \leq 1500 grammi oppure ai soggetti anche di EG $>$ 32 settimane e/o PN $>$ 1500g che presentino fattori di rischio specifici per disturbi del neurosviluppo. Gli obiettivi dei programmi di follow-up territoriali sono la prosecuzione delle cure dopo la dimissione dalla TIN, la valutazione degli outcome clinici a breve e lungo termine, gli interventi precoci e l'analisi dell'efficacia degli approcci terapeutici-assistenziali messi in atto (7).

L'esame neurologico si conferma un pilastro fondamentale dei programmi di sorveglianza longitudinale dei nati pretermine, con lo scopo di identificare i bambini a rischio di disabilità o disordini dello sviluppo e programmare l'invio ai servizi territoriali. L'ulteriore obiettivo, a partire dai 12 mesi, è la valutazione degli esiti motori minori e dell'evoluzione neuropsicologica e comportamentale del bambino pretermine (7).

1.4.2 Il network NIDA e la sorveglianza Baby@NET: il follow-up nella ricerca

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in quanto organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, ha istituito il Network Italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico (NIDA) nel 2012. Tale progetto ha promosso la creazione di una rete clinica e scientifica per l'individuazione precoce delle atipie dello sviluppo neuroevolutivo. Un successivo finanziamento del Ministero della Salute ha permesso l'estensione della sorveglianza anche ai bambini nati pretermine e i neonati piccoli per età gestazionale.

Si tratta quindi di un programma nazionale di monitoraggio longitudinale nella fascia 0-3 anni delle popolazioni pediatriche a rischio per disturbi del neurosviluppo. In questo contesto si è inserito il progetto "*Baby@NET: Implementazione della sorveglianza del neurosviluppo nei nati in epoca COVID attraverso le terapie intensive neonatali e i pediatri di famiglia*", finanziato tramite il Bando del Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (CCM) del Ministero della Salute. L'obiettivo principale è sempre l'osservazione dello

sviluppo neuroevolutivo nelle seguenti popolazioni pediatriche, al fine di intercettare precocemente eventuali alterazioni di rilievo:

- 1) Popolazione a basso rischio di DNS;
- 2) Popolazione ad alto rischio di DNS;
- 3) Popolazione COVID.

Il reclutamento dei neonati/bambini ad **alto rischio di** sviluppare un **DNS**, cioè neonati pretermine di età gestazionale < **32 settimane e/o con basso peso alla nascita** (< 1500 g e/o al di sotto del 3° centile per età gestazionale), è effettuato presso le Unità Operative di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPIA) coinvolte nel progetto.

Il reclutamento dei neonati/bambini a basso rischio di sviluppare un DNS, cioè i nati a termine (> 37 settimane) e prematuri moderati e tardivi (> 32 settimane e non seguiti presso i servizi di follow-up neonatologico), è operato dai pediatri di famiglia; mentre il reclutamento della popolazione pediatrica COVID è svolto sulla base del registro SIN COVID-19.

In particolare, il **monitoraggio** della **popolazione pediatrica ad alto rischio di** DNS prevede la somministrazione del protocollo validato TIN del Network NIDA e si basa sulla somministrazione di:

- Intervista anamnestica ai genitori;
- Schede di sorveglianza evolutiva (1, 3, 6-9, 12, 18-24, 36 mesi);
- Esame Hammersmith (HINE) oppure Amiel-Tison (3, 6-9, 12 mesi);
- Valutazione dei General Movements (1 e 3 mesi);
- Questionario Modified Checklist for Autism in Toddler (M-CHAT);
- Questionario Child Behavior Checklist (18-24 mesi);
- Scale Bayley-III oppure scale Griffiths;
- Questionario Parenting Stress Index (12, 18-24 mesi).

CAPITOLO 2 – SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale dello studio è valutare, nella popolazione ad alto rischio selezionata, l'impatto della nascita prematura (*very-preterm and extremely-preterm infants*) e della condizione di neonato SGA e/o IUGR sulla comparsa di disturbi del neurosviluppo. In particolare, si è ricercata la relazione tra il ritardo di crescita e la rilevazione di NDI, per mezzo della somministrazione delle *Bayley Scales of Infant*

and Toddler Development (Third Edition) all'età corretta di 12, 24 e 36 mesi. La stessa valutazione è stata condotta sulla base dell'età gestazionale alla nascita, suddividendo la popolazione nei gruppi: 22-26 SG, 27-30 SG e ≥ 31 SG.

In aggiunta, si è investigata la distribuzione delle caratteristiche neonatali, materne e del decorso della gravidanza differenziate nelle due coorti di pazienti SGA/IUGR e di pazienti AGA e poi suddivise per gruppo di età gestazionale. Allo stesso modo si sono osservate le eventuali differenze nella frequenza di outcome avversi a breve termine e di necessità di terapie/interventi mirati durante la degenza in TIN.

CAPITOLO 3 – MATERIALI E METODI

3.1 Selezione della popolazione

È stato considerato una campione di 126 pazienti ricoverati nella Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova nell'arco temporale 2020-2023. La selezione è avvenuta in base ai criteri di età gestazionale ≤ 32 settimane e/o peso alla nascita ≤ 1500 grammi, in quanto popolazione ad alto rischio per disturbi del neurosviluppo come definito dagli standard organizzativi della SIN e nel protocollo dello studio Baby@NET (7).

I seguenti dati demografici e clinico-patologici sono stati raccolti in maniera retrospettiva e in forma anonimizzata in un database dedicato sulla base delle interviste ai genitori e delle cartelle cliniche: sesso del bambino, inborn/outborn, età gestazionale alla nascita, peso alla nascita, stato di SGA/AGA, lunghezza alla nascita, circonferenza cranica alla nascita, ipertensione materna, diabete materno, somministrazione di steroidi prenatali e tipo di profilassi steroidea effettuata; somministrazione di magnesio solfato prenatale, condizione di IUGR, tipo di gestazione (singola o gemellare), presenza di corioamnionite, modalità del parto (cesareo o vaginale), APGAR score a 5 minuti; diagnosi di sepsi batterica e/o meningite precoce oppure tardiva; presenza di sindrome da distress respiratorio, somministrazione di surfattante in qualsiasi momento, diagnosi di broncopneumodisplasia e grado di BPD; somministrazione di steroidi postnatali per la broncopneumodisplasia, diagnosi di emorragia peri-/intra-ventricolare (IVH) con corrispondente grado; evidenza ecografica di leucomalacia periventricolare cistica (cPVL), somministrazione di terapia intravitale con farmaci anti-VEGF o terapia chirurgica per ROP; presenza di dotto arterioso pervio e tipologia di trattamento del PDA (ibuprofene, paracetamolo, chirurgia o cateterizzazione interventistica);

diagnosi di enterocolite necrotizzante (NEC) o di perforazione intestinale focale; eventuale chirurgia per NEC o perforazione intestinale; evidenza di PCI (GMFCS > 2), grado di funzionalità uditiva e di funzionalità visiva.

I soggetti sono stati identificati come SGA quando presentavano un peso alla nascita < 10° percentile secondo il calcolatore fornito dal network internazionale INTERGROWTH-21st.

Per ogni paziente sono state visionate le valutazioni eseguite durante le visite ambulatoriali secondo quanto previsto dagli Standard Organizzativi dell'Assistenza Perinatale della SIN pubblicati nel 2021 e dal programma di sorveglianza del network NIDA/Baby@NET. In particolare, si è posta l'attenzione sulla valutazione dell'area del neurosviluppo tramite la somministrazione della scala di Bayley-III e il relativo punteggio dei pazienti a 12, 24 o 36 mesi di età corretta. Nel contesto delle valutazioni ambulatoriali sono stati quindi raccolti i dati relativi a: età corretta alla somministrazione del test, stato di presa in carico da parte dei servizi riabilitativi territoriali; punteggi grezzi, scalati, compositi e rango percentile delle categorie di valutazione cognitiva, del linguaggio, motoria e socioemozionale nel contesto della scala di Bayley-III. Sono inoltre state identificate alcune caratteristiche peculiari dei bambini che potessero avere un impatto significativo sul risultato del test quali diagnosi di paralisi cerebrale infantile, disturbi dello spettro autistico, presenza di fragilità comportamentali, plurilinguismo in famiglia.

3.2 Il programma del Follow-up

I nati prematuri ad età gestazionale ≤ 32 settimane e/o con peso alla nascita ≤ 1500 grammi seguono un percorso di follow-up strutturato e integrato nel protocollo del network NIDA/Baby@NET, in quanto popolazione ad alto rischio per DNS. Il programma valutativo neuromotorio fino ai 3 anni presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova si compone di:

- Esame neurologico dalla nascita fino ai 3 mesi di vita (7):
 - ***Hammersmith Neonatal Neurological Examination*** (HNNE);
 - **Valutazione dei *General Movements*** (GMs), cioè un'osservazione qualitativa della motilità spontanea del neonato. Infatti, emergendo a partire dalle 9-12 settimane post-mestruali, i GMs sono un ottimo indicatore di disfunzione cerebrale precoce;

- Esame neurologico per il lattante e il bambino, componente centrale di questo studio, tramite (7):
 - *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE);
 - Test di valutazione della funzione motoria quale *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), da eseguire in associazione all'esame neurologico standard;
 - Valutazione del profilo di sviluppo globale e adattativo per mezzo delle *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* 3rd edition (in alternativa le *Griffiths Scales of Child Development*).

Inoltre, è di primaria importanza la rilevazione longitudinale dei parametri auxologici (circonferenza cranica, peso ed altezza) e l'eventuale presenza di segni dismorfici all'osservazione del paziente.

L'esame neurologico standard si compone di: valutazione del trofismo, del tono e della forza muscolare (palpazione dei gruppi muscolari, resistenza al movimento passivo e contro l'applicazione di una forza); valutazione dei riflessi osteo-tendinei, della sensibilità, della funzionalità dei nervi cranici ed eventualmente l'esecuzione di prove cerebellari.

In associazione all'esame neurologico si deve tenere in considerazione la classificazione della funzione motoria GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*), da applicare specificatamente per quei bambini con ritardi motori gravi e/o paralisi cerebrale infantile. Si tratta infatti del primo sistema validato per quantificare il grado di compromissione funzionale nei bambini dai 2 ai 12 anni, ottenendo una suddivisione in 5 livelli e corretta per età (25):

- **Grado I:** il bambino cammina senza restrizioni e manifesta limitazioni solo nelle più avanzate abilità motorie globali;
- **Grado II:** il bambino cammina senza ausili ma con limitazioni della velocità e della destrezza sia all'aperto che in comunità;
- **Grado III:** il bambino cammina da solo con ausili ma con limitazioni fuori dalla propria abitazione e in ambiti di comunità;
- **Grado IV:** la mobilità del bambino è limitata nella propria autonomia perché è necessario l'uso della carrozzina manuale o elettrica;
- **Grado V:** la mobilità del bambino è gravemente limitata, anche con l'uso di ausili tecnologici.

3.3 Scala di Bayley-III

Le funzioni intellettive, definite come il complesso delle facoltà mentali e psichiche, possono essere esaminate tramite test standardizzati che forniscono misure espresse in quozienti di sviluppo (QS) nei primi 36 mesi e in quozienti intellettivi (QI) dopo i 3 anni. I quozienti di sviluppo ottenuti tramite test quali Scala Griffiths-III o Scala Bayley-III a 1 e 2 anni di età corretta, consentono di stabilire l'orientamento evolutivo delle diverse aree dello sviluppo (area motoria, comunicativa, emotiva, adattativa) in età prescolare (7).

Il monitoraggio longitudinale del neurosviluppo è fondamentale perché, in caso di prematurità, i quozienti di sviluppo non adeguati (inferiori o uguali 70 punti standard) nei primi anni di vita solitamente tendono a mantenersi tali anche in età scolare, consolidandosi in qualità di deficit intellettivi. Inoltre, i quozienti di sviluppo borderline (tra 70 e 85 punti standard a seconda del test) possono anche peggiorare nel tempo, a maggior ragione se viene a mancare il supporto adeguato al bambino e alla famiglia. Tuttavia, anche i bambini con quozienti nella fascia di normalità (maggiori di 85 punti standard) necessitano di un adeguato follow-up temporale poiché spesso sottendono uno sviluppo disarmonico, con difficoltà in alcune funzioni esecutive quali la memoria di lavoro, la flessibilità nel ragionamento e la capacità di programmazione (23).

Le *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Third Edition)* sono uno strumento clinico finalizzato alla descrizione dello sviluppo globale del bambino, permettendo un confronto delle prestazioni individuali con quelle riferite a un campione di pari età. Le scale Bayley-III sono rivolte a bambini da 1 a 42 mesi di età e sono composte da cinque scale principali: tre di esse somministrate attraverso un'interazione diretta col bambino (cognitiva, linguistica e motoria) e sono valutate in maniera indipendente l'una dall'altra; due scale utilizzano invece le informazioni fornite dai genitori attraverso un questionario (socio-emozionale e comportamento adattivo) (26). In particolare (7):

- La **scala cognitiva** (Cog) valuta lo sviluppo sensomotorio, l'esplorazione dell'ambiente e la formazione di concetti, la memoria il processo cognitivo in generale;
- La **scala del linguaggio** (Lang) è formata da due sottoscale: la comunicazione recettiva (RC), che valuta comportamenti preverbali e

comprensione verbale; la comunicazione espressiva (EC) che valuta comunicazione preverbale, sviluppo del vocabolario e delle capacità morfosintattiche;

- La **scala motoria** (Mot) è suddivisa nella valutazione della motricità fine (FM) che valuta tracciamento visivo, raggiungimento e manipolazione di oggetti, presa e risposta all'informazione tattile; grosso-motricità (GM) che valuta postura, movimento dinamico, equilibrio e pianificazione grosso-motoria;
- La **scala socio-emozionale** (SE) valuta la consapevolezza e la gestione della funzionalità emotiva; l'espressione dei bisogni emotivi e la capacità di relazionarsi con gli altri;
- La **scala del comportamento adattivo** valuta le diverse abilità funzionali del bambino, misurando cosa egli effettivamente faccia nella sua quotidianità, oltre a ciò che è in grado di fare.

Ogni scala e sottoscala è standardizzata e presenta un punteggio che va a 1 a 19, con punteggio adeguato all'età corretta del bambino, adattandosi anche ai dati normativi riferiti alla popolazione italiana (7). La possibilità di mantenere differenziate le valutazioni, con i relativi punteggi ponderati e confrontabili, conferisce una particolare flessibilità nell'uso di questo test, adattandosi alle necessità specifiche del momento e fornendo indicazioni più precise rispetto ai singoli ambiti di sviluppo (26). Attraverso le scale Bayley-III è quindi possibile individuare le competenze, i punti di forza e di debolezza specifici del bambino, pianificando nella maniera più adeguata l'eventuale intervento abilitativo e/o riabilitativo (8).

La valutazione del paziente secondo queste scale, inoltre, può essere ripetuta ad intervalli regolari nel contesto dei controlli successivi, in modo da monitorare i progressi del bambino durante il programma riabilitativo e osservare longitudinalmente il suo neurosviluppo. Resta comunque fondamentale il coinvolgimento del caregiver per facilitare la somministrazione del test, renderlo più partecipe e riuscire a valutare la relazione instaurata con il bambino (7,26).

In questo studio, i risultati ottenuti alla scala di Bayley-III sono stati utilizzati come uno dei parametri per l'identificazione di disturbi del neurosviluppo. La disabilità neuroevolutiva è stata infatti considerata di grado severo se il bambino presentava

almeno una caratteristica tra: paralisi cerebrale severa (GMFCS 4/5), almeno una delle aree alla scala di Bayley con punteggio < 70 oppure sottosoglia, grave deficit visivo (cecità o vista gravemente compromessa) oppure grave deficit uditivo (sordità o solo parziale correzione con impianto cocleare). Il grado moderato richiedeva la presenza di minimo uno tra paralisi cerebrale moderata (GMFCS 2/3), punteggio tra 70 e 85 in uno dei domini della scala di Bayley, deficit visivo o uditivo moderato. La disabilità è stata descritta assente o ai limiti di normalità per GMFCS 0/1, punteggi alla valutazione Bayley > 84, fragilità comportamentali oppure lievi o assenti deficit sensoriali (5,24).

I test psicometrici nella prima infanzia, tuttavia, presentano alcune limitazioni non trascurabili, quali (7,8):

- Scarsa validità nel predire il QI delle successive epoche di vita, soprattutto in età scolare poiché subentrano funzioni mentali più evolute come il linguaggio e la capacità di ragionamento;
- Forniscono indici quantitativi che non evidenziano il livello di organizzazione del pensiero e le modalità adattative del bambino;
- Non devono essere usate per caratterizzare la natura del deficit in un'area specifica dello sviluppo;
- Sono spesso test lunghi da somministrare (circa un'ora), in particolare in caso di sviluppo normale, e necessitano di personale qualificato (17);
- Sembra sovrastimino le prestazioni cognitive, linguistiche e motorie nei bambini ad alto rischio.

Per quanto concerne l'ultimo punto in particolare, le scale Bayley III hanno un punto di partenza età-specifico dal quale iniziare la somministrazione del test ma l'esaminatore continua con la valutazione degli specifici *items* finché il bambino non sbaglia 5 attività consecutive. A quel punto il test si considera terminato. Questa modalità permette a bambini più brillanti di raggiungere punteggi più alti dei coetanei, determinando globalmente un aumento dei punteggi medi ottenuti tramite le scale Bayley III. Tale aspetto, unito ai recenti cambiamenti nel disegno del test, negli *items* valutati e nelle modalità di somministrazione delle scale rispetto alla versione precedente (Bayley II), potrebbe quindi contribuire alla sovrastima delle performance dei pazienti (8).

3.4 Analisi statistiche

La statistica descrittiva è rappresentata nelle tabelle che raggruppano le caratteristiche neonatali, materne e le terapie prenatali somministrate e gli outcome a breve termine dei neonati in TIN. Si sono ricercate differenze statisticamente significative nella distribuzione delle caratteristiche di base e delle morbilità riscontrate alla nascita o durante il ricovero in TIN dei pazienti a seconda dello stato neonatale di SGA/IUGR o di AGA. Le medesime analisi sono state ripetute suddividendo il campione a seconda dell'età gestazionale alla nascita, individuando tre gruppi: 22-26 SG; 27-30 SG e ≥ 31 SG.

Si sono poi strutturate le analisi descrittive rispettivamente degli score alla scala di Bayley-III e della presa in carico da parte dei servizi territoriali a 12, 24 e 36 mesi. Il dato ottenuto in ognuno dei domini del test (cognitivo, linguaggio, motorio e socioemozionale) è stato stratificato prima a seconda del gruppo di età gestazionale di appartenenza, poi sulla base dello status SGA/IUGR oppure AGA e infine stratificando sia per gruppo di EG che per coorte SGA/IUGR o AGA.

Infine, i punteggi del test Bayley-III a 24 mesi di età corretta sono stati divisi in tre livelli di severità decrescente del deficit e valutati secondo la doppia stratificazione per età gestazionale e per status SGA e/o IUGR. In conclusione si sono classificati i pazienti valutati a 24 mesi a seconda della gravità dell'eventuale *impairment* neuroevolutivo considerando anche la presenza di paralisi cerebrale infantile, la presa in carico da parte dei servizi territoriali, i deficit visivi e uditivi, le fragilità comportamentali.

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute o percentuali della categoria mentre le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard e/o mediana con range interquartile (IQR). Nell'analisi delle variabili categoriche si è impiegato il test del χ^2 oppure il test esatto di Fisher quando appropriato. Invece, per l'analisi delle variabili continue, si è applicato il test t di Student in caso di distribuzione normale della variabile e, in caso contrario, ci si è serviti del test della somma dei ranghi di Wilcoxon o con il test della somma dei ranghi di Kruskal-Wallis. Un livello significativo è stato considerato $p < 0.05$ per tutti i test. Tali analisi sono state effettuate per mezzo del software Jamovi (*The jamovi project, 2021; Jamovi computer software Version 1.6. R Core Team, 2020*) e del software R (*R: The R Project for Statistical Computing*).

CAPITOLO 4 – RISULTATI

Nel periodo 2020-2023 sono stati ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale di Padova 497 neonati con EG \leq 32 settimane e/o con PN \leq 1500 g; tra questi si sono verificati 41 decessi totali durante il periodo di ricovero in TIN (13 neonati SGA e/o IUGR e 28 neonati AGA). Un totale di 126 pazienti ha aderito al follow-up proposto ed è rientrato nello studio, mentre i restanti bambini sono stati trasferiti presso altri ospedali oppure i genitori hanno deciso di non includere il proprio figlio nel progetto. Il campione di tali 126 bambini include 39 soggetti SGA e/o IUGR (34 con diagnosi prenatale di IUGR e 5 solo SGA alla nascita) e 87 soggetti AGA.

Table I: Infant characteristics, maternal characteristics and antenatal therapies by SGA/IUGR or AGA status

<i>Maternal characteristics and antenatal therapies, No./total (%)</i>	SGA and/or IUGR			p value
	Yes	No	Total	
Hypertension (chronic or pregnancy-related)	18/39 (46.2%)	18/87 (20.7%)	36/126 (28.6%)	*0.003
Maternal diabetes (preexisting or gestational)	9/39 (23.1%)	13/87 (14.9%)	22/126 (17.5%)	0.371
Multiple gestation	8/39 (20.5%)	28/87 (32.2%)	36/126 (28.6%)	0.180
Chorioamnionitis	1/39 (2.6%)	24/87 (27.6%)	25/126 (19.8%)	*<.001
Antenatal corticosteroids	36/39 (92.3%)	72/87 (82.8%)	108/126 (85.7%)	0.181
Magnesium sulfate	11/39 (28.2%)	8/87 (9.2%)	19/126 (15.1%)	*0.002
Delivery				
Cesarean delivery	39/39 (100%)	70/87 (80.5%)	109/126 (86.5%)	*0.001
Vaginal birth	0/39 (0.0%)	17/87 (19.5%)	17/126 (13.5%)	
<i>Infant characteristics, No./total (%)</i>	SGA and/or IUGR			p value
Sex	Yes	No	Total	
Female	20/39 (51.3%)	34/87 (39.1%)	54/126 (42.9%)	0.201
Male	19/39 (48.7%)	53/87 (60.9%)	72/126 (57.1%)	
Inborn/Outborn				
Inborn	38/39 (97.4%)	83/87 (95.4%)	121/126 (96.0%)	1.000
Outborn	1/39 (2.6%)	4/87 (4.6%)	5/126 (4.0%)	
Birth weight, mean \pm SD (g)	950 \pm 286	1233 \pm 404		*<.001
Birth length, mean \pm SD (cm)	34.8 \pm 3.72	37.7 \pm 4.16		*<.001
Head circumference, mean \pm SD (cm)	25.9 \pm 2.27	26.5 \pm 2.89		0.212
Gestational age (weeks)				
22-26	6/39 (15.4%)	26/87 (29.9%)	32/126 (25.4%)	0.213

27-30	20/39 (51.3%)	39/87 (44.8%)	59/126 (46.8%)	
≥ 31	13/39 (33.3%)	22/87 (25.3%)	35/126 (27.8%)	

Nella Tabella I sono state riportate le caratteristiche della madre e le terapie prenatali, in aggiunta alle caratteristiche del bambino alla nascita, distribuite nelle due coorti SGA/IUGR e AGA. Dall'analisi dei dati si è riscontrata una frequenza significativamente maggiore dei seguenti eventi nelle madri di bambini SGA e/o IUGR rispetto alle madri di bambini AGA:

- Ipertensione arteriosa (46,2% contro 20,7%);
- Somministrazione prenatale di magnesio solfato (28,2% contro 9,2%);
- Nascita tramite taglio cesareo (100% contro 80,5%).

La frequenza di corioamnionite è invece risultata maggiore in maniera statisticamente significativa nei bambini AGA (27,6%) che nei bambini SGA/IUGR (2,6%).

Per quanto concerne le caratteristiche neonatali, le medie del peso e della lunghezza alla nascita sono risultate significativamente minori nella coorte di nati SGA/IUGR, al contrario della media della circonferenza cranica che è risultata approssimativamente analoga nei due gruppi di popolazione. Non sono state riscontrate altre differenze statisticamente significative nella distribuzione delle caratteristiche elencate nella Tabella I.

La distribuzione delle due coorti di pazienti in tre gruppi di età gestazionale (22-26 SG, 27-30 SG e ≥ 31 SG) ha però evidenziato una disparità nel numero di neonati SGA/IUGR rispetto al numero di neonati AGA nella prima fascia di età gestazionale: la percentuale di pazienti AGA nati tra le 22 e le 26 SG è risultata circa il doppio rispetto alla percentuale di pazienti SGA/IUGR nati nello stesso periodo. Ne consegue che solo il 15% circa dei soggetti SGA/IUGR considerati nello studio è nato estremamente prematuro contro il 30% dei soggetti AGA.

Table II: Short term outcomes and in-hospital treatments by SGA/IUGR or AGA status

No./total (%)	SGA and/or IUGR			p value
	Yes	No	Total	
Apgar score at 5 min, median and IQR	8 (7.00-8.00)	7 (6.00-8.00)		*0.025
Respiratory distress syndrome (RDS)	35/39 (89.7%)	83/87 (95.4%)	118/126 (93.7%)	0.252
Surfactant	21/39 (53.8%)	64/87 (73.6%)	85/126 (67.5%)	*0.029
Early-onset sepsis and/or meningitis	0/39 (0.0%)	2/87 (2.3%)	2/126 (1.6%)	1.000
Patent ductus arteriosus	16/39 (41.0%)	43/87 (49.4%)	59/126 (46.8%)	0.398
Ibuprofen for PDA closure	8/39 (20.5%)	20/87 (23.0%)	28/126 (22.2%)	0.914
Acetaminophen for PDA closure	5/39 (12.8%)	18/87 (20.7%)	23/126 (18.3%)	0.444
PDA surgery or cardiac catheterization for closure	0/39 (0.0%)	2/87 (2.3%)	2/126 (1.6%)	1.000
Late-onset sepsis and/or meningitis	4/39 (10.3%)	5/87 (5.7%)	9/126 (7.1%)	0.626
NEC diagnosis	4/39 (10.3%)	10/87 (11.5%)	14/126 (11.1%)	1.000
BPD diagnosis	15/39 (38.5%)	29/87 (33.3%)	44/126 (34.9%)	0.783
Postnatal corticosteroids	8/39 (20.5%)	15/87 (17.2%)	23/126 (18.3%)	0.660
Intervention and/or treatment for ROP	2/39 (5.1%)	11/87 (12.6%)	13/126 (10.3%)	0.348
Intraventricular hemorrhage (IVH)				
No IVH	33/39 (84.6%)	70/87 (80.5%)	103/126 (81.7%)	0.303
Grade I or II	5/39 (12.8%)	8/87 (9.2%)	13/126 (10.3%)	
Grade III or IV	1/39 (2.6%)	9/87 (10.3%)	10/126 (7.9%)	
Finding of cystic periventricular leukomalacia (cPVL)	2/39 (5.1%)	3/87 (3.4%)	5/126 (4.0%)	0.645

La Tabella II riassume invece la frequenza degli outcome negativi riscontrati e delle terapie somministrate durante la degenza in TIN. Le uniche differenze statisticamente significative si sono rilevate nel contesto dell'indice Apgar (mediana di 8 nella coorte SGA/IUGR e mediana di 7 nella coorte AGA) e nella somministrazione di surfattante endotracheale (53,8% dei pazienti SGA/IUGR contro il 73,6% dei pazienti AGA). Non sono state quindi osservate altre differenze di outcome maggiori nelle due coorti quali RDS, sepsi, dotto arterioso pervio, NEC o perforazione intestinale focale, BPD, IVH, PVL o ROP. Questa tabella riporta

anche la percentuale totale di eventi maggiori nel campione considerato nello studio.

A completamento dell'osservazione delle caratteristiche neonatali e degli outcome avversi a breve termine, è stata operata un confronto tra i tre gruppi di età gestazionale alla nascita (Tabella III).

Table III: Infant characteristics, maternal characteristics and antenatal therapies by gestational age group

<i>Maternal characteristics and antenatal therapies, No./total (%)</i>	Gestational age group (weeks)			p value
	22-26	27-30	> 30	
Hypertension (chronic or pregnancy-related)	7/32 (21.9%)	19/59 (32.2%)	10/35 (28.6%)	0.581
Maternal diabetes (preexisting or gestational)	2/32 (6.3%)	10/59 (16.9%)	10/35 (28.6%)	0.140
Multiple gestation	8/32 (25.0%)	19/59 (32.2%)	9/35 (25.7%)	0.697
Chorioamnionitis	15/32 (46.9%)	7/59 (11.9%)	3/35 (8.6%)	* < .001
Antenatal corticosteroids	28/32 (87.5%)	50/59 (84.7%)	30/35 (85.7%)	1.000
Magnesium sulfate	4/32 (12.5%)	14/59 (23.7%)	1/35 (2.9%)	0.056
Delivery				
Cesarean delivery	25/32 (78.1%)	54/59 (91.5%)	30/35 (85.7%)	0.200
Vaginal birth	7/32 (21.9%)	5/59 (8.5%)	5/35 (14.3%)	
<i>Infant characteristics, No./total (%)</i>	Gestational age group (weeks)			p value
Sex	22-26	27-30	> 30	
Female	16/32 (50.0%)	20/59 (33.9%)	18/35 (51.4%)	0.161
Male	16/32 (50.0%)	39/59 (66.1%)	17/35 (48.6%)	
Inborn/Outborn				
Inborn	30/32 (93.8%)	57/59 (96.6%)	34/35 (97.1%)	0.718
Outborn	2/32 (6.2%)	2/57 (3.4%)	1/35 (2.9%)	
Birth weight, mean ± SD (g)	762	1138	1510	* < .001
Birth length, mean ± SD (cm)	32.6	36.8	40.4	* < .001
Head circumference, mean ± SD (cm)	23.0	26.6	28.9	* < .001

La Tabella III conferma differenze medie di peso, la lunghezza e la circonferenza cranica che risultano significativamente inferiori nelle età gestazionali più basse, come prevedibile. Inoltre, la frequenza di corioamnionite è significativamente maggiore tra le 22-26 settimane gestazionali, essendo un evento acuto che può

determinare la nascita prematura anche in una gravidanza precedentemente regolare.

Table IV: Short term outcomes and in-hospital treatments by gestational age group

No./total (%)	Gestational age group (weeks)			p value
	22-26	27-30	> 30	
Apgar score at 5 min, median and IQR	6 (5-7)	8 (6-8)	8 (7.50-9)	*0.015
Respiratory distress syndrome (RDS)	32/32 (100.0%)	57/59 (96.6%)	29/35 (82.9%)	*0.012
Surfactant	29/32 (90.6%)	41/59 (69.5%)	15/35 (42.9%)	*< .001
Early-onset sepsis and/or meningitis	1/32 (3.1%)	1/59 (1.7%)	0/35 (0.0%)	0.850
Patent ductus arteriosus	25/32 (78.1%)	29/59 (49.2%)	5/35 (14.3%)	*< .001
Ibuprofen for PDA closure	14/32 (43.8%)	12/59 (20.3%)	2/35 (5.7%)	*< .001
Acetaminophen for PDA closure	15/32 (46.9%)	8/59 (13.6%)	0/35 (0.0%)	*< .001
PDA surgery or cardiac catheterization for closure	2/32 (6.3%)	0/59 (0.0%)	0/35 (0.0%)	*0.013
Late-onset sepsis and/or meningitis	6/32 (18.8%)	2/59 (3.4%)	1/35 (2.9%)	*0.033
NEC diagnosis	8/32 (25.0%)	3/59 (5.1%)	3/35 (8.6%)	*0,019
BPD diagnosis	28/32 (87.5%)	13/59 (22.0%)	3/35 (8.6%)	*< .001
Postnatal corticosteroids	16/32 (50.0%)	6/59 (10.2%)	1/35 (2.9%)	*< .001
Intervention and/or treatment for ROP	11/32 (34.4%)	1/59 (1.7%)	0/35 (0.0%)	*< .001
Intraventricular hemorrhage (IVH)				
No IVH	22/32 (68.8%)	50/59 (84.7%)	31/35 (88.6%)	*0.040
Grade I or II	3/32 (9.4%)	7/59 (11.9%)	3/35 (8.6%)	
Grade III or IV	7/32 (21.9%)	2/59 (3.4%)	1/35 (2.9%)	
Finding of cystic periventricular leukomalacia (cPVL)	1/32 (3.1%)	2/59 (3.4%)	2/35 (5.7%)	0.931

Nella Tabella IV sono presi in esame gli esiti sfavorevoli durante la degenza in TIN: si evidenzia come le frequenze di quasi la totalità di questi eventi diminuiscano in modo statisticamente significativo all'aumentare delle settimane gestazionali raggiunte al momento della nascita. Solamente la sepsi *early-onset* e la leucomalacia periventricolare fanno eccezione, presentandosi con una distribuzione sovrapponibile nei vari gruppi anagrafici.

Per quanto concerne la ricerca di un'associazione tra grado di prematurità e manifestazione di disturbi del neurosviluppo alla scala di Bayley-III, sono state strutturate delle analisi descrittive degli score a 12-24-36 mesi stratificati sulla base di tre gruppi di età gestazionale: 22-26 SG, 27-30 SG e ≥ 31 SG. Questa analisi si propone quindi di osservare eventuali differenze nella distribuzione dei punteggi determinate dall'età gestazionale alla nascita, evidenziando l'influenza della prematurità sulle performance al test somministrato (Tabella V).

Table V: Bayley scores evaluation at 12, 24 and 36 months of corrected age by gestational age group

Characteristic	12 Months				24 Months				36 Months			
	22-26, N = 20	27-30, N = 37	≥ 31 , N = 26	p-value	22-26, N = 15	27-30, N = 30	≥ 31 , N = 25	p-value	22-26, N = 7	27-30, N = 12	≥ 31 , N = 5	p-value
Cognitive scores				0.074				0.2				0.089
Mean (SD)	91.9 (6.4)	97 (12)	97 (12)		91 (16)	96 (11)	97 (15)		89 (9)	99 (8)	96.67 (2.89)	
Median (IQR)	90.0 (86.3, 98.8)	95 (90, 100)	98 (95, 105)		90 (85, 95)	95 (90, 100)	95 (90, 101)		90 (86, 94)	95 (95, 100)	95.00 (95.00, 97.50)	
Missing	2	2			2	2	1		1	3	2	
Language scores				*0.016				0.3				0.070
Mean (SD)	86 (11)	92 (10)	94 (9)		83 (19)	89 (13)	92 (13)		75 (17)	99.0 (8.2)	91.5 (12.0)	
Median (IQR)	86 (80, 93)	91 (89, 97)	94 (91, 98)		86 (70, 91)	91 (84, 98)	91 (87, 99)		77 (74, 79)	95.5 (94.0, 103.8)	91.5 (87.3, 95.8)	
Missing	2	2	2		5	6	3		2	6	3	
Motor scores				*0.024				0.06				0.4
Mean (SD)	84 (9)	92 (10)	89 (12)		92 (11)	95.3 (7.9)	99 (7)		87 (14)	97 (8)	100.5 (9.2)	
Median (IQR)	85 (79, 91)	93 (85, 99)	91 (87, 94)		91 (85, 100)	97.0 (91.0, 100.0)	100 (94, 102)		88 (81, 94)	97 (93, 100)	100.5 (97.3, 103.8)	
Missing	3	3	2		2	5	2		4	4	3	
Social-emotional scores				0.3				0.8				0.5
Mean (SD)	105 (13)	100 (11)	100 (15)		102 (19)	100 (12)	105 (17)		95 (12)	92 (16)	103.3 (7.6)	
Median (IQR)	105 (100, 110)	100 (90, 105)	103 (94, 106)		100 (84, 113)	100 (95, 110)	100 (95, 115)		93 (85, 103)	95 (86, 103)	105.0 (100.0, 107.5)	
Missing	6				5	4	2		3	2	2	

I punteggi complessivi nei domini specifici alla scala di Bayley-III stratificati per gruppo di età gestazionale sono stati rappresentati mediante box-plot nelle Figure 2-4.

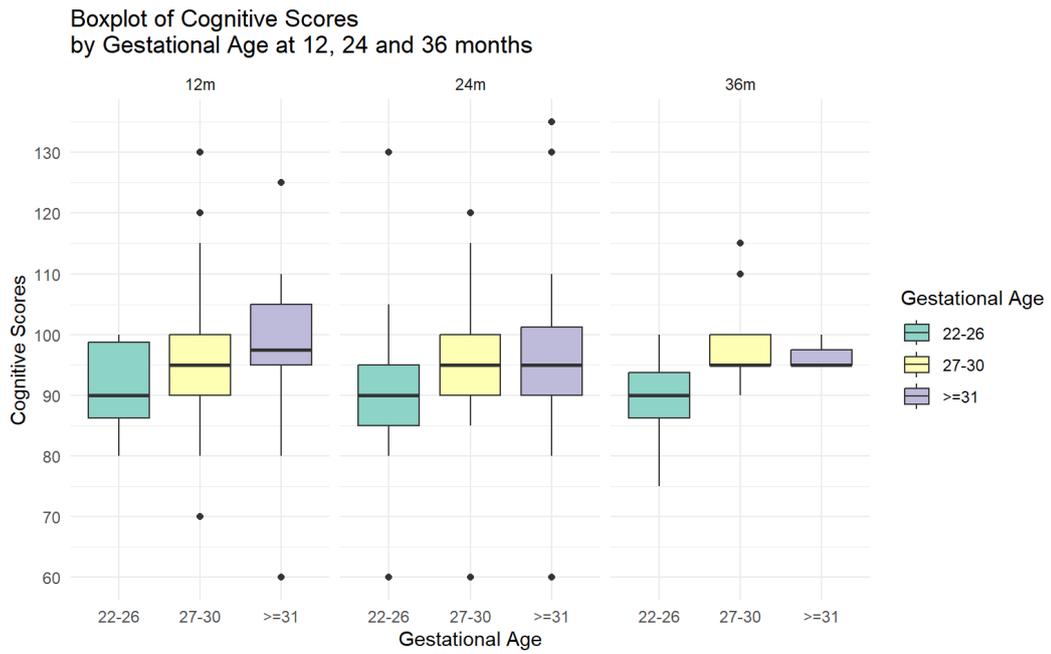


Figura 2

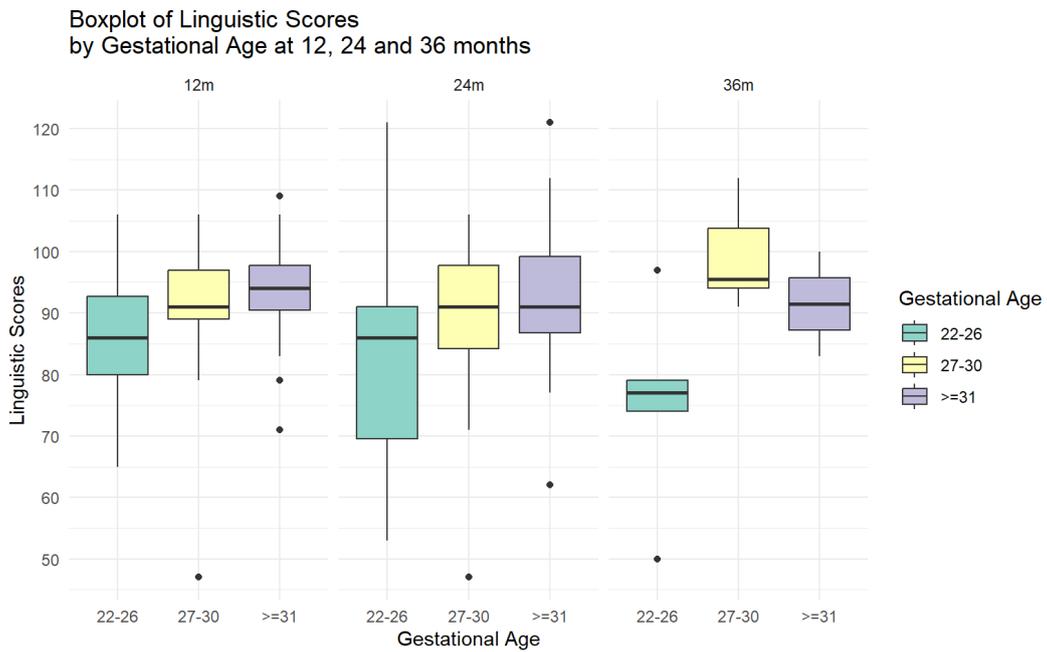


Figura 3

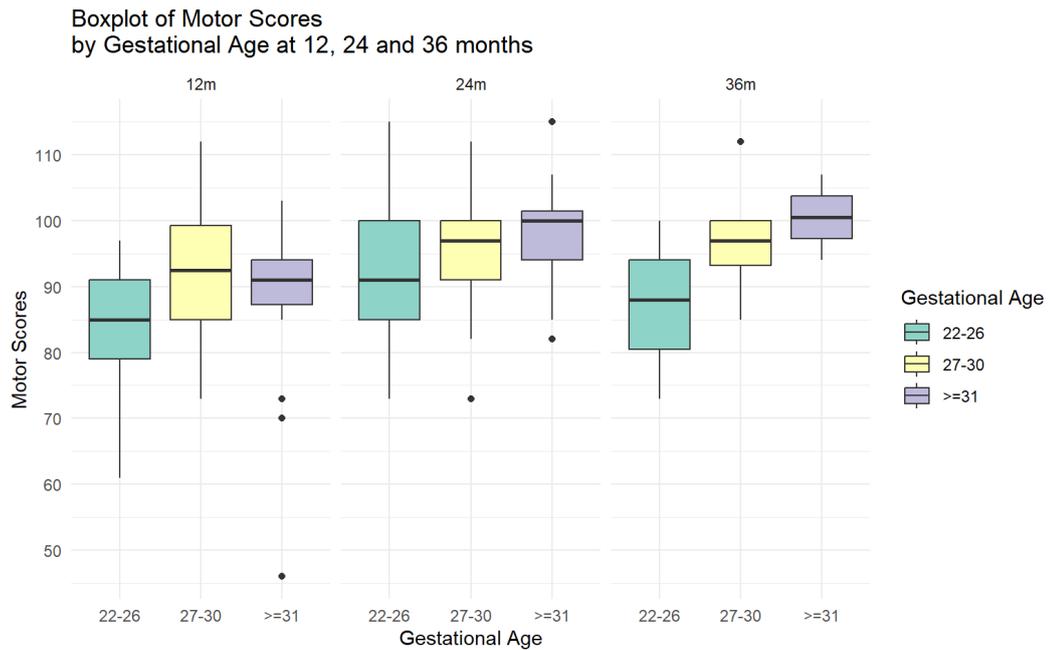


Figura 4

Da questa analisi si è riscontrata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i punteggi motori e del linguaggio quando il test è stato somministrato ai 12 mesi di età corretta: i bambini nati ad età gestazionale minore presentavano una performance più scarsa in tali domini rispetto ai bambini nati in fase più avanzata della gravidanza. Tale tendenza di miglioramento dei punteggi medi all'aumentare dell'età gestazionale alla nascita, seppur non statisticamente significativa, si può osservare in tutte le aree di competenza esaminate.

Successivamente, si è ricercata la relazione tra il rischio auxologico rappresentato dallo stato SGA/IUGR alla nascita e la rilevazione di disturbi neuroevolutivi alla scala di Bayley-III all'età corretta di 12, 24 e 36 mesi (Tabella VI).

Table VI: Bayley scores evaluation at 12, 24 and 36 months of corrected age, SGA and/or IUGR versus AGA infants

Characteristic	12 Months				24 Months				36 Months			
	N	No, N = 56	Yes, N = 27	p-value	N	No, N = 50	Yes, N = 20	p-value	N	No, N = 15	Yes, N = 9	p-value
Cognitive scores	79			0.3	65			0.4	18			0.3
Mean (SD)		97 (12)	94 (9)			95 (13)	96 (17)			94 (9)	99 (7)	
Median (IQR)		95 (90, 100)	95 (90, 100)			95 (90, 100)	100 (90, 104)			95 (90, 95)	100 (95, 100)	
Missing		3	1			3	2			2	4	
Language scores	77			> 0.9	56			0.5	13			0.2
Mean (SD)		92 (9)	90 (12)			90 (13)	86 (17)			85 (18)	98 (6)	
Median (IQR)		91 (89, 97)	94 (89, 97)			90 (86, 100)	91 (78, 93)			83 (77, 97)	96 (94, 99)	
Missing		5	1			12	2			6	5	
Motor scores	75			0.7	61			0.5	13			0.8
Mean (SD)		89 (12)	89 (7)			96 (9)	94 (8)			95 (13)	96 (4)	
Median (IQR)		91 (85, 94)	91 (85, 94)			97 (91, 101)	94 (91, 100)			96 (87, 102)	97 (94, 100)	
Missing		6	2			6	3			7	4	
Social-emotional scores	74			0.8	59			0.1	17			> 0.9
Mean (SD)		102 (14)	100 (11)			104 (15)	97 (16)			95 (14)	93 (16)	
Median (IQR)		100 (94, 110)	100 (95, 105)			100 (95, 115)	95 (90, 100)			95 (85, 108)	95 (91, 103)	
Missing		8	1			8	3			4	3	

Nelle analisi descrittive degli score alla scala di Bayley-III, suddivisi a 12-24-36 mesi, sono state riportate le medie e le mediane dei punteggi in ognuno dei domini del test (cognitivo, linguaggio, motorio e socioemozionale) e sono state stratificate a seconda dell'appartenenza alla coorte SGA/IUGR o AGA (Tabella VI). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra le medie delle due coorti in ognuno dei domini esaminati durante i tre periodi di somministrazione della scala di Bayley-III.

In un'analisi più approfondita si sono suddivisi gli score dei bambini che hanno effettuato la valutazione a 24 mesi di età corretta in tre categorie, che descrivessero

qualitativamente il punteggio ottenuto: punteggi < 70, tra 70 e 84 punti e \geq 85 punti. Infatti, il deficit nella specifica area di valutazione è considerato severo quando corrisponde ad un punteggio < 70; mentre il deficit è moderato se il bambino ottiene tra 70 e 84 punti. I punteggi superiori a 85 sono considerati come deficit lieve o comunque nella norma (24). Si è scelto di operare questa analisi a 24 mesi di età corretta poiché è il primo periodo in cui possono emergere con più facilità i disturbi neuroevolutivi (Tabella VII).

Table VII: Bayley scores at 24 months' evaluation in SGA and/or IUGR versus AGA infants

Levels of impairment	N	Overall, N = 70	AGA, N = 50	SGA and/or IUGR, N = 20	p-value
<i>Cognitive scores</i>	65				*0.039
<70		28 (43%)	16 (34%)	12 (67%)	
70-84		3 (4.6%)	2 (4.3%)	1 (5.6%)	
\geq 85		34 (52%)	29 (62%)	5 (28%)	
Missing		5	3	2	
<i>Language scores</i>	56				> 0.9
<70		18 (32%)	13 (34%)	5 (28%)	
70-84		10 (18%)	7 (18%)	3 (17%)	
\geq 85		28 (50%)	18 (47%)	10 (56%)	
Missing		14	12	2	
<i>Motor scores</i>	61				0.6
<70		27 (44%)	21 (48%)	6 (35%)	
70-84		6 (9.8%)	4 (9.1%)	2 (12%)	
\geq 85		28 (46%)	19 (43%)	9 (53%)	
Missing		9	6	3	
<i>Social-emotional scores</i>	59				0.5
<70		37 (63%)	28 (67%)	9 (53%)	
70-84		5 (8.5%)	4 (9.5%)	1 (5.9%)	
\geq 85		17 (29%)	10 (24%)	7 (41%)	
Missing		11	8	3	

Come si evince dalla Tabella VII, nell'ambito del dominio cognitivo, il numero di soggetti con una compromissione severa o moderata è risultato superiore ai pazienti AGA. Le altre aree di valutazione del neurosviluppo non presentano invece differenze altrettanto significative.

A questo punto, si sono strutturate tre tabelle per confrontare le performance alla scala Bayley dei pazienti SGA/IUGR con quelle dei pazienti AGA, valutate rispettivamente a 12-24-36 mesi di età corretta, stratificando il campione per gruppo di età gestazionale (Tabella VIII, IX e X).

Table VIII: Bayley scores at 12 months by SGA/IUGR or AGA status, divided by gestational age group												
	22-26				27-30				≥ 31			
	Overall, N = 20	No, N = 14	Yes, N = 6	p- value	Overall, N = 37	No, N = 25	Yes, N = 12	p- value	Overall, N = 26	No, N = 17	Yes, N = 9	p- value
Cognitive scores				>0.9				0.060				>0.9
Mean (SD)	91.9 (6.4)	92.1 (5.8)	91.7 (8.2)		97 (12)	99 (12)	91 (11)		97 (12)	96 (14)	99 (5)	
Median (IQR)	90.0 (86.3, 98.8)	90.0 (88.8, 96.3)	92.5 (86.3, 98.8)		95 (90, 100)	98 (94, 105)	95 (85, 95)		98 (95, 105)	100 (95, 105)	95 (95, 100)	
Missing	2	2	0		2	1	1					
Language scores				0.4				0.2				0.7
Mean (SD)	86 (11)	85 (10)	89 (14)		92 (10)	94 (7)	88 (14)		94 (9)	94 (9)	95 (8)	
Median (IQR)	86 (80, 93)	86 (79, 89)	92 (85, 96)		91 (89, 97)	94 (91, 99)	91 (88, 96)		94 (91, 98)	94 (90, 99)	97 (94, 97)	
Missing	2	2	0		2	1	1		2	2	0	
Motor scores				0.8				0.12				0.8
Mean (SD)	84 (9)	84 (9)	85 (11)		92 (10)	94 (11)	89 (7)		89 (12)	87 (15)	92 (6)	
Median (IQR)	85 (79, 91)	87 (81, 89)	85 (76, 94)		93 (85, 99)	94 (88, 100)	88 (84, 94)		91 (87, 94)	91 (87, 94)	91 (88, 94)	
Missing	3	2	1		3	2	1		2	2	0	
Social-emotional scores				0.8				>0.9				0.3
Mean (SD)	105 (13)	106 (16)	105 (7)		100 (11)	100 (12)	100 (11)		100 (15)	102 (17)	96 (12)	
Median (IQR)	105 (100, 110)	103 (99, 110)	105 (101, 109)		100 (90, 105)	100 (90, 105)	100 (94, 105)		103 (94, 106)	105 (94, 111)	100 (94, 105)	
Missing	6	6	0		1	1	0		2	1	1	

Nella valutazione a 12 mesi di età corretta (Tab. VIII), così come a 24 e 36 mesi (TAB. IX e X), non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra le coorti SGA/IUGR e AGA. È necessario sottolineare come questa stratificazione abbia comportato una marcata riduzione della numerosità dei soggetti inclusi nelle diverse categorie, in particolare per quanto riguarda il follow-up a 36 mesi.

Table IX: Bayley scores at 24 months by SGA/IUGR or AGA status, divided by gestational age group												
	22-26				27-30				≥ 31			
	Overall, N = 15	No, N = 13	Yes, N = 2	p- value	Overall, N = 30	No, N = 20	Yes, N = 10	p- value	Overall, N = 25	No, N = 17	Yes, N = 8	p- value
Cognitive scores				0.14				0.7				0.3
Mean (SD)	91 (16)	94 (14)	60 (NA)		96 (11)	97 (10)	95 (14)		97 (15)	95 (15)	101 (15)	
Median (IQR)	90 (85, 95)	93 (85, 96)	60 (60, 60)		95 (90, 100)	95 (90, 100)	98 (91, 100)		95 (90, 101)	95 (90, 100)	100 (95, 105)	
Missing	2	1	1		2	2	0		1	0	1	
Language scores				0.3				0.13				0.6
Mean (SD)	83 (19)	85 (19)	65 (NA)		89 (13)	93 (11)	83 (15)		92 (13)	91 (10)	93 (18)	
Median (IQR)	86 (70, 91)	86 (74, 91)	65 (65, 65)		91 (84, 98)	94 (86, 102)	90 (78, 93)		91 (87, 99)	89 (83, 99)	91 (91, 97)	
Missing	5	4	1		6	6	0		3	2	1	
Motor scores				0.14				0.14				>0.9
Mean (SD)	92 (11)	93 (10)	73 (NA)		95.3 (7.9)	96.6 (8.7)	93.0 (6.0)		99 (7)	98 (8)	99 (4)	
Median (IQR)	91 (85, 100)	91 (87, 100)	73 (73, 73)		97.0 (91.0, 100.0)	98.5 (91.0, 100.8)	94.0 (91.0, 97.0)		100 (94, 102)	100 (94, 103)	100 (97, 100)	
Missing	2	1	1		5	4	1		2	1	1	
Social-emotional scores				0.3				0.2				0.5
Mean (SD)	102 (19)	104 (19)	80 (NA)		100 (12)	102 (11)	96 (14)		105 (17)	106 (17)	102 (18)	
Median (IQR)	100 (84, 113)	100 (95, 115)	80 (80, 80)		100 (95, 110)	100 (95, 110)	95 (90, 105)		100 (95, 115)	103 (94, 120)	100 (95, 100)	
Missing	5	4	1		4	3	1		2	1	1	

Nella Tabella X, la determinazione del p-value non è stata possibile in quasi tutti i domini della scala di Bayley poiché spesso mancava uno dei due gruppi di confronto, a causa del numero limitato di pazienti che ha effettuato gli accertamenti in follow-up a 36 mesi. Molti bambini inclusi nello studio infatti non hanno ancora raggiunto l'età corretta al momento della stesura di queste valutazioni.

Table X: Bayley scores at 36 months by SGA/IUGR or AGA status, divided by gestational age group												
	22-26				27-30				≥ 31			
	Overall, N = 7	No, N = 6	Yes, N = 1	p- value	Overall, N = 12	No, N = 6	Yes, N = 6	p- value	Overall, N = 5	No, N = 3	Yes, N = 2	p- value
Cognitive scores								>0.9				
Mean (SD)	89 (9)	89 (9)	NA (NA)		99 (8)	100 (10)	99 (7)		96.67 (2.89)	96.67 (2.89)	NA (NA)	
Median (IQR)	90 (86, 94)	90 (86, 94)	NA (NA, NA)		95 (95, 100)	95 (95, 100)	100 (95, 100)		95.00 (95.00, 97.50)	95.00 (95.00, 97.50)	NA (NA, NA)	
Missing	1	0	1		3	2	1		2	0	2	
Language scores								>0.9				
Mean (SD)	75 (17)	75 (17)	NA (NA)		99.0 (8.2)	101.5 (14.8)	97.8 (5.7)		91.5 (12.0)	91.5 (12.0)	NA (NA)	
Median (IQR)	77 (74, 79)	77 (74, 79)	NA (NA, NA)		95.5 (94.0, 103.8)	101.5 (96.3, 106.8)	95.5 (94.0, 99.3)		91.5 (87.3, 95.8)	91.5 (87.3, 95.8)	NA (NA, NA)	
Missing	2	1	1		6	4	2		3	1	2	
Motor scores								>0.9				
Mean (SD)	87 (14)	87 (14)	NA (NA)		97 (8)	98 (14)	96 (4)		100.5 (9.2)	100.5 (9.2)	NA (NA)	
Median (IQR)	88 (81, 94)	88 (81, 94)	NA (NA, NA)		97 (93, 100)	97 (91, 105)	97 (94, 100)		100.5 (97.3, 103.8)	100.5 (97.3, 103.8)	NA (NA, NA)	
Missing	4	3	1		4	3	1		3	1	2	
Social-emotional scores								0.7				
Mean (SD)	95 (12)	95 (12)	NA (NA)		92 (16)	89 (19)	93 (16)		103.3 (7.6)	103.3 (7.6)	NA (NA)	
Median (IQR)	93 (85, 103)	93 (85, 103)	NA (NA, NA)		95 (86, 103)	90 (80, 99)	95 (91, 103)		105.0 (100.0, 107.5)	105.0 (100.0, 107.5)	NA (NA, NA)	
Missing	3	2	1		2	2	0		2	0	2	

Allo scopo di rendere più agevole l'interpretazione dei risultati delle Tabelle VIII-X, sono stati realizzati dei grafici box-plot rappresentati nelle seguenti Figure 5-7.

Boxplot of Cognitive Scores
by SGA/IUGR Status divided by Gestational Age,
at 12, 24 and 36 months

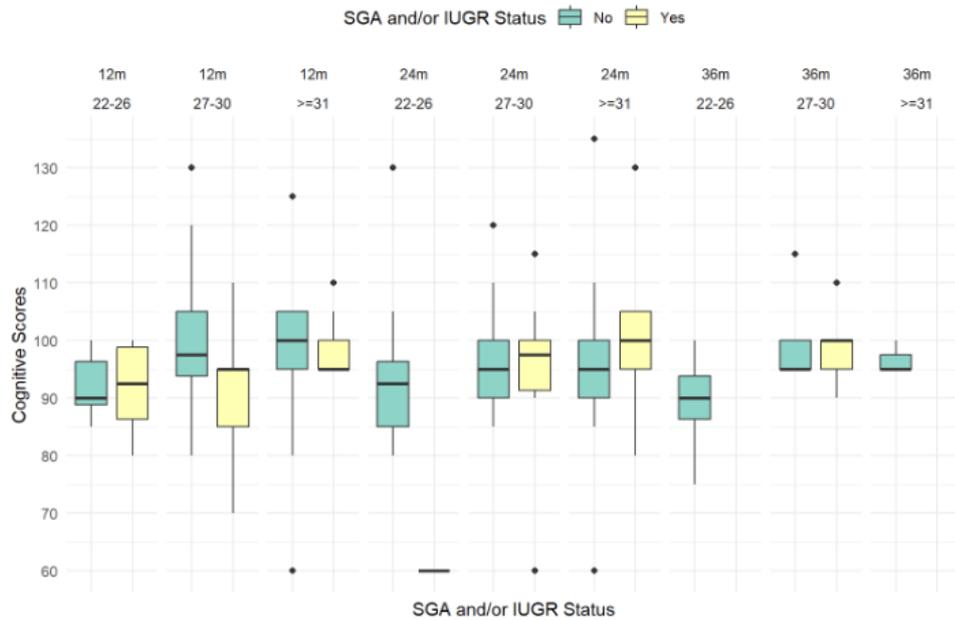


Figura 5

Boxplot of Linguistic Scores
by SGA/IUGR Status divided by Gestational Age,
at 12, 24 and 36 months

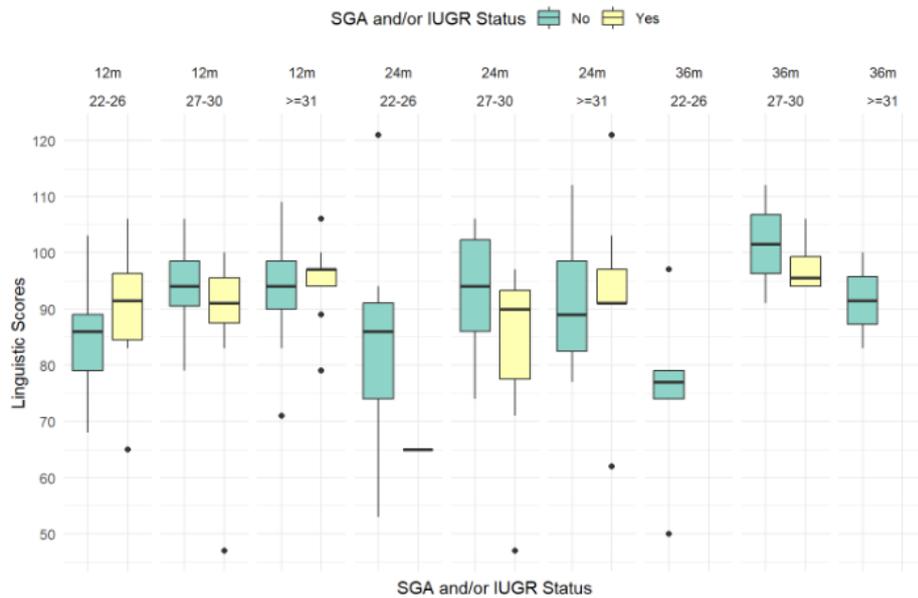


Figura 6

Boxplot of Motor Scores
by SGA/IUGR Status divided by Gestational Age,
at 12, 24 and 36 months

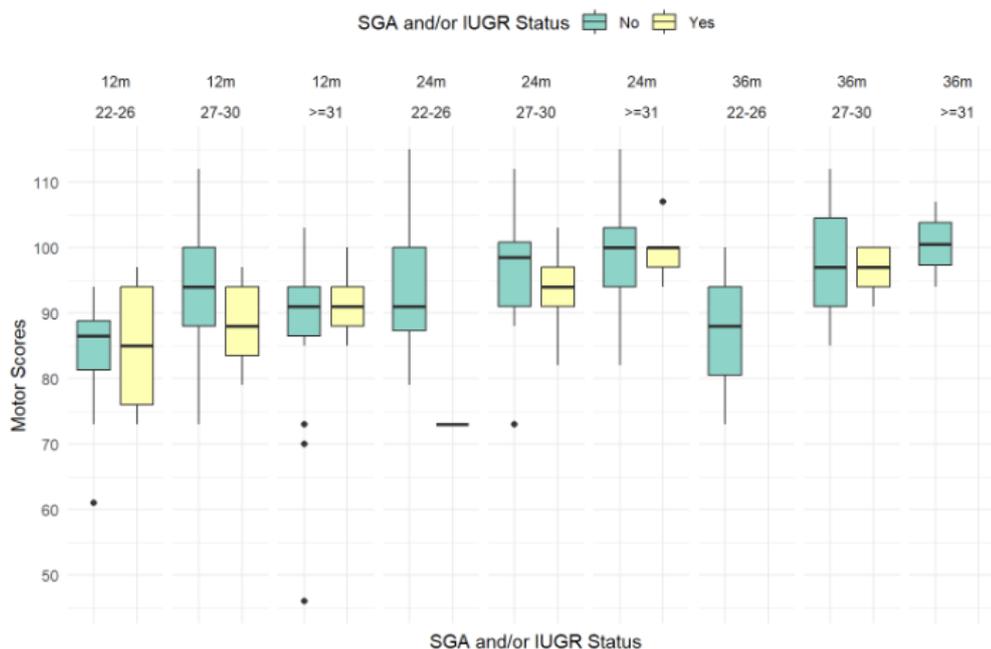


Figura 7

L'analisi suggerisce che il gruppo di bambini nati tra le 27 e le 30 settimane è quello che permette un miglior confronto tra coorte SGA/IUGR e coorte AGA, in quanto il campione è più numeroso ad ognuno dei tre momenti nei quali è stata svolta la visita di follow-up. Le valutazioni delle aree cognitiva, motoria e linguistica del gruppo di 27-30 EG alla nascita evidenziano infatti una performance inferiore dei bambini SGA/IUGR alla nascita rispetto alla controparte AGA al test, particolarmente a 12 e 24 mesi di età corretta.

In seguito, si è scelto di valutare il grado di impairment dei pazienti valutati a 24 mesi di età corretta, differenziandoli sia per gruppo di età gestazionale che per appartenenza allo status SGA/IUGR o AGA. Lo scopo è di osservare le performance dei bambini a seconda delle caratteristiche di base (Tabella XI e XII).

No./total (%)	22-26			27-30			≥ 31		
	Overall, N = 15	No, N = 13	Yes, N = 2	Overall, N = 30	No, N = 20	Yes, N = 10	Overall, N = 25	No, N = 17	Yes, N = 8
Cognitive scores									
< 70	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (4.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)
70-84	2 (13.3%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
≥85	10 (66.7%)	10 (76.9%)	0 (0.0%)	27 (90.0%)	18 (90.0%)	9 (90.0%)	22 (88.0%)	16 (94.1%)	6 (75.0%)
Threshold not met	2 (13.3%)	1 (7.7%)	1 (50.0%)	2 (6.7%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Language scores									
< 70	3 (20.0%)	2 (15.4%)	1 (50.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
70-84	1 (6.7%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)	2 (10.0%)	3 (30.0%)	4 (16.0%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)
≥85	6 (40.0%)	6 (46.1%)	0 (0.0%)	18 (60.0%)	12 (60.0%)	6 (60.0%)	17 (68.0%)	11 (64.7%)	6 (75.0%)
Threshold not met	5 (33.3%)	4 (30.8%)	1 (50.0%)	6 (20.0%)	6 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (12.0%)	2 (11.8%)	1 (12.5%)
Motor scores									
< 70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
70-84	3 (20.0%)	2 (15.4%)	1 (50.0%)	2 (6.7%)	1 (5.0%)	1 (10.0%)	1 (4.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)
≥85	10 (66.7%)	10 (76.9%)	0 (0.0%)	23 (76.7%)	15 (75.0%)	8 (80.0%)	22 (88.0%)	15 (88.2%)	7 (87.5%)
Threshold not met	2 (13.3%)	1 (7.7%)	1 (50.0%)	5 (16.6%)	4 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (8.0%)	1 (5.8%)	1 (12.5%)
Social-emotional scores									
< 70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
70-84	3 (20.0%)	2 (15.4%)	1 (50.0%)	1 (3.3%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)
≥85	7 (46.7%)	7 (53.8%)	0 (0.0%)	24 (80.0%)	16 (80.0%)	8 (80.0%)	22 (88.0%)	15 (88.2%)	7 (87.5%)

Threshold not met	5 (33.3%)	4 (30.8%)	1 (50.0%)	4 (13.4%)	3 (15.0%)	1 (10.0%)	2 (8.0%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)
Cerebral palsy (GMFCS 4/5)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)
Visual disability	None								
Hearing disability	None								
Behavioural difficulties	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Local rehabilitation services	12(80.0%)	10 (76.9%)	2(100.0%)	16(53.3%)	10 (50.0%)	6 (60.0%)	7 (28.0%)	6 (35.3%)	1(12.5%)

Nella Tabella XII si sono valutate le disabilità del neurosviluppo a 24 mesi classificandole a seconda del livello di *impairment*, definito analogamente a quanto fatto negli articoli di Bell E.F. et al. nel 2022 (5) e di Pierrat V. et al. nel 2021 nell'ambito dello studio di coorte EPIPAGE-2 (24). Questi studi prendevano anch'essi in considerazione i neonati prematuri, anche se non analizzavano le differenze tra coorte SGA/IUGR e coorte AGA.

No./total (%)	22-26 (weeks)				27-30 (weeks)				≥ 31 (weeks)			
	Overall, N = 15	No, N = 13	Yes, N = 2	p-value	Overall, N = 30	No, N = 20	Yes, N = 10	p-value	Overall, N = 25	No, N = 17	Yes, N = 8	p-value
Severe impairment	9/15 (60.0%)	7/13 (53.8%)	2/2 (100.0%)	0.46	5/30 (16.7%)	3/20 (15.0%)	2/10 (20.0%)	1.00	5/25 (20.0%)	3/17 (17.6%)	2/8 (25.0%)	1.00
Moderate impairment	0/15 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/2 (0.0%)	1.00	6/30 (20.0%)	4/20 (20.0%)	2/10 (20.0%)	1.00	3/25 (12.0%)	3/17 (17.6%)	0/8 (0.0%)	0.52
Mild or no impairment	6/15 (40.0%)	6/13 (46.2%)	0/2 (0.0%)	0.48	19/30 (63.3%)	13/20 (65.0%)	6/10 (60.0%)	0.68	17/25 (68.0%)	11/17 (64.8%)	6/8 (75.0%)	0.67

Nella Figura 8 è rappresentato l'istogramma a barre in riferimento ai dati della Tabella XII. Si può notare come le disabilità severe in percentuale siano più alte nei bambini con ritardo di crescita in ogni gruppo di età gestazionale rispetto a quanto si osserva nella coorte di bambini AGA della corrispondente categoria anagrafica, anche se non si è raggiunta la significatività statistica.

Questa osservazione mette in luce il contributo del grado di prematurità e del ritardo di crescita fetale sulla manifestazione a lungo termine di disabilità neuroevolutive, anche se ulteriori analisi statistiche saranno necessarie per confermare con certezza tale ipotesi.

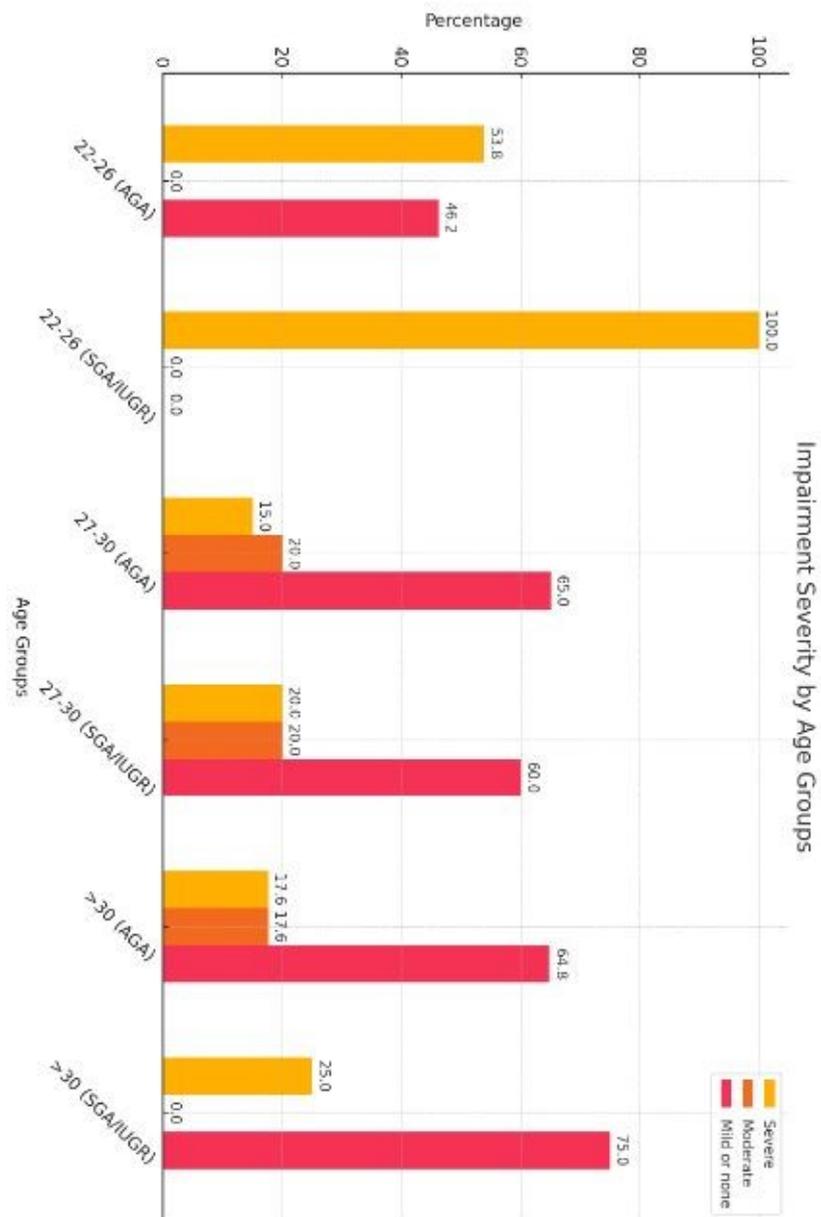


Figura 8

Per quanto riguarda la manifestazione di DNS (intesi principalmente come disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva, ADHD) riportiamo che nella popolazione dello studio 5 pazienti hanno ricevuto diagnosi di disturbo dello spettro autistico (di cui 4 AGA e 1 SGA) e 12 hanno in corso una valutazione neuropsichiatrica (7 AGA e 5 SGA) per definire un profilo di funzionamento compatibile con la presenza di disturbi dello spettro autistico. Tuttavia, non è stato possibile elaborare i questionari specifici previsti dal protocollo Baby@NET a causa di una collaborazione solo parziale delle famiglie (i questionari richiedono tempi lunghi di compilazione e ad ora sono disponibili esclusivamente in lingua italiana).

CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati dell'analisi nel campione di popolazione considerato hanno confermato la maggiore frequenza di ipertensione arteriosa nelle madri di neonati SGA e/o IUGR. Questo dato concorda con i numerosi studi che identificano nell'ipertensione materna, sia essa correlata alla gravidanza o preesistente, un fattore di rischio per ritardo di crescita intrauterino (3,10).

È stata inoltre osservata una maggiore frequenza di somministrazione di solfato di magnesio (MgSO₄) nel periodo prenatale nella popolazione SGA e/o IUGR. Il solfato di magnesio può essere infatti somministrato alla madre in caso di minaccia acuta di parto pretermine tra le 24 e le 32 settimane gestazionali, migliorando la prognosi neonatale e riducendo, in particolare, il rischio di paralisi cerebrale e di disturbi della motricità grossolana. Il dato riscontrato nella popolazione selezionata nello studio è coerente con la necessità di prevenire tali complicanze nei neonati prematuri e particolarmente nei pazienti SGA o IUGR che presentano già un rischio indipendente di disturbi neuromotori (27).

Nella valutazione delle caratteristiche, il peso e la lunghezza alla nascita significativamente più bassi nella coorte di nati SGA/IUGR, al contrario della circonferenza cranica, sembrerebbero evidenziare il tentativo di compenso emodinamico dei feti IUGR volto a preservare il più possibile l'afflusso ematico all'encefalo secondo il cosiddetto *brain sparing effect* (3,9).

Anche se l'Apgar score è risultato mediamente più alto nei pazienti SGA/IUGR, è importante sottolineare come uno score > 7 sia già da definire come un indice di buone condizioni neonatali perciò l'analisi attesta che, in generale, i neonati della popolazione dello studio hanno presentato tendenzialmente un Apgar score soddisfacente in sala parto. L'uso di surfattante è stato osservato più frequente nella coorte AGA, anche se probabilmente il dato è da imputare al riscontro di una percentuale circa doppia di pazienti AGA nati tra le 22 e le 26 SG rispetto alla percentuale di pazienti SGA/IUGR nati nello stesso periodo.

La stratificazione per gruppo di età gestazionale non ha evidenziato grosse differenze nelle caratteristiche di base se non il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica medi significativamente inferiori nelle età gestazionali più basse e che aumentano progressivamente nei bambini nati ad età gestazionali più avanzate, come prevedibile. Inoltre, la frequenza di corioamnionite è significativamente maggiore tra le 22-26 settimane gestazionali poiché si tratta di un evento acuto che può indurre la nascita prematura anche in una gravidanza normalmente decorsa fino a quel momento.

A proposito degli eventi sfavorevoli durante la degenza in TIN, si è potuto osservare una correlazione statisticamente significativa tra la nascita ad età gestazionali molto basse (22-26 SG) ed una maggiore frequenza di outcome negativi, in particolare: minori Apgar score a 5 minuti di vita, RDS (e conseguente uso di surfattante), PDA (e relativo trattamento), LOS, NEC, BPD, IVH. Questi dati confermano un significativo contributo della nascita ad età gestazionali estreme sulla prognosi a breve termine, la quale potrà a sua volta contribuire allo sviluppo di deficit neuroevolutivi a lungo termine.

Lo scopo principale dello studio è stato la valutazione, nella popolazione ad alto rischio selezionata, dell'impatto della nascita prematura e della condizione di neonato SGA e/o IUGR sulla comparsa di disturbi del neurosviluppo.

Non si è potuta dimostrare nessuna differenza statisticamente significativa tra le medie dei punteggi in ognuno dei domini del test (cognitivo, linguaggio, motorio e socioemozionale), stratificati a seconda dell'appartenenza alla coorte SGA/IUGR o AGA. Si è tuttavia evidenziata una percentuale più alta e statisticamente significativa di esiti severi o moderati nell'area cognitiva nei soggetti classificati

come SGA e/o IUGR rispetto ai soggetti AGA nella valutazione a 24 mesi di età corretta. Questa osservazione potrebbe suggerire un maggiore impatto del ritardo di crescita intrauterino sulle performance cognitive che negli altri domini analizzati.

All'analisi della distribuzione delle medie dei punteggi sulla base dei tre gruppi di età gestazionale di 22-26 SG, 27-30 SG e ≥ 31 SG è emersa una significativa differenza nelle aree motoria e del linguaggio a 12 mesi di età corretta, evidenziando una maggiore fragilità dei bambini più prematuri in tali ambiti.

Gli interventi abilitativi precoci attivi sia in ambito ospedaliero (coinvolgimento attivo delle famiglie durante la degenza in TIN e durante le visite di follow-up da parte del terapeuta NPEE), che territoriale, potrebbero in parte spiegare il miglioramento in questi domini osservato alle successive valutazioni dei 24 e 36 mesi. Negli altri domini neuroevolutivi si è comunque potuto osservare un trend di miglioramento degli score cognitivi, motori e linguistici all'aumentare dell'età gestazionale alla nascita, anche se non statisticamente significativo.

Nel momento in cui il confronto tra bambini della coorte SGA/IUGR e della coorte AGA è stato stratificato per gruppo di età gestazionale, si è potuto notare come i nati tra 27-30 settimane fossero la categoria più rappresentata sia a 12 che a 24 e 36 mesi di età corretta, permettendo anche un miglior confronto tra nati SGA/IUGR e nati AGA. Osservando le performance medie di tale gruppo di età gestazionale ad ognuna delle età corrette esaminate, si evidenziano risultati inferiori dei bambini SGA/IUGR alla nascita nelle aree cognitive, motoria e linguistica, soprattutto a 12 e 24 mesi di età corretta. La differenza rispetto ai bambini AGA della stessa categoria di età gestazionale non è statisticamente significativa, tuttavia può suggerire un ruolo del ritardo di crescita nel riscontro di punteggi minori alla scala di Bayley.

Infine, nella Tabella XII si sono valutate le disabilità evolutive a 24 mesi definendole a seconda del livello di impairment in grave, moderato o lieve/nella norma. Come osservabile anche nell'istogramma della Figura 7, all'interno della coorte SGA/IUGR si sono verificate più frequentemente disabilità severe rispetto a quanto si nota nella coorte AGA, quando confrontate per epoche gestazionali alla nascita. All'aumentare dell'età gestazionale si osserva inoltre una minore frequenza di disabilità gravi in favore di disabilità più lievi o di reperti nella norma.

Il presente studio potrebbe tuttavia aver presentato alcune criticità. In primis, la numerosità campionaria potrebbe non essere stata sufficiente, determinando una rappresentazione limitata della popolazione di partenza dei nati prematuri ad alto rischio di NDI. Infatti, soprattutto nell'analisi degli score ottenuti alla scala di Bayley-III, il numero di soggetti valutati risulta molto ristretto quando il campione deve essere stratificato per le analisi più dettagliate.

Inoltre, si è riscontrata una certa disomogeneità nella distribuzione dei soggetti SGA/IUGR tra i tre gruppi di età gestazionale, risultando poco rappresentati nella categoria dei nati tra le 22 e le 26 SG mentre il 30% dei bambini AGA totali risulta incluso in questa categoria di età. Ne consegue che, mediamente, gli SGA/IUGR inclusi nello studio risultano essere nati dopo gravidanze più lunghe della controparte AGA. Questo aspetto potrebbe aver determinato un confondente nella valutazione dei risultati, non evidenziando un'eventuale differenza statisticamente significativa di performance neuroevolutiva tra le due coorti perché influenzate dal diverso grado di prematurità.

Un ulteriore aspetto da prendere in considerazione è che in questo studio si è costituita un'unica coorte che includesse i soggetti SGA e/o IUGR, messa poi a confronto con la coorte AGA. Le analisi di confronto tra queste due coorti potrebbero beneficiare di una distinzione tra la condizione di SGA e il ritardo di crescita intrauterino di per sé, nonostante 29 sui 39 soggetti SGA/IUGR fossero caratterizzati sia da una diagnosi prenatale di IUGR che da un basso peso per età gestazionale alla nascita, confermando quanto detto in letteratura in merito alla frequente associazione delle due condizioni (10,15).

In aggiunta, la frequenza analoga di eventi maggiori in epoca perinatale (quali RDS, sepsi, NEC, BPD, IVH e PVL) tra pazienti IUGR/SGA e AGA potrebbero giustificare il mancato impatto sullo sviluppo neuromotorio di queste complicanze, maggiormente associate al ritardo di crescita intrauterino (9,11) e alla bassa età gestazionale in generale e responsabili del peggioramento della prognosi a breve e lungo termine (28).

In generale, gli eventi maggiori durante il ricovero in TIN hanno presentato una frequenza sovrapponibile e talvolta inferiore a quella mediamente riscontrata nel Vermont Oxford Network, una rete di collaborazione internazionale che include neonati tra le 22-29 settimane gestazionali e peso alla nascita < 1500 g il cui scopo

è il miglioramento degli standard di cura dei nati prematuri e VLBW attraverso la ricerca e il confronto tra i centri internazionali aderenti (29).

Il confronto tra il campione dello studio, anche se comprende anche bambini nati fino alle 32 SG, ha evidenziato una frequenza minore di sepsi tardiva (7.1% contro 13.9% del VON) e di emorragia intraventricolare, sia totale (18.2% contro 26% del VON) che di grado severo (7.9% contro 11.0%). Le frequenze di LMPV (4% contro 3%) e di BPD (34.9% contro 33%) sono risultate invece sovrapponibili a quelle riportate nel VON, al contrario della frequenza di NEC riscontrata più alta nel campione dello studio (11.1% contro 6%).

Un aspetto rilevante è che, presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova, i neonati prematuri e con basso peso alla nascita sono sottoposti a protocolli personalizzati di nutrizione durante la degenza, sia per quanto riguarda la nutrizione parenterale che quella enterale. Questi accorgimenti di supporto nutrizionale sono volti al sostegno ottimale del neonato nel processo di crescita, allo scopo di avvicinarsi a percentili di peso più adeguati (*catch up growth*) che in genere avviene nei primi 2 anni di vita. Nei neonati prematuri con ritardo di crescita intrauterino il recupero spesso è più lento e prosegue fino ai 3-4 anni (7). Le strategie nutrizionali personalizzate durante il periodo in terapia intensiva potrebbero quindi essere un fattore che migliora la prognosi di questi neonati, anche per quanto riguarda gli outcome neuroevolutivi a lungo termine. A supporto di questa ipotesi riportiamo che il recupero ponderale è avvenuto già nel primo anno di vita in circa la metà dei neonati, con raggiungimento di un peso adeguato nei due terzi dei pazienti entro i due anni di vita.

Inoltre, è importante ricordare che i disturbi cosiddetti “minori” si rilevano principalmente all'avvicinarsi dell'età scolare, con la conseguente manifestazione dei disturbi specifici dell'apprendimento.

In questo studio sono stati presi in considerazione gli esiti neuroevolutivi più severi e diagnosticabili con maggiore frequenza entro i 2-3 anni di vita nella popolazione a rischio.

È anche necessario sottolineare come non sia stata possibile l'analisi delle risposte ai questionari CBCL e M-CHAT consegnati ai genitori al momento della visita ambulatoriale ai 24 mesi, come previsto dal protocollo NIDA/Baby@Net, per una

collaborazione incompleta da parte delle famiglie: ciò ha condotto alla perdita di una parte di dati utili nella valutazione complessiva delle performances comportamentali del bambino.

Resta perciò fondamentale il proseguimento del follow-up neuroevolutivo a lungo termine, anche oltre l'età scolare (7).

In conclusione, le maggiori complicanze a breve termine ed i quozienti di sviluppo inferiori osservati alle epoche gestazionali più precoci riflettono l'importanza della scelta del corretto timing del parto e delle terapie prenatali da mettere in atto, essendo aspetti cardine nel garantire la migliore prognosi possibile al neonato pretermine.

Nel campione di questo studio, l'incidenza di complicanze osservate durante il periodo perinatale si dimostra in linea con quanto riscontrato nella letteratura e nei dati dei network internazionali; testimoniando il miglioramento dell'assistenza ai neonati prematuri (6,17).

Deve essere quindi ribadito il ruolo fondamentale dell'identificazione dei neonati a rischio di disturbi neuroevolutivi a causa dell'età gestazionale prematura, della presenza di ritardo di crescita fetale o di un peso alla nascita inferiore al riferimento per età gestazionale. La sorveglianza di questi soggetti permette infatti di intercettare precocemente alterazioni della traiettoria di sviluppo e di intervenire già dai primi giorni di degenza in Terapia Intensiva.

Un aspetto chiave per la riduzione dell'incidenza e della severità di disturbi del neurosviluppo è la pianificazione di interventi riabilitativi mirati il prima possibile, concentrandosi anche sul coinvolgimento dei genitori e sul rafforzamento della loro relazione di cura con il bambino. La presa in carico precoce e individualizzata ha infatti dimostrato un miglioramento degli outcome cognitivi, motori e comportamentali (28,30,31).

BIBLIOGRAFIA

1. Partnership for Maternal Newborn and Child Health UHL. Born Too Soon: Decade of Action on Preterm Birth. Born Too Soon: Decade of Action on Preterm Birth. 9 maggio 2023;
2. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born

at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 agosto 2017;j3448.

3. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. gennaio 2016;10:CMPed.S40070.
4. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. ottobre 2018;52:3–12.
5. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 18 gennaio 2022;327(3):248.
6. Chung EH, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr*. febbraio 2020;9(S1):S3–8.
7. Francesca Gallini, Monica Fumagalli, Domenico M. Romeo. *Il Follow-up del Neonato Pretermine - I primi sei anni di vita*. Prima Edizione. IdeaCpaEditore; 2022. 355 p.
8. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, et al. Are Outcomes of Extremely Preterm Infants Improving? Impact of Bayley Assessment on Outcomes. *The Journal of Pediatrics*. agosto 2012;161(2):222-228.e3.
9. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*. 15 febbraio 2016;594(4):807–23.
10. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. maggio 2017;295(5):1061–77.
11. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:1–6.
12. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust NZ J Obst Gynaeco*. febbraio 2006;46(1):4–14.
13. Delorme P, Kayem G, Lorthe E, Sentilhes L, Zeitlin J, Subtil D, et al. Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: EPIPAGE -2 prospective population-based cohort study. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. ottobre 2020;56(4):557–65.
14. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure: Consensus definition of FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol*. settembre 2016;48(3):333–9.
15. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age

Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 agosto 2020;174(8):772.

16. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy S, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG.* luglio 2015;122(8):1062–72.

17. Neuroprem Working Group, Lugli L, Pugliese M, Plessi C, Berardi A, Guidotti I, et al. Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region. *Ital J Pediatr.* dicembre 2020;46(1):26.

18. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Research in Developmental Disabilities.* novembre 2010;31(6):1543–51.

19. Marlow N, Samara M. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *The New England Journal of Medicine.* 2005;

20. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 31 marzo 2020;22(1):65–72.

21. Granlund M, Imms C, King G, Andersson AK, Augustine L, Brooks R, et al. Definitions and Operationalization of Mental Health Problems, Wellbeing and Participation Constructs in Children with NDD: Distinctions and Clarifications. *IJERPH.* 9 febbraio 2021;18(4):1656.

22. Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S. What Do We Know About the Preterm Behavioral Phenotype? A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 25 marzo 2020;11:154.

23. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics.* 1 agosto 2009;124(2):717–28.

24. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 28 aprile 2021;n741.

25. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Develop Med Child Neuro.* aprile 1997;39(4):214–23.

26. Ferri R SE. Le scale di sviluppo Bayley III, tra valutazione del bambino e rappresentazioni genitoriali delle competenze. *ITEMS - La newsletter del testing psicologico [Internet].* 2010; Disponibile su: <http://items.giuntios.it/>

27. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth.

28. Spittle A, Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Seminars in Perinatology.* dicembre 2016;40(8):542–8.

29. Edwards EM, Ehret DEY, Soll RF, Horbar JD. Vermont Oxford Network: a worldwide learning community. *Transl Pediatr.* luglio 2019;8(3):182–92.
30. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, curatore. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 24 novembre 2015 [citato 14 giugno 2024];2015(11). Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005495.pub4>
31. Spencer-Smith MM, Spittle AJ, Doyle LW, Lee KJ, Lorefice L, Suetin A, et al. Long-term Benefits of Home-based Preventive Care for Preterm Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 1 dicembre 2012;130(6):1094–101.