



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

TESI DI LAUREA

**AGGIORNAMENTO SULLA CASISTICA ITALIANA
DI STROKE ISCHEMICO ARTERIOSO
NEONATALE RACCOLTA NEL REGISTRO
ITALIANO DELLA TROMBOSI INFANTILE
(R.I.T.I.)**

RELATORE:
PROF. STEFANO SARTORI

CORRELATORI:
DR. JACOPO NORBERTO PIN
DR.SSA MARGHERITA NOSADINI

LAUREANDA:
VIRGINIA CAO
Matricola: 1161678

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	5
1.1 Definizioni e classificazione	5
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Fisiopatogenesi	9
<i>1.3.1 Fattori di rischio per stroke</i>	10
1.4 Fattori di rischio per il NAIS	11
<i>1.4.1 Fattori di rischio materni e placentari</i>	12
<i>1.4.2 Fattori fetali e neonatali</i>	16
1.5 Anatomia patologica	29
1.6 Presentazione clinica	32
1.7 Diagnosi	34
1.8 Terapia	38
1.9 Outcome	41
1.10 Il Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.)	44
1.11 Il panorama internazionale: altri registri	47
2 SCOPO DELLA TESI	51
3 MATERIALI E METODI	53
3.1 Disegno dello studio, strumento di raccolta dati e fonti	53
3.2 Criteri di inclusione	53
3.3 Criteri di esclusione	54
3.4 Struttura del Registro R.I.T.I.	54
<i>3.4.1 Prima sezione</i>	55
<i>3.4.2 Seconda sezione</i>	55
<i>3.4.3 Terza sezione</i>	57
3.5 La piattaforma REDCap	57
3.6 Accesso alla piattaforma	59
3.7 Variabili analizzate	59
3.8 Analisi statistica	60
4 RISULTATI	63
4.1 Scheda paziente: dati demografici	63
4.2 Scheda anamnesi	64
<i>4.2.1 Episodio tromboembolico nei familiari</i>	64
<i>4.2.2 Gestazione e parto</i>	64

4.3	Scheda supplemento anamnestico	66
4.3.1	<i>Concepimento</i>	66
4.3.2	<i>Alterazioni fetali</i>	66
4.3.3	<i>Infezioni in gravidanza</i>	66
4.3.4	<i>Altre patologie in gravidanza</i>	67
4.3.5	<i>Disordini della placenta</i>	68
4.4	Scheda possibili fattori di rischio ed eziologici	69
4.4.1	<i>Fattori di rischio specifici per l'epoca neonatale</i>	69
4.4.2	<i>Test per trombofilia</i>	70
4.4.3	<i>Disordini cardiaci</i>	71
4.4.4	<i>Vasculopatia o patologie dei vasi</i>	72
4.4.5	<i>Infezioni</i>	73
4.4.6	<i>Altre patologie</i>	73
4.4.7	<i>Procedure invasive</i>	74
4.4.8	<i>Farmaci</i>	74
4.5	Scheda episodio	76
4.6	Scheda Tromboembolismo Arterioso Cerebrale	77
4.6.1	<i>Presentazione clinica all'esordio</i>	77
4.6.2	<i>Esami strumentali</i>	78
4.6.3	<i>Localizzazione e tipologia della lesione</i>	79
4.6.4	<i>Altre indagini</i>	81
4.6.5	<i>Possibile eziologia</i>	81
4.7	Scheda terapie	83
4.8	Scheda outcome alla dimissione	83
4.8.1	<i>Ricovero</i>	83
4.8.2	<i>Neuroimaging di controllo durante il ricovero</i>	84
4.8.3	<i>Deficit neurologici e terapia anticrisi alla dimissione</i>	84
4.9	Scheda ultimo follow-up disponibile	85
4.9.1	<i>Durata del follow-up</i>	85
4.9.2	<i>Neuroimaging al follow-up</i>	86
4.9.3	<i>Mortalità, qualità di vita e deficit neurologici</i>	86
4.9.4	<i>Terapia all'ultimo follow-up</i>	87
4.10	Recidiva	88
4.11	Crisi epilettiche	88
4.12	Fattori associati ad outcome all'ultimo follow-up	89
5	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	99

5.1	Discussione	99
5.1.1	<i>Caratteristiche demografiche</i>	100
5.1.2	<i>Fattori di rischio materni e placentari</i>	101
5.1.3	<i>Fattori di rischio neonatali</i>	103
5.1.4	<i>Dati clinici all'esordio</i>	105
5.1.5	<i>Caratteristiche radiologiche</i>	106
5.1.6	<i>Outcome alla dimissione e al follow-up</i>	108
5.2	Limiti	115
5.3	Conclusioni	117
6	BIBLIOGRAFIA	119

RIASSUNTO

Introduzione. Lo stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS) è uno evento acuto che si presenta nei primi 28 giorni di vita, confermato dalla presenza al neuroimaging di una recente area focale ischemica. Ha un'incidenza di 1:2500/1:4000 nati vivi e presenta un'eziopatogenesi multifattoriale, con fattori di rischio materni/placentari e fetali/neonatali. Le manifestazioni più comuni all'esordio sono convulsioni, alterazioni dello stato mentale e del tono muscolare, con esiti neurologici permanenti in una proporzione significativa, tra cui epilessia, disabilità motorie o cognitive.

Scopo dello studio. Obiettivi dello studio sono descrivere i casi di NAIS in Italia utilizzando i dati dal Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.) e identificare i fattori associati a outcome neurologico e rischio di crisi epilettiche al follow-up.

Materiali e metodi. Lo studio è di tipo osservazionale, longitudinale retrospettivo, non sponsorizzato, no-profit. Dal R.I.T.I. sono stati estratti i casi di NAIS, ed è stata effettuata un'analisi descrittiva della popolazione. I dati sono stati elaborati in variabili categoriche e continue, e confrontati con la letteratura pertinente. Per la valutazione dei fattori di rischio associati ad outcome al follow-up sono stati utilizzati il test di Wilcoxon, di chi-quadrato e di Fisher. Per valutare l'associazione tra covariate ed esito di interesse è stato utilizzato un modello di regressione logistica univariata.

Risultati. Sono stati individuati 181 pazienti con NAIS (56,2% maschi). Tra i fattori di rischio materni si segnalano: tampone vaginale positivo nel 29,3%, rottura prematura delle membrane nel 14%, infezioni materne in gravidanza nel 16,1% e peripartum nel 10,1%, altre patologie in gravidanza nel 24,8% e disordini placentari nel 7,9%. Tra i fattori di rischio fetali e neonatali sono stati individuati: parto cesareo nel 50%, indice Apgar al 5° minuto < 7 nel 10,6%, alterazioni specifiche dell'epoca neonatale nel 46,5% dei casi (60/129, di cui rianimazione alla nascita in 35/60 e necessità di ventilazione assistita in 25/60), positività allo screening trombofilico nel 46,4%, disordini cardiaci nel 32,4% ed infezioni nel 18,2%. Nell'87,6% lo stroke ha avuto un esordio sintomatico, con crisi epilettiche nel 79,4%. Nell'85,5% si è ricorsi al ricovero in terapia intensiva. La RM cerebrale è stata eseguita nel 93,6%, l'ecografia transfontanellare nel 77% e l'EEG nel 94,7%.

Nel 62% la lesione si è presentata a sinistra e il vaso più coinvolto è stata l'arteria cerebrale media sinistra (56,2%). Nel 67% è stato descritto un infarto singolo. Terapie antitrombotiche sono state somministrate nel 16%. Il ricovero in media è durato 25 giorni. Un follow-up a distanza è disponibile per il 69,1% dei casi, con durata media di 35 mesi. Deficit neurologici e crisi epilettiche all'ultimo follow-up sono stati segnalati rispettivamente nel 38,8%, e nel 12%. In 1 paziente si è verificata recidiva di evento trombotico durante il ricovero (non in sede cerebrale), e in 2 al follow-up. L'indagine sulle variabili associate a deficit neurologici al follow-up ha evidenziato come significative: parto cesareo d'urgenza, età materna ≥ 32 anni, minor età gestazionale, presenza di deficit neurologici alla dimissione e presenza di crisi epilettiche al follow-up. Per lo sviluppo di crisi epilettiche al follow-up sono risultate significative: necessità di ventilazione assistita, lesioni del tronco encefalico e ricovero ≥ 19 giorni.

Conclusioni Abbiamo descritto le caratteristiche eziologiche, cliniche, radiologiche e di outcome della popolazione del R.I.T.I con NAIS e alcuni fattori di rischio associati a peggior outcome a lungo termine. Il Registro R.I.T.I., grazie ad un'ampia popolazione e una vasta raccolta di dati, rappresenta un'importante risorsa per possibili futuri progetti volti ad individuare strategie preventive e di diagnosi per le trombosi infantili.

ABSTRACT

Introduction. Neonatal Arterial Ischemic Stroke (NAIS) is an acute event that occurs within the first 28 days of life and is confirmed by the presence of a recent focal ischemic area in neuroimaging. It has an incidence of 1:2500/1:4000 live births and has a multifactorial etiopathogenesis involving maternal/placental and fetal/neonatal risk factors. Common clinical manifestations include seizures, alterations in mental state and muscle tone, and a significant proportion of patients has permanent neurological sequelae, such as epilepsy or motor and cognitive disabilities.

Aim of the study. The aims of this study are to describe NAIS cases in Italy using data from the Italian Infant Thrombosis Registry (R.I.T.I.) and identify factors that influence neurological outcomes and the risk of epileptic seizures in the follow-up period.

Materials and Methods The study is observational, retrospective, non-sponsored, nonprofit. NAIS cases were extracted from the R.I.T.I., and a descriptive analysis of the population was performed. Data were categorized and analyzed as categorical and continuous variables and compared with relevant literature. To evaluate risk factors associated with outcomes in the follow-up, statistical tests such as the Wilcoxon test, chi-square, and Fisher's test were used. Univariate logistic regression models were employed to assess the association between covariates and the outcome of interest.

Results A total of 181 NAIS patients were identified (56.2% males). Maternal risk factors include: positive vaginal swab tests in 29.3%, premature rupture of membranes in 14%, maternal infections during pregnancy in 16.1%, and peripartum infections in 10.1%; other pregnancy-related pathologies were present in 24.8%, and placental disorders in 7.9%. Foetal and neonatal risk factors include: cesarean section delivery in 50%, and Apgar score < 7 at the 5th minute in 10.6%, specific neonatal period alterations were found in 46.5% of cases (60/129), including resuscitation at birth in 35/60 and the need for assisted ventilation in 25/60 cases; additionally, 46.4% had positive thrombophilia screening, 32.4% had cardiac disorders, and 18.2% had infections. In 87.6% of cases, onset was symptomatic, with epileptic seizures in 79.4%. 85.5% required admission to the intensive care unit. Brain MRI was performed in 93.6% of cases, transfontanelle ultrasound in

77%, and EEG in 94.7%. In 62% of cases, the lesion was located on the left side, with the left middle cerebral artery being the most affected (56.2%). A single infarct was described in 67% of cases, and antithrombotic therapies were given in 16% of cases. The average hospitalization was 25 days long. Follow-up data were available for 69.1% of patients, with an average length of 35 months. Neurological deficits were reported in 38.8% of cases, and 12% experienced epileptic seizures during follow-up. One stroke recurrence occurred during hospitalization, and two more were observed during follow-up. The analysis of variables associated with neurological deficits in the follow-up revealed as significant factors: emergency c-section, maternal age ≥ 32 years, lower gestational age, presence of neurological deficits at discharge, and development of epileptic seizures during follow-up. Significant factors for the development of epileptic seizures during follow-up included: need for assisted ventilation, lesions in the brainstem and hospitalization for ≥ 19 days.

Conclusions This study described the etiological, clinical, radiological, and outcome characteristics of the NAIS population in the R.I.T.I. and identified risk factors associated with poorer long-term outcomes. It also highlighted that the R.I.T.I., with its extensive population and data collection, represents an important resource for potential future projects aimed at identifying strategies for preventing and diagnosing infantile thrombosis.

1 INTRODUZIONE

1.1 Definizioni e classificazione

Lo stroke è sicuramente un'importante causa di morte nella popolazione adulta nei Paesi sviluppati, ma può determinare il decesso ed essere fonte di morbidità neurologica permanente anche nei pazienti in età pediatrica e neonatale. Il periodo perinatale, e in particolare la prima settimana di vita, rappresentano infatti una delle epoche con maggior rischio di stroke (1) (2).

Questo studio ha come oggetto lo stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS), che rappresenta un sottotipo di stroke perinatale.

Lo stroke perinatale include tutti gli eventi cerebrovascolari che si verificano tra le 20 settimane di età fetale e i 28 giorni di età postnatale, dovuti ad un processo patologico arterioso o venoso, di tipo ischemico e/o emorragico (2).

In base alla tempistica di insorgenza dei sintomi, si distinguono due categorie di stroke perinatali: quelli sintomatici acuti e quelli presunti. I primi sono caratterizzati dalla manifestazione di sintomi acuti nel periodo neonatale, tipicamente con l'insorgenza di crisi epilettiche nei primi giorni di vita. Gli stroke perinatali presunti invece comprendono i casi in cui i sintomi clinici si sviluppano solo successivamente al periodo neonatale (ad esempio con paralisi cerebrale emiparetica, ritardo psicomotorio, precoce lateralità o crisi), e in cui l'immagine diagnostica evidenzia uno stroke remoto per il quale non è possibile però determinare con precisione il momento esatto dell'insorgenza della lesione cerebrale.

Sulla base di tempistica di presentazione, coinvolgimento arterioso o venoso, e manifestazione di tipo ischemico o emorragica, si distinguono sei sottotipi di stroke perinatale (2) (Figura 1):

- NAIS: stroke ischemico arterioso neonatale (neonatal arterial ischemic stroke);
- APPIS: presunto stroke ischemico arterioso perinatale (arterial presumed perinatal ischemic stroke);
- CSVT: trombosi dei seni venosi cerebrali (cerebral sinovenous thrombosis);
- PVI: infarto venoso periventricolare (periventricular venous infarction);

- NHS: stroke emorragico neonatale (neonatal hemorrhagic stroke);
- PNHS: presunto stroke emorragico neonatale (presumed neonatal hemorrhagic stroke).

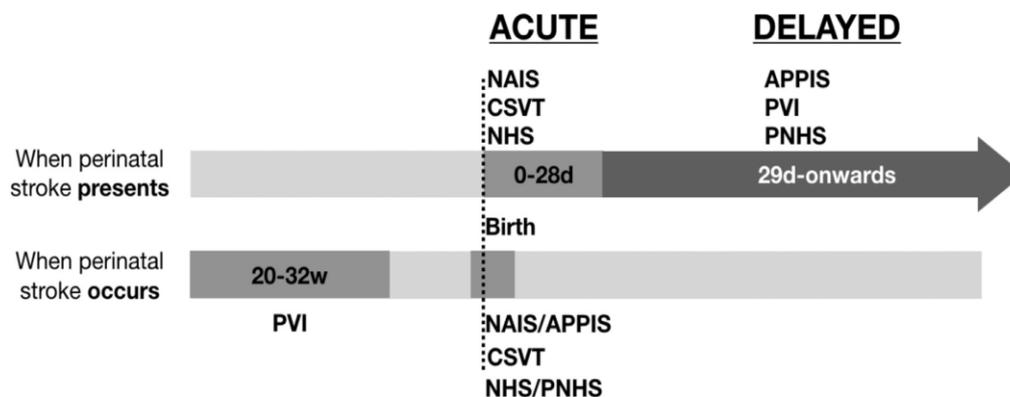


Figura 1 Sottotipi di stroke perinatale definiti sulla base del timing, del vaso coinvolto e della tipologia di lesione (ischemica o emorragica) (2).

Lo stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS) è il tipo di stroke acuto perinatale più comune e riconoscibile e rappresenta circa l'80-90% dei casi riportati in letteratura. Tipicamente si presenta nei primi 28 giorni di vita ed è confermato dall'individuazione al neuroimaging di una recente area focale ischemica, corrispondente al territorio di competenza di una o più arterie (2).

Lo stroke ischemico arterioso presunto (APPIS) è invece diagnosticato nei bambini che presentano, dopo i 28 giorni di vita, alterazioni o crisi neurologiche focali e reperti di infarto arterioso cronico al neuroimaging. L'APPIS è considerata una forma a presentazione tardiva di NAIS (3). La presentazione clinica più frequente è un'emiparesi emergente, che risulta evidenziabile a partire dai 4-6 mesi (4).

La trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) è determinata dalla presenza di un trombo in una o più vene cerebrali o in un seno venoso nei primi 28 giorni dopo la nascita. La CSVT non corrisponde di per sé ad uno stroke, ma determina un infarto cerebrale in circa il 50% dei pazienti (5). La più frequente manifestazione sintomatica è la crisi epilettica, che si presenta approssimativamente nella metà dei pazienti. Le crisi solitamente evidenziano l'infarto parenchimale e possono essere resistenti al trattamento (6).

L'infarto venoso periventricolare (PVI) viene descritto in neonati partoriti pretermine come conseguenza di un'emorragia della matrice germinativa, tipicamente avvenuta prima delle 32 settimane gestazionali. Si ritiene che l'emorragia causi la

compressione delle vene midollari, determinando un infarto focale della sostanza bianca periventricolare (7). Il PVI è stato descritto anche in bambini nati a termine che presentano un'emiplegia congenita. Si ritiene che rappresenti la versione in utero del corrispondente stroke venoso (8).

Lo stroke emorragico neonatale (NHS) viene invece diagnosticato in neonati con un accumulo focale di sangue a livello del parenchima cerebrale (confermato dall'autopsia o dall'imaging). La maggioranza degli eventi avviene in prossimità del termine della gravidanza con encefalopatia, crisi o difetti neurologici nei primi 28 giorni di vita (9).

Lo stroke emorragico perinatale presunto (PNHS) è il correlato emorragico dello stroke ischemico perinatale presunto. È stato definito a seguito di uno studio di popolazione in cui, in una piccola minoranza di pazienti, sono stati rilevati dei reperti all'MRI consistenti con aree focali di emorragie parenchimali remote, nei primi 28 giorni di vita (9).

1.2 Epidemiologia

Lo stroke ischemico arterioso si è dimostrato negli anni un'importante causa di disabilità neurologica nei bambini. L'incidenza annua riportata è di 1.2-8 casi su 100,000 per i bambini di 1-3 anni e di 1:2500/1:4000 nati vivi per i neonati (10).

La variabilità della presentazione clinica di questa condizione patologica ha però contribuito a rendere difficoltosa la determinazione dell'incidenza, inoltre esistono molteplici condizioni che rappresentano dei bias per la sensibilità diagnostica. In primo luogo, il neuroimaging viene spesso richiesto solo successivamente ad eventi clinici come crisi epilettiche, riscontro di ipotonia o apnea, ma molti neonati con stroke, come già sottolineato, non manifestano i sintomi in acuto. In secondo luogo, se l'imaging viene richiesto troppo precocemente, c'è il rischio che dia esiti normali, nonostante i pazienti siano già andati incontro all'episodio infartuale, soprattutto se l'imaging richiesto è l'ultrasonografia, che è meno sensibile nell'individuare gli stroke, rispetto alla tomografia computerizzata e in particolare alla risonanza magnetica. Infine, i brevi periodi di degenza post-natali potrebbero impedire delle adeguate diagnosi intra-ospedaliere (11).

Bisogna anche sottolineare come le eziologie di stroke nei bambini differiscano marcatamente da quelle negli adulti, in cui la causa principale è l'aterosclerosi. Esistono inoltre importanti variazioni legate all'età nella funzione coagulativa, nelle strutture dei sistemi cerebrovascolari e nella funzionalità neurologica e questo limita eventuali estrapolazioni di dati dagli studi condotti negli adulti, che non risultano quindi confrontabili con i pazienti pediatrici e neonatali. In generale, si può dire che lo stroke pediatrico e quello neonatale siano condizioni che hanno iniziato ad essere analizzate solo recentemente, per cui esistono ancora pochi studi di popolazione o registri che permettano di valutarne l'effettiva epidemiologia (10).

Tra gli studi condotti sull'epidemiologia dello stroke ischemico arterioso, va citato quello riportato nell'articolo *Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*, il quale ha evidenziato come la distribuzione dell'età di insorgenza dello stroke sia sbilanciata verso la popolazione neonatale. Ciò si può dedurre anche dal grafico riportato, proveniente dallo stesso studio.

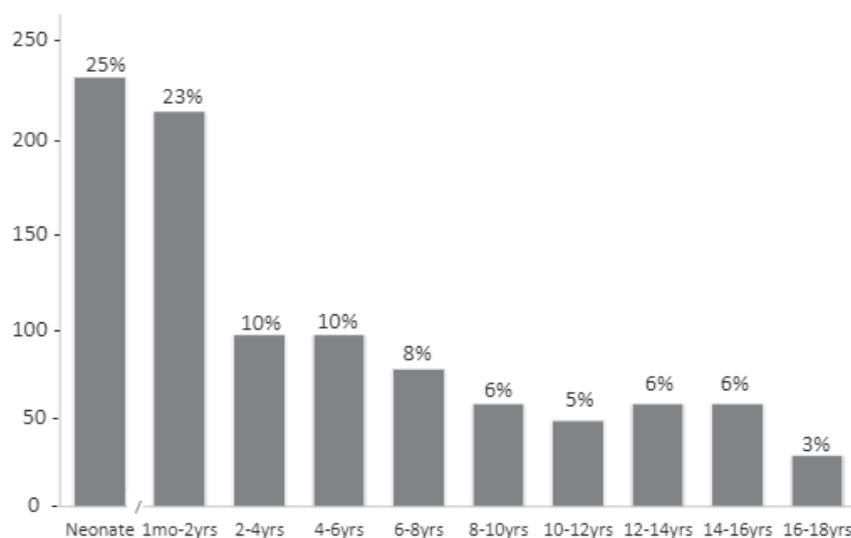


Figura 2 Distribuzione per età dei pazienti presi in esame dallo studio canadese(10)

Sempre in questo studio viene sottolineato come lo stroke ischemico arterioso si sia presentato più frequentemente in pazienti di sesso maschile (55%) rispetto alla distribuzione generale della popolazione pediatrica canadese, che vede un 49% di bambini maschi (10). La prevalenza nel sesso maschile è stata sottolineata anche dall'*International Pediatric Stroke Study (IPSS)*, che ha evidenziato un rapporto maschi/femmine di 1.3:1 nell'incidenza di stroke ischemico arterioso neonatale (12).

La ragione alla base della predominanza maschile di questi episodi non è del tutto chiara, ma lavori recenti suggeriscono che ciò sia legato all'elevata concentrazione endogena di testosterone e che il rischio di tromboembolismo cerebrale aumenti in modo proporzionale ai suoi livelli, che sono maggiori nei maschi. Inoltre è stato dimostrato che anche i meccanismi di morte apoptotica caspasi-dipendente ed indipendente, in risposta all'ischemia, sono influenzati dal genere (13).

Altri ricercatori invece hanno tentato di stimare l'incidenza di NAIS studiando i bambini con convulsioni infantili, questo però ha determinato senza dubbio delle sottostime di incidenza poiché non tutti i neonati con stroke manifestano questi episodi. In uno studio su neonati con infarto cerebrale confermato all'autopsia si è visto infatti che solo il 44% aveva manifestato convulsioni in vita (11).

Infine, la maggioranza degli studi sul NAIS si concentra soprattutto sui neonati a termine, mentre quelli sul NAIS nei neonati pretermine sono pochi. Uno studio olandese si è quindi concentrato su quest'ultima categoria, in particolare in pazienti con età gestazionale inferiore alle 34 settimane. È stato evidenziato come in questa popolazione ci fosse un'incidenza di 7/1000, molto più alta rispetto ai dati sui neonati a termine. Questa incongruenza potrebbe però essere giustificata dal fatto che i pazienti prematuri sono solitamente pazienti fragili, che quindi spesso richiedono delle procedure invasive, le quali potrebbero predisporre all'insorgenza di stroke. Inoltre, sono soggetti su cui si fa ricorso, più frequentemente, a indagini preventive o tecniche di imaging che potrebbero rilevare reperti patologici i quali, in altre circostanze, non sarebbero stati subito identificati (14).

1.3 Fisiopatogenesi

Secondo l'*Handbook of Clinical Neurology, Vol. 171 (3rd series) Neurology and Pregnancy: Pathophysiology and Patient Care* (15), non sempre l'eziopatogenesi dello stroke è chiara infatti, come già affermato, si tratta di una condizione prevalentemente multifattoriale. Tuttavia, a volte è comunque possibile suddividere le cause in una delle seguenti 3 categorie:

- Emboli di origine cardiaca o trans-cardiaca;
- Disturbi delle arterie cerebrali (arteriopatie);
- Trombosi per coagulopatia.

1.3.1 Fattori di rischio per stroke

Come già accennato, i fattori di rischio per lo stroke differiscono in base all'età. In epoca neonatale un ruolo fondamentale è svolto dalle complicanze materne, placentari, neonatali e legate al parto; in età pediatrica sono più frequenti le patologie vascolari non aterosclerotiche, mentre nella fascia adulta diventano rilevanti i fattori legati all'aterosclerosi e alle dislipidemie (10) (16). In Tabella 1 sono riportati i principali fattori di rischio per stroke suddivisi per fasce di età.

Tabella 1 Fattori di rischio per stroke ischemico

Neonatali	Pediatrici (16)	Dell'adulto (17) (18)
Fattori materni/ placentari:	Arteriopatia:	Ipertensione
- Trombofilia	- Arteriopatia cerebrale focale	Diabete
- Anticorpi anti-fosfolipidi	- Moyamoya	Fibrillazione atriale
- Primiparità	- Dissezione arteriosa	Patologia atriale
- Infertilità	- Vasculiti a cellule falciformi	Scompenso cardiaco
- Pre-eclampsia	- Arteriopatia post-varicella	Dislipidemia
- Diabete	Disordini cardiaci:	Obesità
- Corioamnionite	- Cardiopatia congenita	Sindrome metabolica
- Infezioni peripartum	- Cardiopatia acquisita	Aterosclerosi
- Abuso di cocaina	- Forame ovale pervio	Ipoerfusione sistemica
- Fumo	- Aritmie	Disordini coagulativi (non frequenti)
Fattori fetali/neonatali:	- Interventi chirurgici	Malattie dei grandi vasi cerebrali
- Trombofilia	Stati pro-trombotici:	Malattie dei piccoli vasi cerebrali
- Cardiopatie congenite	- Deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi	Inattività fisica
- Procedure interventistiche	- Iperlipoproteinemia (alfa)	Dieta squilibrata
- Parto con ventosa	- Fattore V di Leiden	Abitudine al fumo
- Cesareo d'urgenza	- Deficit di proteina S	Abuso d'alcol
- Apgar al 5° minuto < 7	- Deficit di proteina C	Abuso di stupefacenti
- Rianimazione alla nascita	- Mutazione 20210A della protrombina	Infezione
- Anossia/ipossia/asfissia	- Deficit di antitrombina III	
- Alterazioni della frequenza cardiaca	- Iperomocisteinemia	
- Riduzione del movimento fetale	Disordini sistemici cronici ed acuti	
- Liquido amniotico tinto di meconio	Disordini del distretto testa-collo cronici ed acuti	
- Infezioni/sepsi/meningite	Infezioni	
- Familiarità per convulsioni		
- Dissezione vascolare		

1.4 Fattori di rischio per il NAIS

Le indagini epidemiologiche svolte negli anni sui neonati con stroke hanno osservato un'associazione con disturbi materni e placentari, asfissia perinatale, disturbi della coagulazione, disturbi cardiaci, infezioni, traumi e farmaci. In molti casi però viene identificato più di un fattore di rischio (1). Questa patologia ha infatti un'eziologia complessa e multifattoriale, in cui le possibili interazioni tra i vari fattori di rischio non sono ancora state comprese. Inoltre, dal momento che l'individuazione della maggior parte di questi fattori di rischio derivava da studi epidemiologici descrittivi, le conclusioni sulla loro relazione causale con il NAIS possono spesso essere solo provvisorie (19).

In generale, come si può osservare in Figura 3 (*Sintesi di un seminario sponsorizzato dal National Institute of Child Health and Human Development e dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) e come è già stato accennato nel capitolo precedente, i fattori di rischio fino ad ora ipotizzati possono essere suddivisi in fattori di rischio materni, compresi eventuali problemi placentari, e fattori di rischio fetali/neonatali (19).

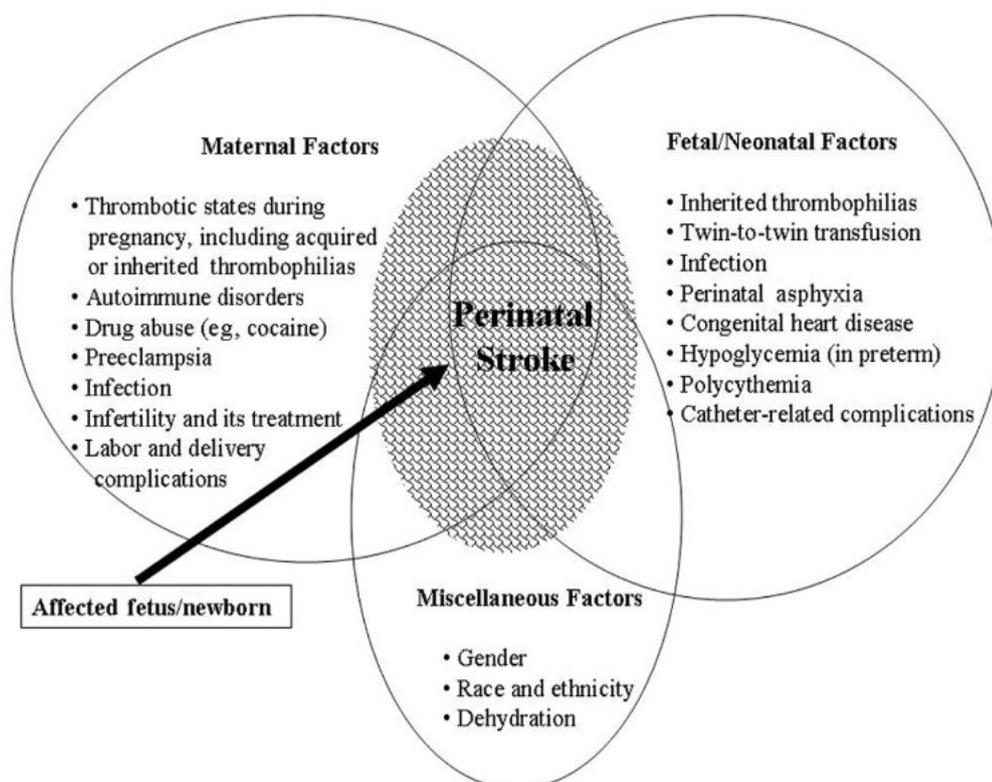


Figura 3 Fattori di rischio di stroke ischemico perinatale (19)

1.4.1 Fattori di rischio materni e placentari

Tabella 2 Principali fattori di rischio materni individuati nella letteratura

Fattori di rischio materni e placentari in letteratura	Frequenza % nei casi riportati in letteratura	Riferimenti bibliografici
Trombofilia	68%	<i>Michal J. Simchen et al. 2009 (20)</i>
	55%	<i>Curry et al. 2007 (21)</i>
Anti β 2-glicoproteina-1	25%	<i>Curry et al. 2007 (21)</i>
Anti-cardiolipina	10%	<i>Curry et al. 2007 (21)</i>
Anti-lupus anticoagulant	3,7%	<i>Curry et al. 2007 (21)</i>
Primiparità	77%	<i>Martinez-Biarge et al. 2016 (22)</i>
	75%	<i>Gelfand et al. 2013 (23)</i>
	73%	<i>Lee et al. 2005 (24)</i>
	51%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012 (25)</i>
	34%	<i>Munoz et al. 2018 (13)</i>
Infertilità	11%	<i>Lee et al. 2005 (24)</i>
	6,9%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012 (25)</i>
	5%	<i>Martinez-Biarge et al. 2016 (22)</i>
Pre-eclampsia	19%	<i>Lee et al. 2005 (24)</i>
	15%	<i>Munoz et al. 2018 (13)</i>
Diabete	16,1%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012 (25)</i>
	14%	<i>Roy et al. 2023 (26)</i>
	11%	<i>Lee et al. 2005 (24)</i>
Corioamnionite	27%	<i>Lee et al. 2005 (24)</i>
	3,9%	<i>Woodd et al. 2019 (27)</i>
	3,1%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012 (25)</i>
Infezioni peripartum	1,1%	<i>Woodd et al. 2019 (27)</i>
Abuso di cocaina	17%	<i>Heier et al. 1991 (28)</i>
Fumo	32,1%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012 (25)</i>
	6%	<i>Roy et al. 2023 (26)</i>

Parlando dei fattori di rischio materni, le donne con trombofilia ereditaria o acquisita sono predisposte a complicanze della gravidanza, tra cui aborto, distacco della placenta, grave restrizione della crescita fetale a partire dal secondo trimestre e grave preeclampsia precoce. Le anomalie della coagulazione possono predisporre inoltre alla trombosi nel lato materno della placenta, dove le arterie spirali uterine irrorano i vasi villosi fetali in un'area di bassa pressione (1).

I disturbi acquisiti, come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, possono portare a stroke perinatale, perché i fosfolipidi sono coinvolti nell'attivazione della proteina C e nella via della coagulazione. Gli anticorpi anti-lupus anticoagulante, anti-cardiolipina e anti β 2-glicoproteina-1 sono diretti contro le proteine anticoagulanti e alterano la normale coagulazione. Le pazienti con elevate concentrazioni di anticorpi contro i fosfolipidi sono ad alto rischio di trombosi arteriosa e venosa, aborto ricorrente, morte intrauterina, e trombosi placentare. Come riportato da una review pubblica sul *The Lancet Neurology*, sono stati segnalati diversi casi di stroke perinatale associati ad alte concentrazioni di anticorpi fosfolipidici nella madre o nel neonato e si è visto anche che lo stroke nel neonato può verificarsi anni prima che venga fatta una diagnosi di sindrome antifosfolipidica nella madre (1).

Nello studio *Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies in Either Mothers or Infants Increase the Risk for Perinatal Arterial Ischemic Stroke* sono state individuate 22 coppie madre-neonato in cui era noto il risultato del test per la trombofilia. In 15/22 madri (68%) l'esame era positivo per almeno un marcatore di trombofilia, in particolare: 11 madri avevano uno o più fattori di rischio trombofilici genetici, 1 presentava anticorpi antifosfolipidi e 3 avevano combinazioni di fattori di rischio trombofilici genetici e anticorpi antifosfolipidi (20).

Bisogna anche sottolineare come la gravidanza sia di per sé una condizione che comporta degli stati pro-coagulativi e pro-infiammatori, a causa dei quali si ha un maggior rischio di stroke rispetto alla popolazione generale. I rapporti tra la proteina S e la proteina C attivata sono bassi, mentre si ha un aumento della formazione di trombina e i livelli di proteina C, fattore di von Willebrand, fattore VIII, fattore V e fibrinogeno, sono elevati (1). Inoltre, i meccanismi fisiologici volti a diminuire le complicanze emorragiche determinate dal parto, contribuiscono ad aumentare il rischio ischemico sia nella madre che nel bambino (29).

Anche l'utilizzo di sostanze d'abuso da parte della madre può sfociare in problematiche ischemiche per il neonato, poiché stupefacenti come la cocaina possono determinare vasocostrizione, che è una fonte di rischio per il distacco della placenta o lo stroke perinatale. Uno studio ha evidenziato, ad esempio, che il 17% dei neonati, partoriti a termine da donne abusanti cocaina, aveva sviluppato un infarto corticale (28).

Altra sostanza d'abuso che sembrerebbe rappresentare un fattore di rischio di stroke perinatale è il fumo di sigaretta, come riportato in uno studio caso-controllo australiano, in cui il 6% dei casi presentava storia di consumo di sigarette durante la gravidanza (26). Nello studio di *Darmency-Stamboul et al.* la percentuale risulta ancora più alta ed è pari al 32,1% (25).

Attre condizioni materne che sembrano rappresentare un fattore di rischio ischemico per il neonato sono il diabete gestazionale e quello insulino-dipendente. Le cause sono principalmente legate all'aumento dell'emoglobina fetale e dell'ematocrito indotte da questa patologia, oltre all'aumento delle dimensioni del feto che porteranno ad avere maggiori difficoltà legate alle forze meccaniche durante il parto (21). Nello studio di *Darmency-Stamboul et al.* la presenza di diabete materno è stata riscontrata nel 16,1% dei casi e solo nel 4,2% dei controlli ($P=0,04$) (25).

Anche le gravidanze primipare sono state recentemente identificate come un fattore di rischio per lo stroke neonatale. *Lee et al.* in uno studio caso-controllo, hanno evidenziato come la primiparità fosse uno degli aspetti più comuni nei casi neonatali con stroke rispetto al gruppo di controllo (73% vs. 44%). L'origine patofisiologica di questa osservazione però non è chiara, probabilmente la primiparità può predisporre a presentare più complicanze intrapartum (24).

Altro aspetto di interesse dello studio di *Lee et al.* è la possibile associazione tra infertilità e NAIS. L'infertilità è stata infatti diagnosticata nell'11% dei casi e solo nel 4% dei controlli (24). Inoltre, un altro studio caso-controllo (*Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study*) ha evidenziato come il trattamento dell'infertilità sia associato ad un aumento del rischio di encefalopatia neonatale nei neonati a termine (30). La stimolazione ovarica è, infatti, sia una condizione pro-coagulante che pro-infiammatoria. È anche possibile che nel sottogruppo delle donne non fertili di questo studio ci fosse un'alta percentuale di pazienti con trombofilia, oppure che, sempre in questa sottocategoria, ci fosse una percentuale sproporzionatamente alta di donne con sindrome dell'ovaio policistico che, oltre a determinare spesso una limitata fertilità, favorisce lo sviluppo della sindrome metabolica e un incremento dei livelli dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (31).

Nello studio caso-controllo di *Lee et al.* vengono riportati anche altri due fattori di rischio materni: la pre-eclampsia e la corioammionite (24).

La pre-eclampsia si è presentata come un forte fattore di rischio nella popolazione dello studio ed è stato ipotizzato dagli autori che possa derivare da un difetto nel letto vascolare della placenta, il quale porta ad una riduzione del flusso sanguigno utero-placentare. La pre-eclampsia è inoltre associata a disturbi protrombotici materni, lesioni trombotiche nella placenta, e ad una storia materna di tromboembolia. Inoltre, aumenta il rischio di trombosi seno-venosa neonatale, encefalopatia neonatale e compromissione motoria correlata allo stroke ischemico neonatale. Per questi motivi gli autori dello studio sostengono che la relazione tra disturbi protrombotici, pre-eclampsia, disfunzione placentare e NAIS sarebbe meritevole di ulteriori studi. Nello studio di *Lee et al.* è stata evidenziata nel 19% dei casi e nel 5% dei controlli (24).

Lo studio ha evidenziato anche come la corioamnionite, infezione placentale la cui diagnosi di solito si basa sulla presenza di febbre intrapartum materna, agisca come fattore di rischio indipendente per stroke ischemico arterioso. Essa era presente nel 27% dei casi e nell'11% dei controlli. Sembra che questa condizione sia più frequentemente associata allo stroke neonatale, rispetto quello diagnosticato più tardivamente (presunto neonatale): la corioamnionite era associata a stroke acuto (OR: 6,1; 95% CI: 1,9-19,2), ma non a presunto stroke perinatale (OR: 0,7; 95% CI: 0,1-6,0). Ciò suggerisce come la patogenesi dello stroke possa differire in base all'età di presentazione dei sintomi. Altra possibilità è che la corioamnionite favorisca la presentazione neonatale di sintomi che, altrimenti, si manifesterebbero più tardivamente, permettendo così il riconoscimento precoce dello stroke. Bisogna infine sottolineare come, nello studio, la corioamnionite fosse significativamente associata a stroke ischemico arterioso solo in assenza di sofferenza fetale (24).

Parlando in generale della placenta, questa è un organo altamente vascolarizzato con aree di basso flusso e ha specifici meccanismi per regolare l'omeostasi. In condizioni patologiche la placenta può diventare una fonte di embolismo per il feto. Condizioni fetali e materne che hanno un effetto sulla funzione placentare possono portare a problematiche durante la gravidanza e a stroke perinatale. Purtroppo, in molti casi, la placenta non viene esaminata nel dettaglio o non è più disponibile per essere analizzata quando il neonato diventa sintomatico. L'osservazione di un'associazione tra anomalie placentari e stroke fetale o neonatale è stata, per questo motivo, principalmente indagata tramite la revisione di casi per contenzioso. In queste fonti sono state comunemente osservate lesioni trombotiche nella

circolazione fetale della placenta e la combinazione di lesioni acute e croniche nella placenta è sembrata essere strettamente correlata all'esito neurologico nel neonato (1).

Infine, secondo la review di *Karin B Nelson and John K Lynch*, anche un'elevata età gestazionale, infezioni e obesità materne, interventi (inclusi i cesarei), la disidratazione, lo shock di qualsiasi origine e il prolungato allettamento potrebbero essere rischi aggiuntivi di sviluppo di trombosi nella madre (1).

Per quanto riguarda la disidratazione, ad esempio, il 76% delle donne risultano disidratate durante il travaglio e i loro indici coagulativi, di conseguenza, aumentano. Per la maggioranza delle madri questo non rappresenta una minaccia, ma coloro che sono predisposte alla coagulazione a causa di trombofilie o condizioni infiammatorie potrebbero essere prone a sviluppare coaguli (31).

1.4.2 Fattori fetali e neonatali

Tabella 3 Principali fattori di rischio neonatali/fetali individuati nella letteratura

Fattori di rischio neonatali e fetali in letteratura	Frequenza in letteratura	Riferimenti bibliografici
Parto con ventosa	24%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	17,1%	<i>Luo et al. 2014</i> (32)
Cesareo d'urgenza	50%	<i>Roy et al. 2023</i> (26)
	47%	<i>Martinez-Biarge et al 2016</i> (22)
	35%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	35%	<i>Munoz et al. 2018</i> (13)
Apgar al 5° minuto < 7	41%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	31%	<i>Roy et al. 2023</i> (26)
	25%	<i>Curry et al. 2009</i> (21)
	23,4%	<i>Luo et al. 2014</i> (32)
	10%	<i>Munoz et al. 2018</i> (13)
Rianimazione alla nascita	62%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	50%	<i>Roy et al. 2023</i> (26)
	32%	<i>Curry et al. 2009</i> (21)
Anossia/ipossia/asfissia	21%	<i>DeVeber et al. 2017</i> (10)
	16%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	15%	<i>Munoz et al. 2018</i> (13)
	8,3%	<i>Curry et al. 2009</i> (21)

Fattori di rischio neonatali e fetali in letteratura	Frequenza in letteratura	Riferimenti bibliografici
Anomalie nella frequenza cardiaca	47,4%	<i>Luo et al. 2014</i> (32)
	46%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	35,5%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012</i> (25)
Riduzione del movimento fetale	32%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	22,5%	<i>Luo et al. 2014</i> (32)
Liquido amniotico tinto di meconio	40%	<i>Darmency-Stamboul et al 2012</i> (25)
	33,9%	<i>Luo et al. 2014</i> (32)
	22%	<i>Lee et al. 2005</i> (24)
	7,5%	<i>Munoz et al. 2018</i> (13)
Alterazioni pro-trombotiche	23%	<i>DeVeber et al. 2017</i> (10)
	50%	<i>Curry et al. 2009</i> (21)
Cardiopatie congenite	45%	<i>Roy et al. 2023</i> (26)
	15,5%	<i>Chung et al.</i> (33)
	12%	<i>DeVeber et al. 2017</i> (10)
Procedure interventistiche (cateteri, interventi cardiaci, ECMO, ecc)	5,4%	<i>Chung et al. 2019</i> (33)
	5%	<i>DeVeber et al. 2017</i> (10)
Infezioni/sepsi/meningite	19%	<i>Roy et al. 2023</i> (26)
	17,5%	<i>Munoz et al. 2018</i> (13)
	15%	<i>DeVeber et al. 2017</i> (10)
Familiarità per convulsioni	15%	<i>Martinez-Biarge et al. 2016</i> (22)
Dissezione vascolare	Raro	<i>Baggio et al. 2023</i> (34)

Parlando dei fattori di rischio fetali/ neonatali, va innanzitutto citata la metanalisi *Association between Hypoxia and Perinatal Arterial Ischemic Stroke*, che ha incluso 8 studi e 550 neonati con NAIS. Gli autori hanno riportato delle associazioni tra NAIS e parto con ventosa, anomalie della frequenza cardiaca fetale, riduzione del movimento fetale, liquido amniotico tinto di meconio, punteggio Apgar basso e rianimazione alla nascita. Questi aspetti erano tutti più frequenti nei casi di NAIS che nei soggetti di controllo. Questi risultati sembrano quindi suggerire un ruolo dell'ipossia perinatale nello sviluppo del NAIS, il quale potrebbe quindi condividere dei fattori di rischio con l'encefalopatia ipossico-ischemica globale (32).

- Il parto con ventosa è stato eseguito nel 17,1% dei pazienti analizzati nella metanalisi (27 pazienti su 158 casi);
- *Luo et al.* hanno poi individuato delle anomalie della frequenza cardiaca fetale in 72/152 casi (47,4%) (32);

- La riduzione del movimento fetale è stata evidenziata nel 22,5% dei pazienti presi in considerazione dalla metanalisi (16 pazienti su 68 casi);
- Sempre in questa metanalisi è stato individuato un liquido amniotico tinto di meconio in 58/171 casi (33,9%);
- Il punteggio di Apgar a 5 minuti è risultato < 7 in 37/158 pazienti (23,4%). L'Apgar score è una somma di valori assegnati al neonato che si riferisce alla frequenza cardiaca, al tono muscolare, all'attività respiratoria, ai riflessi e al colorito della pelle, al primo, al quinto e al decimo minuto dopo la nascita. Con un punteggio di 7 o più la condizione del neonato è considerata da buona a eccellente. Un punteggio di Apgar <7 è invece indicativo di sofferenza fetale.
- I valori relativi alla rianimazione alla nascita non sono stati riportati nella metanalisi. Nello studio di *Lee et al.* risulta, però, che essa sia stata effettuata nel 62% dei pazienti. Con rianimazione alla nascita ci si riferisce all'intubazione, alla ventilazione assistita, alle compressioni toraciche o alla somministrazione di farmaci cardiaci e può essere necessaria in neonati con ipossia transitoria alla nascita (24).

Parlando sempre della relazione tra ipossia e NAIS, nei lavori di *DeVeber et al*, *Lee et al*, *Munoz et al* e *Curry et al*, la percentuale di pazienti con anossia-ipossia-asfissia è stata valutata tra l'8,3% e il 21% (10) (24) (13) (21).

Bisogna inoltre sottolineare come, oltre ai parti strumentali, anche i cesarei non elettivi sembrano essere associati ad un più alto rischio di NAIS. Negli studi di *Martinez-Biarge et al*, *Roy et al*, *Lee et al* e *Munoz et al*. la percentuale di cesarei urgenti registrata tra i casi di NAIS si trova in un range tra il 35% e il 50% (22) (26) (24) (13).

Tra gli elementi di rischio per NAIS da considerare, rientrano anche le alterazioni della coagulazione. Le concentrazioni plasmatiche dei componenti coagulativi e fibrinolitici nei neonati differiscono in modo significativo rispetto ai pazienti pediatrici e agli adulti. I livelli di questi fattori cambiano dalla nascita attraverso l'infanzia (Tabella 4).

Tabella 4 Confronto tra indici coagulativi neonatali, pediatrici ed adulti (34)

Coagulation tests	Age						
	Day 1 of life Mean (boundary)	Day 3 of life Mean (boundary)	1 to 12 months Mean (boundary)	1 to 5 years Mean (boundary)	6 to 10 years Mean (boundary)	11 to 16 years Mean (boundary)	Adult Mean (boundary)
PT(s)*	15.6 (14.4-16.4)†	14.9 (13.5-16.4)†	13.1 (11.5-15.3)	13.3 (12.1-14.5)†	13.4 (11.7-15.1)†	13.8 (12.7-16.1)†	13 (11.5-14.5)
INR	1.26 (1.15-1.35)†	1.2 (1.05-1.35)†	1 (0.86-1.22)	1.03 (0.92-1.14)†	1.04 (0.87-1.2)†	1.08 (0.97-1.3)†	1 (0.8-1.2)
aPTT(s)*	38.7 (34.3-44.8)†	36.3 (29.5-42.2)†	39.3 (35.1-46.3)†	37.7 (33.6-46.3)†	37.3 (31.8-43.7)†	39.5 (33.9-46.1)†	33.2 (28.6-38.2)
Fibrinogen (g/L)	2.8 (1.92-3.74)	3.3 (2.83-4.01)	2.42 (0.82-3.83)†	2.82 (1.62-4.01)†	3.04 (1.99-4.09)	3.15 (2.12-4.33)	3.1 (1.9-4.3)
Factor II (U/mL)	0.54 (0.41-0.69)†	0.62 (0.5-0.73)†	0.9 (0.62-1.03)†	0.89 (0.7-1.09)†	0.89 (0.67-1.1)†	0.9 (0.61-1.07)†	1.1 (0.78-1.38)
Factor V (U/mL)	0.81 (0.64-1.03)†	1.22 (0.92-1.54)	1.13 (0.94-1.41)	0.97 (0.67-1.27)†	0.99 (0.56-1.41)†	0.89 (0.67-1.41)†	1.18 (0.78-1.52)
Factor VII (U/mL)	0.7 (0.52-0.88)†	0.86 (0.67-1.07)†	1.28 (0.83-1.6)	1.11 (0.72-1.5)†	1.13 (0.7-1.56)†	1.18 (0.69-2)	1.29 (0.61-1.99)
Factor VIII (U/mL)	1.82 (1.05-3.29)	1.59 (0.83-2.74)	0.94 (0.54-1.45)†	1.1 (0.36-1.85)†	1.17 (0.52-1.82)†	1.2 (0.59-2)†	1.6 (0.52-2.9)
vWF (U/mL)	n/a	n/a	n/a	0.82 (0.6-1.2)	0.95 (0.44-1.44)	1 (0.46-1.53)	0.92 (0.5-1.58)
Factor IX (U/mL)	0.48 (0.35-0.56)†	0.72 (0.44-0.97)†	0.71 (0.43-1.21)†	0.85 (0.44-1.27)†	0.96 (0.48-1.45)†	1.11 (0.64-2.16)†	1.3 (0.59-2.54)
Factor X (U/mL)	0.55 (0.46-0.67)†	0.6 (0.46-0.75)†	0.95 (0.77-1.22)†	0.98 (0.72-1.25)†	0.97 (0.68-1.25)†	0.91 (0.53-1.22)†	1.24 (0.96-1.71)
Factor XI (U/mL)	0.3 (0.7-0.41)†	0.57 (0.24-0.79)†	0.89 (0.62-1.25)†	1.13 (0.65-1.62)	1.13 (0.65-1.62)	1.11 (0.65-1.39)	1.12 (0.67-1.96)
Factor XII (U/mL)	0.58 (0.43-0.8)†	0.53 (0.14-0.8)†	0.79 (0.2-1.35)†	0.85 (0.36-1.35)†	0.81 (0.26-1.37)†	0.75 (0.14-1.17)†	1.15 (0.35-2.07)
XIIIa (U/mL)	n/a	n/a	n/a	1.08 (0.72-1.43)†	1.09 (0.65-1.51)†	0.99 (0.57-1.4)	1.05 (0.55-1.55)
XIIIb (U/mL)	n/a	n/a	n/a	1.13 (0.69-1.56)†	1.16 (0.77-1.54)†	1.02 (0.6-1.43)	0.97 (0.57-1.37)

All factors except fibrinogen are expressed as units per milliliter, where pooled plasma contains 1.0 U/mL. All data are expressed as the mean, followed by the upper and lower boundary encompassing 95% of the population. Between 20 and 67 samples were assayed for each value for each age group. Some measurements were skewed due to a disproportionate number of high values. The lower limit, which excludes the lower 2.5% of the population, is given.

PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; VIII: factor VIII procoagulant; vWF: von Willebrand factor; n/a: data not available.

* Normal range for PT and aPTT should be based upon the standards set by individual clinical laboratories.

† Denotes values that are significantly different from adults.

Le alterazioni dei fattori della coagulazione presenti in epoca neonatale sono le seguenti:

- I fattori dipendenti dalla vitamina K (II, VII, IX, X) e i fattori del sistema plasmatico attivato (XI, XII, precalticreina e chininogeno ad alto PM) hanno valori pari al 50-70% di quelli degli adulti. Essi poi aumentano rapidamente dopo la nascita, raggiungendo i livelli fisiologici entro sei mesi di età (35) (36).
- I fattori V, VIII, XIII, il fattore di von Willebrand e il fibrinogeno sono pari a circa il 70% di quelli degli adulti (36).
- Gli inibitori della coagulazione (antitrombina, cofattore II dell'eparina, proteina C, proteina S) hanno livelli corrispondenti al 50% di quelli degli adulti (36).

- La concentrazione di α -2-macroglobulina è maggiore, invece, nei neonati (36).
- Il tasso di generazione di trombina nel plasma neonatale è del 30-50% rispetto al valore negli adulti (37).
- I fattori fibrinolitici (plasminogeno e alfa-1 antiplasmina) sono inferiori rispetto agli adulti (36).
- I livelli di attivatore del plasminogeno tissutale e dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno sono più alti (36).

A causa di queste variazioni nei livelli di fattori procoagulanti, anticoagulanti e fibrinolitici, i neonati sono a rischio aumentato di complicanze emorragiche o trombotiche, soprattutto in presenza di altre possibili fonti di rischio (38). Oltre ad aumentare il rischio trombotico, le anomalie della coagulazione potrebbero portare a trombosi dal lato fetale della placenta e quindi ad emboli. Questi possono poi bypassare la circolazione epatica e polmonare e raggiungere il cervello del feto tramite il forame ovale pervio (1).

Sempre per quanto riguarda la coagulazione, sono stati studiati, come possibili fattori di rischio di stroke, anche i difetti trombofilici ereditari o acquisiti. Questi difetti possono alterare l'equilibrio tra coagulazione e anticoagulazione, spostandolo a favore della trombosi. Lo studio *Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry* ha evidenziato come fattori di rischio pro-trombotici siano presenti in totale nel 23% dei pazienti con NAIS (10) (Tabella 5).

Tabella 5 Presenza di alterazioni protrombotiche in bambini e neonati con stroke ischemico arterioso (10)

Risk Factors [†] (%)	Total N = 929)	Neonates (N = 228)	Older (N = 701)
Prothrombotic**	167/516 (32)	28/121 (23)	139/395 (35)
APCR: low	57/238 (24)	8/48 (17)	49/190 (26)
Lipoprotein (a) > 35	5/24 (21)	2/5 (40)	3/19 (16)
Homocysteinemia	21/152 (14)	1/21 (5)	20/131 (15)
Factor V Leiden	17/167 (10)	5/41 (12)	12/126 (9)
PTG	7/127 (5)	2/26 (8)	5/101 (5)
Plasminogen: low	11/152 (7)	0/38 (0)	11/114 (10)
Antithrombin III: low	24/399 (6)	3/91 (3)	21/308 (7)
Protein S: low	24/414 (6)	2/104 (2)	22/310 (7)
Protein C: low	17/416 (4)	7/105 (7)	10/311 (3)
LAC $\geq 2 \times$ positive	4/142 (3)	0/21 (0)	4/121 (3)
ACLA >60 or 3 \times positive	12/272 (4)	2/47 (4)	10/225 (4)
Oral contraceptives	6/516 (1)	0/121 (0)	6/395 (2)
L-Asparaginase	4/516 (<1)	0/121 (0)	4/395 (1)

Allo stato attuale l'impatto dei difetti pro-trombotici ereditari e acquisiti sugli eventi trombotici che si verificano nel periodo neonatale rimane comunque poco conosciuto. Tra i fattori che sono stati maggiormente studiati rientrano quelli descritti nella review *Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors* (39) e sono:

- Fattore V di Leiden;
- Protrombina 20210;
- Lipoproteina (a);
- Antithrombina III, proteina C e proteina S;
- Omocisteina.

Il fattore V di Leiden è una forma mutata del fattore V in cui si ha la sostituzione di un'arginina con una glutammina, che porta a resistenza del fattore all'inattivazione da parte della proteina C attivata. Un numero significativo di case report e case series ha dimostrato un'associazione tra il fattore V di Leiden e lo stroke ischemico in neonati, bambini e giovani adulti, anche se in due studi questa relazione non è stata individuata (39).

La mutazione della protrombina PTG20210A comporta una sostituzione nucleotidica nella posizione 20210 nella regione 3' non tradotta del gene ed è associata a livelli aumentati di attività della protrombina. Sebbene tre piccoli studi retrospettivi (da 33 a 63 pazienti) su PTG20210A non siano riusciti a identificare un rischio di stroke nei pazienti pediatrici, uno studio prospettico molto più ampio (148 pazienti) ha dimostrato che questa mutazione è significativamente associata allo stroke (39).

Livelli elevati di lipoproteina A sono stati recentemente identificati come fattori di rischio per l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari. Diversi studi hanno suggerito però la sua importanza anche nello stroke ischemico nei neonati e nei bambini. La lipoproteina A ha una bassa densità ed è legata covalentemente all'apolipoproteina A. Quest'ultima condivide un alto grado di identità di sequenza con il plasminogeno, in particolare per quanto riguarda i siti di legame della fibrina. Si crede che questa somiglianza sia responsabile delle attività antifibrinolitiche della lipoproteina A. Studi in vitro mostrano che la lipoproteina A compete con il plasminogeno per i siti di legame su uno specifico recettore delle cellule endoteliali e può interferire con la fibrinolisi endogena mediata dalle cellule endoteliali (39).

Il ruolo delle carenze ereditarie degli inibitori naturali della coagulazione (antitrombina III, proteina C e proteina S) nello sviluppo dello stroke ischemico rimane discutibile. L'antitrombina III inibisce l'attività della serina esterasi e questa inibizione spiega i suoi effetti non solo sulla trombina ma anche sulle forme attivate dei fattori XII, XI, IX e X. La proteina C, invece, è attivata dal complesso trombomodulina-trombina sulla superficie della cellula endoteliale, diventando così una serina proteasi con attività sia anticoagulante che profibrinolitica. La proteina C attivata forma complessi con l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), il cui processo serve a diminuire il PAI-1 libero e quindi a diminuire l'inibizione dell'attivatore tissutale del plasminogeno. Alcuni case-reports e studi caso-controllo hanno mostrato una correlazione positiva tra deficit di antitrombina III, proteina C e proteina S e stroke, mentre altri studi non hanno confermato questa osservazione. Lo sviluppo di stroke neonatale e pediatrico è stato riportato anche nel contesto di carenze acquisite di proteina C e proteina S dovute alla presenza di anticorpi in pazienti con sepsi e infezioni virali o dovute alla terapia con acido valproico. In ogni caso, l'importanza delle carenze transitorie delle proteine anticoagulanti nell'evoluzione dello stroke rimane ancora sconosciuta (39).

Per quanto riguarda l'omocisteina, esiste l'omocistinuria classica, che è un raro errore congenito solitamente dovuto al deficit di cistationina beta-sintetasi e che predispone a malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. È stata trovata un'associazione tra una lieve iperomocisteinemia e lo stroke nei bambini. L'enzima 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) catalizza la conversione del 5,10-metilentetraidrofolato in 5-metil-tetraidrofolato, che è la principale forma circolante di folato. Il folato a sua volta è utilizzato in molti percorsi biochimici, inclusa la metilazione dell'omocisteina e la sintesi dei nucleotidi. La mutazione puntiforme C677T del gene MTHFR determina la sintesi di una forma termolabile lievemente disfunzionale di MTHFR che provoca livelli plasmatici elevati di omocisteina in presenza di carenza di folati. In 3 studi è stata fornita la prova che l'omozigosi o l'eterozigosi per questa mutazione giochi un ruolo nella patogenesi dello stroke; in altri studi, questa mutazione non è invece risultata essere un fattore di rischio (39).

Nello studio *Risk Factors for Perinatal Arterial Stroke: A Study of 60 Mother-Child Pairs*, Curry et al. hanno esaminato la presenza di fattori trombofilici in un gruppo di madri e neonati/bambini. Uno o più dei fattori trombofilici valutati è stato riscontrato in 30/60 neonati/bambini (50%) e in 28/51 madri (55%). In 41 delle 60

coppie madre-figlio (68%), inoltre, un fattore trombofilico era presente nel neonato/bambino, nella madre o in entrambi e madri e figli frequentemente non condividevano lo stesso fattore. Gli autori di questo studio hanno condotto un'analisi statistica per confrontare le frequenze dei fattori di coagulazione anormali nei figli e nelle madri con le frequenze attese nella popolazione generale. Sono state osservate differenze statisticamente significative ($P < 0,0001$) tra la popolazione generale e le madri di neonati/bambini con stroke arteriosi per: bassa attività della proteina S, elevati livelli di lipoproteina(a), omozigosi per MTHFR C677T e presenza di anticorpi anticardiolipina. Anche nei neonati/bambini sono state osservate differenze statisticamente significative per alcuni fattori trombofilici, come la protrombina 20210 e l'omozigosi per MTHFR C677T. In generale, lo studio ha dimostrato che ci sono associazioni tra alcuni fattori trombofilici e l'insorgenza di stroke arteriosi, ma queste associazioni variano tra le madri e i figli, il che suggerisce una complessità nella relazione tra i fattori di coagulazione anomali e questa condizione medica (21).

Tabella 6 Fattori protrombotici in 60 coppie madre-figlio con PAIS riportati nello studio di Curry et al (21).

	Child, n/N (%)	Mother, n/N (%)
Factor V Leiden	3/60 (5)	4/52 (8.2)
Prothrombin 20210	6/58 (10)	2/49 (4.2)
MTHFR C677T/C677T	13/59 (22)	13/51 (26.5)
MTHFR C677T/A1298C	6/35 (17)	3/30 (10)
MTHFR A1298C/A1298C*	2/35 (6)	2/30 (6.7)
MTHFR C677T/neg	22/59 (37)	18/51 (36.7)
MTHFR A1298C/neg	1/35 (3)	0/30 (0)
MTHFR neg/neg	14/59 (2)	13/51 (27.1)
Low protein C activity [†]	1/51 (2)	0/40 (0)
Low protein S activity [†]	1/56 (4)	5/42 (12)
Anticardiolipin antibodies	not available	7/42 (10)
Lupus anticoagulant	not available	1/27 (3.7)
β_2 glycoprotein antibodies	not available	4/16 (25)
Lipoprotein(a) >30mg/dL	5/24 (21)	9/24 (33)
Homocysteine		
>10 μ m/L mother		1/18 (5.5)
>7 μ m/L child	7/22 (32)	

* MTHFR A1298C testing was done in only 35 children and 30 mothers.

[†] Low activity is defined as <50% of that expected for age on repeated testing.

Al momento le indagini di screening per la trombofilia nei neonati con una storia clinica di trombosi sono simili a quelle usate nell'adulto, ma è probabile che nel tempo evolveranno, man mano che si avranno maggiori informazioni in quest'ambito. Va ricordato infatti che fisiologicamente il sistema emostatico è profondamente influenzato dall'età e questo si evidenzia soprattutto durante la vita fetale e neonatale. Le proteine della coagulazione non attraversano la placenta, ma sono sintetizzate dal feto fin dalle prime fasi. In un neonato a termine, la concentrazione di diverse proteine pro-coagulanti è ridotta se confrontata con i valori negli adulti; lo stesso vale per gli inibitori della coagulazione e anche il sistema fibrinolitico appare diverso. Queste caratteristiche tendono ad essere inoltre più pronunciate nel neonato pretermine. Secondo *Chalmers et al.* è importante conoscere i valori dei pazienti con trombosi neonatale e interpretarli in base ai livelli normali per età e potrebbe essere utile chiedere anche lo screening concomitante dei genitori e i valori di possibili anticorpi anti-fosfolipidi nella madre. Gli stessi autori affermano però che, per quanto riguarda invece lo screening di routine nei neonati a termine sani, esso non è indicato, in quanto l'incidenza di trombosi spontanee in questa popolazione è estremamente bassa (40). Secondo *Curtis et al.*, invece, i pazienti con stroke neonatale sottoposti a indagini sulla trombofilia in età pediatrica hanno un rischio minimo di avere un disturbo protrombotico rispetto alla popolazione generale e questo, quindi, non giustifica l'esecuzione di test di screening di routine (41).

Tornando ai fattori di rischio fetali/neonatali, bisogna poi menzionare lo studio esplorativo di *Gelfand et al.* in cui l'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E (ApoE) è risultato associato ad un rischio aumentato di stroke ischemico arterioso perinatale (54% dei casi contro 25% dei controlli). ApoE è coinvolta nel trasporto e nel metabolismo dei lipidi ed è ampiamente espressa a livello del sistema nervoso centrale. È secreta dagli astrociti nello spazio extracellulare, dove lega il colesterolo. I neuroni, successivamente, la assorbono, in modo che possa essere incorporata nelle strutture della membrana cellulare e nella guaina mielinica. Questi meccanismi sono critici nel processo di sviluppo neurologico e nei sistemi di riparazione a seguito di un danno al sistema nervoso centrale. ApoE potrebbe però avere un ruolo anche nella regolazione dell'infiammazione del SNC. L'ApoE ha 3 alleli: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, che possono determinare 6 diversi genotipi. Negli adulti, l'isoforma $\epsilon 4$ è fortemente associata alla malattia di Alzheimer, al declino cognitivo,

all'aterosclerosi e ad un aumento dei casi di stroke ischemico. L'effetto di questo allele però potrebbe essere differente nei neonati. La presenza di $\epsilon 4$ nel feto sembra proteggere da aborti spontanei, ma nonostante questo possibile beneficio, può anche conferire un aumentato rischio per altre complicazioni perinatali; è stato, per esempio, associato a paralisi cerebrali in molti studi, anche se non in tutti. L'ApoE è espressa dai geni fetali nella placenta, dove si pensa che abbia un ruolo attivo nel metabolismo delle lipoproteine materne. È stato ipotizzato che alcuni casi di stroke ischemico arterioso neonatale possano risultare da un coagulo embolico che ha origine della placenta, ma non si sa ancora se sia proprio a causa dell'alterazione del metabolismo delle lipoproteine in questo distretto che i coaguli placentari abbiano maggior probabilità di presentarsi in associazione all'allele $\epsilon 4$ (23).

Altro importante fattore di rischio fetale/neonatale è il tromboembolismo. Esso è considerato una causa comune di infarto cerebrale perinatale, tuttavia, raramente viene identificata una chiara fonte embolica.

Gli emboli, come già accennato nel paragrafo sui fattori di rischio materni/placentari, possono innanzitutto avere origine placentare. La trombosi dei vasi placentari si presenta più frequentemente alla fine della gravidanza e può causare il rilascio di emboli nel circolo fetale nel momento in cui la placenta si separa alla nascita. Inoltre, la patologia placentare può portare all'embolizzazione diretta nella circolazione fetale o causare uno stato infiammatorio e protrombotico che promuove la formazione di trombi e il distacco di emboli. Questi possono passare nella circolazione neonatale dalla placenta e, attraverso il forame ovale pervio, giungere a livello cerebrale (1).

Un'altra causa embolica è rappresentata dai coaguli venosi, i quali possono attraversare il forame ovale pervio e dirigersi ai vasi arteriosi cerebrali (42).

Gli emboli possono derivare anche da trombi che si sviluppano all'interno dei cateteri inseriti nei vasi ombelicali, un accesso vascolare spesso utilizzato nei neonati ricoverati in terapia intensiva (42).

Infine, gli emboli possono essere anche di origine cardiaca. La malattia cardiaca può causare l'aumento di rischio per il NAIS attraverso la creazione di uno shunt destro-sinistro per il passaggio del sangue, l'aumento della pressione venosa

sistemica, la depressione della funzionalità cardiaca con dinamiche di flusso aberranti, le aritmie, l'endocardite infettiva o la trombofilia (33).

Lo studio di *McQuillen et al.* ha valutato prospettivamente 62 neonati con differenti patologie cardiache congenite (CHD) che necessitavano di chirurgia, tramite una MRI cerebrale prima e dopo l'intervento. Tra le malattie presentate dai pazienti le principali erano: la trasposizione delle grandi arterie e la sindrome del cuore sinistro ipoplastico. In 35 dei 62 neonati sono state osservate lesioni cerebrali nelle MRI pre-operatorie o in quelle post-operatorie (15 infarti nel territorio della arteria cerebrale media, 2 in quello della cerebrale posteriore ed 1 in quello dell'anteriore). Più di un terzo dei neonati con CHD ha presentato lesioni cerebrali prima dell'intervento cardiaco, con un ulteriore terzo dei neonati che ha acquisito lesioni cerebrali durante o subito dopo l'intervento cardiaco. Lo spettro delle lesioni cerebrali e dei fattori di rischio associati si è mostrato differente nei periodi preoperatori e postoperatori (43).

Il principale fattore di rischio pre-operatorio è risultato essere il catetere BAS (balloon atrial septostomy)¹, il quale è stato applicato nei pazienti con trasposizione delle grandi arterie (43).

In relazione, invece, al rischio post-operatorio sono stati evidenziati 5 nuovi stroke e tutti e cinque si sono verificati dopo RCP (perfusione cerebrale regionale) in pazienti con ventricolo singolo ipoplasico sottoposti alla procedura di Norwood². Le caratteristiche di imaging di questi pazienti hanno suggerito l'embolia come possibile meccanismo. Tuttavia, l'osservazione delle lesioni in entrambi gli emisferi, nonostante il fatto che l'RCP sia sempre erogata a livello dell'arteria anonima destra, indica che l'eziologia di questi stroke è complessa (43).

Chung et al. invece hanno selezionato e studiato una popolazione costituita da pazienti iscritti all'International Pediatric Stroke Study registry da gennaio 2003 a luglio 2014. La popolazione del loro studio includeva 672 pazienti con CHD o AHD (congenital o acute heart disease) sia pediatriche che neonatali. La maggior parte (495) aveva uno stroke ischemico arterioso spontaneo, i restanti (177) presentavano uno stroke peri-procedurale. In questi ultimi lo stroke si è verificato entro 72 ore

¹ La settostomia con palloncino è l'allargamento di un forame ovale, forame ovale pervio (PFO) o difetto del setto atriale (ASD) tramite cateterizzazione cardiaca utilizzando un catetere a palloncino.

² È il primo di tre interventi di chirurgia cardiaca che si effettuano per creare un nuovo circuito funzionale sistemico in pazienti con sindrome del cuore sinistro ipoplasico.

dalla cardiocirurgia in 92 pazienti, dopo cateterismo diagnostico in 33, in seguito a cateterismo cardiaco interventistico in 30 e dopo supporto con dispositivo di assistenza ventricolare (VAD) o con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) in 24. Lo studio però afferma anche che i meccanismi che portano a stroke in bambini con malattie cardiache sono spesso multifattoriali e andrebbero considerati anche la policitemia, l'ipossia cronica, l'embolia, la malattia trombotica, il flusso anomalo e dispositivi o materiali estranei inseriti nel paziente. Identificare e affrontare i fattori di rischio per stroke che non sono direttamente correlati alla procedura e quelli che aumentano il rischio di stroke al momento di una procedura cardiaca, sono i primi passi verso il miglioramento della prevenzione dello stroke in questi pazienti (33).

Anche una storia familiare di convulsioni o di altre patologie neurologiche può rappresentare un fattore di rischio. In particolare, questa caratteristica è stata osservata nel 15% dei casi di NAIS, nello studio di *Martinez-Biarge et al.* (22).

Tra i fattori di rischio neonatali *Hamid e Mueed* citano anche la policitemia, la quale porta ad accumulo di globuli rossi nella circolazione cerebrale arteriosa e ad una possibile conseguenza ischemica. Tuttavia, uno studio caso-controllo condotto da *Estan e Hope* non ha mostrato alcuna differenza nei valori dell'ematocrito dei casi e dei controlli (29).

Altri fattori di rischio sono legati ad infezioni virali o batteriche perinatali le quali possono portare allo sviluppo di arteriopatie (15) o meningiti (44) (45) e determinare, quindi, ischemia cerebrale. Nello studio di *De Veber et al.*, ad esempio, la sepsi batterica era presente nell'8% dei pazienti con NAIS, lo shock nel 3% e la meningite nel 4% (10).

Un ultimo fattore di rischio che è stato indagato in letteratura riguarda le arteriopatie. Queste patologie sono state associate in più occasioni a: infezioni perinatali, traumi alla nascita, malformazioni vascolari congenite e diverse sindromi genetiche (Neurofibromatosi di tipo I, Sindrome di Alagille, Sindrome di Williams, Sindrome PHACES, Trisomia 21) (15). Il termine arteriopatia è generalmente utilizzato per indicare qualsiasi malattia delle arterie. In questa categoria possono rientrare la dissezione arteriosa, l'arteriopatia cerebrale focale di tipo infiammatorio (FCA-i), la malattia di Moyamoya o la vasculite multifocale diffusa. Queste patologie sono degli importanti fattori di rischio per lo stroke arterioso ischemico

pediatrico, mentre nel neonato l'associazione non è stata riconosciuta (10) (15) (46) (Tabella 7).

Tabella 7 Presenza di arteriopatia in bambini e neonati con stroke ischemico arterioso (10)

Risk Factors [†] (%)	Total N = 929)	Neonates (N = 228)	Older (N = 701)
Known risk factors*	698 (75)	127 (56)	571 (81)
Idiopathic	231 (25)	101 (44)	130 (19)
Arteriopathy*	205/456 (45)	0/41 (0)	205/415 (49)
Dissection	53 (12)	0	53 (13)
Postvaricella angiopathy	49 (11)	0	49 (12)
CNS vasculitis	30 (6)	0	30 (7)
Moyamoya	34 (7)	0	34 (8)
TCA	33 (7)	0	33 (8)
NSA	6 (1)	0	6 (1)
Other [†]	9 (2)	0	9 (2)

Esistono tuttavia alcuni studi in cui sono stati descritti dei casi di NAIS dovuti a dissezione dell'arteria carotidea (34) (47) (48) (49) (50). Questi sono stati raccolti da *Baggio et al.* in una revisione sistematica della letteratura, identificando un totale di 9 casi pubblicati (34). In questa coorte di pazienti, è degno di nota l'alto tasso di parto strumentale o traumatico. Si potrebbe ragionevolmente supporre che lo stretching meccanico durante il parto traumatico possa causare o favorire una lesione arteriosa diretta, specialmente in presenza di macrosomia e distocia di spalla. Diversamente dalle più comuni eziologie di NAIS, in cui i neonati sperimentano per lo più convulsioni isolate, la maggior parte dei pazienti di questa coorte presentava convulsioni accompagnate da altri segni aspecifici: distress respiratorio, iporeattività, coscienza depressa, irritabilità, ipotonia. Infatti, l'occlusione di un grosso vaso come l'arteria carotide causa un'occlusione vascolare meno transitoria rispetto al meccanismo tromboembolico e questo potrebbe essere responsabile di lesioni più estese, più frequentemente associate ad encefalopatie o ad altri segni/sintomi generalizzati. Ciò è in contrasto con le crisi focali isolate che si presentano invece in caso di altre eziologie di NAIS (34). In questa revisione, la neuroradiologia ha evidenziato, nella maggior parte dei casi, estese lesioni cerebrali ischemiche, per lo più unilaterali, con dissezione dell'arteria carotidea. La diagnosi radiologica di dissezione si basa sull'evidenza di un lembo intimale, di un ematoma della parete vasale, di un doppio lume e di cambiamenti geometrici al follow-up. In questi pazienti, la terapia antitrombotica è stata utilizzata in minoranza e l'esito è stato caratterizzato da gravi sequele neurologiche (34).

1.5 Anatomia patologica

Nel NAIS, l'area della lesione è conforme a uno specifico territorio vascolare: si ha l'occlusione arteriosa, questo determina ipoperfusione e di conseguenza si sviluppa l'infarto.

Il NAIS può essere definito tramite due metodi differenti: la documentazione di un'occlusione parziale o completa di un vaso associata ad una lesione cerebrale focale oppure l'evidenza di una lesione all'imaging, che può essere spiegata solo dall'occlusione di un vaso cerebrale specifico. La presenza di segni clinici di accompagnamento all'imaging non è necessaria, anche perché altrimenti si escluderebbero molti casi di stroke rilevati; pertanto, la disfunzione neurologica acuta non è obbligatoria (51).

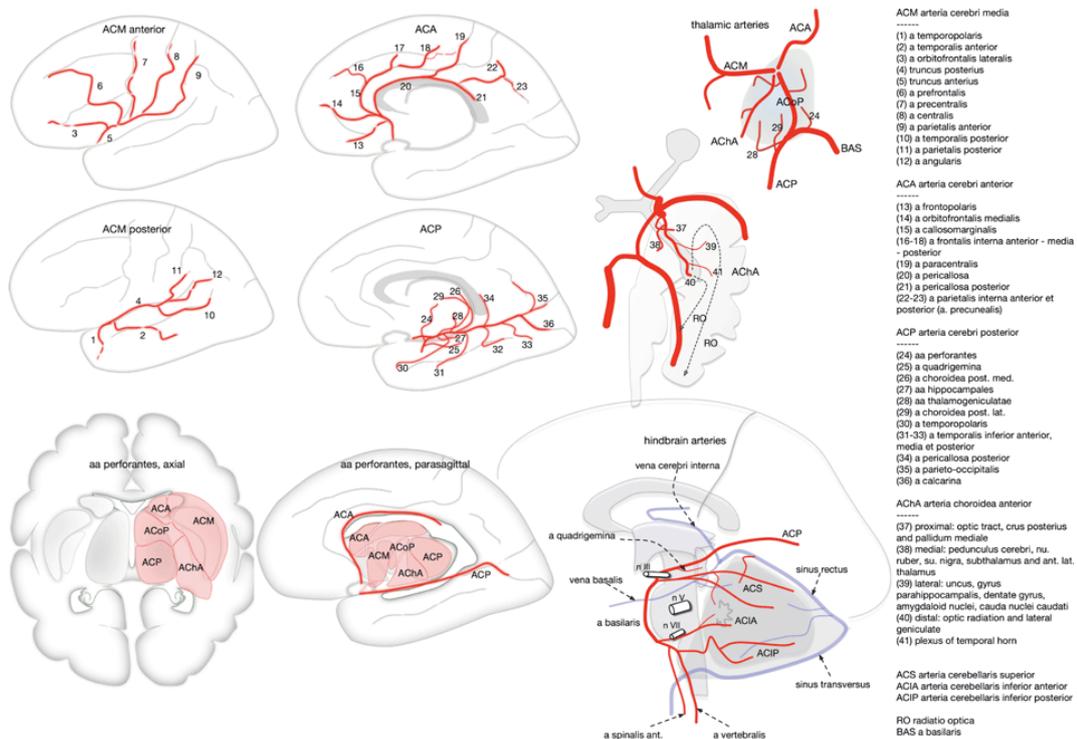


Figura 4 Anatomia cerebrovascolare (51)

Lo stroke dell'arteria cerebrale media (MCA) rappresenta oltre il 50% degli stroke corticali. È stato ipotizzato che alla base di questa preferenza ci sia il fatto che l'origine di questo vaso dall'aorta consente agli emboli di avere un percorso vascolare verso il cervello più facile e diretto, anche se il motivo preciso per cui la MCA sia colpita in modo sproporzionato rispetto agli altri vasi rimane sconosciuto. Bisogna inoltre sottolineare come, dalla letteratura, risulti più frequente il coinvolgimento dell'emisfero di sinistra (51).

L'ordine decrescente di occorrenza dello stroke per le altre arterie è il seguente: l'arteria carotide interna (ICA), l'arteria cerebrale anteriore, la cerebrale posteriore e, infine, la coroidea anteriore (51).

Lo studio *Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke di Munoz et al.* evidenzia, ad esempio, la distribuzione anatomica delle lesioni riportata nella seguente tabella (13).

Tabella 8 Distribuzione anatomica dello stroke in base ai dati di Munoz et al. (13)

PAIS	Total
Vascular distribution	
MCA	35 (87.5%)
ACA	1 (2.5%)
PCA	4 (10%)
Unilateral	41 (95.3%)
Left	25 (62.5%)
Right	13 (32.5%)
Bilateral	2 (5%)

ACA: anterior cerebral artery; MCA: middle cerebral artery; n: number of patients; PAIS: perinatal arterial ischemic stroke; PCA: posterior cerebral artery.

Possono avvenire anche stroke perforanti, cioè in cui l'arteria occlusa non è un ramo corticale, ma un'arteria perforante originata dalla parte prossimale del circolo di Willis (51).

Non è raro che siano coinvolte più arterie in uno stesso paziente, in quanto la meningite, l'embolia, la trombofilia, le arteriopatie, la scomposizione di un grosso trombo in diversi emboli e lo spasmo arterioso possono portare a più stroke separati nello stesso neonato (51).

Possono esistere anche lesioni delle regioni spartiacque, zone presenti lungo i confini dei principali territori arteriosi nelle aree corticali parasagittali del neonato a termine. Queste regioni sono soggette a ischemia in condizioni di ipoperfusione cerebrale globale o di privazione di ossigeno. Quando l'apporto di ossigeno cerebrale diminuisce durante gli eventi ipossico-ischemici perinatali, si sviluppano delle lesioni con una distribuzione caratteristica a livello di queste aree di confine. Tali eventi ischemici possono essere anche asimmetrici o focali nonostante il fatto che la fisiopatologia comporti un'ipoperfusione sistemica o globale (42).

Nella seguente tabella è indicata l'area cerebrale coinvolta dallo stroke nei casi riportati dallo studio di *De Veber et al.* In particolare, la colonna centrale riguarda i pazienti con NAIS e tre parentesi è riportata la frequenza di casi in percentuale (10).

Tabella 9 Localizzazione radiologica nella lesione infartuale nei pazienti dello studio di De Veber et al. (10)

	Total N = 801	Neonates N = 194	Older N = 607
Brain structure involved			
Any lobar involvement*	532 (66)	174 (90)	358 (59)
Frontal lobe	245 (30)	65 (33)	180 (30)
Parietal	354 (44)	131 (68)	223 (37)
Temporal	183 (23)	50 (26)	133 (22)
Occipital	171 (21)	53 (27)	118 (19)
Basal ganglia*	294 (37)	27 (14)	267 (44)
Thalamus	102 (13)	24 (12)	78 (13)
Brainstem	26 (3)	3 (1)	23 (4)
Cerebellum*	73 (9)	3 (1)	70 (11)

In generale, comunque, il processo di sviluppo della lesione infartuale, dal punto di vista anatomico, segue diverse fasi.

- Innanzitutto, si ha uno stadio iperacuto precoce che dura fino a sei ore. Entro pochi minuti dall'occlusione vascolare acuta, il fallimento della pompa sodio-potassio, a causa dell'esaurimento energetico, porta a diffusione passiva di sodio e acqua all'interno delle cellule (edema citotossico)(52).
- Si ha poi la fase iperacuta tardiva (da 6 a 24 ore). A questo punto, una combinazione di glutammato, radicali liberi dell'ossigeno, citochine, infiammazione e interruzione della barriera emato-encefalica porta a un ulteriore danno cellulare, con conseguente necrosi e edema vasogenico (52).
- Si passa successivamente ad una condizione subacuta (da 1 a 3 settimane), in cui si verifica l'organizzazione dell'infarto. Si ha quindi neovascolarizzazione, rottura della mielina e gliosi. L'infarto inizia a liquefarsi e alla fine cava con formazione di emorragie petecchiali nella materia grigia (52).
- Infine c'è la fase cronica (da 3 settimane in poi), questa è caratterizzata da perdita di volume e vari gradi di gliosi. Il risultato finale dipende dalla tempistica dell'insulto. A seconda della maturità del cervello in via di sviluppo, esiste uno spettro che va da nessuna risposta astrocitica (nel neonato estremamente pretermine) a poca risposta astrocitica al danno (nel neonato a termine) (52).

Queste diverse fasi saranno riprese nella trattazione dell'imaging tramite risonanza magnetica.

1.6 Presentazione clinica

Tra i neonati con NAIS i segni clinici di presentazione più comuni sono convulsioni, alterazioni dello stato mentale e del tono muscolare. Altri segni possono includere emiparesi e difficoltà di alimentazione e respiratorie (53).

Le convulsioni costituiscono il segno iniziale nel 69-90% dei neonati a termine con AIS neonatale. La comparsa della prima crisi avviene solitamente dopo 12 ore di vita e, nella maggioranza dei casi, ha caratteristiche focali. In generale, comunque, quasi tutte le crisi associate ad AIS neonatale avvengono entro i primi 3 giorni di vita del paziente (53).

Tra i neonati con convulsioni, l'infarto è una delle cause più comuni insieme all'encefalopatia neonatale, alle infezioni intracraniche e all'emorragia intracranica. In uno studio retrospettivo su neonati con convulsioni a cui era stato diagnosticato stroke ischemico arterioso (27 pazienti) o encefalopatia ipossico-ischemica (35 pazienti), la presenza di crisi epilettiche ritardate (≥ 12 ore dopo la nascita) e focali era in ogni caso predittore indipendente di stroke (54).

Molti neonati con lesioni unilaterali hanno un'emiparesi, sebbene questa possa essere difficile da rilevare se non dal medico più esperto. L'emiparesi può apparire come un'asimmetria dei movimenti spontanei. Tuttavia, se il paziente ha un normale decorso neonatale, l'emiparesi potrebbe essere rilevata per la prima volta solo nell'infanzia, intorno ai sei mesi. Inoltre, poiché la maggior parte degli stroke clinicamente evidenti colpisce l'arteria cerebrale media, è probabile che il braccio e il viso siano più colpiti rispetto alla gamba. I neonati affetti presentano ipotonia e debolezza delle estremità prossimali, in particolare a livello della regione del cingolo scapolare (42).

Se invece sono interessati i lobi parietali ed occipitali, possono verificarsi anche deficit sensoriali. Lo stroke ischemico nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore, ad esempio, si traduce frequentemente in un difetto del campo visivo come un'emianopsia o quadrantanopsia omonima. La lesione diencefalica, invece, può causare disturbi del controllo dei cicli sonno-veglia e della temperatura (55).

Per quanto riguarda gli episodi di difficoltà respiratoria, essi potrebbero essere correlati a quelli convulsivi. Nello studio di *Wagenaar et al.* viene infatti sottolineato come le crisi epilettiche possano essere causa di apnea (56).

L'associazione tra apnea e convulsioni sta suscitando un crescente interesse dal punto di vista della letteratura e ha portato alla nascita di nuovi termini come "apnea ictale". La Task Force dell'American Academy of Sleep Medicine ha definito l'apnea centrale come un'interruzione del respiro con sforzo inspiratorio assente per tutta la durata dell'evento, associata ad almeno uno dei seguenti criteri: durata di almeno 20 s, prosecuzione dell'episodio per due o più atti respiratori in associazione a risveglio o desaturazione $\geq 3\%$ o, nel caso in cui il bambino abbia meno di un anno, prosecuzione sempre per due o più atti respiratori associata a una diminuzione del battito cardiaco sotto i 50 battiti/min per almeno 5 secondi o sotto i 60 per 15 secondi. Per quanto riguarda la definizione di apnea ictale, essa viene considerata un'alterazione della funzione del sistema nervoso autonomo che necessita di un EEG per la conferma. L'apnea ictale è stata descritta in associazione a crisi tonico-cloniche focali, da focali a bilaterali e generalizzate. In particolare, in alcuni casi, è stata segnalata come primo e spesso unico segno clinico di epilessia focale con localizzazione predominante nel lobo temporale (57).

Per quanto riguarda i problemi di alimentazione, *Barkat-Masih et al.* hanno svolto uno studio su una coorte di bambini con stroke ischemico arterioso neonatale e hanno evidenziato che 48 degli 84 pazienti (48,8%) avevano disturbi in quest'ambito; 26 sono stati diagnosticati nel periodo neonatale, 15 nel periodo post-neonatale. In entrambi i gruppi, la presentazione più comune era la presenza di abilità motorie orali disorganizzate che richiedevano logopedia o terapia occupazionale. In particolare, i pazienti con almeno una comorbidità, soprattutto nell'ambito respiratorio, avevano una probabilità significativamente maggiore di avere problemi di alimentazione (58).

I neonati pretermine con AIS, invece, si presentano diversamente dai neonati a termine: sono comunemente asintomatici e vengono diagnosticati mediante ecografia cranica di routine. L'insorgenza di crisi epilettiche è inoltre meno comune rispetto ai neonati a termine (53).

Golomb et al. hanno scoperto che la maggior parte dei neonati pretermine con NAIS aveva difficoltà respiratorie o apnea (83%), mentre il 30% presentava convulsioni, il 26% aveva un'alimentazione anormale e il 22% un tono anormale (59).

1.7 Diagnosi

La diagnosi di NAIS deve essere sospettata in ogni neonato con segni o sintomi di encefalopatia, convulsioni, letargia, ipotonia, difficoltà di alimentazione, apnea o deficit neurologici focali. Ogniqualvolta si sospetti uno stroke perinatale, la valutazione iniziale include l'imaging cerebrale per definire la lesione, nonché l'imaging neuro-vascolare e gli studi di laboratorio per indagare le potenziali cause sottostanti. La maggior parte dei neonati con sintomi acuti presenta convulsioni, giustificando quindi una valutazione completa per escludere altre eziologie di convulsioni, inclusa l'infezione sistemica. La diagnosi di NAIS è confermata dalla presenza di una singola o di molteplici lesioni cerebrali ischemiche al neuroimaging che spiegano la presentazione clinica (42).

La valutazione dei pazienti neonatali con stroke dovrebbe includere un'anamnesi dettagliata e comprendente disturbi materni, disturbi della gravidanza (pre-eclampsia, anamnesi di aborto fetale, distacco della placenta, emorragia), patologia placentare e anamnesi familiare di disturbi neurologici, insorgenza precoce di malattie vascolari (infarto miocardico precoce o stroke, trombosi venosa profonda) e malattie ematologiche (1).

Oltre all'esecuzione di indagini di neuroimaging, che verranno descritte successivamente, ulteriori studi diagnostici dovrebbero concentrarsi sui fattori di rischio per il NAIS. Dovrebbero quindi essere valutati i test metabolici e di coagulazione, l'imaging cardiaco, lo screening tossicologico delle urine, la puntura lombare e l'EEG. Anche la valutazione della placenta da parte di un patologo esperto ha un ruolo importante nella comprensione della fisiopatologia dello stroke neonatale, sia dal punto di vista della ricerca che della clinica (1).

Una diagnosi precoce di NAIS può orientare poi il resto della valutazione clinica e permettere la rimozione di eventuali fattori di rischio mediante, ad esempio, la correzione della disidratazione, il trattamento dell'infezione o la riduzione al minimo dell'uso di cateteri intravascolari. Inoltre, se si ha una valutazione completa del paziente si hanno informazioni utili per determinare il rischio di recidiva (1).

La scelta dello studio radiologico dipende da molteplici variabili specifiche del paziente e ambientali, tra cui l'accesso all'imaging avanzato e l'esperienza degli specialisti (60).

Poiché i neonati generalmente presentano sintomi acuti ma non specifici, l'ecografia è spesso il primo studio eseguito nella maggior parte dei casi. Sebbene non sia così sensibile come la RM, è possibile identificare grandi lesioni ischemiche, stroke perforanti e trombi nel seno sagittale superiore. Gli infarti della fossa posteriore sono difficili da rilevare a meno che non siano piuttosto estesi, sebbene l'imaging attraverso la fontanella posterolaterale migliori la sensibilità. Infarti più piccoli, nella corteccia cerebrale o nella sostanza bianca, possono essere difficili da rilevare (61). La sensibilità per la rappresentazione del NAIS è del 68% nei primi 3 giorni, aumentando all'87% tra i giorni 4 e 10. Le lesioni appaiono inizialmente come aree iperecogene con conservazione dei normali giri e solchi. Queste aree diventano gradualmente più dense e meglio definite e si ha la perdita della normale differenziazione tra materia grigia e bianca. A ciò si associa un effetto massa. Nella fase subacuta, l'aumento della vascolarizzazione può essere identificato all'ecografia color-doppler nella regione penumbrale dell'area ischemica (62).

Altra metodica di imaging è la tomografia computerizzata del cranio senza mezzo di contrasto (NCCT). Questa può rappresentare l'opzione diagnostica iniziale in un neonato che presenta un possibile stroke, grazie alla sua alta disponibilità e velocità di esecuzione. Ha però dei difetti: la sua dipendenza dalle radiazioni ionizzanti e la bassa sensibilità nell'identificare gli infarti piccoli o della fossa posteriore. Tuttavia, nei neonati clinicamente instabili, in cui la risonanza magnetica è controindicata, o nei centri in cui non è presente la RM, l'NCCT deve essere presa in considerazione. L'infarto cerebrale nel neonato ha un aspetto simile a quello del bambino o dell'adulto, manifestandosi come una regione ben definita di ipodensità in una distribuzione arteriosa. Come accennato prima però, le lesioni più piccole possono essere difficili da identificare all'imaging di routine a causa del fatto che una parte del cervello del neonato non è mielinizzata e quindi maschera eventuali sottili ipodensità. Inoltre, alcune aree nella corteccia temporale posteriore e occipitale possono avere un'ipodensità alla TC, nonostante i neonati siano sani, con il rischio di classificare dei falsi positivi (60).

La tecnica di imaging più sensibile è comunque la RM cerebrale, la quale può evidenziare l'evoluzione della lesione.

- All'inizio della fase iperacuta, la riduzione dell'acqua libera nello spazio interstiziale e l'edema citotossico contribuiscono a una netta diminuzione della diffusività dell'acqua. L'iperintensità nelle sequenze di diffusione (DWI) ed il

corrispondente basso coefficiente di diffusione apparente (ADC) sono dimostrabili circa 30 minuti dopo l'inizio dell'ischemia (52).

- Alla fine della fase iperacuta la DWI continua a mostrare una diffusione limitata. I risultati dell'imaging pesato in T1 e T2 possono inoltre essere normali o mostrare sottili anomalie come l'assottigliamento delle scissure regionali e la perdita della lamina corticale (52).
- Nella fase acuta la RM evidenzia alterazioni nelle sequenze pesate in T2, le quali risultano sensibili al contenuto di acqua nei tessuti. L'associazione di edema citotossico e vasogenico determina un incremento del segnale in T2 sia nella corteccia che nella sostanza bianca entro un intervallo di 24-48 ore dalla comparsa dello stroke. Inizialmente, l'alto contenuto intrinseco di acqua della sostanza bianca priva di mielinizzazione nasconde l'anomalia del segnale. Tuttavia, l'elevato segnale della corteccia delle sequenze in T2 mostra un fenomeno noto come "segno della corteccia mancante". Questa espressione descrive la perdita di tessuto corticale, la quale funge da prezioso indicatore diagnostico per l'identificazione dell'infarto acuto (stroke). Alle alterazioni in T2 corrisponde anche un segnale ridotto nella corteccia nelle immagini pesate in T1. L'imaging pesato in diffusione (DWI) si basa sia sulla diffusione dell'acqua che sulle caratteristiche intrinseche in T2 del tessuto. Tuttavia, la mappa del coefficiente di diffusione apparente (ADC), che quantifica il tasso di diffusione dell'acqua, non dipende dalle caratteristiche in T2. Di conseguenza, l'iperintensità delle sequenze di diffusione subisce variazioni minime nei primi giorni successivi a un infarto, anche dopo che la diffusione dell'acqua viene alterata a causa dell'edema vasogenico. Questa continua intensità di segnale nelle immagini DWI è definita effetto "T2 shine through". In contrasto, il coefficiente di diffusione apparente (ADC) raggiunge il suo valore più basso tre giorni dopo l'infarto, ma successivamente aumenta a causa dell'edema vasogenico e ritorna gradualmente a un intervallo più tipico tra il quarto e il decimo giorno dopo l'evento (52).
- Nella fase subacuta si ha un aumento del segnale della corteccia in T1, che è causato da una combinazione di fattori come piccole emorragie (emorragie petecchiali), microglia contenente lipidi, elevata presenza proteica e accumulo di manganese negli astrociti reattivi. Questo fenomeno è noto come "evidenziazione corticale". Anche il segnale ridotto in T2 nelle stesse aree è

attribuito a fattori come emorragie petecchiali, presenza di lipidi e calcificazione, che contribuiscono congiuntamente a questo cambiamento di intensità del segnale. Quando si utilizza un mezzo di contrasto, l'area infartuata spesso mostra un segnale aumentato. Questo aumento è correlato alla crescita di nuovi vasi sanguigni (neovascolarizzazione) caratterizzati da vasi "permeabili" e immaturi, che consentono all'agente di contrasto di accumularsi ed enfatizzare il segnale in tali regioni (52).

- La fase cronica è infine caratterizzata dalla perdita di volume e da diversi gradi di gliosi. Se l'evento lesivo si verifica prima delle 20 settimane di gestazione, si sviluppa spesso la schizencefalia: una fenditura delimitata da materia grigia displastica. Quando l'insulto avviene tra le 20 e le 24 settimane, si manifesta invece la porencefalia. Questa lesione appare come una cavità con una parete liscia riempita di liquido, isointensa al liquor cefalorachidiano (CSF) e che può o meno comunicare con il sistema ventricolare. La sostanza bianca circostante mostra tipicamente un segnale normale. Infine, dal termine del secondo trimestre in poi, si possono avere l'encefalomielite e la gliosi, poiché il cervello è in grado di avviare una risposta astrocitaria al danno. Queste lesioni mostrano anche un'anomalia del segnale parenchimale circostante, meglio rappresentata nella sequenza FLAIR (60).

Tra le tecniche di imaging c'è anche l'angio-risonanza che, sebbene sia tecnicamente più complessa da eseguire nei neonati, può aiutare a definire il sito di stenosi o occlusione di vasi sanguigni di grandi dimensioni (60). Ci sono diverse ragioni che spiegano le difficoltà nell'identificare le lesioni vascolari nei neonati. In primo luogo, la valutazione della circolazione neonatale è impegnativa a causa della sua anatomia, dei vasi più piccoli e/o più tortuosi e delle velocità del flusso sanguigno inferiori rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. In secondo luogo, lo stroke nei neonati è caratterizzato da elementi peculiari come la rapida risoluzione del trombo, quindi l'arteria interessata è spesso pervia e i vasi cerebrali mostrano un'anatomia normale al momento della prima acquisizione di immagini in acuto. Inoltre, le sequenze angiografiche spesso non vengono eseguite di routine nei protocolli di studio dello stroke (34).

1.8 Terapia

A differenza degli adulti, non esiste una terapia acuta standard per il NAIS poiché nel momento in cui essa si manifesta, l'infarto è spesso già ben definito e l'arteria interessata è spesso pervia (60). Il trattamento di questi pazienti, quindi, prevede un approccio multidisciplinare e la gestione può variare in base alle circostanze specifiche di ogni caso.

I neonati con NAIS spesso richiedono solo un monitoraggio attento e un'assistenza di supporto per garantire segni vitali stabili, ossigenazione e idratazione. Questo perché, nella maggior parte dei casi, si tratta di episodi con un basso tasso di recidiva (34).

La gestione è quindi incentrata più frequentemente sulla neuroprotezione, compreso il controllo delle convulsioni poiché, come già descritto, i neonati sono a rischio di crisi epilettiche e le convulsioni dovrebbero essere riconosciute prontamente e trattate con farmaci anticrisi appropriati (60). *Kirton et al.* hanno riscontrato che la maggior parte dei neonati con AIS è stata inizialmente trattata con anticrisi (67%). Tuttavia, solo il 2% è stato dimesso dall'ospedale sotto terapia anticrisi e ciò suggerisce che la durata del trattamento con farmaci anticrisi di solito è breve (53).

Per quanto riguarda la terapia anticoagulante, esistono numerosi rischi emorragici per i pazienti e non è quindi ancora chiaro se i possibili benefici superino i rischi. Ciò nonostante, le linee guida dell'*American College of Chest Physicians*, affermano che:

- Per i neonati con un primo episodio di stroke arterioso ischemico documentato e una fonte cardioembolica nota, è suggerita l'anticoagulazione con eparina non frazionata (UFH) o eparina a basso peso molecolare (LMWH).
- Per i neonati con stroke arterioso ischemico ricorrente, è suggerita la terapia con anticoagulanti o aspirina (63).

La trombolisi e la trombectomia meccanica, invece, sono raramente considerate nei neonati, a causa della mancanza di prove di efficacia e delle piccole dimensioni delle arterie a questa età. Tuttavia è stata ipotizzata la potenziale utilità del trattamento antitrombotico precoce nel NAIS causato da lesioni vascolari dirette, come la dissezione. Queste raccomandazioni sono simili a quelle per lo stroke pediatrico e dell'adulto dovuti ad arteriopatia e in particolare a lesione della parete

arteriosa come la dissezione, ma mancano prove e raccomandazioni definite per l'età neonatale (34).

La riabilitazione e il supporto nello sviluppo sono altri aspetti cruciali del piano di cura per i neonati che sopravvivono a uno stroke. La fisioterapia, la terapia occupazionale e la logopedia potrebbero essere necessarie per affrontare eventuali deficit motori, sensoriali o dello sviluppo. La terapia del movimento a induzione forzata (CIMT), una forma di terapia occupazionale, implica l'immobilizzazione del braccio non affetto dalla paralisi, al fine di consentire al paziente di concentrarsi sull'uso del braccio colpito. Questo approccio ha dimostrato di portare a miglioramenti a lungo termine nella funzione motoria negli adulti e suggerisce buone prospettive anche per i bambini che hanno presentato uno stroke. Un'altra terapia in via di sviluppo per il NAIS riguarda l'allenamento alla deambulazione mediante forme di assistenza durante la camminata (53). Infine, tra le possibili strategie riabilitative ci sono la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e la stimolazione transcranica a corrente continua le quali, abbinate all'apprendimento motorio, mirano a regioni centrali per la neuromodulazione, come la corteccia motoria controlaterale. Questi approcci hanno dimostrato sicurezza e potenziale efficacia nel migliorare la funzione motoria negli arti colpiti, ridimensionando la convinzione che la paralisi cerebrale implichi deficit motori permanenti e immutabili (2).

È inoltre utile identificare e affrontare le cause sottostanti allo stroke, come difetti cardiaci congeniti, disturbi pro-trombotici o anomalie metaboliche. La risoluzione di questi problemi è una parte essenziale della gestione clinica. Ad esempio, dato il possibile collegamento tra le condizioni cardiache e lo stroke neonatale, potrebbe essere importante effettuare un'approfondita valutazione cardiaca. Potrebbero essere necessari anche esami di neuroimaging seriati, come le risonanze magnetiche o le tomografie computerizzate, le quali potrebbero tornare utili per valutare la progressione dello stroke e guidare le decisioni terapeutiche future (15).

Infine, esistono delle terapie sperimentali neuroprotettive, come l'eritropoietina e la terapia con cellule staminali, che stanno mostrando risultati promettenti (60).

L'eritropoietina (Epo) è emersa come una strategia significativa di neuroprotezione dopo il riscontro del suo ruolo protettivo dai danni ischemici a livello cerebrale. Gli studi su questa opzione terapeutica confermano il profilo di sicurezza dell'Epo nei

casi di stroke neonatale e ciò è in linea con i dati precedenti provenienti da modelli animali e da neonati prematuri con encefalopatia ipossico-ischemica (HIE), che hanno dimostrato tolleranza al trattamento con Epo. Tuttavia, le valutazioni dell'MRI cerebrale negli studi sullo stroke neonatale non hanno riscontrato un effetto positivo dell'Epo sulla riduzione del volume dello stroke. Inoltre, il trattamento con Epo non ha mostrato una differenza significativa nei follow-up che valutavano il neurosviluppo dei pazienti. Ciò è in contrasto con i modelli animali di stroke neonatale, dove l'Epo ha mostrato effetti neuroprotettivi e riduzione del volume dello stroke. La discrepanza potrebbe essere dovuta al fatto che le popolazioni di studio sono ancora piccole, le finestre terapeutiche sono limitate e si devono tenere in considerazione anche i fattori genetici (64).

Per quanto riguarda la terapia con le cellule staminali, le staminali multipotenti, come le MSC, hanno capacità di autorigenazione e possono differenziarsi in diversi tipi cellulari. Possono diventare cellule mesodermiche (ad esempio, osso, cartilagine) e, in condizioni specifiche, persino neuroni. Le MSC secernono numerosi fattori trofici che migliorano i processi di neurorigenerazione nel cervello ferito e, grazie a queste caratteristiche, potrebbero portare a numerosi vantaggi. Sono presenti nei tessuti legati alla nascita, come il cordone ombelicale, permettendo così un facile isolamento per l'uso autologo. Inoltre, non esprimono la classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), rendendole adatte al trapianto allogenico senza provocare risposte immunitarie. Le MSC hanno dimostrato di migliorare la funzione motoria, il comportamento cognitivo, la neurogenesi, la gliogenesi e la rimodellazione assonale in modelli animali con danno cerebrale neonatale, incluso lo stroke. Gli studi hanno impiegato varie vie di somministrazione, comprese le metodologie intracerebroventricolari e intranasali. Questi approcci hanno dimostrato una riduzione del danno cerebrale, un miglioramento delle prestazioni motorie e un potenziamento della riparazione neurovascolare. In particolare, gli effetti rigenerativi delle MSC sono attribuiti ai loro effetti paracrini, che coinvolgono la secrezione di fattori neurotrofici come il BDNF e il VEGF. Questi fattori contribuiscono a modulare la nicchia neurovascolare, promuovendo la riparazione endogena del cervello neonatale ferito. Studi recenti indicano che la modifica delle MSC, ad esempio attraverso la sovraespressione di specifici fattori neurotrofici, potrebbe essere ancora più

vantaggiosa per trattare il danno cerebrale neonatale. Ulteriori ricerche sono però necessarie per determinare la sicurezza, la finestra terapeutica e il dosaggio (65).

1.9 Outcome

I neonati che presentano NAIS possono avere una serie di esiti che dipendono da fattori come la gravità dello stroke, l'area del cervello interessata, l'estensione dei danni e l'efficacia delle cure mediche. Gli esiti possono variare ampiamente e possono andare da lievi a gravi, con alcuni neonati che presentano conseguenze a lungo termine (2).

In alcuni casi, i neonati possono presentare uno stroke di lieve entità con sequele neurologiche limitate. Con le cure mediche appropriate e la riabilitazione, questi neonati possono recuperare completamente o avere solo effetti avversi lievi e temporanei. Nei bambini, infatti, può essere sfruttata la plasticità del cervello in sviluppo e gli outcome possono essere sorprendentemente positivi se confrontati con quelli degli adulti (66). Tra i fattori prognostici positivi per un buon outcome al follow-up a lungo termine, ci sono l'assenza di convulsioni nel periodo neonatale e un normale esame neurologico al momento della dimissione dall'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) (67).

I neonati che hanno sviluppato uno stroke possono sviluppare difetti motori. La paralisi cerebrale emiparetica e altre compromissioni motorie rappresentano la principale causa di disabilità nei bambini colpiti da stroke neonatale (2). Alcuni studi hanno dimostrato che la disabilità motoria è correlata all'equilibrio relativo del controllo motorio tra l'emisfero sano e quello lesionato e che il controllo motorio bilaterale è generalmente associato a una peggiore funzione degli arti. Queste scoperte hanno permesso di identificare dei bersagli centrali per la neuromodulazione; le strategie includono la stimolazione della corteccia motoria controlaterale (68).

I neonati con AIS presentano comunemente anche convulsioni. Inizialmente, le convulsioni possono ripresentarsi ed essere refrattarie al trattamento. Nella maggior parte dei casi però, regrediscono e la maggior parte di questi bambini non avrà più convulsioni in futuro (2).

Anche lo studio condotto da *Wusthoff et al.* ha evidenziato che i neonati con AIS presentano un tasso relativamente basso di convulsioni dopo essere stati dimessi dall'ospedale. In particolare, è emerso che la probabilità cumulativa di rimanere liberi da convulsioni è del 73% al termine del terzo anno dopo la dimissione. Studi precedenti hanno mostrato un'ampia gamma di tassi di epilessia infantile a seguito di stroke neonatale, con stime che variano tra lo 0% e il 67%. I risultati dello studio di *Wusthoff et al.* però si allineano di più con quelli all'estremità inferiore di questo range. Lo studio ha identificato una correlazione significativa tra le dimensioni dello stroke e il rischio successivo di convulsioni. I neonati con stroke di dimensioni più piccole avevano una probabilità stimata notevolmente minore di sviluppare nuove convulsioni, mentre quelli con stroke di dimensioni maggiori avevano un rischio più elevato, richiedendo un monitoraggio più attento. Per valutare le dimensioni dello stroke è stato utilizzato il punteggio modASPECT³, il quale ha facilitato la categorizzazione delle dimensioni dello stroke e la loro associazione con il rischio di convulsioni. Lo studio, inoltre, ha riscontrato un legame statisticamente significativo tra il trattamento con anticonvulsivanti durante la fase acuta e l'assenza di convulsioni dopo la dimissione dall'ospedale. Questo potrebbe essere attribuito a vari fattori, tra cui un possibile sottotrattamento dei neonati con convulsioni non riconosciute durante il periodo neonatale o gli effetti protettivi dell'uso precoce di anticonvulsivanti (69).

Come già affermato, le problematiche possono riguardare anche la funzione visiva, soprattutto se ad essere coinvolta è l'arteria cerebrale posteriore. Gli effetti visivi di uno stroke neonatale che coinvolge la PCA possono variare in base alla posizione e all'estensione dello stroke. Nei casi di un stroke completo della PCA, ci si aspetterebbe lo sviluppo di un'emianopsia completa in tutti i pazienti, in realtà lo studio di *Van Der Aa et al.* ha rilevato che in quattro dei sei bambini con stroke completo della PCA, l'emianopsia non si è completamente sviluppata. Questa

³ Si tratta di una versione modificata del punteggio Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS), un sistema semiquantitativo per valutare i cambiamenti ischemici precoci nella tomografia computerizzata cerebrale nei pazienti adulti colpiti da stroke. Tale sistema viene adoperato anche nell'ambito della risonanza magnetica con sequenza pesata in diffusione. Nella versione modificata (modASPECT), le dimensioni delle lesioni sono valutate mediante l'utilizzo dell'imaging in diffusione. Il punteggio massimo ottenibile ammonta a 16 per emisfero, con un punteggio totale di 32. La corteccia viene suddivisa in regioni minori corrispondenti ai vari territori vascolari. Per ciascun emisfero, risultano possibili 2 punti nella regione corticale dell'arteria cerebrale anteriore, 7 punti nella regione corticale dell'arteria cerebrale media (MCA), e 2 punti nella regione corticale dell'arteria cerebrale posteriore. Inoltre viene assegnato un punto anche per il coinvolgimento del nucleo caudato, della capsula interna, dei nuclei lenticolari, del talamo e del cervelletto (69).

discrepanza tra l'esito previsto e l'esito osservato potrebbe essere attribuita alla plasticità del cervello, specialmente in quello immaturo dei neonati. Esso ha infatti una maggiore capacità di adattarsi e di riorganizzare le sue funzioni. È importante però considerare che la durata del follow-up relativamente breve in alcuni bambini potrebbe limitare l'accuratezza della valutazione degli esiti visivi. I difetti del campo visivo e altre compromissioni visive potrebbero non manifestarsi del tutto in così giovane età, il loro sviluppo potrebbe diventare più evidente man mano che il bambino cresce (55).

Lo stroke può influenzare anche le aree del cervello responsabili della comunicazione. Benché lo sviluppo del linguaggio inizialmente possa apparire buono, gli esiti non sono sempre completamente normali, e spesso sono individuabili deficit sottili nei bambini in età scolare. Gli studi su bambini con NAIS mostrano prestazioni simili ai coetanei con sviluppo tipico, sebbene un danno all'emisfero destro possa essere associato a ridotta espressività. Negli adolescenti con una storia di infarto arterioso perinatale dell'emisfero destro, si osserva invece una riduzione nell'uso della sintassi complessa, mentre quelli con stroke arterioso nell'emisfero sinistro tendono a mostrare anche errori morfologici. A differenza della riorganizzazione motoria, dove il controllo corticale bilaterale è spesso associato a una funzione peggiore, gli studi di risonanza magnetica funzionale su bambini con stroke arterioso dell'emisfero sinistro hanno suggerito che quelli con attivazione bilaterale delle regioni temporali superiori e parietali inferiori hanno una migliore capacità linguistica rispetto a quelli con attivazione unilaterale (2).

Alcuni bambini che hanno presentato uno stroke neonatale possono sviluppare problemi comportamentali o cognitivi. I disturbi comportamentali sono descritti come problemi relativi all'attenzione o all'iperattività. Per quanto riguarda i deficit cognitivi, non facilmente rilevabili nelle fasi iniziali del follow-up, possono diventare più evidenti all'età scolare (53). *Westmacott et al.* hanno effettuato valutazioni cognitive sia in età prescolare che scolare su bambini che avevano avuto una NAIS. I bambini con NAIS non hanno mostrato differenze significative rispetto ai controlli durante l'età prescolare. Ciò nonostante, quando questi stessi bambini sono stati sottoposti a test in età scolare, il 69% di essi ha manifestato una significativa riduzione in una o più misurazioni del quoziente intellettivo (70).

Come già sottolineato, è importante notare che ogni caso è unico e gli esiti possono variare notevolmente da paziente a paziente. La diagnosi precoce, l'intervento medico tempestivo, la riabilitazione e il supporto adeguati possono svolgere un ruolo significativo nel migliorare gli esiti e ridurre gli effetti a lungo termine dello stroke ischemico arterioso neonatale.

1.10 Il Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.)

Come è emerso da quanto esposto fino ad ora, il confronto tra i dati degli studi relativi alla trombosi negli adulti e quelli sulla trombosi nei bambini e nei neonati è limitato a causa delle differenze fisiologiche, cliniche, farmacocinetiche e farmacodinamiche tra questi diversi gruppi di età. Inoltre, c'è anche una mancanza di dati di alta qualità in questo campo a causa della rarità della condizione e delle difficoltà nel condurre studi controllati randomizzati in pazienti nella fascia 0-18 anni. In tale contesto, assumono quindi un ruolo fondamentale i registri di patologia nazionali e internazionali mirati a raccogliere informazioni sulla trombosi infantile, che permettono di ottenere dati da un numero maggiore di pazienti rispetto a quelli che gli studi individuali o multi-centro potrebbero fornire (71).

Tra i registri in questione, è presente anche un database italiano, il Registro Italiano della Trombosi Infantile (R.I.T.I.). Esso è nato nel 2007 e ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico il 12 maggio 2008 (Protocollo#1653P). Successivamente, grazie alle nuove conoscenze acquisite in ambito scientifico ed informatico, è stato rinnovato ed il 30/06/2017, dopo un lavoro durato 2 anni, è nata la versione attuale ed ufficiale del Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.) (72).

Il R.I.T.I. ha origine dalla collaborazione tra il G.I.R.T.I. (Gruppo Italiano per il Registro delle Trombosi Infantili) e l'Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica del Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari dell'Università degli Studi di Padova. I fondatori del Registro rappresentano le principali società scientifiche pediatriche e neonatali nazionali:

- AIEOP (Società Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica);
- ONSP (Osservatorio Nazionale Specializzandi in Pediatria);
- SIMEUP (Società Italiana di Medicina d'Emergenza ed Urgenza Pediatrica);

- SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza);
- SIN (Società Italiana di Neonatologia);
- SINP (Società Italiana di Neuropediatria);
- SIP (Società Italiana di Pediatria);
- Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi) (73).

Il G.I.R.T.I. è, inoltre, suddiviso in quattro sottogruppi scientifici, ciascuno dedicato ad uno dei principali temi di interesse del Registro:

- Tromboembolismo cerebrale neonatale;
- Tromboembolismo cerebrale pediatrico;
- Tromboembolismo sistemico neonatale;
- Tromboembolismo sistemico pediatrico (74) (72).

Mission del Registro è raccogliere i casi di trombosi cerebrale e sistemica, neonatale e pediatrica (0-18 anni), che si presentano in Italia al fine di valutare la rilevanza clinica del problema, definire le caratteristiche epidemiologiche della Trombosi Infantile, promuovere la ricerca italiana su questa tematica, migliorare l'assistenza ai bambini affetti da trombosi attraverso lo sviluppo di protocolli diagnostici e terapeutici dedicati e creare un network di medici esperti nell'assistenza di questi pazienti che possa divenire punto di riferimento per la discussione di eventuali casi complessi (72) (73) (74).

La realizzazione del Registro si è svolta sulla base di una revisione completa della letteratura scientifica tramite le principali banche dati, con attenzione anche ai principali registri nazionali, per individuarne i punti di forza e di debolezza (71) (72) (74).

Il gruppo di lavoro del R.I.T.I. è coinvolto anche in attività educative con l'obiettivo di migliorare la conoscenza sulla trombosi neonatale e pediatrica in Italia e di favorire l'arruolamento dei pazienti nel registro. In particolare, vengono organizzati incontri online mensili, aperti a tutti i collaboratori del R.I.T.I., per permettere un aggiornamento costante in riferimento a queste tematiche, la discussione di casi clinici e il monitoraggio dei recenti arruolamenti nel Registro (71) (72) (74).

La struttura del R.I.T.I. prevede, all'inserimento di ogni nuovo paziente, la compilazione di diverse schede per raccogliere informazioni sui casi di trombosi. Le schede in questione sono elencate in Tabella 10 e verranno affrontate in maggior

dettaglio nel capitolo Materiali e Metodi. Va sottolineato come, all'interno di questo database, sia anche possibile caricare i referti radiologici in formato PDF.

Tabella 10 Schede da compilare all'interno del R.I.T.I.

Scheda	Contenuto
Scheda anamnesi	Include l'anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota e farmacologica.
Scheda episodio	Richiede di inserire i nomi del medico compilatore, del medico responsabile dell'episodio, del reparto e dell'ospedale, informazioni su eventi tromboembolici precedenti e sul tipo di trombosi (venosa o arteriosa), indicazioni sull'esecuzione di una diagnosi strumentale, l'età del paziente al momento della diagnosi, e se l'evento ha richiesto il ricovero in Terapia Intensiva.
Scheda di supplemento anamnestico	Da compilare solo in caso di eventi trombotici neonatali.
Scheda possibili fattori di rischio ed eziologici	Riguarda fattori di rischio precedenti o concomitanti all'esordio dell'evento, con opzioni di scelta multipla e possibilità di specifica.
Scheda esami ematochimici e microbiologici	Deve essere compilata con i valori dei prelievi effettuati in prossimità dell'esordio dei sintomi.
Scheda esami ematochimici e microbiologici alla nascita	È obbligatoria solo per eventi presentatisi in epoca neonatale.
Scheda episodio-specifica	È la scheda dettagliata relativa al tipo di episodio tromboembolico presentato dal paziente e si apre solo successivamente alla selezione del tipo di episodio (arterioso cerebrale, venoso cerebrale, arterioso sistemico, venoso sistemico).
Scheda terapia e outcome alla dimissione	Viene compilata successivamente a quella sull'evento e, nel caso in cui venisse dichiarato un ulteriore evento tromboembolico durante il ricovero, verrà richiesta la compilazione di una nuova scheda episodio.
Scheda Follow Up	È composta da varie schede, che corrispondono ai diversi follow-up previsti ad intervalli di tempo specifici (3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 mesi) a partire dall'ultimo episodio inserito nel registro.

Ad oggi, il R.I.T.I. conta 44 centri partecipanti, 113 medici iscritti e 1108 pazienti arruolati. La distribuzione dei pazienti per genere e fascia di età, in base alla regione di arruolamento, è visibile nelle Tabelle 11 e 12, consultabili sul sito del R.I.T.I. (<https://riti.unipd-ubep.it>) (73).

Tabella 11 Numero dei pazienti raccolti nel R.I.T.I. suddivisi per età ed area geografica

Macro-area	Neonatali	Pediatriche	Totale
Nord Italia	367	354	721
Centro Italia	62	129	191
Sud Italia e isole	74	102	176
Italia	503	585	1088

Tabella 12 Numero dei pazienti raccolti nel R.I.T.I. suddivisi per genere ed area geografica

Macro-area	Maschi	Femmine	Totale
Nord Italia	300	421	721
Centro Italia	82	109	191
Sud Italia e isole	73	103	176
Italia	455	633	1088

1.11 Il panorama internazionale: altri registri

Oltre a quello italiano, esistono altri registri, sia di stampo nazionale che internazionale, che raccolgono dati relativi alle trombosi neonatali e/o pediatriche.

I registri in questione sono i seguenti (71):

- Dutch Pediatric Surveillance Unit (DPSU)
- International Pediatric Stroke Study (IPSS)
- Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry (CPISR)
- Swiss Neuro-Pediatric Stroke Registry (SNPSR)
- Save ChildS Pro Registry
- Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) Consortium Registry
- Throm-PED

La Dutch Pediatric Surveillance Unit (DPSU) è un sistema di sorveglianza nato nel 1992 per valutare l'epidemiologia di varie malattie infantili nei Paesi Bassi. Prevede una serie di schede, inviate ai pediatri, in cui i medici possono registrare tutti i bambini che soddisfano determinate definizioni di patologie. In seguito alla compilazione della scheda, i pediatri ricevono poi un questionario aggiuntivo. Dal gennaio 1997 al gennaio 1999, tra le patologie di questo registro è stata inclusa la tromboembolia venosa (ad eccezione di quella diagnosticata mediante autopsia). Sono stati distinti due gruppi: neonati e bambini tra 1 mese e 18 anni. Il questionario includeva domande sulle caratteristiche del paziente (peso alla nascita e maturità dei neonati, sesso ed età al momento della diagnosi), segni e sintomi presentanti,

sede della trombosi, tipo di test utilizzato per documentare la trombosi, fattori di rischio (tra cui anche i disturbi procoagulanti), trattamento somministrato, complicanze del trattamento e complicanze legate all'evento trombotico (75).

L'International Pediatric Stroke Study (IPSS) è un registro internazionale fondato nel 2003. L'IPSS si è poi espanso a livello globale e ha reclutato ulteriori esperti di stroke pediatrico provenienti da molteplici discipline, con lo scopo di comprendere meglio, prevenire e migliorare gli esiti di questa patologia. L'IPSS raccoglie in uno studio prospettico neonati e bambini con stroke ischemico, definendone il sottotipo, i fattori di rischio, i trattamenti attuati e gli esiti registrati. Tra gli obiettivi di questo registro ci sono la progettazione di studi controllati randomizzati, lo sviluppo di moduli di raccolta dati standardizzati e di un appropriato database e la realizzazione di linee guida standardizzate per la diagnosi, l'indagine dei fattori di rischio, la valutazione degli esiti e la somministrazione di terapie antitrombotiche (76).

C'è poi il Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry (CPISR), fondato nel 1992. Si tratta di uno studio nazionale, prospettico e basato sulla popolazione, che si occupa dei casi confermati di stroke infantile presso 16 istituzioni. Il registro ha arruolato bambini dalla nascita fino al loro diciottesimo compleanno. I bambini sono stati classificati come neonati se la loro presentazione clinica è avvenuta nei primi 28 giorni di vita dopo una gravidanza a termine (≥ 36 settimane di gestazione). Utilizzando i dati di questo registro è stato effettuato uno studio sull'AIS, i cui criteri diagnostici includevano deficit neurologici acuti (o convulsioni isolate nei neonati di età inferiore ai sei mesi) e corrispondenti infarti acuti conformi a un territorio arterioso stabilito mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) cerebrale. Nello studio sono stati inclusi i pazienti con stroke ischemico presunto perinatale (PPIS), sono invece stati esclusi i pazienti con attacchi ischemici transitori isolati (TIA), ischemia globale/watershed, trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT), emorragia primaria, infarti neurometabolici, emicrania emiplegica e malattia cerebrovascolare senza AIS. I pazienti sono stati arruolati o direttamente alla diagnosi o tramite ricerche annuali nelle cartelle cliniche e i dati sono stati inseriti in un database centrale con doppia immissione dati (10).

Lo Swiss Neuro-Pediatric Stroke Registry (SNPSR) è un registro nazionale avviato in Svizzera nel gennaio 2000. Il SNPSR è stato approvato dal comitato etico locale

dell'Ospedale Universitario di Berna e dall'autorità svizzera responsabile della sanità pubblica. Questo registro comprende dati clinici e radiologici rilevanti relativi ai casi di stroke ischemico infantile presenti in Svizzera attraverso richiami regolari ai neurologi pediatrici ospedalieri. I dati raccolti riguardano l'evento acuto dello stroke e i mesi successivi, inclusi l'anamnesi, i risultati neurologici e i dati delle analisi cliniche. Sono inclusi anche i risultati di esami neurologici e neuropsicologici effettuati nell'ambito dello studio. Le informazioni vengono raccolte in forma anonima, garantendo la riservatezza dei dati. Dopo 24 mesi e dopo 5 anni dall'evento acuto, i genitori ricevono inoltre un questionario sullo stato di salute e sul benessere del bambino, allo scopo di migliorare le terapie e la riabilitazione (77).

Save ChildS Pro è un registro prospettico multicentrico mondiale che mira a confrontare la sicurezza e l'efficacia della trombectomia meccanica rispetto alle migliori terapie mediche disponibili (compresa la trombolisi endovenosa) nel trattamento dello stroke ischemico acuto pediatrico (AIS). Hanno accettato di parteciparvi 50 centri in 9 paesi (Germania, Svizzera, Austria, Italia, Svezia, Stati Uniti, Australia, Argentina, Canada). Questo registro è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Muenster, in Germania. Nel registro sono arruolati pazienti che presentano AIS dal 1° gennaio 2020. I criteri di inclusione prevedono la diagnosi clinica di stroke ischemico acuto, la diagnosi confermata di occlusione arteriosa coerente con i sintomi, un tentativo di trattamento endovascolare (EVT) o l'applicazione di un trattamento medico compresa la trombolisi endovenosa e l'età minore di 18 anni. C'è però un criterio di esclusione che è la diagnosi di stroke perinatale (78).

Il Registro del Consorzio CHAT (Children's Hospital-Acquired Thrombosis), istituito nel 2014, è un database che mira a raccogliere e analizzare dati clinicamente rilevanti riguardanti il tromboembolismo venoso pediatrico insorto durante la degenza in ospedale. L'obiettivo principale del registro è quello di sviluppare uno strumento di valutazione del rischio per la prevenzione di questa condizione. L'attenzione iniziale del registro era confrontare la sicurezza e l'efficacia del trattamento medico, compresa la trombolisi endovenosa, con la trombectomia meccanica nei casi di stroke ischemico acuto pediatrico. Otto istituzioni in nove paesi (Germania, Svizzera, Austria, Italia, Svezia, Stati Uniti, Australia, Argentina, Canada) hanno collaborato in questo sforzo, arruolando oltre 1.000 bambini da

gennaio 2012. Questo lavoro ha segnato la base del primo modello di valutazione del rischio. Tra gli studi attualmente in corso, CHAT 1901 cerca di convalidare un modello di valutazione del rischio nei bambini gravemente malati, mentre CHAT 1902 esamina i biomarcatori di laboratorio e la loro correlazione con la formazione e la lisi del coagulo (79).

Throm-Ped è un registro internazionale progettato per aumentare la comprensione dell'epidemiologia, dei fattori di rischio, della diagnosi, del trattamento e degli esiti a breve e lungo termine delle tromboembolie pediatriche in generale e di alcune trombosi specifiche come la trombosi neonatale della vena renale, la trombosi della vena porta, l'embolia polmonare, la trombosi correlata ai cateteri e la trombosi arteriosa. Questo registro consente anche di condurre studi prospettici sull'uso, la sicurezza e l'efficacia degli agenti antitrombotici nel contesto "real-life". I pazienti inclusi, che vanno dai neonati pretermine fino ai ragazzi di 18 anni provenienti da tutto il mondo, sono seguiti prospetticamente finché sono in cura presso il loro medico per la trombosi o le sue complicanze. Il registro può essere utilizzato dai membri dell'International Pediatric Thrombosis Network (IPTN), i quali hanno la possibilità di proporre sotto-studi utilizzando i dati del Throm-PED (80). L'IPTN è un'organizzazione che riunisce professionisti sanitari, ricercatori ed esperti da tutto il mondo al fine di promuovere la comprensione e la gestione dei disturbi trombotici ed emorragici nei bambini. Attraverso la condivisione di risorse, conoscenze ed esperienze, l'IPTN mira ad affrontare le problematiche relative a queste patologie, per un miglioramento delle cure, degli esiti e della qualità della vita dei bambini affetti da queste condizioni.

2 SCOPO DELLA TESI

Il principale obiettivo del presente studio è la descrizione della casistica italiana di stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS) utilizzando i dati raccolti nel Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.). In particolare, le aree di maggiore interesse sono rappresentate dai fattori di rischio, la presentazione clinica e radiologica, e l'outcome neurologico a distanza. La migliore descrizione di questi fattori rappresenta infatti la base per una migliore comprensione di questo fenomeno, il suo rapido riconoscimento, l'ottimizzazione del trattamento e, idealmente, come sviluppo futuro, la sua prevenzione.

Ci poniamo inoltre l'obiettivo di confrontare le caratteristiche della nostra popolazione italiana di NAIS raccolta nel Registro R.I.T.I. con i principali dati della letteratura internazionale, al fine di rilevare eventuali differenze e specificità relative al contesto italiano.

Obiettivo secondario del presente lavoro è quello di studiare la possibile associazione di fattori demografici, anamnestici, e clinico-radiologici precoci con l'outcome neurologico a distanza.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio, strumento di raccolta dati e fonti

Il disegno del presente studio è di tipo osservazionale, longitudinale retrospettivo, non sponsorizzato, no-profit, ed ha come oggetto i pazienti che hanno presentato uno o più episodi di stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS).

Lo studio è stato svolto grazie all'utilizzo del Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.), che raccoglie i dati relativi ai pazienti che hanno presentato almeno un episodio di trombosi cerebrale o sistemica, in età neonatale o pediatrica, sul territorio italiano (v. precedente capitolo 1.10 e successivo capitolo 3.4).

Per quanto riguarda i pazienti padovani, in fase di preparazione del presente studio, si è proceduto all'inserimento sistematico nel Registro R.I.T.I. dei nuovi pazienti con NAIS tramite la consultazione dei dati sanitari di reparto (analisi di lettere di dimissione, consulenze specialistiche, referti diagnostici strumentali e esami di laboratorio). Per quanto riguarda, invece, i pazienti padovani già presenti nel Registro si è proceduto ad un aggiornamento sistematico del follow-up utilizzando lo stesso metodo, raccogliendo i dati clinici in corrispondenza dei follow-up a 3 mesi (intervallo di 1,5-4,5 mesi), 6 mesi (4,5-9 mesi), 12 mesi (9-18 mesi), 24 mesi (18-30 mesi), 36 mesi (30-42 mesi), 48 mesi (42-54 mesi) e 60 mesi (54-66 mesi), considerando l'ultimo episodio inserito nel Registro come punto di riferimento. In caso di ricadute dopo il primo evento ischemico sono inoltre state compilate delle schede-episodio aggiuntive.

Al termine della fase di inserimento e aggiornamento dei dati nel Registro, è stata infine effettuata la selezione, l'analisi e la rielaborazione completa dei dati, non solo padovani, ma anche nazionali, come riportato nei prossimi capitoli.

3.2 Criteri di inclusione

Nel presente studio sono stati inclusi i pazienti del Registro R.I.T.I. di età compresa tra 0-28 giorni di vita, quindi inferiore alle 44 settimane post-concezionali, che

abbiano avuto un episodio di NAIS fino a settembre 2023 e che siano stati ricoverati e/o visitati in uno degli ospedali italiani aderenti al R.I.T.I.

3.3 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi, invece, i pazienti che hanno presentato uno stroke ischemico dei seni venosi cerebrali o un episodio arterioso ischemico in età pediatrica (tra i 29 giorni di vita ed i 18 anni di età). Dallo studio sono stati esclusi anche i pazienti con uno stroke arterioso presunto perinatale, cioè avvenuto tra le 28 e le 44 settimane post-concezionali la cui diagnosi sia stata, però, tardiva (formulata nel periodo post-neonatale) (si veda anche capitolo 1.1) (2) (81).

3.4 Struttura del Registro R.I.T.I.

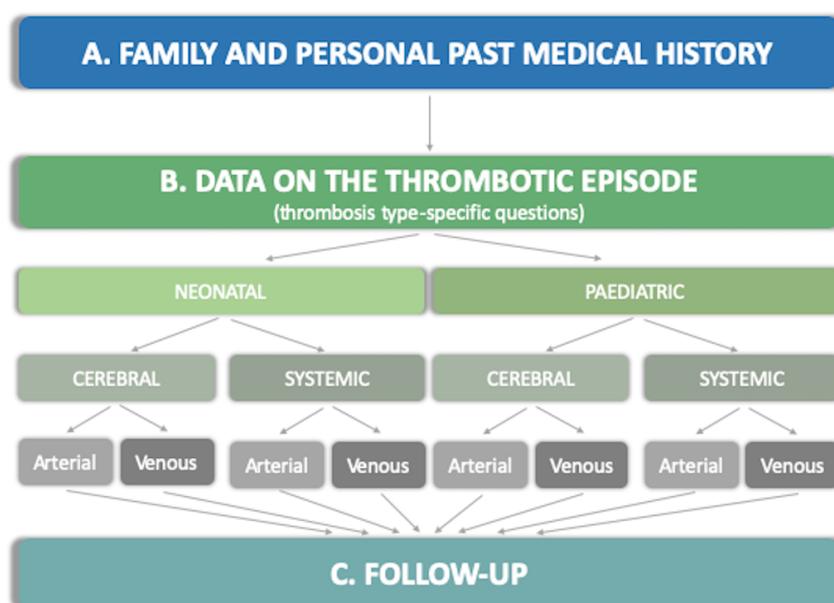


Figura 5 Sezioni principali del R.I.T.I. (71)

Come accennato sopra, il Registro R.I.T.I. raccoglie i dati dei pazienti che hanno presentato almeno un episodio di trombosi sistemica o cerebrale in età neonatale o pediatrica, sul territorio italiano (71). Il Registro R.I.T.I. consiste in un dettagliato questionario su piattaforma informatica (v. successivo capitolo 3.5) articolato in sezioni che coprono estesamente gli aspetti demografici, anamnestici, eziologici, clinico-radiologici, terapeutici e di follow-up relativi agli eventi trombotici di interesse. In totale, il Registro R.I.T.I. include 2668 quesiti (campi) da compilare.

Tuttavia, per ciascun paziente, al medico inseritore viene proposta soltanto una parte dei quesiti, ovvero quelli pertinenti all'età del paziente e al tipo specifico di trombosi. La scelta delle domande proposte al momento della compilazione varia, infatti, in base all'età di insorgenza della trombosi (neonatale o pediatrica) e al tipo di trombosi (venosa o arteriosa). Inoltre, ulteriori campi si possono aprire successivamente, a seconda delle risposte fornite dal medico inseritore durante la compilazione delle domande precedenti (71).

Il Registro R.I.T.I. include tre sezioni principali, composte ognuna da più schede che si articolano secondo una precisa logica, come illustrato in Figura 5.

3.4.1 Prima sezione

La prima sezione comprende la storia familiare e l'anamnesi del paziente. Raccoglie domande standardizzate per tutti i pazienti, indipendentemente dal tipo di evento trombotico e dall'età d'insorgenza. Vengono richiesti dati demografici quali data di nascita, sesso ed etnia. Si approfondisce poi la storia familiare, includendo gli eventi trombotici ed eventuali casi di trombofilia in altri membri della famiglia. Vengono inoltre raccolti dati relativi alla gravidanza e alla crescita del paziente, tra cui l'età gestazionale alla nascita, il tipo di parto e possibili complicanze ad esso associate, lo sviluppo psicomotorio, la crescita, la presenza di problematiche mediche in passato e le relative terapie (71).

3.4.2 Seconda sezione

La seconda sezione riguarda lo specifico evento trombotico. Qui vengono raccolti i dati più rilevanti e dettagliati, i quali costituiscono il nucleo centrale del Registro. Date le differenze tra i diversi tipi di eventi trombotici (neonatali/pediatrici, cerebrali/sistemici, arteriosi/venosi), questa sezione contiene domande specifiche per ciascun tipo di evento, le quali non sono applicabili o rilevanti per le altre tipologie di evento (71).

Innanzitutto, vengono indagati dati generali relativi al tipo di trombosi (cerebrale o sistemica, arteriosa o venosa), l'età all'insorgenza dell'evento, la data di diagnosi, i segni e sintomi della trombosi, l'eventuale ricovero ospedaliero o trasferimento in

terapia intensiva. Nel caso di eventi trombotici neonatali si ha anche una sezione aggiuntiva focalizzata sui dati perinatali dettagliati, tra cui l'età materna, gravidanze precedenti e perdite fetali (se presenti), gravidanze spontanee o medicalmente assistite, infezioni durante la gravidanza e il periodo perinatale, condizioni legate alla gravidanza, esami specifici e altro (71).

Vengono poi analizzati i fattori di rischio, tra cui malattie vascolari e cardiache, infezioni, malattie renali o epatiche, sindromi neurocutanee, malattie autoimmuni, tumori, disordini ematologici, trombofilia, disturbi metabolici, fattori iatrogeni (farmaci, cateteri e altri) e procedure mediche invasive (71).

Un'altra scheda che rientra nella sezione dell'evento trombotico è quella che riguarda la presentazione clinica. In questa si indaga l'eventuale presenza o assenza di sintomi all'esordio e si specifica il sito di origine della trombosi per gli eventi sistemici (71).

Vengono poi aperte ulteriori schede relative agli esami ematochimici e alla radiologia, in cui sono registrati gli esiti e i referti di questi esami, specificandone la data di richiesta. Sempre in queste schede sono raccolte le analisi microbiologiche e quella per la ricerca della trombofilia. In particolare, per quanto riguarda gli eventi trombotici cerebrali, è richiesto di inserire eventuali dati relativi all'imaging cerebrale come la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e l'ecografia transfontanellare. Inoltre, si possono inserire anche referti di imaging vascolare del cervello e del collo come angioTC, angioRM, arteriografie e l'ecocolordoppler transfontanellari, svolti allo scopo di valutare lo stato dei tronchi sovraortici e di localizzare le lesioni cerebrali e vascolari. Per quanto riguarda, invece, la trombosi sistemica, sia arteriosa che venosa, viene richiesto di inserire, quando svolti, gli esiti dell'ecografia Doppler, della TC, della RM, dell'angiografia, dell'ecocardiografia, dell'elettrocardiogramma, della radiografia del torace e dell'ecografia addominale, oltre ad ulteriori possibili esami pertinenti (71).

Infine, sempre in riferimento all'episodio trombotico, viene richiesto di inserire i trattamenti somministrati durante la visita o il ricovero, gli esiti clinici successivi, la durata del ricovero, la presenza di recidive trombotiche e l'esito neurologico o clinico alla dimissione (71).

3.4.3 Terza sezione

L'ultima sezione, infine, raccoglie dati relativi al follow-up del paziente nel tempo, incluse informazioni riguardanti la clinica, la radiologia, le recidive trombotiche, la qualità della vita, gli esiti neurologici e clinici nel lungo termine ed eventuali trattamenti in corso, di nuova somministrazione o interrotti con relativi dosaggi, posologia e durata della terapia (71).

The screenshot displays the REDCap interface for a 'NEW Record ID template'. It features a sidebar with navigation options like 'My Projects', 'Scheduling', and 'Record Status Dashboard'. The main area shows a grid of data collection instruments and their completion status across five episodes and two follow-up visits. A legend indicates status icons: red for incomplete, yellow for unverified, and green for complete.

Data Collection Instrument	Episodio 1	Episodio 2	Episodio 3	Episodio 4	Episodio 5	Follow up 1	Follow up 2
Scheda Paziente	⊗						
Scheda Anamnesi	⊗						
Scheda Episodio	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Scheda Supplemento Anamnestico Per Pazienti Con Ev	⊗						
Possibili Fattori Di Rischio Ed Etiologici Precede	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Esami Ematochimici E Microbiologici I Pi Prossimi	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Esami Ematochimici E Microbiologici I Pi Pvos D61c	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Tromboembolismo Arterioso Cerebrale Tac	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Tromboembolismo Venoso Cerebrale Tvc	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Trombosi Arteriosa Sistemica Tas	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Trombosi Venosa Sistemica Tvs	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Terapia	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Scheda Supplemento Crisi Epilettiche	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Outcome Alla Dimissione	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		
Follow Up						⊗	⊗
Scheda Supplemento Crisi Epilettiche Ed Epile 2060						⊗	⊗

Figura 6 Schede compilabili nell'interfaccia REDCap del R.I.T.I.

3.5 La piattaforma REDCap

Per la raccolta e l'analisi dei dati dello studio, è stata utilizzata REDCap (Research Electronic Data Capture), una piattaforma software online sicura, gestita presso il Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Padova.

Questa piattaforma è stata sviluppata presso la Vanderbilt University negli Stati Uniti ed è stata adottata da istituzioni di ricerca internazionali per la gestione e la raccolta dei dati in una vasta gamma di studi clinici, epidemiologici e di ricerca.

Gli utenti di REDCap possono raccogliere i dati tramite la creazione di form personalizzati, i quali possono includere variabili di diversi tipi, come campi di

testo, scelte multiple, date, valutazioni con scale e altro ancora. I form possono quindi essere adattati in base alle esigenze specifiche dello studio.

REDCap offre inoltre un sistema di sicurezza che consente agli amministratori di controllare chi può recuperare i dati e con quale livello di accesso. Gli utenti, infatti, possono avere diverse tipologie di autorizzazioni: alcuni possono solo visualizzare i dati, altri invece li possono inserire o modificare.

REDCap consente anche di pseudonimizzare o anonimizzare i dati, garantendo che le informazioni sensibili siano protette. Inoltre, può essere configurato in conformità con le normative sulla privacy, come il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR).

Altro vantaggio di questa piattaforma è il fatto che gli utenti possano impostare controlli di validazione sui campi dei form per garantire che i dati inseriti siano coerenti e corretti. Ad esempio, possono essere imposti limiti di intervallo per valori numerici o formati specifici per date.

Una volta raccolti i dati, REDCap offre opzioni per la loro esportazione in diversi formati, come CSV o Excel, per l'analisi successiva. Inoltre, REDCap dispone di funzioni per la generazione di report, valutazioni statistiche ed estrazione grafica dei dati.

REDCap è adatto anche per progetti multi-centro, consentendo a diversi enti di collaborare e contribuire ai dati in un ambiente centralizzato (82).

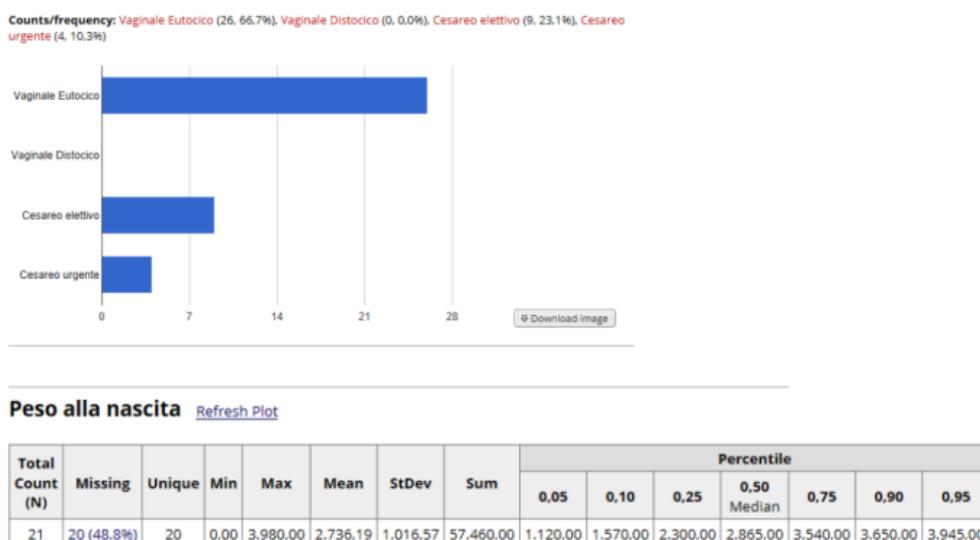


Figura 7 Esempio di estrazione grafica dei dati (72)

3.6 Accesso alla piattaforma

L'invito alla collaborazione al progetto del Registro R.I.T.I. è aperto ed esteso a tutti i medici che lavorano sul territorio italiano, previa loro iscrizione al Registro tramite accesso al sito web del R.I.T.I. (<https://riti.unipd-ubep.it>) e verifica della loro identità. Possono iscriversi solo coloro che siano abilitati all'esercizio della professione, fornendo i propri dati anagrafici e il numero d'iscrizione all'ordine.

Una volta iscritto, il medico può procedere alla compilazione del profilo anagrafico del paziente, inserendone i dati identificativi di base (nome e cognome, sesso, etnia, data di nascita, comune di residenza e codice fiscale). Questo consente la generazione di un codice alfanumerico unico, tramite il quale i dati del paziente vengono anonimizzati nella piattaforma REDCap, dove è presente il solo codice alfanumerico. La corrispondenza tra dati anagrafici e codice è infatti accessibile al solo medico che ha inserito quel paziente. Una volta completati gli inserimenti, ciascun medico vedrà la lista dei propri pazienti e, tramite la corrispondenza alfanumerica, potrà inserire i loro dati clinici direttamente sulla piattaforma REDCap (74).



Figura 8 Pagina di apertura del Registro R.I.T.I.

3.7 Variabili analizzate

Per l'attuale studio è stato considerato un ampio insieme di variabili che caratterizzano la storia e l'outcome dei pazienti con NAIS, e che sono elencate in dettaglio qui di seguito:

- Scheda paziente: sesso ed etnia;

- Scheda anamnesi: trombofilia familiare, durata della gestazione, modalità di parto ed indice Apgar a 1 e 5 minuti;
- Scheda supplemento anamnestico: età materna al concepimento, gravidanze medicalmente assistite e gemellarità, trombosi fetale, infezioni in gravidanza (materne e peripartum), rottura prematura delle membrane, tampone vaginale, profilassi antistreptococcica e steroidea antenatale (RDS), altre patologie in gravidanza e disordini della placenta;
- Fattori di rischio eziologici: cardiopatie, trombofilia, patologie dei vasi, infezioni, malattie metaboliche, epatopatie, condizioni ematologiche non neoplastiche, cateterismi, interventi chirurgici, dialisi, ECMO, ipoglicemia, fattori di rischio specifici per l'età neonatale e farmaci;
- Scheda episodio: prima manifestazione; causa del ricovero, ricovero in terapia intensiva;
- Scheda tromboembolismo arterioso cerebrale: presentazione clinica all'esordio, esecuzione ed esiti degli esami strumentali, lateralità e sede della lesione, vaso coinvolto, numero di infarti, tipologia di lesione e ipotesi eziologia del medico curante;
- Scheda terapia: eventuale terapia somministrata;
- Scheda outcome: giorni di ricovero, recidive, crisi epilettiche, deficit neurologici ed esami strumentali di controllo e loro esiti;
- Scheda ultimo follow-up disponibile: durata del follow-up, qualità di vita, deficit neurologici, Psom score, esami strumentali, terapia, recidiva e crisi epilettiche.

3.8 Analisi statistica

I dati relativi ai pazienti con NAIS raccolti nel Registro R.I.T.I. tramite la piattaforma REDCap sono stati esportati e distinti in variabili di tipo categorico e continuo. Le prime sono state riportate con le metodiche della statistica descrittiva, indicando per ciascuna la frequenza in termini assoluti e relativi, in base alla numerosità della coorte in esame e dei sottogruppi in cui era disponibile il dato della singola variabile; per tale motivo, si noti che il denominatore dei dati forniti varia in base alla disponibilità dei dati stessi, soggetti alla possibile incompleta compilazione della scheda da parte del medico inseritore. Per quanto riguarda le

variabili continue, invece, sono state riportate media, deviazione standard, mediana, primo e terzo quartile.

Per lo studio di eventuali fattori associati a deficit neurologici e crisi epilettiche all'ultimo follow-up, si sono selezionate alcune variabili di tipo demografico e anamnestico, fattori di rischio del NAIS, dati clinici e radiologici e dati di outcome, utilizzando solo le variabili con numerosità sufficiente per consentire l'analisi statistica dei dati.

Si è effettuato il confronto tra queste variabili nelle due popolazioni di pazienti che hanno presentato o meno deficit neurologici all'ultimo follow-up e nelle due popolazioni di pazienti che hanno presentato o meno crisi epilettiche all'ultimo follow-up. Si è utilizzato il test di Wilcoxon per il calcolo del p value per le variabili continue e il test del chi-quadrato oppure il test di Fisher (a seconda della numerosità) per le variabili categoriche.

Per valutare l'associazione tra le covariate e l'outcome di interesse (presenza o meno di deficit neurologici all'ultimo follow-up e presenza o meno di crisi epilettiche all'ultimo follow-up) è stato implementato un modello di regressione logistica univariata e per ciascuna covariata sono stati forniti gli odds ratio (OR), gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e il relativo p value. Si considera statisticamente significativo un p value inferiore o uguale a 0,05.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software di analisi statistica R.

4 RISULTATI

L'estrazione dei dati dalla piattaforma del R.I.T.I. (aggiornata a settembre 2023) ha individuato la presenza di 181 pazienti a livello nazionale che rispondono ai criteri di inclusione precedentemente esposti per l'identificazione di episodi di stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS). Nei prossimi paragrafi verranno descritti i risultati ottenuti, seguendo la struttura del Registro R.I.T.I.

4.1 Scheda paziente: dati demografici

Nella popolazione di studio 100/178 neonati appartengono al sesso maschile (56,2%), mentre 78/178 a quello femminile (43,8%) (dato non disponibile in 3/181).

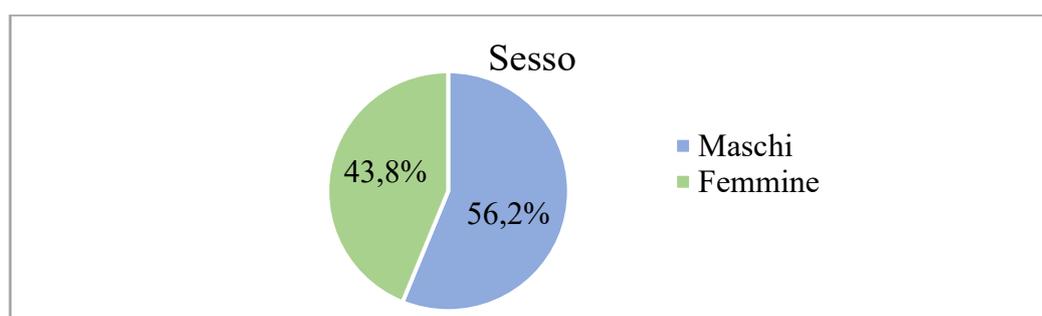


Figura 9 Distribuzione della popolazione di pazienti con NAIS sulla base del sesso

Per quanto riguarda l'etnia, 146/175 pazienti appartengono a quella caucasica (83,4%), 12/175 a quella africana (6,9%), 8/175 all'asiatica (4,6%), in 2/175 l'etnia viene riportata come mista (1,1%) e in 7/175 come non definita (4%) (dato non disponibile in 6/181).

Tabella 13 Dati riassuntivi relativi alla scheda paziente

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Etnia (dato disponibile in 175/181)	Caucasica	146/175 (83,4%)
	Africana	12/175 (6,9%)
	Asiatica	8/175 (4,6%)
	Mista	2/175 (1,1%)
	Non definita	7/175 (4%)
Sesso (dato disponibile in 178/181)	Maschi	100/178 (56,2%)
	Femmine	78/178 (43,8%)

4.2 Scheda anamnesi

4.2.1 *Episodio tromboembolico nei familiari*

Circa la presenza di tromboembolismo in famiglia, tale dato era disponibile in 113/181 pazienti (62,4%). Sulla base delle informazioni consultabili, 98/113 (86,7%) avevano una storia negativa, 15/113 casi (13,3%) positiva.

Per quanto riguarda la presenza di un'eventuale trombofilia nella madre, l'informazione è nota in 25/181 pazienti (13,8%), nei restanti casi la voce è stata segnalata come non nota o mancante. Nei 25 casi con dato disponibile, veniva negata la presenza di trombofilia nella madre in 19/25 (76%), mentre veniva segnalata la presenza di trombofilia materna in 6/25 (24%): mutazione PT G20210A in 1/6, mutazioni MTHFR C677T in 4/6 e iperomocisteinemia in 1/6. In 2/6 casi è stata selezionata l'opzione "altro", mentre non si sono segnalate pazienti con fattore V di Leiden difetto ereditario di proteina C, difetto ereditario di proteina S, difetto ereditario di AT, sindrome da Ac anti-fosfolipidi, La(a) o doppia eterozigosi.

Invece, per quanto riguarda lo studio della trombofilia nel padre, il dato è stato compilato ed è disponibile in 18/181 casi (9,9%). Il test è risultato negativo in 13/18 pazienti (72,2%) e positivo in 5/18 (27,8%). Per i positivi le alterazioni segnalate includevano mutazione PT G20210A in 1/5, mutazione MTHFR C677T in 3/5 e iperomocisteinemia in 1/5. In 2/5 casi è stata selezionata l'opzione "altro", mentre non si sono segnalati pazienti con fattore V di Leiden, difetto ereditario di proteina C, difetto ereditario di proteina S, difetto ereditario di AT, sindrome da Ac anti-fosfolipidi, La(a) o doppia eterozigosi.

In 15/181 casi (8,3%) è stato compilato anche il campo relativo alla trombofilia in altri familiari e in 14/15 (93,3%) l'esito era positivo, in 1/15 (6,7%) era negativo.

4.2.2 *Gestazione e parto*

Per quanto riguarda la durata della gestazione, la mediana, calcolata in base ai dati raccolti in 177/181 pazienti (97,8%), è di 39 settimane, mentre la media di 38,2 con una deviazione standard di 3,4 (dato disponibile in 177/181).

Il parto è stato vaginale eutocico in 74/172 casi (43%), vaginale distocico in 12/172 (7%), cesareo elettivo in 32/172 (18,6%) e cesareo urgente in 54/172 (31,4%) (dato disponibile in 172/181).

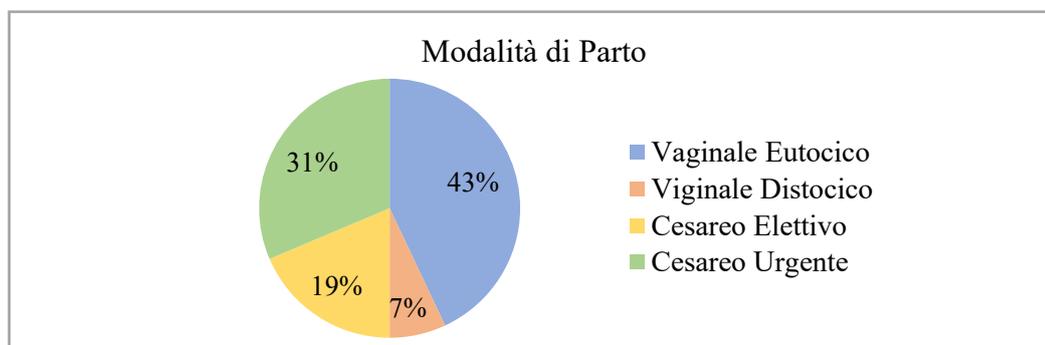


Figura 10 Distribuzione della popolazione sulla base delle modalità di parto

L'indice di Apgar al 1° minuto era < 7 in 39/153 (35,5%) e tra 7 e 10 in 114/153 (74,5%) (dato disponibile in 153/181); l'indice di Apgar al 5° minuto era < 7 in 10/94 (10,6%) e tra 7 e 10 in 84/94 (89,4%) (dato disponibile in 94/181).

Tabella 14 Dati riassuntivi relativi alla scheda anamnesi

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Tromboembolismo	Presenza di tromboembolismo	15/113 (13,3%)
	Trombofilia materna	6/25 (24%)
	<i>Mutazione MTHFR C677T</i>	4/6 (66,7%)
	<i>Mutazione PT G20210A</i>	1/6 (16,7%)
	<i>Iperomocisteinemia</i>	1/6 (16,7%)
	<i>Altro</i>	2/6 (33,3%)
	Trombofilia paterna	5/18 (27,8%)
	<i>Mutazione MTHFR C677T</i>	3/5 (60%)
	<i>Mutazione PT G20210A</i>	1/5 (20%)
	<i>Iperomocisteinemia</i>	1/5 (20%)
<i>Altro</i>	2/5 (40%)	
Parto	Vaginale eutocico	74/172 (43%)
	Vaginale distocico	12/172 (7%)
	Cesareo elettivo	32/172 (18,6%)
	Cesareo d'urgenza	54/172 (31,4%)
Apgar al 5° minuto	7-10	84/94 (89,4%)
	< 7	10/94 (10,6%)

4.3 Scheda supplemento anamnestico

4.3.1 *Concepimento*

L'età materna al momento del concepimento era mediana 32 anni e in media 30 con deviazione standard pari ad 8 (dato disponibile in 106/181). La gravidanza era insorta spontaneamente in 158/166 (95,2%), e medicalmente assistita in 8/166 (4,8%) (dato disponibile in 166/181). 5/168 parti sono stati gemellari (3%), mentre 163/168 (97%) sono stati singoli (dato disponibile in 168/181).

4.3.2 *Alterazioni fetali*

La trombosi è stata riscontrata in epoca fetale in 2/169 pazienti (1,2%) (dato disponibile in 169/181).

4.3.3 *Infezioni in gravidanza*

In 34/116 madri (29,3%) il tampone vaginale viene riportato come positivo e negativo in 82/116 (79,7%) (dato disponibile in 116/181).

In 24/167 casi (14%) si è verificata rottura prematura delle membrane (dato disponibile in 167/181). Delle 24 madri con rottura prematura delle membrane in 22/24 casi è stata indicata anche la durata della rottura, la quale è stata maggiore di 18 ore in 18/22 pazienti e minore di 18 ore nei restanti 4/22 casi.

La profilassi antistreptococcica intrapartum è stata completa in 35/51 donne (68,6%) e incompleta in 16/51 (31,4%) (dato disponibile in 51/181), mentre la profilassi RDS è stata completa in 13/30 madri (43,3%) e incompleta in 17/30 (56,7%) (dato disponibile in 30/181).

Infezioni materne in gravidanza sono state riportate in 23/143 (16,1%) (dato disponibile in 143/181). In 22/23 dei casi positivi è stato specificato anche il tipo di infezione: 7/22 delle vie urinarie (31,8%), 4/22 delle vie genitali (18,2%), 4/22 sistemiche (18,2%), 6/22 in altre sedi (27,3%) ed 1/22 descritta solo come episodio di ipertermia (4,5%).

In 14/138 (10,1%) madri si sono verificate infezioni peripartum (dato disponibile in 138/181): infezione delle vie urinarie in 1/14 (7,1%), delle vie genitali in 3/14 (21,4%), sistemiche in 2/14 (14,3%) e episodi di ipertermia in 8/14 (57,2%).

4.3.4 Altre patologie in gravidanza

La scheda supplemento anamnestico prevede la possibilità di indicare altre patologie materne in gravidanza, oltre a quelle infettive. Alcune voci possono semplicemente essere selezionate tramite una spunta, mentre in altri casi sono disponibili dei campi liberi in cui il medico può inserire ulteriori patologie pertinenti. Per ogni paziente, inoltre, è selezionabile più di un'opzione.

In 39/157 pazienti (24,8%) sono state riportate una o più condizioni patologiche in gravidanza ritenute significative, in 111/157 (70,7%) non sono state evidenziate malattie e in 7/157 casi (4,5%) le morbosità riportate nei campi liberi non sono state ritenute pertinenti alla voce in esame (dato disponibile in 157/181).

In 5/39 madri (12,8%) sono state segnalate patologie autoimmuni (la specifica patologia autoimmune è indicata nella Tabella 15), la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi è stata evidenziata in 1/39 pazienti (2,6%), l'ipertensione in 7/39 (17,9%), il diabete in 17/39 (43,6%), l'IUGR in 7/39 (17,9%), l'abitudine cronica al fumo in 1/39 (2,6%), la tendenza all'abuso di sostanze in 2/39 (5,1%) e l'utilizzo di antiepilettici in gravidanza in 1/39 (2,6%). In 10/39 pazienti (25,6%) è stata selezionata l'opzione "altro", con la possibilità di compilare un campo libero con le eventuali patologie (Tabella 15). Non ci sono stati casi di trasfusione feto-materna o gemello-gemello, di obesità o di assunzione di anticoagulanti in gravidanza.

Tabella 15 Diciture inserite nei campi liberi per le voci "altro" e "patologie autoimmuni"

Fattore di rischio	N° di pazienti (%)
Altro	10/39 (25,6%)
Distiroidismi	7/10 (70%)
Disordini della coagulazione	1/10 (10%)
Teratoma sacro-coccigeo	1 (10%)
Frattura di coccige	1 (10%)
Patologie autoimmuni	5/39 (12,8%)
Distiroidismi auto-immuni	4/5 (80%)
LES	1/5 (20%)

4.3.5 Disordini della placenta

In 10/126 casi (7,9%) sono stati riportati uno o più disordini placentari (dato disponibile in 126/181). In particolare, sono stati segnalati 2/10 casi di corioamnionite clinica (20%), 3/10 di corioamnionite istologica (30%), 4/10 di vasculopatia trombotica fetale (40%), 1/10 di abrupcio placentae (10%) e in 2/10 casi (20%) è stata selezionata la voce “altro”. Non sono stati segnalati casi di emorragia placentare.

Tabella 16 Dati riassuntivi relativi alla scheda supplemento anamnestico

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Concepimento	Gravidanza spontanea	158/166 (95,2%)
	Gravidanza medicalmente assistita	8/166 (4,8%)
	Gemellarità	5/168 (3%)
Alterazioni fetali	Trombosi fetale	2/169 (1,2%)
Infezioni in gravidanza	Tampone positivo in gravidanza	34/116 (29,3%)
	Rottura prematura delle membrane	24/167 (14%)
	Profilassi antistreptococcica completa	35/51 (68,6%)
	Profilassi antistreptococcica incompleta	16/51 (31,4%)
	Profilassi RDS completa	13/30 (43,3%)
	Profilassi RDS incompleta	17/30 (56,7%)
	Infezioni materne in gravidanza	23/143 (16,1%)
	Infezioni materne peripartum	14/138 (10,1%)
Altre patologie in gravidanza	Presenza di altre patologie	39/157 (24,8%)
	<i>Diabete</i>	<i>17/39 (43,6%)</i>
	<i>Altro</i>	<i>10/39 (25,6%)</i>
	<i>Ipertensione</i>	<i>7/39 (17,9%)</i>
	<i>IUGR</i>	<i>7/39 (17,9%)</i>
	<i>Patologie autoimmuni</i>	<i>5/39 (12,8%)</i>
	<i>Tendenza all'abuso di sostanza</i>	<i>2/39 (5,1%)</i>
	<i>Abitudine cronica al fumo</i>	<i>1/39 (2,6%)</i>
	<i>Sindrome da ac anti-fosfolipidi</i>	<i>1/39 (2,6%)</i>
Disordini della placenta	Presenza di disordini della placenta	10/126 (7,9%)
	<i>Corioamnionite clinica</i>	<i>2/10 (20%)</i>
	<i>Corioamnionite istologica</i>	<i>3/10 (30%)</i>
	<i>Vasculopatia trombotica fetale</i>	<i>4/10 (40%)</i>
	<i>Abruptio placentae</i>	<i>1/10 (10%)</i>
	<i>Altro</i>	<i>2/10 (20%)</i>

4.4 Scheda possibili fattori di rischio ed eziologici

4.4.1 Fattori di rischio specifici per l'epoca neonatale

Nella scheda “possibili fattori di rischio ed eziologici” sono presenti condizioni specifiche per l'epoca neonatale, compilabili, quindi, solo nei pazienti che hanno sviluppato l'evento AIS nei primi 28 giorni di vita.

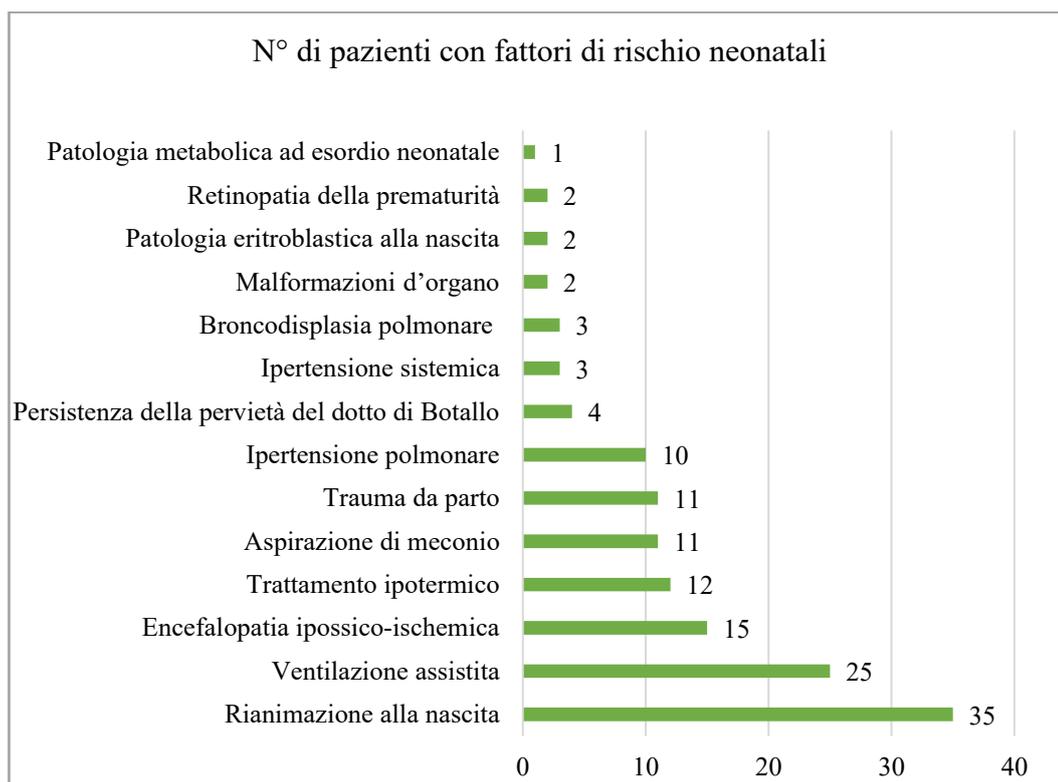


Figura 11 Istogramma raffigurante la numerosità dei pazienti con fattori di rischio specifici dell'epoca neonatale

Fattori di rischio per AIS neonatale sono stati riportati in 60/129 soggetti (46,5%), mentre non sono stati individuati in 69/129 (53,4%) (dato disponibile in 129/181). Si sono evidenziati: necessità di rianimazione alla nascita in 35/60 casi (58,3%), necessità di ventilazione assistita in 25/60 (41,7%), encefalopatia ipossico-ischemica in 15/60 (25%), trattamento ipotermico in 12/60 (20%), aspirazione di meconio in 11/60 (18,3%), trauma da parto in 11/60 (18,3%), ipertensione polmonare in 10/60 (16,7%), persistenza della pervietà del dotto di Botallo in 4/60 (6,7%), ipertensione sistemica in 3/60 (5%), broncodisplasia polmonare in 3/60 (5%), malformazioni d'organo, patologia eritroblastica alla nascita o retinopatia della prematurità in 2/60 ciascuno (3,3%) e patologia metabolica ad esordio neonatale in 1/60 (1,7%).

4.4.2 Test per trombofilia

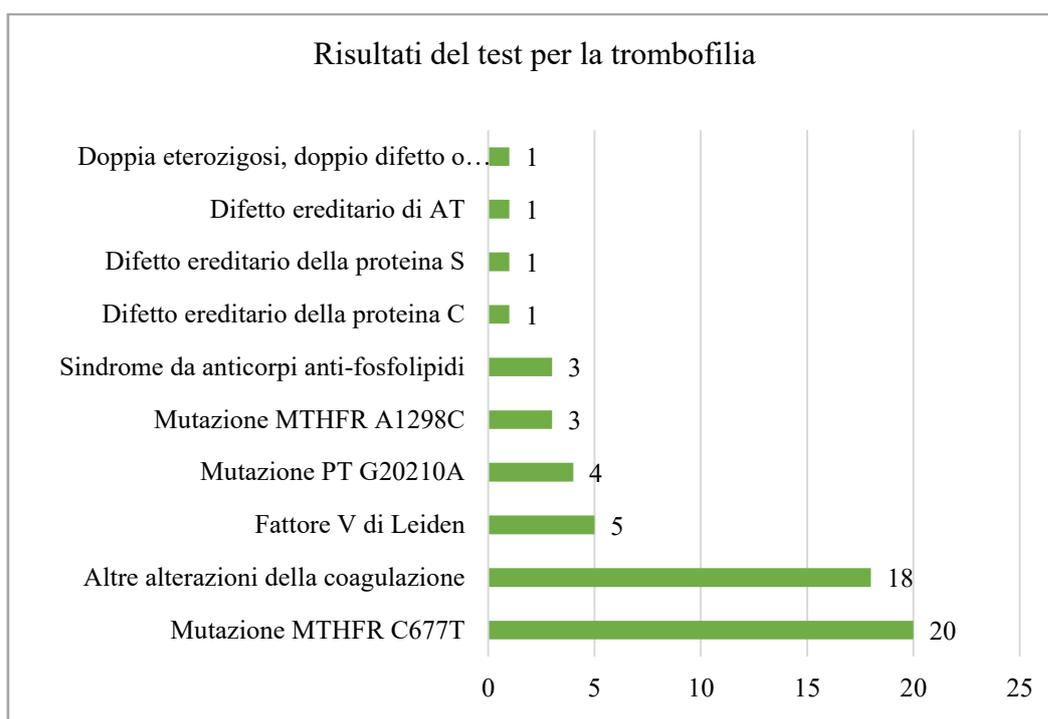


Figura 12 Istogramma relativo alla distribuzione delle alterazioni trombofiliche nella popolazione

In 97/181 pazienti (52,6%) è stato eseguito il test per la trombofilia con esito noto. Di questi, 45/97 (46,4%) hanno presentato una o più alterazioni. In particolare, il fattore V di Leiden è stato riscontrato in 5/45 pazienti (11,1%), la mutazione PT G20210A in 4/45 (8,9%), la mutazione MTHFR C677T in 20/45 (44,4%), la mutazione MTHFR A1298C in 3/45 (6,7%), un difetto ereditario di proteina C in 1/45 (2,2%), un difetto ereditario di proteina S in 1/45 (2,2%), un difetto ereditario di AT in 1/45 (2,2%), la sindrome da Ac anti-fosfolipidi in 3/45 (6,7%) e una doppia eterozigosi, doppio difetto o difetto combinato in 1/45 (2,2%). In 18/45 casi (40%) sono state anche individuate una o più alterazioni della coagulazione, spesso compatibili con l'età neonatale, che sono riportate in Tabella 17. In nessun caso invece è stata rilevata la presenza di iperomocisteinemia o Lp(a).

Tabella 17 Alterazioni della coagulazione nei pazienti del R.I.T.I. con NAIS

Alterazione dei fattori coagulativi	N° di pazienti (%)
Altre alterazioni della coagulazione	18/45 (40%)
<i>Riduzione livelli di proteina C</i>	12/18 (66,7%)
<i>Riduzione livelli di proteina S</i>	11/18 (61,1%)
<i>Accorciamento del PT</i>	1/18 (5,6%)
<i>Allungamento del PTT</i>	2/18 (11,1%)
<i>Riduzione dei livelli di Ab anti-cardiolipina IgG</i>	1/18 (5,6%)

<i>Riduzione fattore II</i>	2/18 (11,1%)
<i>Riduzione fattore VII</i>	1/18 (5,6%)
<i>Aumento fattore VIII</i>	1/18 (5,6%)
<i>Riduzione fattore IX</i>	5/18 (27,8%)
<i>Riduzione fattore X</i>	2/18 (11,1%)
<i>Riduzione fattore XI</i>	5/18 (27,8%)
<i>Riduzione livelli antitrombina</i>	3/18 (16,7%)

4.4.3 Disordini cardiaci

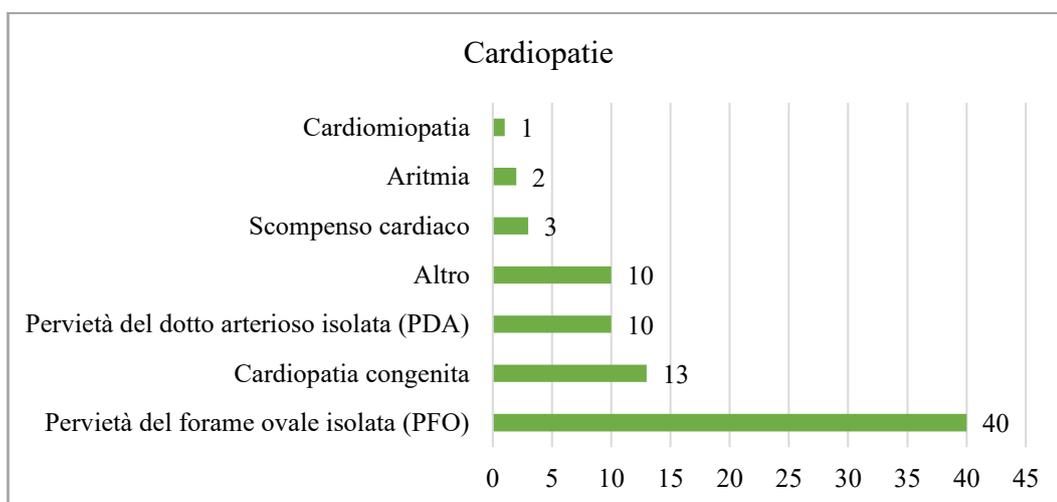


Figura 13 Istogramma raffigurante la numerosità dei pazienti presentanti cardiopatie

In tutti e 181 i pazienti è stata valutata la presenza o meno di un problema cardiaco. È stata segnalata almeno una cardiopatia in 57/176 pazienti (32,4%). Presenza di una cardiopatia congenita è stata indicata in 13/57 casi (22,9%) (Tabella 18). La pervietà del dotto arterioso isolata è stata segnalata in 10/57 pazienti (17,5%), la pervietà del forame ovale isolata in 40/57 (70,2%), la cardiomiopatia in 1/57 (1,8%), l'aritmia in 2/57 (3,5%), lo scompenso cardiaco in 3/57 (5,3%) e in 10/57 casi (17,5%) è stato compilato il campo "altro". Non sono stati evidenziati pazienti con prolasso mitralico, endocardite, protesi valvolari o cardiopatia reumatica. In Tabella 18 sono riportate le diciture inserite per le voci "cardiopatia congenita" e "altro".

Tabella 18 Diciture inserite nei campi liberi per le voci e "cardiopatia congenita" e "altro"

Patologie cardiache	N° di pazienti
Cardiopatia congenita	13/ 57 (22,9%)
<i>Trasposizione grandi arterie</i>	1/13 (7,7%)
<i>Tetralogia di Fallot</i>	1/13 (7,7%)

<i>Coartazione aortica da mutazione MYH6</i>	1/13 (7,7%)
<i>Difetto del setto interventricolare</i>	3/13 (23,1%)
<i>Difetto del setto interatriale</i>	2/13 (15,4%)
<i>Difetti dei setti interventricolare e interatriale</i>	2/13 (15,4%)
<i>Cardiomiopatia ipertrofica</i>	1/13 (7,7%)
<i>Displasia della valvola polmonare</i>	1/13 (7,7%)
<i>Aorta bicuspidale</i>	1/13 (7,7%)
Altro	10/57 (17,5%)
<i>Ipertensione polmonare</i>	3/10 (30%)
<i>Insufficienza tricuspidalica</i>	2/10 (20%)
<i>Bradycardia</i>	2/10 (20%)
<i>Aorta bicuspidale</i>	1/10 (10%)
<i>Neoformazione tricuspidalica di ndd</i>	1/10 (10%)
<i>Anomalie all'ECG</i>	1/10 (10%)

4.4.4 Vasculopatia o patologie dei vasi

L'informazione relativa alla presenza di una vasculopatia nei pazienti del R.I.T.I. con NAIS è nota in 171/181 casi (94,5%). La patologia è stata evidenziata in 3/171 soggetti (1,8%). Per quanto riguarda le positività sono state segnalate: 1 vasculite secondaria a infezioni, neoplasie maligne, farmaci o ipersensibilità, 1 vasculite primitiva isolata del SNC e 1 vasculite associata a patologie del tessuto connettivo.

In 173/181 pazienti (95,6%) è stata valutata anche la presenza o meno di altre patologie vascolari. Si sono evidenziate 11/173 positività (6,4%). In particolare, erano presenti 7/11 malformazioni vascolari (63,6%), 3 dissezioni arteriose (27,3%) ed 1/11 condizione patologica rispondente alla voce "altro" (9,1%).

Tabella 19 Fattori di rischio vascolari nei pazienti con NAIS

Patologie vascolari	N° di pazienti
Vasculiti	3/171 (1,8%)
<i>Vasculiti secondarie a infezioni, neoplasie maligne, farmaci o ipersensibilità</i>	1/3 (33,3%)
<i>Vasculite primitiva isolata del SNC</i>	1/3 (33,3%)
<i>Vasculite associata a patologie del tessuto connettivo</i>	1/3 (33,3%)
Altre patologie vascolari	11/173 (6,4%)
<i>Malformazioni vascolari</i>	7/11 (63,6%)
<i>Dissezioni arteriose</i>	3/11 (27,3%)
<i>Altro</i>	1/11 (9,1%)

4.4.5 Infezioni

In 32/176 neonati (18,2%) è stata segnalata almeno una condizione infettiva (dato disponibile in 176/181): episodi febbrili in 7/32 (21,9%), infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) in 3/32 (9,4%), delle vie urinarie in 3/32 (9,4%), polmonari in 1/32 (3,1%) e in 3/32 (9,4%) infezioni in altra sede. Ci sono stati inoltre 17/32 casi di sepsi (53,1%) e altri 4/32 episodi infettivi riportati come “altro” (12,5%).

4.4.6 Altre patologie

Per quanto riguarda altre possibili patologie (escluse quelle cardiache, dei vasi e infettive già descritte), in base ai dati disponibili sono state riportate: malattie metaboliche in 6/174 soggetti (3,4%), epatopatie in 2/173 (1,7%), ipoglicemia in 11/138 (8%) e condizioni ematologiche non neoplastiche in 23/171 (13,5%) (dato disponibile rispettivamente in 174/181, 173/181, 138/181 e 171/181). Infine, per 11/170 pazienti (6,5%) è stata ritenuta significativa la condizione clinica inserita nel campo libero “altre condizioni pre-esistenti”. Per ogni paziente era selezionabile più di una patologia. Non sono stati individuati pazienti con neoplasie, malattie neurocutanee, renali o auto-immuni. Le patologie specifiche, appartenenti alle categorie sopra elencate sono dettagliate in Tabella 20.

Tabella 20 Altre patologie che potrebbero rappresentare un fattore di rischio nei pazienti con NAIS

Fattore di rischio	N° di pazienti
Malattie metaboliche	6/174 (3,4%)
<i>Diabete mellito</i>	1/6 (16,7%)
<i>Colestasi</i>	2/6 (33,3%)
<i>Altri dismetabolismi</i>	3/6 (50%)
Epatopatie	2/173 (1,7%)
<i>Insufficienza epatica</i>	2/2 (100%)
<i>Altre epatopatie</i>	1/2 (50%)
Condizioni ematologiche non neoplastiche	23/171 (13,5%)
<i>Anemia</i>	12/23 (52,2%)
<i>Poliglobulia/policitemia</i>	1/23 (4,3%)
<i>Leucocitosi</i>	1/31 (4,3%)
<i>Altre patologie ematologiche non neoplastiche</i>	7/23 (30,4%)
<i>Gruppo sanguigno non 0</i>	10/23 (43,5%)

Ipoglicemia	11/138 (8%)
Altre condizioni pre-esistenti	11/170 (6,5%)
<i>Aplasia cutis</i>	1/11 (9,1%)
<i>Beta talassemia eterozigote</i>	1/11 (9,1%)
<i>Due giri di funicolo intorno al collo</i>	1/11 (9,1%)
<i>Grave insufficienza respiratoria</i>	1/11 (9,1%)
<i>Mutazione gene COL4A1</i>	1/11 (9,1%)
<i>Nevo congenito</i>	1/11 (9,1%)
<i>Polidattilia piede dx, sindattilia piede sx</i>	1/11 (9,1%)
<i>Prematurità</i>	2/11 (18,2%)
<i>Sindrome di Down</i>	1/11 (9,1%)
<i>Sindrome da astinenza neonatale</i>	1/11 (9,1%)

4.4.7 Procedure invasive

La cateterizzazione di vasi centrali è stata riportata in 35/171 (20%) pazienti (dato disponibile in 171/181). In 33/35 di questi casi è stato indicato il tipo di vaso cateterizzato, arterioso in 4/33 (12%), venoso in 27/33 (82%), sia venoso che arterioso in 2/33 (6%).

Solo 1 paziente su 171 (0,6%) è stato sottoposto a cateterismo cardiaco (dato disponibile in 171/181), e solo in 2 neonati su 173 (1,2%) sono stati descritti interventi chirurgici quali fattori di rischio di NAIS (dato disponibile in 171/181). Solo 2/173 neonati (1,2%) sono stati sottoposti ad ECMO (dato disponibile in 173/181), e solo 1 di 172 neonati è stato sottoposto a dialisi (0,6%) (dato disponibile in 172/181).

4.4.8 Farmaci

Tra i fattori di rischio sono stati presi in considerazione anche i farmaci. Valutando coloro a cui è stato somministrato almeno un medicinale (22/175 pari al 14,4%) si è visto che gli stupefacenti sono stati riscontrati in 5/22 casi (22,7%), l'eritropoietina in 1/22 (4,5%), l'antibiotico-terapia in 5/22 pazienti (22,7%), il fenobarbital in 5/22 (22,7%) e le benzodiazepine in 3/22 (13,6%). Infine, ulteriori farmaci, non inquadrabili nelle categorie già elencate, sono stati somministrati in 13/22 casi (59%).

Tabella 21 Dati riassuntivi relativi alla scheda possibili fattori di rischio ed eziologici

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Fattori di rischio dell'epoca neonatale	Presenza di fattori di rischio neonatali	60/129 (46,5%)
	<i>Rianimazione alla nascita</i>	35/60 (58,3%)
	<i>Encefalopatia ipossico-ischemica</i>	15/60 (25%)
	<i>Trattamento ipotermico</i>	12/60 (20%)
	<i>Aspirazione di meconio</i>	11/60 (18,3%)
	<i>Trauma da parto</i>	11/60 (18,3%)
	<i>Ipertensione polmonare</i>	10/60 (16,7%)
	<i>Ventilazione assistita</i>	25/60 (41,7%)
	<i>Ipertensione Sistemica</i>	3/60 (5%)
	<i>Malformazioni d'organo</i>	2/60 (3,3%)
	<i>Patologia metabolica ad esordio neonatale</i>	1/60 (1,7%)
	<i>Patologia eritroblastica alla nascita</i>	2/60 (3,3%)
	<i>Persistenza della pervietà del dotto di Botallo</i>	4/60 (6,7%)
	<i>Retinopatia della prematurità</i>	2/60 (3,3%)
<i>Broncodisplasia polmonare</i>	3/60 (5%)	
Trombofilia	Positività ad uno o più fattori nel test per la trombofilia	45/97 (46,4%)
	<i>fattore V di Leiden</i>	5/45 (11,1%),
	<i>Mutazione PT G20210A</i>	4/45 (8,9%)
	<i>Mutazione MTHFR C677T</i>	20/45 (44,4%)
	<i>Mutazione MTHFR A1298C</i>	3/45 (6,7%)
	<i>Difetto ereditario di proteina C</i>	1/45 (2,2%)
	<i>Difetto ereditario di proteina S</i>	1/45 (2,2%)
	<i>Difetto ereditario di AT</i>	1/45 (2,2%)
	<i>Sindrome da Ac anti-fosfolipidi</i>	3/45 (6,7%)
	<i>Doppia eterozigosi, doppio difetto o difetto combinato</i>	1/45 (2,2%)
	<i>Una o più alterazioni della coagulazione</i>	18/45 (40%)
	<i>Iperomocisteinemia</i>	0/45 (0%)
	<i>Lp(a)</i>	0/45 (0%)
Cardiopatie	Presenza di cardiopatie	57/176 (32,4%)
	<i>Cardiopatia congenita</i>	13/57 (22,9%)
	<i>Pervietà del dotto arterioso</i>	10/57 (17,5%)
	<i>Pervietà del forame ovale</i>	40/57 (70,2%)
	<i>Cardiomiopatia</i>	1/57 (1,8%)

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
	<i>Aritmia</i>	2/57 (3,5%)
	<i>Scompenso cardiaco</i>	3/57 (5,3%)
	<i>Altro</i>	10/57 (17,5%)
	<i>Prolasso mitralico</i>	0/57 (0%)
	<i>Endocardite</i>	0/57 (0%)
	<i>Cardiopatia reumatica</i>	0/57 (0%)
Vasculopatie	Vasculiti	3/171 (1,8%)
	Altre alterazioni vascolari	11/173 (6,4%)
Infezioni	Presenza di condizioni infettive	32/176 (18,2%)
	<i>Episodio febbrile</i>	7/32 (21,9%)
	<i>Infezione del SNC</i>	3/32 (9,4%)
	<i>Infezione delle vie urinarie</i>	3/32 (9,4%)
	<i>Infezione in altra sede</i>	3/32 (9,4%)
	<i>Sepsi</i>	17/32 (53,1%)
	<i>Altro</i>	4/32 (12,5%)
Altre patologie	Malattie metaboliche	6/174 (3,4%)
	Epatopatie	2/173 (1,2%)
	Malattie ematologiche	23/171 (13,5%)
	Altre condizioni pre-esistenti	11/170 (6,5%)
	Ipoglicemia	11/138 (8%)
Procedure invasive	Cateterizzazione dei vasi centrali	35/171 (20%)
	Cateterismo cardiaco	1/171 (0,6%)
	Intervento chirurgico	2/173 (1,2%)
	ECMO	2/173 (1,2%)
	Dialisi	1/172 (0,6%)
Farmaci	Assunzione i almeno un farmaco	22/175 (12,6%)
	<i>Stupefacenti</i>	5/22 (22,7%)
	<i>Eritropoietina (EPO)</i>	1/22 (4,5%)
	<i>Terapia antibiotica</i>	5/22 (22,7%)
	<i>Fenobarbital</i>	5/22 (22,7%)
	<i>Benzodiazepine</i>	3/22 (13,6%)
	<i>Altro</i>	13/22 (59%)

4.5 Scheda episodio

In 155/177 pazienti (87,6%) lo stroke è stato accompagnato dalla comparsa di segni e/o sintomi clinicamente evidenti come prima manifestazione dell'evento trombotico, in 22/177 casi (12,4%) invece non sono stati riportati sintomi clinicamente evidenti (riscontro occasionale) (dato disponibile in 177/181).

In 131/177 casi (74%) l'evento tromboembolico e/o una sua complicanza sono stati i motivi del ricovero, mentre in 46/177 (26%) la degenza è dovuta ad una causa differente (dato disponibile in 177/181).

Per 153/179 neonati (85,5%) si è dovuti ricorrere al ricovero in terapia intensiva a seguito dell'episodio tromboembolico (dato disponibile in 179/181).

Tabella 22 Dati riassuntivi relativi alla scheda episodio

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Prima manifestazione	Quadro sintomatologico evidente	155/177 (87,6%)
	Assenza di sintomi	22/177 (12,4%)
Causa del ricovero	Evento tromboembolico e/o una sua complicanza	131/177 (74%)
	Altra causa	46/177 (26%)
Terapia intensiva	Necessità di ricovero in terapia intensiva	153/179 (85,5%)

4.6 Scheda Tromboembolismo Arterioso Cerebrale

4.6.1 Presentazione clinica all'esordio

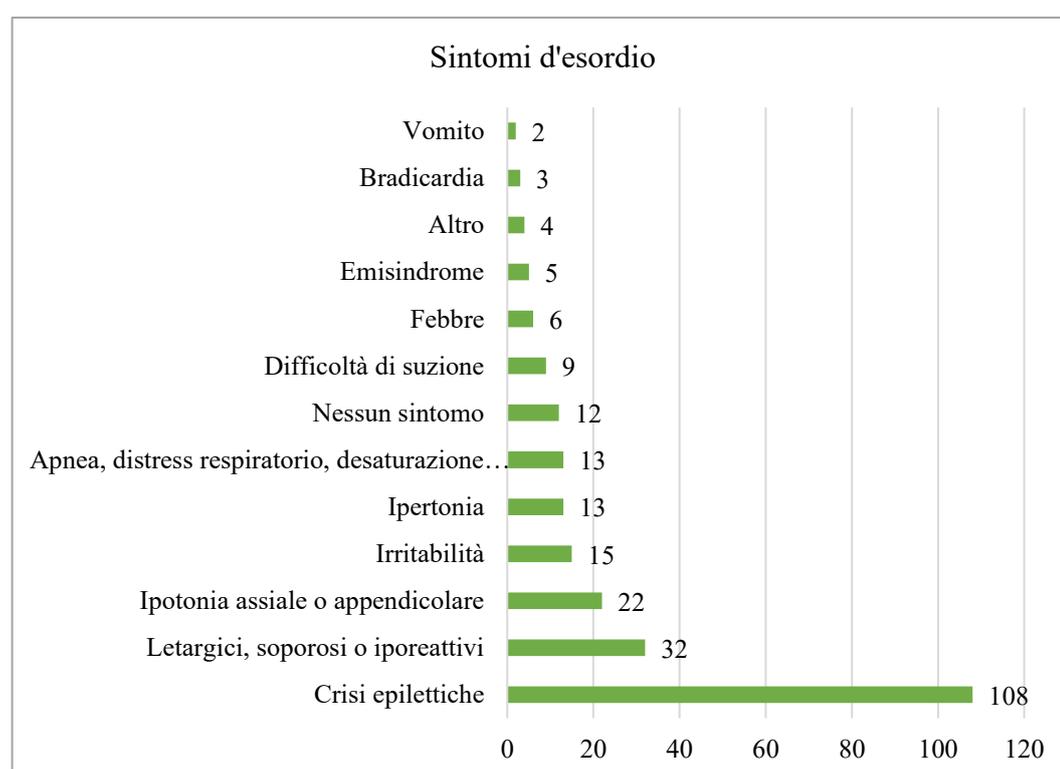


Figura 14 Istogramma relativo alla distribuzione dei sintomi di esordio nella popolazione

Sono stati indagati i diversi sintomi al momento dell'insorgenza dell'episodio trombotico. È possibile che i pazienti manifestino più di un sintomo contemporaneamente, per cui il sistema R.I.T.I. dà la possibilità di selezionare più opzioni all'interno di questo campo. Rispetto alla scheda episodio, in cui il dato relativo alla presenza/assenza dei sintomi era stato segnalato in 177 casi, in questa scheda il campo è stato compilato solo per 148 pazienti. In 12/148 neonati (8,1%) non è stato selezionato alcun sintomo, nei restanti 136/148 (91,9%), invece, sono state indicate le specifiche manifestazioni cliniche d'esordio.

Tra i sintomi di esordio sono stati descritti (Figura 14): febbre in 6/136 neonati (4,4%), il vomito in 2/136 neonati (1,5%), difficoltà di suzione in 9/136 (6,6%), irritabilità in 15/136 (11%), letargia/iporeattività in 32/136 (23,5%), crisi epilettiche in 108/136 (79,4%), ipotonia assiale e/o appendicolare in 22/136 (16,1%), ipertonìa in 13/136 (9,6%), emisindrome in 5/136 (3,7%), problematiche respiratorie (apnea, distress respiratorio, desaturazione o cianosi) in 13/136 (9,6%), bradicardia in 3/136 (2,2%) e in 4/136 casi (2,9%) è stata selezionata la voce "altro".

4.6.2 *Esami strumentali*

La TC cerebrale è stata eseguita in 24/167 (14,4%) (dato disponibile in 167/181). Un infarto nuovo acuto o subacuto è stato riscontrato in 16/24 casi (66,7%), esiti di un pregresso infarto sono stati riscontrati in 3/24 casi (12,5%), una componente emorragica in 9/24 (37,5%) e altro reperto patologico in 4/24 (16,7%).

La RM cerebrale è stata eseguita in 161/172 (93,6%), mentre non è stata eseguita in 11/172 (6,4%) (dato disponibile in 172/181). In 129/161 casi (80,1%) è stato individuato un nuovo infarto acuto o subacuto, in 27/161 (16,8%) erano presenti esiti di pregressi infarti, in 25/161 (15,5%) è stata vista una componente emorragica e in 9/161 (5,6%) è stato descritto un altro reperto.

L'angio RM arteriosa è stata eseguita in 106/166 casi (63,9%) e non è stata svolta in 60/166 (36,1%) (dato disponibile in 166/181). È risultata normale in 55/102 pazienti (54%) e patologica in 47/102 (46%) (dato disponibile in 102/166).

L'angio TC è stata eseguita in 2 pazienti ed ha evidenziato in un caso un esito normale e nell'altro una condizione patologica.

È stata eseguita 1 sola arteriografia nel totale dei pazienti, la quale ha evidenziato una condizione normale.

Infine, l'ecografia transfontanellare è stata svolta in 134/163 (77%) (dato disponibile in 163/181).

4.6.3 Localizzazione e tipologia della lesione

In 105/169 neonati (62%) la lesione era localizzata a sinistra, in 39/169 (23%) a destra e in 25/169 (15%) bilateralmente (dato disponibile in 169/181).

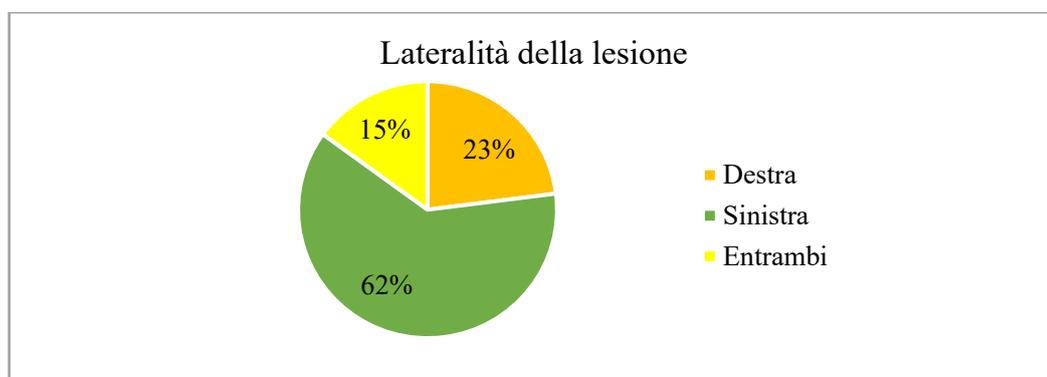


Figura 15 Areogramma relativo alla distribuzione della popolazione in base alla lateralità della lesione

Per quanto riguarda le regioni cerebrali interessate, il lobo frontale era coinvolto in 89/168 (53%), in lobo temporale in 80/168 (47,6%), il lobo parietale in 102/168 (60,7%), il lobo occipitale in 32/168 (19%), la regione nucleo capsulare in 36/168 (21,4%), il talamo in 33/168 (19,6%), 6/168 il cervelletto (3,6%), il tronco encefalico in 6/168 (3,6%) e i gangli della base in 17/168 (10,1%) (dato disponibile in 168/181).

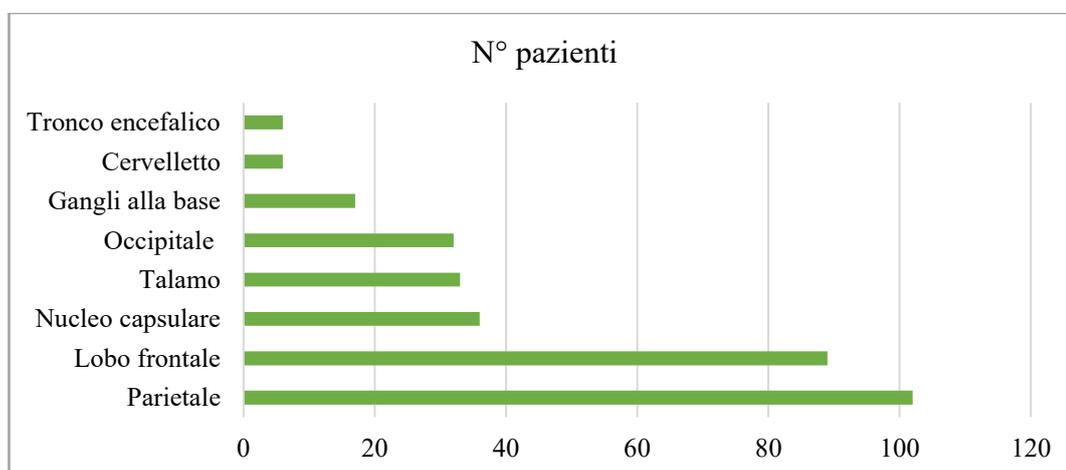


Figura 16 Istogramma relativo alla distribuzione della sede della lesione nella popolazione

Per quanto concerne i vasi coinvolti dall'evento: carotide comune destra in 1/105 (1%) (dato disponibile in 105/181), carotide interna destra nel tratto intracranico in 3/105 (2,9%), nel tratto extracranico in 2/105 (1,9%), carotide interna sinistra nel tratto intracranico in 4/105 (3,8%), nel tratto extracranico in 4/105 (3,8%), vertebrale destra nel tratto intracranico in 1/105 (1%), cerebrale anteriore destra in 5/105 (4,8%), cerebrale anteriore sinistra in 5/105 (4,8%), cerebrale media destra in 22/105 (21%), cerebrale media sinistra in 59/105 (56,2%), cerebrale posteriore destra in 4/105 (3,8%), cerebrale posteriore sinistra in 4/105 (3,8%) e altri vasi in 12/105 (11,4%). Nessun paziente ha presentato il coinvolgimento di carotide comune sinistra, arteria vertebrale sinistra, arteria basilare, arteria cerebellare inferiore posteriore, arteria cerebellare inferiore anteriore e arteria cerebellare superiore.

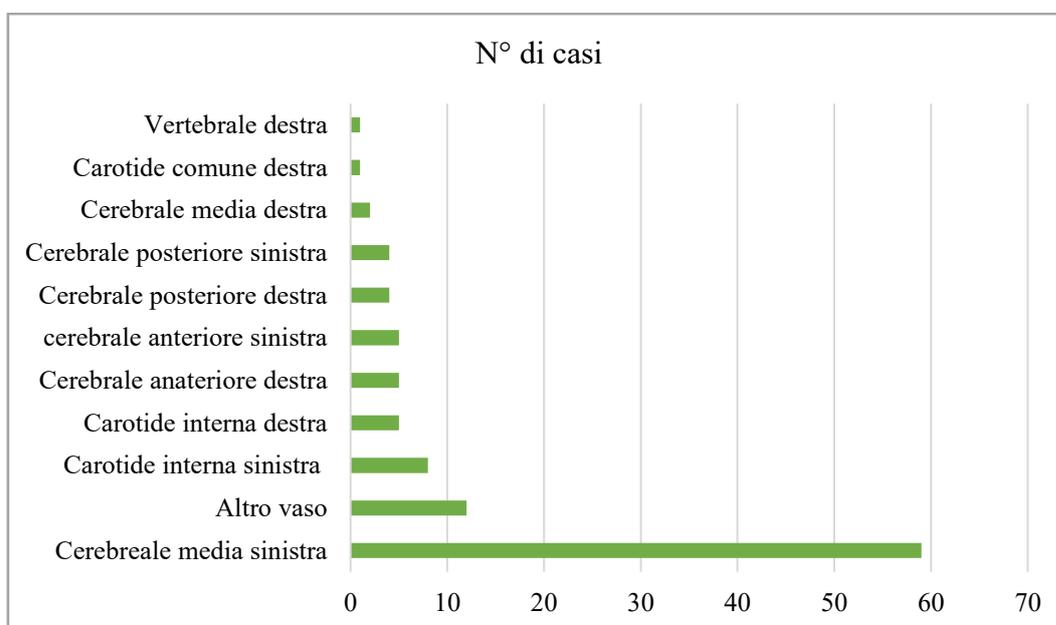


Figura 17 Istogramma relativo alla distribuzione del vaso coinvolto dalla lesione nella popolazione

In 110/163 (67%) pazienti è stato descritto un infarto singolo, mentre in 53/163 (33%) sono stati riportati infarti multipli (dato disponibile in 163/181).

Infine, in 169/181 neonati (93,4%) è stato compilato il campo relativo alla tipologia di lesione. In 112/169 (66,3%) è stata descritta una lesione territoriale, in 3/169 (1,8%) una lesione di confine, in 16/169 (9,5%) una lesione lacunare e in 38/169 (22,4%) il medico ha selezionato l'opzione "non sono in grado di definirla".

4.6.4 Altre indagini

L'ecocardiogramma trans-toracico è stato eseguito in 115/159 (72,3%) ed è risultato normale in 59/111 (53%) e patologico in 52/111 (47%) (dato disponibile in 111/115).

L'elettroencefalogramma (EEG) è stato eseguito in 160/169 pazienti (94,7%) (dato disponibile in 169/181) ed è risultato normale in 27/150 (18%) e patologico in 123/150 (82%) (dato disponibile in 150/160).

4.6.5 Possibile eziologia

Per quanto riguarda la possibile eziologia dell'episodio di NAIS, il campo è stato compilato in 169/181 pazienti (93,4%). In 46/169 casi (27,2%) la causa è stata identificata con un'ostruzione localizzata in sito a carico di un'arteria, in 25/169 (14,8%) si è proposta una causa embolica, in 25/169 (14,8%) un'ipoperfusione sistemica e in 81/169 (47,9%) il medico non è stato in grado di identificare la causa.

Tabella 23 Dati riassuntivi relativi alla scheda trombosi arteriosa cerebrale

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Clinica	Presenza sintomi all'esordio	136/148 (91,9%)
	<i>Febbre</i>	6/136 (4,4%)
	<i>Vomito</i>	2/136 (1,5%)
	<i>Difficoltà di suzione</i>	9/136 (6,6%)
	<i>Irritabilità</i>	15/136 (11%)
	<i>Letargia/iporeattività</i>	32/136 (23,5%)
	<i>Crisi epilettiche</i>	108/136 (79,4%)
	<i>Ipotonia</i>	22/136 (16,1%)
	<i>Ipertonia</i>	13/136 (9,6%)
	<i>Emisindrome</i>	5/136 (3,7%)
	<i>Problematiche respiratorie</i>	13/136 (9,6%)
	<i>Bradycardia</i>	3/136 (2,2%)
	<i>Altro</i>	4/136 (2,9%)
Esami strumentali	Esecuzione TC	24/167 (14,4%)
	<i>Nuovo infarto</i>	16/24 (66,7%)
	<i>Esiti di pregressi infarti</i>	3/24 (12,5%)
	<i>Componente emorragica</i>	9/24 (37,5%)
	<i>Altro reperto patologico</i>	4/24 (16,7%)

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
	Esecuzione RM	161/172 (93,6%)
	<i>Nuovo infarto</i>	<i>129/161 (80,1%)</i>
	<i>Esiti di pregressi infarti</i>	<i>27/161 (16,8%)</i>
	<i>Componente emorragica</i>	<i>25/161 (15,5%)</i>
	<i>Altro reperto patologico</i>	<i>9/161 (5,6%)</i>
	Esecuzione Angio RM	106/166 (63,9%)
	<i>Normale</i>	<i>55/102 (53,9%)</i>
	<i>Patologico</i>	<i>47/102 (46,1%)</i>
Lateralità della lesione	Destra	39/169 (23%)
	Sinistra	105/169 (62%)
	Entrambe	25/169 (15%)
Sede della lesione	Lobo parietale	102/168 (60,7%)
	Lobo frontale	89/168 (53%)
	Nucleo capsulare	36/168 (21,4%)
	Talamo	33/168 (19,6%)
	Lobo occipitale	32/168 (19%)
	Gangli alla base	17/168 (10,1%)
	Cervelletto	6/168 (3,6%)
	Tronco encefalico	6/168 (3,6%)
Vaso coinvolto	Carotide comune destra	1/105 (1%)
	Carotide interna destra extracranica	2/105 (1,9%)
	Carotide interna destra intracranica	3/105 (2,9%)
	Carotide interna sinistra extracranica	4/105 (3,8%)
	Carotide interna sinistra intracranica	4/105 (3,8%)
	Vertebrale destra intracranica	1/105 (1%)
	Cerebrale anteriore destra	5/105 (4,8%)
	Cerebrale anteriore sinistra	5/105 (4,8%)
	Cerebrale media destra	22/105 (21%)
	Cerebrale media sinistra	59/105 (56,2%)
	Cerebrale posteriore destra	4/105 (3,8%)
	Cerebrale posteriore sinistra	4/105 (3,8%)
	Altro	12/105 (11,4%)
Numero infarti	Singoli	110/163 (67%)
	Multipli	53/163 (33%)
Tipologia di lesione	Territoriale	112/169 (66,3%)
	Lesione di confine	3/169 (1,8%)
	Lesione lacunare	16/169 (9,5%)
	Non definita	38/169 (22,4%)
Eco trans-toracico	Normale	59/111 (53%)
	Patologico	52/111 (47%)

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
EEG	Normale	27/150 (18%)
	Patologico	123/150 (82%)
Possibile eziologia dell'episodio	Ostruzione localizzata di un'arteria	46/169 (27,2%)
	Causa embolica	25/169 (14,8%)
	Ipoperfusione sistemica	25/169 (14,8%)
	Non identificabile	81/169 (47,9%)

4.7 Scheda terapie

Terapie antitrombotiche successivamente all'episodio sono state somministrate in 27/169 (16%), mentre in 142/169 (84%) non sono state utilizzate (dato disponibile in 169/181). Per quanto riguarda i farmaci anticoagulanti o antitrombotici, in 2/27 pazienti è stata utilizzata eparina sodica (7,4%), in 6/27 eparina a basso PM (22,2%) e in 1/27 la proteina C (3,7%), nessuno di questi, inoltre, ha presentato complicanze successive alla somministrazione.

Solo in 27 casi su 181 (15%) è stata compilata la voce relativa ad altre terapie eventualmente somministrate. Di questi 22/27 (81,5%) hanno assunto uno o più farmaci diversi dalla terapia anti-trombotica. In particolare, tra gli ulteriori farmaci somministrati si segnala il fenobarbital in 18/22 casi (81,8%) e una terapia antibiotica in 4/22 casi (18,2%).

Tabella 24 Dati riassuntivi relativi alla scheda terapia

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Terapia	Antitrombotica	27/169 (16%)
	Altra terapia	22/27 (81,5%)

4.8 Scheda outcome alla dimissione

4.8.1 Ricovero

In 166/181 casi (91,7%) è stato riportato il motivo dell'interruzione del ricovero. Solo in 1/166 pazienti (0,6%) si è verificato il decesso, nei restanti 165/166 (99,4%),

il neonato è stato dimesso: 150/158 (94,9%) sono stati inviati a domicilio, 8/158 (5,1%) presso una struttura riabilitativa (dato disponibile in 158/165).

La mediana della durata del ricovero era pari a 19 giorni (IQR: 12, 28) con media pari a 25 giorni (DS: 21) (dato disponibile in 152/181).

4.8.2 Neuroimaging di controllo durante il ricovero

In 45/154 casi (29,2%) è stato eseguito almeno un ulteriore esame radiologico di controllo durante la degenza (dato disponibile in 154/181).

La RM è stata eseguita in 40/181 pazienti (22,1%). In 31/40 casi (77,5%) è stata descritta una normale evoluzione del danno pre-esistente, in 1/40 (2,5%) è stato individuato un nuovo infarto, in 3/40 pazienti (7,5%) è comparsa un'evoluzione emorragica, in 4/40 (10%) si sono presentati altri reperti patologici e in 4/40 (10%) la situazione è rimasta invariata (esiti non mutualmente esclusivi).

L'angio RM arteriosa è stata svolta in 19/181 pazienti (10,5%). In 8/19 si è riscontrato un quadro normale (42,1%), in 4/19 si è evidenziato il miglioramento di una precedente stenosi (21%), in 3/19 la rivascolarizzazione di una precedente occlusione (15,8%), in 1/19 una nuova stenosi (5,3%), in 2/19 un quadro invariato rispetto ad un precedente esame (10,5%), e in 1/19 altri reperti (5,3%) (esiti non mutualmente esclusivi).

In soli 3/181 pazienti (1,1%) è stata eseguita una TC, che ha riscontrato evoluzione emorragica in 1 caso, quadro invariato in 1 caso, e altri reperti patologici in 1 caso.

4.8.3 Deficit neurologici e terapia anticrisi alla dimissione

Uno o più deficit neurologici alla dimissione sono descritti in 69/161 casi (43%) (dato disponibile in 161/181). In 3/69 casi il deficit è stato a carico della psiche (4,3%), in 10/69 a carico della relazionale (14,5%), in 35/69 (50,7%) è insorto un problema del movimento (emiparesi, deficit NNCC), in 39/69 (56,5%) un problema di tono, in 8/69 (11,6%) di visus o contatto visivo, in 2/69 (2,9%) di udito.

In 39/65 (60%) è stata descritta una terapia anticrisi cronica al momento della dimissione (dato disponibile in 65/181).

Tabella 25 Dati riassuntivi relativi alla scheda outcome

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Causa	Decesso	1/166 (0,6%)
interruzione del ricovero	Dimissione	165/166 (99,4%)
	<i>A domicilio</i>	150/158 (94,9%)
	<i>In struttura riabilitativa</i>	8/158 (5,1%)
Epilessia	Crisi epilettiche	66/164 (40%)
	Terapia antiepilettica cronica	39/65 (60%)
Deficit	Presenza di deficit neurologici	69/161 (43%)
	<i>Problema di tono</i>	39/69 (56,5%)
	<i>Problema di movimento</i>	35/69 (50,7%)
	<i>Deficit relazionale</i>	10/69 (14,5%)
	<i>Alterazione del visus</i>	8/69 (11,6%)
	<i>Alterazioni della psiche</i>	3/69 (4,3%)
	<i>Alterazioni dell'udito</i>	2/69 (2,9%)
Esami strumentali	Esecuzione TC	3/181 (1,1%)
	<i>Situazione invariata</i>	1/3 (33,3%)
	<i>Evoluzione emorragica</i>	1/3 (33,3%)
	<i>Altro reperto patologico</i>	1/3 (33,3%)
	Esecuzione RM	40/181 (22,1%)
	<i>Normale evoluzione</i>	31/40 (77,5%)
	<i>Nuovo infarto</i>	1/40 (2,5%)
	<i>Situazione invariata</i>	4/40 (10%)
	<i>Componente emorragica</i>	3/40 (7,5%)
	<i>Altro reperto patologico</i>	4/40 (10%)
	Angio RM	19/181 (10,5%)
	<i>Normale</i>	8/19 (42,1%)
	<i>Miglioramento della stenosi</i>	4/19 (21,1%)
	<i>Rivascolarizzazione</i>	3/19 (15,8%)
	<i>Nuova stenosi</i>	1/19 (5,3%)
	<i>Invariata</i>	2/19 (10,5%)
	<i>Altro reperto patologico</i>	1/19 (5,3%)

4.9 Scheda ultimo follow-up disponibile

4.9.1 Durata del follow-up

Il follow-up è disponibile per 125/181 pazienti con NAIS (69,1%). La durata media, calcolata su questi 125 casi, è risultata di 35 mesi (DS: 35). La mediana dei valori è invece pari a 21 mesi (IQR: 13-45).

Per quanto riguarda l'età al follow-up, è stato calcolato un valore medio pari a 2,96 anni (DS: 2,94) e una mediana corrispondente a 1,83 anni (IQR: 1,11-3,83).

4.9.2 Neuroimaging al follow-up

In 19/20 è stata eseguita la RM al follow-up (95%) (dato disponibile in 20/125): in 17 casi è stata descritta una normale evoluzione del danno pre-esistente e in 2 la situazione è rimasta invariata rispetto ad un precedente esame.

In 8/10 casi (80%) è stata eseguita l'angio RM arteriosa al follow-up (dato disponibile in 10/125): nell'80% veniva indicata una condizione normale o invariata.

In 2/14 casi (11,2%) è stata eseguita TC al follow-up (dato disponibile in 14/125): in 1 caso è stata descritta una normale evoluzione del danno pre-esistente e in 1 caso sono stati evidenziati altri reperti patologici.

4.9.3 Mortalità, qualità di vita e deficit neurologici

Nei 125 pazienti con dati di follow-up disponibili, non è stato registrato alcun decesso (0%, 0/125) (oltre al paziente deceduto durante il ricovero già descritto nel paragrafo 4.8.1).

Per quanto riguarda la qualità di vita dei soggetti, in 76/125 (60,8%) è stata descritta completa autonomia e guarigione, in 33/125 (26,4%) necessità di supporto/aiuto per compiere le normali attività a causa degli esiti correlati all'evento, in 7/125 (5,6%) necessità di ulteriori interventi e ricoveri a causa degli esiti correlati all'evento e in 1/125 (0,8%) è stata riportata un'influenza negativa dell'evento sul comportamento, l'umore e l'immagine di sé. Per ogni paziente era selezionabile più di un'opzione tra quelle elencate.

Per 121/125 pazienti che hanno eseguito controlli successivi all'evento tromboembolico (96,8%) è stato descritto se durante il follow-up si siano sviluppati deficit neurologici. In 74/121 casi (61,2%) non è stato evidenziato alcun deficit neurologico, mentre in 47/121 (38,8%) se ne sono presentati uno o più.

Tra coloro che hanno sviluppato uno o più deficit in soli 23/47 (48,9%) è stato calcolato lo score PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure). In 7/23 (30,4%) è risultato di 0,5, in 12/23 (52,2%) è stato valutato tra 1 e 2 e in 4/23 (17,4%) > di 2.

4.9.4 Terapia all'ultimo follow-up

In 31/121 (25,6%) è stata descritta una terapia in atto all'ultimo follow-up (dato disponibile in 121/125). In nessun paziente era in atto una terapia antitrombotica.

Per quanto riguarda la terapia riabilitativa, in 12/31 pazienti (38,7%) è stata utilizzata terapia fisica, in 2/31 (6,5%) terapia occupazionale, in 5/31 (16,1%) logopedia, in 1/31 casi (3,2%) un altro trattamento riabilitativo, e in 18/31 casi (58,1%) altre terapie. 3/31 (9,7%) pazienti hanno avuto necessità di sostegno scolastico.

Tabella 26 Dati riassuntivi relativi alla scheda ultimo follow-up disponibile

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
Ultimo follow-up	Disponibilità	125/181 (69,1%)
	Decesso	0/125 (0%)
Qualità di vita	Completa autonomia e guarigione	76/125 (60,8%)
	Necessità di supporto per compiere le normali attività	33/125 (26,4%)
	Necessità di ulteriori interventi e ricoveri a causa degli esiti correlati all'evento	7/125 (5,6%)
	Influenza negativa su comportamento, umore e immagine di sé	1/125 (0,8%)
Deficit neurologici	Nessun deficit	74/121 (61,2%)
	Uno o più deficit	47/121 (38,8%)
Psom score	Punteggio = 0,5	7/23 (30,4%)
	Punteggio = 1-2	12/23 (52,2%)
	Punteggio > 2	4/23 (17,4%)
Esami strumentali	Esecuzione TC	2/14 (14%)
	<i>Esito normale</i>	<i>1/2 (50%)</i>
	<i>Altri reperti patologici</i>	<i>1/2 (50%)</i>
	Esecuzione RM	19/20 (95%)
	<i>Normale evoluzione del danno pre-esistente</i>	<i>17/19 (89,5%)</i>

Categoria	Variabile	Pazienti N (%)
	<i>Situazione infariata</i>	2/19 (10,5%)
	Esecuzione angioRM	8/10 (80%)
Terapia	Paziente in terapia	31/121 (25,6%)
	<i>Terapia antitrombotica</i>	0/31 (0%)
	<i>Terapia fisica</i>	12/31 (38,7%)
	<i>Terapia occupazionale</i>	2/31 (6,5%)
	<i>Logopedia</i>	5/31 (16,1%)
	<i>Sostegno a scuola</i>	3/31 (9,7%)
	<i>Altro tipo di riabilitazione</i>	1/31 (3,2%)
	<i>Altro</i>	18/31 (58,1%)

4.10 Recidiva

Solo in 1 caso su 181 (0,6%) è stato descritto un altro evento tromboembolico sviluppatosi nel corso della medesima degenza del primo episodio, ma in una sede vascolare differente (si è trattato di un episodio di trombosi venosa a livello del catetere ombelicale). In 2 ulteriori pazienti (2/125, 1,6%) si sono successivamente verificate recidive nel corso del follow-up.

4.11 Crisi epilettiche

Analizzando nello specifico la presenza di crisi epilettiche nella storia clinica di questi pazienti, 120 neonati sui 171 di cui era disponibile il dato (70,2%) hanno avuto una crisi epilettica all'esordio e/o durante la degenza. In 54/120 casi (45%), in particolare, la convulsione si è presentata sia all'esordio che successivamente durante la degenza, sempre in 54/120 casi (45%) si è manifestata solo all'esordio e in 12/120 (10%) solo durante la degenza. I rimanenti 51/171 (29,8%), invece, non hanno presentato nessun episodio convulsivo durante l'episodio di NAIS.

Prendendo poi in considerazione tutti i follow-up eseguiti da questi pazienti si è notato che 15/125 neonati di cui era disponibile il follow-up (12%) hanno presentato almeno una crisi al follow-up.

Di questi 15 pazienti, 13 (86,7%) avevano già presentato una crisi all'esordio e/o durante la degenza, 2 invece no (13,3%).

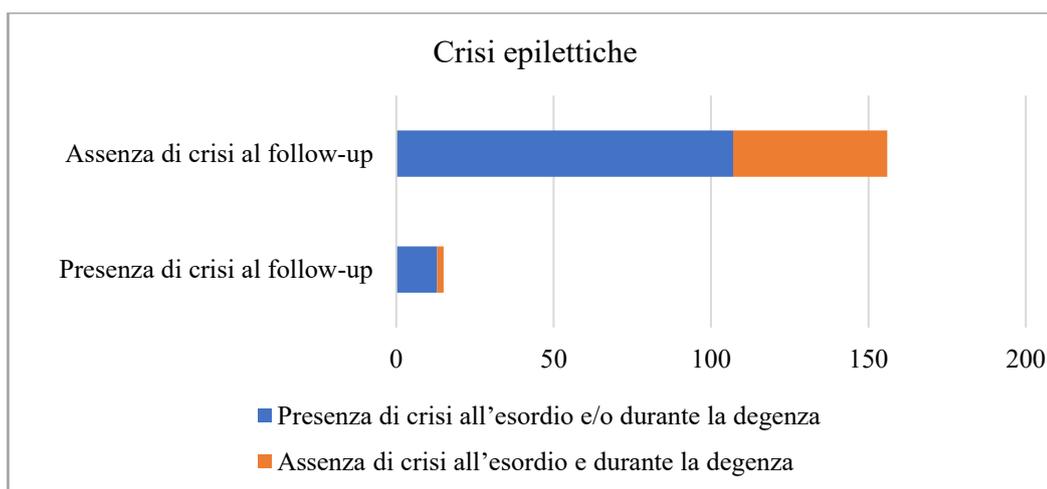


Figura 18 Distribuzione delle crisi epilettiche al follow-up, all'esordio e durante la degenza

4.12 Fattori associati ad outcome all'ultimo follow-up

Alla regressione logistica univariata, fattori significativamente associati a presenza di deficit neurologici all'ultimo follow-up includono (si veda Tabella 27):

- Età materna al momento del concepimento ≥ 32 anni: OR 3.21, IC 95% 1.14-9.76, p value 0,031;
- Parto cesareo urgente: OR 6,52, IC 95% 2.53-17.9, p value <0.001;
- Minor età gestazionale (ogni settimana in meno di età gestazionale si associa al 14% in più di probabilità di deficit neurologici all'ultimo follow-up): OR 0,88, IC 95% 0.78-0.99, p value 0,033;
- Deficit neurologici al momento della dimissione: OR 6,98, IC 95% 3,14-16,3, p value < 0,001. Questa associazione vale anche per le singole tipologie di deficit neurologico (presenza di alterazioni a carico del movimento p value < 0,001, del tono p value 0,031, della relazione p value 0,024);
- Crisi epilettica all'ultimo follow-up: OR 5,28, IC 95% 1.64-20.3, p value 0,008.

Si tenga presente che in Tabella 27 il numero di pazienti per i quali erano disponibili i dati all'ultimo follow-up risulta pari a 126, anziché 125, come riportato nel capitolo 4.9. Ciò è dovuto al fatto che l'estrazione dei dati per questa valutazione statistica è avvenuta in un momento successivo, rispetto alla precedente analisi descrittiva e, nel frattempo, è stato aggiunto il follow-up per un paziente che prima ne era privo. Questo sottolinea ancora una volta come il R.I.T.I. sia un registro dinamico, in continua crescita e aggiornamento.

Alla regressione logistica univariata, fattori significativamente associati a presenza di crisi epilettiche all'ultimo follow-up includono (si veda Tabella 28):

- Necessità di ventilazione assistita in fase acuta: OR 10, IC 95% 2,51-44,3, p value 0,001;
- Coinvolgimento del tronco encefalico all'imaging: OR 7,63, IC 95% 0,92-52,3, p value 0,037;
- Durata del ricovero ≥ 19 giorni: OR 8,32, IC 95% 1,45-157, p value 0,050.

Tabella 27 Fattori significativamente associati a presenza di deficit neurologici all'ultimo follow-up

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ^l	No, N = 80 ^l	Si, N = 46 ^l	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
DATI DEMOGRAFICI E ANAMNESTICI									
Sesso	126				0.10	126			
Femmina		59 (47%)	33 (41%)	26 (57%)			—	—	
Maschio		67 (53%)	47 (59%)	20 (43%)			0.54	0.26, 1.12	0.10
Modalità parto	122				<0.001	122			
Vaginale eutocico		52 (43%)	41 (53%)	11 (25%)			—	—	
Cesareo urgente		33 (27%)	12 (15%)	21 (48%)			6.52	2.53, 17.9	<0.001
Settimane di gestazione	126	39.0 (38.0, 40.0)	40.0 (38.0, 41.0)	39.0 (37.2, 40.0)	0.023	126	0.88	0.78, 0.99	0.033
Tromboembolismo familiare	86				>0.9	86			
No		75 (87%)	50 (86%)	25 (89%)			—	—	
Si		11 (13%)	8 (14%)	3 (11%)			0.75	0.15, 2.85	0.7
Età materna	72				0.028	72			
<32		37 (51%)	30 (60%)	7 (32%)			—	—	
>=32		35 (49%)	20 (40%)	15 (68%)			3.21	1.14, 9.76	0.031
FATTORI DI RISCHIO									
Fattori materni e placentari									
Tampone vaginale	89				0.4	89			
Negativo		69 (78%)	45 (75%)	24 (83%)			—	—	
Positivo		20 (22%)	15 (25%)	5 (17%)			0.63	0.19, 1.84	0.4

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ¹	No, N = 80 ¹	Sì, N = 46 ¹	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
Infezioni materne in gravidanza	103				0.8	103			
No		90 (87%)	61 (88%)	29 (85%)			—	—	
Sì		13 (13%)	8 (12%)	5 (15%)			1.31	0.37, 4.30	0.7
Infezioni materne peripartum	102				>0.9	102			
No		93 (91%)	60 (91%)	33 (92%)			—	—	
Sì		9 (8.8%)	6 (9.1%)	3 (8.3%)			0.91	0.18, 3.69	0.9
Altre patologie in gravidanza	116				0.7	116			
No		87 (75%)	57 (76%)	30 (73%)			—	—	
Sì		29 (25%)	18 (24%)	11 (27%)			1.16	0.48, 2.75	0.7
Disordini della placenta	84				0.7	84			
No		78 (93%)	50 (94%)	28 (90%)			—	—	
Sì		6 (7.1%)	3 (5.7%)	3 (9.7%)			1.79	0.31, 10.2	0.5
Fattori di fetali e neonatali									
Cardiopatia	126	41 (33%)	22 (28%)	19 (41%)	0.11	126	1.86	0.86, 4.01	0.11
Infezione	126	23 (18%)	14 (18%)	9 (20%)	0.8	126	1.15	0.44, 2.87	0.8
Test per la trombofilia	74				0.8	74			
Negativo		38 (51%)	23 (50%)	15 (54%)			—	—	
Positivo		36 (49%)	23 (50%)	13 (46%)			0.87	0.34, 2.22	0.8
Cateterizzazione dei vasi centrali	124	25 (20%)	17 (21%)	8 (18%)	0.7	124	0.82	0.31, 2.05	0.7

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ^l	No, N = 80 ^l	Si, N = 46 ^l	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
Rianimazione alla nascita	109	25 (23%)	14 (22%)	11 (25%)	0.7	109	1.21	0.48, 2.99	0.7
Encefalopatia ipossico-ischemica	109	16 (15%)[VC4]	11 (17%)	5 (11%)	0.4	109	0.63	0.19, 1.88	0.4
Trattamento ipotermico	109	16 (15%)[VC5]	13 (20%)	3 (6.8%)	0.056	109	0.29	0.06, 0.98	0.068
Aspirazione di meconio	109	5 (4.6%)	4 (6.2%)	1 (2.3%)	0.6	109	0.35	0.02, 2.50	0.4
Trauma da parto	109	4 (3.7%)	3 (4.6%)	1 (2.3%)	0.6	109	0.48	0.02, 3.90	0.5
Ipertensione polmonare	109	6 (5.5%)	4 (6.2%)	2 (4.5%)	>0.9	109	0.73	0.10, 3.90	0.7
Ventilazione assistita	109	18 (17%)	7 (11%)	11 (25%)	0.050	109	2.76	0.99, 8.16	0.055
DATI CLINICI									
Presentazione sintomatica	124				0.4	124			
No		15 (12%)	8 (10%)	7 (15%)			—	—	
Si		109 (88%)	70 (90%)	39 (85%)			0.64	0.21, 1.94	0.4
Necessità di terapia intensiva	124				0.2	124			
No		20 (16%)	10 (13%)	10 (22%)			—	—	
Si		104 (84%)	68 (87%)	36 (78%)			0.53	0.20, 1.40	0.2
Febbre	111	4 (3.6%)	3 (4.3%)	1 (2.4%)	>0.9	111	0.54	0.03, 4.35	0.6
Difficoltà di suzione	111	4 (3.6%)	3 (4.3%)	1 (2.4%)	>0.9	111	0.54	0.03, 4.35	0.6
Irritabilità	111	9 (8.1%)	4 (5.8%)	5 (12%)	0.3	111	2.20	0.55, 9.36	0.3
Letargia/sopore/iporeattività	111	22 (20%)	14 (20%)	8 (19%)	0.9	111	0.92	0.34, 2.40	0.9
Crisi epilettiche	111	79 (71%)	52 (75%)	27 (64%)	0.2	111	0.59	0.25, 1.36	0.2

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ¹	No, N = 80 ¹	Si, N = 46 ¹	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
Ipotonia	111	16 (14%)	11 (16%)	5 (12%)	0.6	111	0.71	0.21, 2.13	0.6
Ipertonia	111	9 (8.1%)	8 (12%)	1 (2.4%)	0.15	111	0.19	0.01, 1.07	0.12
NEUROIMAGING									
Componente emorragica	126	20 (16%)	12 (15%)	8 (17%)	0.7	126	1.19	0.43, 3.14	0.7
Lateraltà	120				0.10	120			
Bilaterale		16 (13%)	7 (9.3%)	9 (20%)			—	—	
Unilaterale		104 (87%)	68 (91%)	36 (80%)			0.41	0.14, 1.19	0.10
Lobo frontale	120	61 (51%)	34 (45%)	27 (60%)	0.12	120	1.81	0.86, 3.87	0.12
Lobo temporale	120	60 (50%)	34 (45%)	26 (58%)	0.2	120	1.65	0.79, 3.51	0.2
Lobo parietale	120	69 (57%)	40 (53%)	29 (64%)	0.2	120	1.59	0.75, 3.44	0.2
Lobo occipitale	120	24 (20%)	18 (24%)	6 (13%)	0.2	120	0.49	0.16, 1.28	0.2
Regione nucleo capsulare	120	27 (22%)	14 (19%)	13 (29%)	0.2	120	1.77	0.74, 4.24	0.2
Talamo	120	26 (22%)	14 (19%)	12 (27%)	0.3	120	1.58	0.65, 3.83	0.3
Cervelletto	120	4 (3.3%)	2 (2.7%)	2 (4.4%)	0.6	120	1.70	0.20, 14.6	0.6
Tronco encefalico	120	5 (4.2%)	0 (0%)	5 (11%)	0.006	120	29,346,301	0.00, NA	>0.9
Gangli della base	120	12 (10%)	6 (8.0%)	6 (13%)	0.4	120	1.77	0.52, 6.02	0.4
Numero di infarti	120				0.8	120			
Multipli		40 (33%)	24 (32%)	16 (35%)			—	—	
Singolo		80 (67%)	50 (68%)	30 (65%)			0.90	0.41, 1.98	0.8
Presenza emorragia	27				0.4	27			

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ¹	No, N = 80 ¹	Sì, N = 46 ¹	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
Emorragia		12 (44%)	8 (53%)	4 (33%)			—	—	
No emorragia		15 (56%)	7 (47%)	8 (67%)			2.29	0.49, 11.9	0.3
Esito EEG	107				0.5	107			
Normale		21 (20%)	12 (18%)	9 (23%)			—	—	
Patologico		86 (80%)	56 (82%)	30 (77%)			0.71	0.27, 1.93	0.5
Ostruzione localizzata	126	30 (24%)	17 (21%)	13 (28%)	0.4	126	1.46	0.63, 3.36	0.4
Embolismo	126	19 (15%)	13 (16%)	6 (13%)	0.6	126	0.77	0.25, 2.12	0.6
Ipoperfusione sistemica	126	14 (11%)	8 (10%)	6 (13%)	0.6	126	1.35	0.42, 4.16	0.6
OUTCOME ALLA DIMISSIONE									
Giorni di ricovero	114				0.086	114			
<19		53 (46%)	37 (53%)	16 (36%)			—	—	
≥19		61 (54%)	33 (47%)	28 (64%)			1.96	0.91, 4.31	0.087
Crisi epilettiche durante la degenza	122				0.5	122			
No		83 (68%)	50 (66%)	33 (72%)			—	—	
Sì		39 (32%)	26 (34%)	13 (28%)			0.76	0.33, 1.66	0.5
Terapia antiepilettica cronica alla dimissione	39				0.2	39			
No		14 (36%)	11 (42%)	3 (23%)			—	—	
Sì		25 (64%)	15 (58%)	10 (77%)			2.44	0.58, 12.9	0.2

VARIABILI	TABELLA DESCRITTIVA					REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIABILE			
	N	Totale, N = 126 ¹	No, N = 80 ¹	Si, N = 46 ¹	p-value ²	N	OR ³	95% CI ³	p-value
Deficit neurologici alla dimissione	121				<0.001	121			
Nessun deficit neurologico		68 (56%)	55 (73%)	13 (28%)			—	—	
Uno o più deficit neurologici		53 (44%)	20 (27%)	33 (72%)			6.98	3.14, 16.3	<0.001
Deficit di relazione	126	7 (5.6%)	1 (1.3%)	6 (13%)	0.010	126	11.8	1.93, 228	0.024
Deficit di movimento	126	27 (21%)	9 (11%)	18 (39%)	<0.001	126	5.07	2.09, 13.1	<0.001
Deficit di tono	126	30 (24%)	14 (18%)	16 (35%)	0.028	126	2.51	1.09, 5.88	0.031
DATI CLINICI ALL'ULTIMO FOLLOW-UP									
Crisi epilettiche al follow-up	126				0.004	126			
No		112 (89%)	76 (95%)	36 (78%)			—	—	
Si		14 (11%)	4 (5.0%)	10 (22%)			5.28	1.64, 20.3	0.008
¹ n (%); Mediana (IQR) ² Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test ³ OR = Odds Ratio, CI = Intervallo di Confidenza									

Tabella 28 Fattori significativamente associati a presenza di deficit neurologici all'ultimo follow-up

VARIABILI	N	OR ¹	95% CI ¹	p-value
DATI DEMOGRAFICI E ANAMNESTICI				
Sesso	119	—	—	
Femmina		—	—	
Maschio		2.87	0.78, 13.6	0.13
Modalità di parto	115	—	—	
Vaginale Eutocico		—	—	
Cesareo urgente		1.20	0.22, 5.81	0.8
Settimane di gestazione	119	0.88	0.76, 1.02	0.068
Tromboembolismo familiare	79	1.26	0.06, 8.96	0.8
Età materna	65	—	—	
<32		—	—	
≥32		0.39	0.05, 2.18	0.3
FATTORI DI RISCHIO				
Fattori materni e placentari				
Tampone vaginale	82	—	—	
Negativo		—	—	
Positivo		0.41	0.02, 2.54	0.4
Altre patologie in gravidanza	109	0.67	0.10, 2.87	0.6
Disordini della placenta	84	2.03	0.10, 15.2	0.5
Fattori di fetali e neonatali				
Cardiopatía	119	1.67	0.45, 5.90	0.4
Infezione	119	2.74	0.55, 10.9	0.2
Rianimazione alla nascita	102	1.36	0.28, 5.37	0.7
Encefalopatia ipossico-ischemica	102	1.17	0.06, 7.51	0.9
Aspirazione di meconio	102	2.44	0.12, 18.9	0.4
Ipertensione polmonare	102	1.93	0.10, 13.9	0.6
Ventilazione assistita	102	10.0	2.51, 44.3	0.001
DATI CLINICI				
Sintomi all'esordio	117	0.63	0.14, 4.42	0.6
Ricovero in terapia intensiva	117	0.31	0.08, 1.30	0.087
Febbre	108	3.13	0.15, 27.3	0.3
Letargia/sopore/iporeattività	108	0.36	0.02, 2.05	0.3
Crisi epilettiche	108	1.14	0.30, 5.47	0.9
Ipotonia	108	0.55	0.03, 3.18	0.6
NEUROIMAGING				
Componente emorragica	119	2.01	0.41, 7.77	0.3
Lateralità	117	—	—	
Bilaterale		—	—	

VARIABILI	N	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Unilaterale		0.68	0.16, 4.79	0.6
Lobo frontale	117	1.11	0.32, 4.07	0.9
Lobo temporale	117	1.29	0.37, 4.74	0.7
Lobo parietale	117	1.97	0.54, 9.36	0.3
Lobo occipitale	117	1.02	0.15, 4.36	>0.9
Regione nucleo capsulare	117	3.18	0.85, 11.5	0.075
Talamo	117	1.35	0.28, 5.11	0.7
Tronco encefalico	117	7.63	0.92, 52.3	0.037
Gangli della base	117	2.13	0.30, 9.84	0.4
Numero di infarti	117			
Multipli		—	—	
Singolo		0.90	0.25, 3.62	0.9
Esito EEG	104			
Normale		—	—	
Patologico		0.88	0.19, 6.19	0.9
Ostruzione localizzata	119	0.74	0.11, 3.10	0.7
Embolismo	119	1.19	0.17, 5.14	0.8
Iperperfusione sistemica	119	1.78	0.25, 7.99	0.5
OUTCOME ALLA DIMISSIONE				
Giorni di ricovero	111			
<19		—	—	
≥19		8.32	1.45, 157	0.050
Crisi epilettiche durante la degenza	119	2.73	0.77, 10.1	0.12
Terapia antiepilettica cronica	39	1.14	0.19, 9.13	0.9
Deficit neurologici alla dimissione	118			
Nessun deficit neurologico		—	—	
Uno o più deficit neurologici		2.32	0.66, 9.30	0.2
Deficit di relazione	119	4.58	0.60, 24.9	0.093
Deficit di movimento	119	1.31	0.27, 4.94	0.7
Deficit di tono	119	1.12	0.23, 4.21	0.9
DATI CLINICI ALL'ULTIMO FOLLOW-UP				
Deficit neurologici al follow-up	119	3.10	0.88, 12.4	0.086
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval				

5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Discussione

Questo studio ha preso in esame 181 pazienti arruolati nel Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.) che hanno presentato stroke ischemico arterioso in epoca neonatale (NAIS), con l'obiettivo di descrivere la casistica italiana di questa patologia, a confronto con i dati della popolazione generale italiana e con i dati internazionali di pazienti con NAIS e di identificare eventuali fattori associati all'outcome all'ultimo follow-up.

Il NAIS è una patologia con caratteristiche peculiari rispetto allo stroke ischemico arterioso in età pediatrica e adulta (pur presentando degli aspetti in comune), ne è un esempio la sua eziopatogenesi, la quale è stata confrontata con quella di altre fasce d'età nel capitolo 1.3.1. Queste differenze si ripercuotono poi nella diagnosi e nella terapia, che differiscono in età neonatale, come riportato in seguito. Il fatto che in letteratura lo stroke di neonati e bambini venga spesso affrontato insieme rende difficile la corretta identificazione di quelle che sono le caratteristiche specifiche proprie degli eventi che si presentano nei primi 28 giorni di vita.

Inoltre, l'appartenenza del NAIS alla più grande categoria degli stroke perinatali, i quali includono anche processi di tipo emorragico, ischemie venose o forme con esordio presunto in epoca neonatale, non sempre permette di distinguere i dati relativi al NAIS da quelli appartenenti a questa sovra-categorizzazione in cui esso è contenuto.

Nello studio di questa patologia, l'accesso a database nazionali come il R.I.T.I. o il Registro Canadese (10) ed internazionali come l'IPSS (76) è di fondamentale importanza (di questi registri si parla nel capitolo 1.11). Tali collaborazioni sul piano nazionale e internazionale, sorpassando il limite dato dalla scarsa numerosità delle piccole coorti monocentriche, infatti, consentono la creazione di una casistica più ampia e rappresentativa che permette di accedere a risultati più significativi e generalizzabili. I dati di tali database possono essere sfruttati per eseguire studi epidemiologici e analizzare le associazioni o le relazioni di causa-effetto tra fattori di rischio, malattie, outcome, contribuendo così a identificare le cause sottostanti e a sviluppare strategie preventive o previsioni del decorso. Inoltre, tali registri

possono evidenziare variazioni nell'incidenza e nella gestione di una malattia in diverse aree, contribuendo a identificare fattori di rischio specifici per diverse popolazioni e orientando gli sforzi di prevenzione e cura. L'accesso a un ampio database consente anche l'analisi di sottogruppi di pazienti, aiutando a identificare differenze nella presentazione della malattia, nella risposta ai trattamenti e nelle prognosi, il che può aprire la strada a terapie personalizzate. Infine, i registri di malattia possono tracciare le tendenze nel tempo riguardo il decorso delle malattie, anche in relazione alla storia naturale e alle strategie terapeutiche e le loro variazioni nel corso del tempo.

5.1.1 *Caratteristiche demografiche*

Sesso. Per quando riguarda le caratteristiche demografiche, nella nostra casistica di AIS neonatale del R.I.T.I. si riscontra una lieve prevalenza del sesso maschile pari al 56,2%, in linea con la letteratura (55%-67%) (10) (11) (83). La rappresentazione del sesso maschile nei pazienti con NAIS sembra quindi maggiore rispetto alla popolazione generale italiana, nella quale i *dati ISTAT del 2021* descrivono una natalità maschile italiana del 51,3% (84). Seppur la prevalenza del sesso maschile nell'AIS neonatale non sia ancora stata completamente spiegata, è stato ipotizzato che i neonati di sesso maschile tendano a sviluppare stroke più estesi e localizzati in aree cerebrali imputate al controllo dei movimenti, quindi con maggiore probabilità di risultare sintomatiche. Lo studio di *Golomb et al.* inoltre evidenzia la tendenza dei neonati maschi ad avere un peso alla nascita maggiore rispetto alle femmine, potendoli ipoteticamente predisporre a maggiori complicanze e conseguenti danni durante il parto (12). Lavori recenti suggeriscono inoltre che la concentrazione endogena di testosterone più elevata nei neonati di sesso maschile aumenti il rischio di tromboembolismo cerebrale in modo proporzionale ai suoi livelli. Inoltre, è stata dimostrata l'influenza del genere anche nei meccanismi di morte apoptotica caspasi-dipendente ed indipendente, in risposta all'ischemia (13).

Etnia. L'etnia dei pazienti inclusi nella nostra casistica di studio non differisce sostanzialmente da quella delle nuove nascite riportata nei *dati ISTAT 2021* (88% caucasica, 5,7% africana, 4,12% asiatica), quindi rispecchiando verosimilmente la distribuzione della provenienza geografica della popolazione presente in Italia (84).

5.1.2 Fattori di rischio materni e placentari

Fattori di rischio materni e placentari sono riportati in letteratura in circa il 32% dei casi di NAIS (83).

Età materna al concepimento. Nella nostra popolazione, l'età media delle madri al momento del concepimento era di 30 anni (deviazione standard 8 e mediana 32). Questo dato sembra corrispondere a quello riportato nel *report dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 2020* sulla popolazione generale italiana, che descrive un'età materna al momento del concepimento in Italia di 33 anni per le madri italiane e di 30,8 per le madri straniere, con una mediana rispettivamente di 33,6 e 31,2 anni (85). L'età materna descritta in altri studi sul NAIS risulta differente da quella del R.I.T.I., anche in possibile relazione a differenze geografiche. Ad esempio, l'età materna nei pazienti con NAIS risultava in media pari a 24 e 26.6 anni in casistiche cilene e statunitensi rispettivamente (21) (13) e pari a 31.2 anni in casistiche anglosassoni (22). L'età materna sembra quindi dipendere fortemente la realtà di appartenenza delle popolazioni in esame.

Modalità di concepimento. La procreazione medicalmente assistita viene descritta nel 4,8% della nostra popolazione di studio R.I.T.I., pertanto con frequenza leggermente superiore rispetto a quella della popolazione generale in Italia, dove la procreazione medicalmente assistita avviene nel 3,2% delle gravidanze (*Report dell'ISS del 2020*) (85). Va sottolineato come, in letteratura, l'infertilità affligga il 5-11% delle madri di pazienti con NAIS, e che la stimolazione ovarica sia una condizione sia pro-coagulante che pro-infiammatoria in quanto può causare lo sviluppo della sindrome da iperstimolazione ovarica, la quale tra i sintomi più severi può presentare anche trombi degli arti inferiori (86).

Gravidanza gemellare. Gravidanze gemellari sono state descritte nel 3% della nostra popolazione R.I.T.I., pertanto più frequentemente che nella popolazione generale in Italia, dove i parti multipli sono pari all'1,2% (*Report dell'ISS del 2020*) (85). Questo leggero incremento nei casi di NAIS potrebbe essere dovuto alla gestione più complicata della gravidanza e del parto nelle gravidanze multiple. In letteratura, frequenze di parti gemellari sono state descritte nel 3-7.5% dei pazienti con NAIS (26) (13).

Età gestazionale. Nella nostra popolazione la mediana della durata della gestazione è risultata pari a 39 settimane, mentre la media di 38,2 con una deviazione standard di 3,4. In letteratura *Martinez-Biarge et al.* riportano una media di 40.1 con deviazione standard pari a 1.37 (22), mentre *Grunt et al.* descrivono una mediana di 40 settimane con range 36-41,9 (83).

Trombofilia materna. Il riscontro di trombofilia materna è stato descritto nel 24% dei pazienti della nostra popolazione di NAIS, in misura lievemente inferiore rispetto ai valori riportati in letteratura (68% nello studio di *Michal J Simchen et al.* e 55% in quello di *Curry et al.*) (20) (21). È da notare che nella nostra popolazione di NAIS il numero di casi per cui è noto il risultato del test per la trombofilia materna è molto limitato (25/181 pazienti, 13,8%).

Corioamnionite. La corioamnionite è stata riportata nel 50% delle madri con disordini placentari e nel 3,9% delle madri in cui è stata indagata questa variabile. Il riscontro di corioamnionite nei pazienti con NAIS varia dal 3,1% al 27% in letteratura (24) (25) (27).

Infezioni peripartum. Infezioni peripartum sono state registrate nel 10,1% della nostra casistica NAIS del R.I.T.I.. La relazione tra infezioni e NAIS può essere spiegata, dal punto di vista fisiopatologico, dal fatto che durante l'infezione vengono rilasciate citochine infiammatorie che causano un danno endoteliale diretto, con attivazione del sistema della coagulazione in senso protrombotico (87).

Rottura prematura delle membrane (PROM). Nel R.I.T.I. il 14% delle madri ha presentato anche PROM, dato che rientra nell'intervallo di valori rilevato letteratura, il quale va dall'8% al 26% (24) (22) (87).

Diabete materno. Il diabete materno in gravidanza è stato segnalato nel 10,8% delle madri nella nostra casistica di NAIS del R.I.T.I., ai limiti bassi della frequenza riportata in letteratura (11-16,1%) (24) (25) (26), e più frequentemente riportato rispetto alla popolazione generale italiana, in cui il diabete è stato descritto in circa il 5% delle madri (seppur i dati riportati dalla pubblicazione "*La salute riproduttiva della donna*" dell'ISTAT non consentano di distinguere il diabete insorto durante la gravidanza da quello diagnosticato durante la gestazione) (88). Nel diabete, elementi rilevanti alla fisiopatologia del NAIS includono l'aumento dell'emoglobina fetale e dell'ematocrito indotte da questa patologia, oltre

all'aumento delle dimensioni del feto che porteranno ad avere maggiori difficoltà legate alle forze meccaniche durante il parto (21).

Ipertensione in gravidanza. In letteratura la pre-eclampsia è segnalata nel 15-19% dei casi (13) (24), mentre nel R.I.T.I si parla di ipertensione in gravidanza nel 4,5% delle donne. Questa differenza si potrebbe spiegare con il fatto che i dati materni da inserire nel R.I.T.I. sono spesso difficili da reperire in quanto non sempre sono riportati nella cartella clinica del neonato. Il dato del R.I.T.I. risulta più vicino alla percentuale di ipertensione materna descritta dall'*ISTAT* nella popolazione generale italiana (5,6%) (88).

Sostanze d'abuso in gravidanza. In letteratura sono riportate altre due condizioni materne che presentano grande rilevanza: l'abitudine al fumo e il consumo di sostanze d'abuso. In letteratura, la prima risulta presente nel 6-32,1% dei pazienti (25) (26), la seconda nel 17% (28). Nel R.I.T.I. queste condizioni non si dimostrano altrettanto rilevanti, in particolare solo lo 0,6% delle madri ha dichiarato di fumare e solo nel 1,3% dei casi è stato segnalato il consumo di sostanze d'abuso. Anche in questo caso, le evidenti discrepanze nei valori potrebbero essere dovute alla difficile reperibilità dei dati materni da inserire nel R.I.T.I. In ogni caso l'abitudine materna al fumo corrisponde a quella registrata dall'*ISTAT* nella popolazione italiana durante la gravidanza (3% di 20,5%, ovvero 0,6%) (88).

5.1.3 Fattori di rischio neonatali

Fattori di rischio legati al parto sono riportati in letteratura nel 68% circa dei casi (83) e fattori neonatali nel 54% (83).

Modalità di parto. Nella nostra casistica NAIS del R.I.T.I. il 50% delle nascite è segnalata per via vaginale (43% eutocico e 7% distocico), il restante 50% è data da cesarei, di cui il 31,4% è eseguito d'urgenza. Quest'ultimo dato è leggermente inferiore rispetto a quello descritto dalla letteratura, secondo la quale i cesarei in urgenza svolti per pazienti poi diagnosticati con NAIS sono riportati nel 35-50% (22) (26) (24) (13). Secondo il *report dell'ISS del 2020*, invece, i parti spontanei nella popolazione generale italiana sono il 63,7%, i cesarei sono il 31,12% e quelli con forcipe o ventosa sono il 4,18% (85). Questa differenza tra le percentuali nazionali e quelle dei pazienti con NAIS può forse essere interpretata con il fatto

che le malattie materne, ostetriche o fetali che rappresentano fattori di rischio per stroke, a causa della loro complessa gestione determinano anche la necessità di ricorrere ad un parto operativo.

Indice Apgar. L'Apgar a 5 minuti nei pazienti del R.I.T.I. è stato segnalato come minore a 7 nel 10,6%. Questa percentuale risulta molto più alta rispetto ai dati relativi alla popolazione generale, in cui risulta minore di 7 nello 0,69% (*Report dell'ISS del 2020*) (85). Nella letteratura relativa al NAIS invece i dati sono concordi con quelli del R.I.T.I., con un Apgar a 5 minuti minore a 7 nel 10-41% (13) (26) (24) (21) (32).

Fattori di rischio specifici per l'epoca neonatale. Nel R.I.T.I. è stata indagata anche la necessità di rianimazione alla nascita, la quale è risultata pari al 27%, percentuale inferiore rispetto a quella indicata in letteratura, che va dal 32% al 62% (24) (26) (21), ma che spesso tiene conto anche della ventilazione assistita e della somministrazione di farmaci cardiaci. Parlando invece esclusivamente della ventilazione assistita, nel R.I.T.I. essa è stata effettuata nel 19,4% dei neonati. Questa percentuale rientra nell'intervallo riportato in letteratura in riferimento ad episodi di anossia/ipossia/asfissia, che va dall'8,3 al 21% (10) (21). Altri fattori di rischio rappresentati nella popolazione del R.I.T.I. sono stati l'encefalopatia ipossico-ischemica, il trattamento ipotermico, l'aspirazione di meconio, il trauma da parto e l'ipertensione polmonare. Esistono alcuni fattori di rischio, riportati in letteratura, che non sono stati presi in considerazione all'interno del R.I.T.I., tra questi rientra l'alterazione della frequenza cardiaca fetale, presente nel 22,5% dei casi nello studio di *Munoz et al.* (13) e nel 63% in quello di *Harteman et al* (87).

Alterazioni pro-trombotiche. Sono state studiate anche le alterazioni pro-trombotiche neonatali, presenti nel R.I.T.I. nel 46,4% dei casi (l'alterazione più frequente risulta la mutazione MTHFR C677T). Questo dato rientra nell'intervallo 23-50% individuato dagli studi presenti in letteratura (10) (21). Va sottolineato, però, come all'interno dei difetti trombofilici riportati nel R.I.T.I., rientrino anche alterazioni dei fattori della coagulazione (nel R.I.T.I. ne sono state descritte 18), le quali sono piuttosto frequenti e fisiologiche nei neonati (38). Questo dato viene pertanto al momento descritto come un dato parziale, la cui ulteriore elaborazione, sotto la guida di un esperto di coagulazione, è necessaria per il raggiungimento di

un dato che rispecchi più realisticamente la proporzione di neonati con NAIS che realmente presenti vere alterazioni in senso trombofilico.

Alterazioni cardiache. La presenza di cardiopatia congenita è descritta nel 7,4% dei casi presenti nel R.I.T.I., con frequenza minore rispetto alla letteratura, dove questa viene segnalata nel 12-45% dei pazienti con NAIS (10) (26), in possibile relazione a differenti definizioni di cardiopatia congenita. Se si considerano infatti i pazienti del R.I.T.I. con almeno una cardiopatia, la percentuale diventa del 32,4% (57/176). Bisogna però specificare che molti di questi presentano, come unica alterazione cardiaca, le pervietà del dotto arterioso (nel R.I.T.I. ne sono state descritte 10) o del forame ovale (nel R.I.T.I. ne sono state descritte 40), le quali sono normali nei primi giorni di vita. È interessante inoltre notare come il 47% dei pazienti della nostra popolazione in cui è stato eseguito un ecocardiogramma l'esito è stato descritto come patologico.

Procedure interventistiche. Il confronto tra letteratura e dati del R.I.T.I. in riferimento ai fattori di rischio legati a procedure interventistiche identifica una discrepanza nei risultati poiché negli studi analizzati esse risultano eseguite nel 5-5,4% dei casi (10) (33), mentre nel R.I.T.I. del 20%. Ciò può essere giustificato con il fatto che i medici, compilando i dati del Registro potrebbero aver incluso in tale risposta anche le manovre messe in atto solo successivamente al riscontro di NAIS.

Infezioni. Dal punto di vista delle infezioni il dato del R.I.T.I. è perfettamente sovrapponibile con la letteratura, essendo la positività pari al 18,2% nel primo caso e del 15-19% nel secondo (10) (26).

Ipoglicemia. Tra i fattori di rischio neonatali indagati nel R.I.T.I. è presente anche l'ipoglicemia, che si è manifestata nell'8%. Anche questo dato rientra tra le percentuali riportate in altri studi (5-15%) (13) (87).

5.1.4 Dati clinici all'esordio

Modalità d'esordio. L'87,6% dei pazienti del R.I.T.I. ha manifestato lo stroke con un quadro sintomatologico evidente (mentre nella restante parte di pazienti lo stroke è stato riscontrato in assenza di sintomi o segni), e l'85,5% ha richiesto il ricovero in terapia intensiva.

Sintomi all'esordio. I dati della letteratura sul NAIS riportano come sintomi d'esordio più frequenti le convulsioni nel 69-97% (53) (83), l'alterazione dello stato mentale nel 7% (83) e alterazioni del tono muscolare nel 32% (53). I dati del R.I.T.I. sono concordi in quanto il sintomo più rilevante presentato dai pazienti di questo studio è stato quello convulsivo, presente nel 79,4%. A seguire si registrano letargia/sopore/iporeattività per una percentuale pari al 23,5% e ipotonia nel 16,1%. Inoltre, l'EEG era patologico nell'83% dei pazienti del R.I.T.I. in cui è stato eseguito. Si noti inoltre che il NAIS è la seconda causa più frequente di crisi epilettiche neonatali dopo l'encefalopatia ipossico ischemica (89).

5.1.5 Caratteristiche radiologiche

Imaging. Tra le tecniche di imaging a cui sono stati sottoposti i pazienti del R.I.T.I., l'utilizzo dell'ecografia trans-fontanellare è stato segnalato nel 77%. Questo rappresenta uno strumento di facile impiego e pronta disponibilità che in molti casi viene utilizzato come indagine di prima linea. La RM è stata quindi eseguita nella maggioranza dei casi (93,6%) ed ha identificato un nuovo infarto nell'80,1% dei casi e una lesione emorragica nel 5,6%; nel 63,9% è stata utilizzata anche l'angio-RM. Solo in una minoranza è stato fatto ricorso alla TC cerebrale (14,4%), che ha identificato un nuovo infarto nel 12,5% e una lesione emorragica nel 16,7%. L'utilizzo della TC non è infatti di prima scelta in età pediatrica e, ancor più, neonatale, sulla base della più bassa sensibilità per lesioni ischemiche rispetto alla RM in fase precoce, e per la presenza di radiazioni ionizzanti; tuttavia, il suo utilizzo è talora considerato in mancanza di pronta disponibilità di RM e in casi selezionati. Come accennato sopra, il differente ricorso alle varie tecniche di imaging trova giustificazione in letteratura, dove la RM viene descritta come la tecnica di imaging più sensibile per la diagnosi di NAIS mentre l'ecografia trans-fontanellare è in genere utilizzata come strumento di prima linea. L'angio-RM, invece, presenta utilità più limitata, data la difficoltà nei neonati ad identificare le lesioni vascolari a causa delle piccole dimensioni dei vasi e delle velocità di flusso sanguigno inferiori rispetto ai pazienti più grandi. Inoltre, il NAIS è caratterizzato da una rapida risoluzione del trombo, quindi l'arteria interessata è spesso pervia e i vasi cerebrali mostrano un'anatomia normale (34). Il più alto tasso di ricorso alla RM cerebrale e il più infrequente utilizzo della TC cerebrale nel nostro studio rispetto ad alcuni dati

della letteratura meno recente (ad esempio, nel Registro Canadese descritto da deVeber et al nel 2001, si riscontra un ricorso prevalente alla TC 87% per la prima diagnosi e un ridotto utilizzo della RM 5% (10)) sono in prima ipotesi ascrivibili alla maggiore disponibilità di esecuzione di RM cerebrale negli ultimi anni.

Lateralità. Dal punto di vista dell'anatomia, la lateralità della lesione indica una spiccata prevalenza sinistra sia nella nostra casistica NAIS del Registro R.I.T.I. (62%) che in letteratura (62,5%-80%) (13) (83). È stato ipotizzato che la maggior tendenza a sviluppare una lesione a sinistra sia dovuta al fatto che la combinazione di dotto arterioso pervio e origine direttamente dall'arco aortico della carotide sinistra consenta con maggiore probabilità ad un embolo di incanalarsi in questa direzione (51).

Vasi coinvolti. Anche per quanto riguarda i vasi coinvolti letteratura e Registro sono concordi, con una prevalenza della cerebrale media pari al 77,1% nel primo caso (21% cerebrale media destra e 56,2% cerebrale media sinistra) e pari all'87,5% nel secondo (13).

Sede coinvolta. Infine, per quanto riguarda la sede, nel R.I.T.I. la lesione è parietale nel 60,7%, frontale nel 53%, a livello dei gangli alla base nel 10,1% del talamo nel 19,6%, del tronco nel 3,6% e del cervelletto nel 3,6%. Questi risultati concordano con lo studio di *De Veber et al.* (10) (68% parietale, 33% frontale, 14% gangli alla base, 12% talamo, 1% tronco e 1% cervelletto) e rispecchiano il maggior coinvolgimento della cerebrale media nell'episodio infartuale.

5.1.6 *Trattamento*

Terapia antitrombotica. Nei pazienti del R.I.T.I è stato fatto ricorso alla terapia antitrombotica, in seguito all'episodio di stroke, solo nel 16% dei casi, con frequenza simile alla letteratura (17-21%) (90) (83). Sulla base delle limitate evidenze al momento disponibili sul trattamento del NAIS, non c'è attualmente indicazione all'utilizzo di terapia antitrombotica in questa situazione clinica (63) (91). Il NAIS neonatale è infatti caratterizzato da basso rischio di recidiva (83) e frequente risoluzione spontanea dei trombi (34) (60). Gli episodi di recidiva registrati nel R.I.T.I. sono infatti stati solo 3, di cui 2 avvenuti in epoca non neonatale e 1 sviluppatosi nel corso della medesima degenza del primo stroke, ma

in una sede vascolare differente (trombosi sistemica). L'utilizzo di terapia antitrombotica in un limitato sottogruppo di pazienti nella nostra casistica (così come in letteratura) potrebbe essere spiegato da alcune circostanze eccezionali, sulla base delle quali i clinici potrebbero aver adottato un atteggiamento terapeutico "personalizzato", quali ad esempio un alto rischio di ricorrenza di NAIS dovuto a trombofilia documentata o malformazioni cardiache congenite complesse (escluso il forame ovale pervio) (91).

Terapia di supporto. Il trattamento dei pazienti con NAIS è per lo più sintomatico. Nel 60% dei pazienti con NAIS del R.I.T.I. è stata prescritta alla dimissione una terapia anti-crisi cronica (il farmaco più somministrato nella nostra popolazione è stato il Fenobarbital). Secondo lo statement dell'American Heart Association/American Stroke Association del 2019, il trattamento di supporto per i pazienti con NAIS include, infatti, il controllo delle crisi epilettiche. A questo si aggiungono l'ottimizzazione dell'ossigenazione e la correzione della disidratazione e dell'anemia (91).

5.1.6 Outcome alla dimissione e al follow-up

Mortalità. Nei 181 pazienti della nostra casistica si è registrato 1 solo decesso, il quale è avvenuto nel corso della degenza per l'episodio di stroke. Durante il follow-up non si sono registrati ulteriori decessi, per cui la mortalità nella nostra popolazione si attesta intorno allo 0,6%. Il basso tasso di mortalità nel NAIS è trova conferma nella letteratura (2-2.5%) (10) (83).

Deficit neurologici. Nei pazienti del R.I.T.I. è stato valutato un outcome a breve termine (alla dimissione) e a lungo termine (all'ultimo follow-up disponibile per ogni paziente), così come in altri studi della letteratura (83). Dal punto di vista dei deficit neurologici, il 43% dei neonati ha presentato almeno un deficit al momento della dimissione. Nello specifico, il 4,3% ha visto un coinvolgimento della psiche, il 14,5% della relazione, il 50,7% del movimento, il 56,5% del tono, l'11,6% del visus e il 2,9% dell'udito. Nel lungo termine, la percentuale di neonati con deficit neurologici non è variata significativamente, con un valore pari al 38,8% di coloro in cui il follow-up era disponibile, mentre nel 60,8% dei pazienti sono stati descritti completa autonomia e guarigione. In riferimento ai deficit neurologici, la letteratura relativa all' AIS neonatale evidenzia lo sviluppo di deficit motori sostanzialmente

nel 50-60%, tuttavia con una certa variabilità in base alle definizioni utilizzate e alle modalità di valutazione (Tabella 29). Per quanto riguarda invece le problematiche relative a psiche e relazione, le percentuali del R.I.T.I. risultano inferiori a quelle di altri studi. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che, a differenza degli esiti motori, che possono solitamente essere stimati precocemente, le problematiche cognitive e comportamentali, specie se non severe, potrebbero in alcuni casi rendersi evidenti successivamente, ad esempio in età scolare quando il bambino è sottoposto a maggiori richieste da parte dell'ambiente sociale (81). Sarebbe interessante concentrarsi sull'implemento della durata del follow-up medio della nostra popolazione, che ora risulta pari a 35 mesi, per evidenziare se, nel tempo, possono emergere nuovi deficit neurologici, in particolare nell'ambito della relazione e del comportamento, che a causa della relativamente breve durata del controllo clinico a distanza, potrebbero non aver avuto ancora modo di manifestarsi.

Il trattamento riabilitativo è stato riportato nel 25,6% della nostra popolazione di NAIS. Anche secondo la letteratura la riabilitazione svolge un ruolo cruciale nel migliorare la qualità della vita dei bambini colpiti da stroke neonatale, sottolineando come, a differenza dell'adulto, in cui il cervello deve riapprendere nozioni che in passato erano già consolidate, nel bambino il cervello deve capire come imparare funzioni avanzate gestite da aree cerebrali che sono lesionate a causa dallo stroke. Sono stati compiuti progressi significativi nelle strategie di riabilitazione motoria, con un focus sulla terapia degli arti superiori, i quali risultano i più debilitati, essendo rappresentati a livello cerebrali, nei territori irrorati dalla cerebrale media (vaso più colpito da NAIS). Tra le terapie riabilitative consigliate in letteratura rientra anche la logoterapia e sono, infine, consigliati dei test neuropsicologici, da effettuare quando i bambini iniziano la scuola per determinare la necessità di un supporto educativo. Anche le comorbidità come il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) devono essere attentamente valutate e affrontate. La riabilitazione risulta un intervento cruciale per migliorare gli esiti del danno cerebrale, e la plasticità neuronale in epoca evolutiva pone le basi per un miglior recupero (81).

Tabella 29 Percentuale di pazienti NAIS con deficit neurologici all'ultimo follow-up secondo la letteratura

Referenza	% di pazienti NAIS con deficit neurologici all'ultimo follow-up	Durata del follow-up	Note
<i>Grunt et al. 2015</i>	Decesso: 2% (2/100) Paralisi cerebrale: 39% (29/74) Deficit cognitivi 31% (19/62)	Media 23.3 mesi (SD 4.3 mesi)	
<i>De Veber et al. 2017</i>	Decesso: 2,5% (5/210) Deficit lievi: 33% (60/183) Deficit moderati: 19% (34/183) Deficit severi: 8% (15/183)	Media 36 mesi (interquartile: 33,6-38,4 mesi)	Tra follow-up precoce e quello a lungo termine, aumento dei deficit neurologici documentati dal 30% al 60%
<i>Sreenan et al. 2000</i>	Paralisi cerebrale: 48% (22/46) Deficit visivo: 15% (7/46) Deficit singolo: 17% (8/46) Deficit multipli: 50% (23/46)	Media: 42.1 mesi (range 18-164 mesi)	
<i>Van der Aa et al. 2013</i>	Deficit visivi: 53% (9/17) Emiplegia: 5,9% (1/17) Ritardo globale: 29,4% (5/17)	Media: 36 mesi (deviazione standard 28 mesi, range 12-120 mesi)	I pazienti indagati presentavano tutti un stroke dell'arteria cerebrale posteriore

Crisi epilettiche. Per quanto riguarda la presenza di crisi epilettiche, il 40% dei neonati ha sviluppato una crisi a breve termine (durante il ricovero) e il 12% a lungo termine (ad almeno uno dei follow-up). Di questi ultimi, l'86,7% aveva già presentato una crisi all'esordio e/o durante la degenza, il 13,3% invece no.

Per fare una precisazione sulla terminologia, con crisi epilettica si intende una manifestazione temporanea di segni e sintomi dovuti a un'anormale eccessiva o sincrona attività cerebrale. Per crisi epilettiche acute sintomatiche si intendono sono le crisi causate da una condizione o un evento acuto nel sistema nervoso centrale, come ad esempio un evento cerebrovascolare. Gli attacchi sintomatici in molte circostanze non si ripetono una volta che la causa è stata rimossa o risolta e non qualificano come epilessia. Tuttavia, in alcuni casi, come per gli attacchi epilettici causati da stroke, c'è un rischio aumentato di sviluppare epilessia in futuro. La distinzione tra crisi sintomatiche ed epilessia è basata sulla presenza di una predisposizione duratura alla ricorrenza degli attacchi epilettici. L'epilessia è, infatti, un disturbo cerebrale caratterizzato dalla ricorrenza di crisi che influenzano il comportamento e la vita delle persone. La definizione dell'epilessia richiede che

gli attacchi siano non provocati, ovvero senza apparenti cause scatenanti. La definizione di epilessia varia però tra la definizione clinica, che richiede attacchi non provocati e una predisposizione duratura, e quella concettuale, che si concentra sulla predisposizione duratura del cervello a generare attacchi epilettici (92).

Nei pazienti del R.I.T.I. il 70,2% ha avuto una crisi epilettica acuta sintomatica all'esordio e/o durante la degenza, di questi il 10,8% ha presentato un secondo episodio, a distanza dall'episodio ischemico. I dati della letteratura sulla frequenza di epilessia post-stroke nei pazienti con NAIS neonatale sono riportati in Tabella 30.

Tabella 30 Percentuale di pazienti NAIS con epilessia all'ultimo follow-up secondo la letteratura

Referenza	% di pazienti NAIS con epilessia all'ultimo follow-up	Durata del follow-up	Note
<i>Grunt et al. 2015</i>	9% (7/74)	Media 23.3 mesi (SD 4.3 mesi)	Spasmi epilettici in 5% (4/74)
<i>DeVeber et al. 2017</i>	17% (32/183)	Media 3 anni (interquartile: 2,8-3,2)	\
<i>Wusthoff et al. 2011</i>	23,9% (11/46)	Media: 31.3 mesi (deviazione standard 16.1 mesi)	La probabilità cumulativa di mantenersi liberi da crisi epilettiche entro 3 anni era del 73%
<i>Sreenan et al. 2000</i>	46% (21/46)	Media: 42.1 mesi (range 18-164 mesi)	
<i>Van der Aa et al. 2013</i>	11,8% (2/17)	Media: 36 mesi (deviazione standard 28 mesi, range 12–120 mesi)	I pazienti indagati presentavano tutti stroke dell'arteria cerebrale posteriore

Fattori di rischio associati a outcome neurologico e allo sviluppo di crisi epilettica a distanza. In letteratura diversi fattori clinici, radiologici e terapeutici sono stati associati a deficit neurologici ed epilessia a distanza, e sono sintetizzati in Tabella 31 e Tabella 32.

Tabella 31 Fattori associati a deficit neurologici al follow-up in letteratura

Fattori associati a deficit neurologici al follow-up	Referenza	Note
Convulsioni nel periodo neonatale	<i>Sreenan et al. 2000</i>	
Esame neurologico alterato al momento della dimissione dalla NICU	<i>Sreenan et al. 2000</i>	\
Dimensioni della lesione	<i>Dunbar et al. 2019</i> <i>Grunt et al. 2015</i>	\
Gravità dello stroke	<i>Dunbar et al. 2019</i>	\
Area del cervello interessata	<i>Dunbar et al. 2019</i> <i>Wagenaar et al. 2018</i> <i>Van der Aa et al. 2013</i> <i>Lehman et al. 2014</i>	Deficit visivi nel caso di coinvolgimento dell'arteria cerebrale posteriore (<i>Van der Aa et al. 2013</i>). Lesioni all'emisfero destro possono associarsi a ridotta espressività (<i>Dunbar et al. 2019</i>). Il coinvolgimento alla RM di gangli della base, corteccia cerebrale e peduncolo posteriore della capsula interna correla con l'emiparesi successiva (<i>Lehman et al. 2014</i>).
Efficacia delle cure mediche	<i>Dunbar et al. 2019</i>	\
Durata del follow-up	<i>DeVeber et al. 2017</i>	Tra un follow-up breve ed uno a lungo termine i deficit neurologici tra i neonati sono aumentati dal 30 al 60%.
Lesioni bilaterali	<i>Grunt et al. 2015</i>	La presenza di lesioni bilaterali era significativamente associata a rischio di trattamento con farmaci anticrisi, peggior score a Gross Motor Functioning Classification Scale (GMFCS) e Bayley Scales of Infant Development, second edition (BSID-II) all'ultimo follow-up.

Tabella 32 Fattori associati a crisi epilettiche al follow-up in letteratura

Fattori associati a crisi epilettiche al follow-up	Referenza	Note
Bilateralità della lesione	<i>Wagenaar et al. 2018</i>	
Localizzazione della lesione	<i>Wagenaar et al. 2018</i>	

Fattori associati a crisi epilettiche al follow-up	Referenza	Note
Dimensioni della lesione	<i>Wusthoff et al. 2011</i>	Coinvolgimento dei peduncoli cerebrali
Assenza di trattamento con anticonvulsivanti durante la fase acuta	<i>Wusthoff et al. 2011</i>	Ciò potrebbe essere dovuto ad un possibile sotto-trattamento dei neonati con convulsioni non riconosciute o alla mancanza degli effetti protettivi dell'uso precoce di anticonvulsivanti.

Alla regressione logistica univariata nella nostra popolazione NAIS del R.I.T.I., fattori significativamente associati a presenza di deficit neurologici all'ultimo follow-up includono età materna al momento del concepimento \geq a 32 anni, parto cesareo urgente, minor età gestazionale, presenza di deficit neurologici al momento della dimissione e presenza di epilessia all'ultimo follow-up.

Le alterazioni neurologiche alla dimissione sono state identificate come possibile fattore di rischio per outcome neurologico avverso anche nello studio di *Sreenan et al.* (67). Questo dato suggerisce quindi che la presenza di un esame neurologico patologico a breve termine (al momento della dimissione dopo NAIS) rappresenta un discreto indicatore clinico per la possibilità di presentare quindi deficit neurologici permanenti anche a distanza. *Sreenan et al.* riportano che l'associazione tra la presenza di risultati anomali nell'esame neurologico alla dimissione e l'insorgenza di disabilità a lungo termine è simile a quanto osservato nell'encefalopatia ipossico-ischemica, dove lo stadio dell'encefalopatia e i risultati dell'esame neurologico nel periodo neonatale sono predittivi per l'esito neurologico a lungo termine (67).

Anche la presenza di crisi epilettiche al follow-up è associata a deficit neurologici nel lungo periodo, probabilmente in relazione a una possibile affinità tra le basi neurologiche di entrambi questi outcome avversi. Diversi tipi di compromissione neurologica spesso possono presentarsi in modo combinato, probabilmente perché lesioni più gravi interessano diverse vie, portando così a molteplici esiti negativi (93). Tra i bambini con NAIS, la presenza di epilessia da sola e la presenza sia di paralisi cerebrale (CP) che di epilessia sono state associate a compromissioni cognitive.

L'età materna è un fattore di rischio conosciuto per altre patologie del neonato, per cui potrebbe essere effettivamente significativo anche per i pazienti con NAIS. La mancanza di conferme in letteratura però fa sì che siano necessari altri studi per poter avvalorare questa associazione.

Per quanto riguarda l'associazione tra parto cesareo urgente e outcome negativo, andrebbe considerata la possibilità che le modalità di parto siano un fattore confondente e che si ricorra in realtà al cesareo d'urgenza per quei pazienti che hanno già di base una condizione patologica severa che li porterà nel tempo a sviluppare un deficit neurologico e per cui il parto vaginale eutocico non è effettuabile. Per poter valutare questa ipotesi andrebbe eseguita un'analisi statistica multivariata.

Infine, la valutazione dell'età gestazionale ha evidenziato come la riduzione di una settimana dell'età gestazionale sia associata ad un 14% in più di probabilità di sviluppare un deficit neurologico all'ultimo follow-up. Sarebbe interessante capire se questo dato è effettivamente dovuto all'episodio ischemico oppure se una distribuzione simile si potrebbe osservare anche nella popolazione generale ed essere dovuta esclusivamente alle settimane gestazionali. Lo studio di *Yin et al.*, infatti, il quale è concentrato sul deficit neurologico "disabilità intellettiva", afferma che il rischio di disabilità intellettiva cambia settimanalmente allontanandosi dalla data prevista del parto (40 settimane), sia per i nati prematuramente che per quelli nati dopo la scadenza prevista, indicando un potenziale effetto avverso di una durata gestazionale non ottimale sulla capacità intellettiva. Inoltre, lo studio afferma che il rischio di disabilità intellettiva cambia in modo significativo di settimana in settimana quindi per la disabilità intellettiva ogni settimana di gestazione è rilevante (94).

Alla regressione logistica univariata, fattori significativamente associati a presenza di crisi epilettiche all'ultimo follow-up includono la ventilazione assistita, il coinvolgimento del tronco encefalico e la durata del ricovero maggiore o uguale a 19 giorni. Tutti questi rappresentano indirettamente aspetti connessi a una maggior severità e a lesioni cerebrali più complicate e più difficili da gestire già in sede di esordio che si sono quindi tradotte in problematiche più difficili da tenere sotto controllo in corso di follow-up.

Per quanto riguarda il rapporto tra ventilazione assistita e crisi convulsive, questo potrebbe rientrare anche nella già descritta associazione tra apnea ictale e crisi tonico-cloniche focali (capitolo 1.6) (57).

La nostra analisi statistica non ha confermato tutte le associazioni riportate in letteratura, questo potrebbe essere dovuto sicuramente alla scarsa numerosità di pazienti con crisi epilettica al follow-up, che nel nostro studio sono solo 15, motivo per cui, anche le associazioni da noi rilevate, andrebbero ulteriormente approfondite.

5.2 Limiti

Questo studio presenta dei limiti, che vanno tenuti in considerazione per poterne correttamente interpretare i risultati.

Per quanto riguarda strettamente l'utilizzo dei dati del Registro R.I.T.I., alcune variabili sono risultate scarsamente rappresentative della popolazione, nonostante l'ampia coorte di pazienti di partenza, in quanto molti valori sono stati riportati come mancanti, rendendo necessaria una rivalutazione dei denominatori da utilizzare per il calcolo delle percentuali. In molti casi, infatti, la compilazione delle voci non risulta obbligatoria e molte schede sono state riempite parzialmente, determinando un numero rilevante di "missing". Questo vale soprattutto per le informazioni relative alle madri, dal momento che, molto spesso, risulta difficile reperire i dati relativi alla gravidanza, in quando non sempre vengono riportati nella cartella clinica del figlio.

Data la struttura del Registro, inoltre, non è possibile determinare automaticamente la popolazione significativa ai fini statistici per le variabili a selezione multipla (ad esempio la presenza di cardiopatia). Infatti, l'informazione "missing" di queste variabili, che determinerebbe l'esclusione dal totale della popolazione significativa ai fini statistici, deve essere desunta considerando le casistiche "almeno una variabile valorizzata" e "nessuna delle precedenti".

$$\text{Pazienti totali} - \text{Almeno una variabile valorizzata} - \text{Nessuna delle precedenti} = \text{Missing}$$

In Figura 19 è riportato un esempio di variabile a selezione multipla.

The image shows a web form titled 'CARDIOPATIA'. On the left, the label 'Cardiopatìa' is displayed. To the right, there is a list of conditions, each with an unchecked checkbox: Cardiopatìa congenita, Pervietà dotto arterioso isolata (PDA), Pervietà forame ovale isolata (PFO), Prolasso mitrale, Endocardite, Cardiomiopatia, Cardiopatìa reumatica, Protesi valvolare, Aritmia, Scopenso cardiaco, and Altro. Below this list, there is a radio button option for 'Nessuna delle precedenti'. At the bottom left, a red asterisk indicates a required field. At the bottom right, there is a 'reset' button.

Figura 19 Esempio compilazione di variabile a selezione multipla

Altra problematica riguarda il fatto che il Registro è stato pensato per riportare informazioni relative sia a pazienti pediatriche, che neonatale e, per questo motivo, molti campi risultano estremamente specifici per la popolazione pediatrica e poco pertinenti per quella neonatale. È possibile che questo aspetto, in alcuni casi, abbia portato a compilare i campi relativi ai fattori di rischio, con informazioni, interventi, terapie e scelte relative ad aspetti successivi all'episodio di NAIS e non antecedenti.

Un limite importante del Registro R.I.T.I. riguarda anche il follow-up, che presenta durate diverse tra i vari pazienti e questo rende difficile un confronto. Inoltre alcuni pazienti sono stati persi durante il follow-up, determinando una bassa durata media dei controlli a distanza (35 mesi). Di tale limite si trova riscontro anche in molti studi della letteratura, dove, parimenti che nel R.I.T.I., il numero di pazienti con disponibilità di informazioni al follow-up è molto inferiore rispetto alla popolazione di partenza (83).

Il R.I.T.I. presenta inoltre numerosi campi liberi, i cui dati inseriti spesso non sono pertinenti o comunque risultano difficile da interpretare.

Infine, il Registro al momento fa riferimento solo ad alcuni grandi centri ospedalieri italiani, per cui la popolazione raccolta al suo interno, non è ancora rappresentativa dell'intera geografia italiana. L'arruolamento dei casi è inoltre su base volontaria, a differenza di altri registri europei, rendendo i dati del R.I.T.I. scarsamente utilizzabili sul piano epidemiologico.

Per quanto riguarda il confronto con la letteratura, inoltre, in alcuni casi risulta difficile discernere i dati e le informazioni riferite esclusivamente alla popolazione neonatale, da quelle riferite a pazienti neonatali e pediatriche. L'utilizzo di parametri

differenti per quanto riguarda ad esempio l'outcome neurologico limita inoltre il confronto con la nostra popolazione.

5.3 Conclusioni

Nonostante i limiti sopra menzionati, il presente studio contribuisce ad arricchire con i dati italiani le informazioni già presenti in letteratura relative alle caratteristiche epidemiologiche, eziopatogenetiche, cliniche, strumentali e prognostiche dello stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS), utilizzando lo strumento del Registro Italiano Trombosi Infantile (R.I.T.I.). Il lavoro può contare su una popolazione molto numerosa e sull'analisi di molteplici variabili, dando un'ampia visione di quella che è la casistica nazionale di NAIS.

L'analisi descrittiva dei nostri dati ha confermato alcuni dati noti in letteratura, quali la prevalenza maschile dei casi di NAIS, l'alta incidenza di cesarei in urgenza, l'alta percentuale di indice Apgar < 7, suggerendo verosimilmente il più frequente verificarsi di parti difficoltosi nei pazienti con NAIS rispetto alla popolazione generale. Dal punto di vista delle alterazioni materne, i nostri risultati ridimensionano, rispetto alla letteratura, il ruolo della trombofilia, dell'ipertensione e delle sostanze d'abuso come fattori di rischio di NAIS. Diabete e corioamnionite, invece, rispecchiano i valori già presentati in altri studi, mentre le infezioni peripartum risultano più frequenti. Tra i fattori di rischio specifici per l'epoca neonatale, la rianimazione alla nascita ha presentato una percentuale leggermente inferiore quella indicata in letteratura, mentre la ventilazione assistita è stata effettuata in una percentuale che rispecchia i valori di anossia/ipossia/asfissia registrati in altri studi. Le alterazioni pro-trombotiche, pur presentando delle perplessità sull'interpretazione dei dati relativi alla semplice alterazione dei fattori della coagulazione, sono pertinenti con la letteratura, mentre le cardiopatie congenite, nel R.I.T.I. sono presenti in percentuali inferiori. Le procedure interventistiche presentano valori spropositati rispetto ad altri studi, indicando un probabile bias di compilazione del R.I.T.I., mentre le infezioni sono riportate con valori proporzionali alla letteratura. Dal punto di vista dell'anatomia, i dati del R.I.T.I. rispecchiano completamente quelli di altri studi, evidenziando una prevalenza della lesione a sinistra, un maggior coinvolgimento della arteria cerebrale media e una più frequente alterazione a livello dei lobi parietale e frontale.

I dati del R.I.T.I sono concordi anche in relazione ai sintomi d'esordio, con una prevalenza di quello convulsivo.

Lo studio preliminare dei fattori associati a outcome neurologico a distanza ha rilevato, come variabili associate a deficit neurologici al follow-up, parto cesareo d'urgenza, età materna ≥ 32 anni, minor età gestazionale, presenza di deficit neurologici alla dimissione e presenza di crisi epilettiche al follow-up. Variabili associate a sviluppo di crisi epilettiche al follow-up invece sono risultate essere necessità di ventilazione assistita, lesioni del tronco encefalico e ricovero ≥ 19 giorni. Questi risultati rispecchiano in parte quelli della letteratura, ma in parte rappresentano degli elementi di novità, che necessitano la conferma da ulteriori e più ampie casistiche.

Il Registro Italiano della Trombosi Infantile R.I.T.I. si conferma un prezioso registro nazionale che beneficia di una vasta popolazione e continua ad arricchirsi con l'inclusione di nuovi casi. Gli elementi specifici di questo Registro, nel panorama internazionale, sono costituiti dall'elevato numero di pazienti arruolati, dall'estesissima serie di variabili considerate, e dall'inclusione di pazienti sia pediatrici che neonatali, e con trombosi sia di tipo sistemico che cerebrale.

I dati ottenuti dal presente studio costituiscono una risorsa fondamentale per poter condurre studi mirati, focalizzati a comprendere sempre meglio l'eziologia delle trombosi infantili, le strategie di trattamento e per la loro prevenzione. Come sviluppo futuro, questo lavoro pone le basi per la ricerca di fattori precoci significativamente associati a deficit neurologici e a epilessia nei pazienti con NAIS.

L'analisi dei limiti individuati nel presente studio è cruciale per il successivo sviluppo, miglioramento ed evoluzione del Registro stesso con il fine di renderlo uno strumento sempre più efficace e preciso. Il crescente valore e numerosità del Registro ne migliorerà la rappresentazione della popolazione con trombosi infantile, consentendo una comprensione più approfondita di questa patologia e delle strategie per affrontarla in modo più efficace.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol.* 2004 Mar;3(3):150–8.
2. Dunbar M, Kirton A. Perinatal Stroke. *Semin Pediatr Neurol.* 2019 Dec;32:100767.
3. Ilves P, Laugesaar R, Loorits D, Kolk A, Tomberg T, Lõo S, et al. Presumed Perinatal Stroke: Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. *J Child Neurol.* 2016 Apr 1;31(5):621–8.
4. Sebastián Gacio, Francisco Muñoz Giacomelli, Francisco Klein. Presumed perinatal ischemic stroke. A review. *Arch Argent Pediatr.* 2015 Oct 1;113(5):449–55.
5. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *N Engl J Med.* 2001 Aug 9;345(6):417–23.
6. Florieke J. Berfelo, Karina J. Kersbergen, C. H.(Heleen) van Ommen, Paul Govaert, H. L.M.(Irma) van Straaten, Bwee-Tien Poll-The, et al. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis From Symptom to Outcome. *stroke.* 2010;41:1382–8.
7. De Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker KJ, Van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol.* 2001 Jul;5(4):139–49.
8. Takanashi J ichi, Md HT, Barkovich AJ, Kohno Y. Magnetic resonance imaging confirms periventricular venous infarction in a term-born child with congenital hemiplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(10):706–8.
9. Cole L, Dewey D, Letourneau N, Kaplan BJ, Chaput K, Gallagher C, et al. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):230–8.

10. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017 Apr;69:58–70.
11. Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Dec;13(6):499.
12. Meredith R, Golomb, Heather J, Fullerton, Ulrike Nowak-Gottl, Gabrielle deVeber. Male Predominance in Childhood Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009;40(52–57).
13. Munoz D, Hidalgo MJ, Balut F, Troncoso M, Lara S, Barrios A, et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Cell Med*. 2018 Jul 11;10:1–6.
14. Benders MJNL, Groenendaal F, Uiterwaal CSPM, De Vries LS. Perinatal Arterial Stroke in the Preterm Infant. *Semin Perinatol*. 2008 Oct;32(5):344–9.
15. Whitaker EE, Cipolla MJ. Perinatal stroke. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2020. p. 313–26. (3; vol. 171).
16. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):35–43.
17. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472–95.
18. Louis R Caplan. Stroke: Etiology, classification, and epidemiology - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 15/06/2022 ed. [cited 2023 Sep 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/stroke-etiology-classification-and-epidemiology/print?search=stroke%20in%20adults%20risk%20facotrs&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
19. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK, and the NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human

- Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007 Sep 1;120(3):609–16.
20. Michal J. Simchen, Gal Goldstein, Aaron Lubetsky, Tzipi Strauss, Eyal Schiff, Gili Kenet. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies in Either Mothers or Infants Increase the Risk for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. 2009;40:65–70.
 21. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk Factors for Perinatal Arterial Stroke: A Study of 60 Mother-Child Pairs. *Pediatr Neurol*. 2007 Aug;37(2):99–107.
 22. Martinez-Biarge M, Cheong JLY, Diez-Sebastian J, Mercuri E, Dubowitz LMS, Cowan FM. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:62–8.
 23. Gelfand AA, Croen LA, Torres AR, Wu YW. Genetic Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Neurol*. 2013 Jan;48(1):36–41.
 24. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, et al. Maternal and Infant Characteristics Associated With Perinatal Arterial Stroke in the Infant. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):723–9.
 25. Veronique Darmency-Stamboul, Corinne Chantegret, Cyril Ferdynus, Nathalie Mejean, Christine Durand, Paul Sagot, et al. Antenatal Factors Associated With Perinatal Arterial Ischemic Stroke. 2012;43(2307–2312).
 26. Roy B, Webb A, Walker K, Morgan C, Badawi N, Novak I. Risk factors for perinatal stroke in term infants: A case–control study in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(4):673–9.
 27. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Dec 10;16(12):e1002984.
 28. Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, Brill PW, Winchester P, Deck MD. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):951–6.

29. Hamid IS, Mueed ZA. Perinatal arterial ischaemic stroke: An update with literature review. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(7):395–9.
30. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O’Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998 Dec 5;317(7172):1549–53.
31. Nelson KB. Thrombophilias, Perinatal Stroke, and Cerebral Palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;49(4):875.
32. Luo L, Chen D, Qu Y, Wu J, Li X, Mu D. Association between Hypoxia and Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014 Feb 28;9(2):e90106.
33. Chung M, Guilliams K, Wilson J, Beslow L, Dowling M, Friedman N, et al. Arterial ischemic stroke secondary to cardiac disease in neonates and children. *Pediatr Neurol.* 2019 Nov;100:35–41.
34. Baggio L, Nosadini M, Pelizza MF, Pin JN, Zarpellon A, Tona C, et al. Neonatal Arterial Ischemic Stroke Secondary to Carotid Artery Dissection: A Case Report and Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2023 Feb;139:13–21.
35. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990;12(1):95–104.
36. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 1987 Jul;70(1):165–72.
37. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost.* 1990 Feb 19;63(1):27–30.
38. Anthony KC Chan, Mihir D Bhatt. Neonatal thrombosis: Clinical features and diagnosis - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Aggiornamento 21/09/2021. [cited 2023 Sep 2]. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombosis-clinical-features-and-diagnosis#!>

39. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, Krishnamoorthy K, Grant PE, Van Cott EM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002 Apr;15(2):139.
40. Chalmers E. Neonatal thrombosis. *J Clin Pathol*. 2000 Jun;53(6):419–23.
41. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, et al. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood*. 2017 May 18;129(20):2793–800.
42. Ichord R. Stroke in the newborn: Classification, manifestations, and diagnosis. In: UpToDate [Internet]. Aggiornamento 21.03.2023. [cited 2023 Aug 5]. Available from: www.uptodate.com
43. Patrick S, McQuillen, A, James Barkovich, Shannon E.G, Hamrick, Marta Perez, Phil Ward, David V. Glidden, et al. Temporal and Anatomic Risk Profile of Brain Injury With Neonatal Repair of Congenital Heart Defects. *stroke*. 38(2):734–641.
44. Hernández MI, Sandoval CC, Tapia JL, Mesa T, Escobar R, Huete I, et al. Stroke Patterns in Neonatal Group B Streptococcal Meningitis. *Pediatr Neurol*. 2011 Apr;44(4):282–8.
45. Karima C, Fitzgerald, Meredith R, Golomb. Neonatal Arterial Ischemic Stroke and Sinovenous Thrombosis Associated With Meningitis. *J Child Neurol*. 2007 Jul;22(7):818–22.
46. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA, Barkovich AJ, Bernard TJ, Friedman NR, et al. Clinical and Imaging Characteristics of Arteriopathy Subtypes in Children with Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS Study. *Am J Neuroradiol*. 2017 Nov;38(11):2172–9.
47. Fluss J, Garcia-Tarodo S, Granier M, Villega F, Ferey S, Husson B, et al. Perinatal arterial ischemic stroke related to carotid artery occlusion. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jul;20(4):639–48.

48. Lequin MH, Peeters EAJ, Holscher HC, De Krijger R, Govaert P. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004 May;8(3):155–60.
49. Hamida N, Hakim A, Fourati H, Ben Thabet A, Walha L, Bouraoui A, et al. Dissection artérielle cervicale néonatale secondaire à un traumatisme obstétrical. *Arch Pédiatrie*. 2014 Feb;21(2):201–5.
50. Benavente-Fernández I, Zuazo Ojeda A, Lubián-López SP. Ischemic stroke caused by arterial dissection of the internal carotid artery diagnosed by Doppler sonography in a newborn. *J Clin Ultrasound*. 2019;47(7):432–5.
51. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, De Vries L, DeVeber G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1556–67.
52. Biswas A, Mankad K, Shroff M, Hanagandi P, Krishnan P. Neuroimaging Perspectives of Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Neurol*. 2020 Dec;113:56–65.
53. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal Arterial Ischemic Stroke: Presentation, Risk Factors, Evaluation, and Outcome. *Pediatr Neurol*. 2014 Dec;51(6):760–8.
54. Mubeen F, Rafay, Miguel A, Cortez, Gabrielle A, deVeber, Cherrie Tan-Dy, Amna Al-Futaisi, Woojin Yoon, et al. Predictive Value of Clinical and EEG Features in the Diagnosis of Stroke and Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates With Seizures. *Stroke*. 2009;40:2402–7.
55. Van der Aa NE, Dudink J, Benders MJNL, Govaert P, van Straaten HLM, Porro GL, et al. Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(3):283–90.
56. Wagenaar N, van den Berk DJM, Lemmers PMA, van der Aa NE, Dudink J, van Bel F, et al. Brain Activity and Cerebral Oxygenation After Perinatal Arterial Ischemic Stroke Are Associated With Neurodevelopment. *Stroke*. 2019 Oct;50(10):2668–76.

57. Falsaperla R, Consentino MC, Vitaliti G, Marino S, Ruggieri M. Isolated ictal apnea in neonatal age: Clinical features and treatment options. A systematic review. *Auton Neurosci*. 2022 Dec;243.
58. Monica Barkat-Masih, Chandan Saha, Deborah K. Hamby, Susan Ofner, Meredith R. Golomb. Feeding Problems in Children With Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *J Child Neurol*. 25(7):867–72.
59. Golomb MR, Garg BP, Edwards-Brown M, Williams LS. Very Early Arterial Ischemic Stroke in Premature Infants. *Pediatr Neurol*. 2008 May;38(5):329–34.
60. Departments of Radiology and Neurology, New York University Langone Medical Center, New York, NY, USA, Adam E. Goldman-Yassen, Seena Dehkharghani, editors. *Neuroimaging in Perinatal Stroke and Cerebrovascular Disease*. In: *Stroke*. Exon Publications; 2021.
61. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, Bassi L, Ricci D, Rutherford M, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 May;90(3):252–6.
62. Yikilmaz A, Taylor GA. Cranial sonography in term and near-term infants. *Pediatr Radiol*. 2008 Jun;38(6):605–16.
63. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Chest*. 2012 Feb;141(2 supplement):e737S-e801S.
64. Perrone S, Lembo C, Gironi F, Petrolini C, Catalucci T, Corbo G, et al. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants*. 2022 Mar 28;11(4):652.
65. Wagenaar N, de Theije CGM, de Vries LS, Groenendaal F, Benders MJNL, Nijboer CHA. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res*. 2018 Jan;83(1):372–84.
66. Srivastava R, Mailo J, Dunbar M. Perinatal Stroke in Fetuses, Preterm and Term Infants. *Semin Pediatr Neurol*. 2022 Oct;43:100988.

67. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the term newborn: Clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000 Sep;137(3):351–5.
68. Kirton A. Advancing non-invasive neuromodulation clinical trials in children: Lessons from perinatal stroke. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Jan 1;21(1):75–103.
69. Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, Ichord R, Zelonis S, Halperin A, et al. Risk of Later Seizure After Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics.* 2011 Jun;127(6):e1550–7.
70. Robyn Westmacott, Daune MacGregor, Rand Askalan, Gabrielle deVeber. Late Emergence of Cognitive Deficits After Unilateral Neonatal Stroke. *Stroke.* 2009;40:2012–9.
71. Pelizza MF, Martinato M, Rosati A, Nosadini M, Saracco P, Giordano P, et al. The new Italian registry of infantile thrombosis (RITI): A reflection on its journey, challenges and pitfalls. *Front Pediatr.* 2023 Apr 20;11:1094246.
72. A. Vincenti, S. Sartori, J. N. Pin, M. E. Cavicchiolo. Il coinvolgimento delle vene midollari nel contesto delle trombosi venose cerebrali neonatali: esperienza degli ultimi vent'anni a Padova [Tesi sperimentale]. Padova; 2023.
73. Registro Italiano Trombosi Infantile [Internet]. [cited 2023 Aug 14]. Available from: <https://www.trombosiinfantili.info/chisiamo>
74. Sofia Sebellin, Prof. Stefano Sartori, Dr.ssa Giulia Lorenzoni, Dr. Jacopo Norberto Pin. Stroke ischemico arterioso neonatale: l'esperienza italiana studiata attraverso la nuova versione del Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.) [Tesi sperimentale]. Padova; 2021.
75. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001 Nov 1;139(5):676–81.
76. Dlamini N. International Pediatric Stroke Study [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00084292>

77. Monteventi O, Steinlin M, Regényi M, Roulet-Perez E, Weber P, Fluss J. Pediatric stroke related to Lyme neuroborreliosis: Data from the Swiss NeuroPaediatric Stroke Registry and literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Jan 1;22(1):113–21.
78. Pb S, A K, S L, H F, Wg K, JI W, et al. A Prospective Multicenter Registry on Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke (Save ChildS Pro). *Front Neurol*. 2021 Mar 9;12(article 736092).
79. CHAT Consortium [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.chatconsortium.org/about>
80. Throm-PED registry – International Pediatric Thrombosis Network [Internet]. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://pediatricthrombosis.com/throm-ped-registry/>
81. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Sep;2(9):666–76.
82. REDCap [Internet]. [cited 2023 Aug 19]. Available from: <https://www.project-redcap.org/>
83. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and Outcomes of Symptomatic Neonatal Arterial Ischemic Stroke. 2015;135(5).
84. Statistiche Istat [Internet]. [cited 2023 Sep 30]. Available from: <http://dati.istat.it/#>
85. EpiCentro. Rapporto sull'evento nascita in Italia (CeDAP) - anno 2020 [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/materno/cedap-2020>
86. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-193.

87. Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, De Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2012 Nov;97(6):F411–6.
88. Istituto nazionale di statistica. *La salute riproduttiva della donna.* Istituto nazionale di statistica; 2017.
89. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The Current Etiologic Profile and Neurodevelopmental Outcome of Seizures in Term Newborn Infants. *Pediatrics.* 2006 Apr 1;117(4):1270–80.
90. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics.* 2011 Dec;128(6):e1402-1410.
91. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Mar;50(3):e51–96.
92. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord.* 2022;24(1):26–49.
93. Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct;14(5):318–22.
94. Yin W, Döring N, Persson MSM, Persson M, Tedroff K, Ådén U, et al. Gestational age and risk of intellectual disability: a population-based cohort study. *Arch Dis Child.* 2022 Sep;107(9):826–32.

RINGRAZIAMENTI

Al Prof. Stefano Sartori, al Dott. Jacopo Norberto Pin e alla Dott.ssa Margherita Nosadini che mi hanno guidata nella realizzazione di questa tesi.

Alla Dott.ssa Gloria Brigiari e ai Dott.ri Andrea Francavilla e Matteo Martinato per il loro contributo nell'analisi dei dati

Alle Dott.sse Maria Federica Pelizza ed Elena Cavaliere per l'aiuto nella ricerca dei dati clinici.

Allo Staff della Biblioteca Medica Vincenzo Pinali per le indicazioni nella gestione delle fonti bibliografiche.