



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

**IL COINVOLGIMENTO DELLE VENE MIDOLLARI
NEL CONTESTO DELLE TROMBOSI VENOSE
CEREBRALI NEONATALI: ESPERIENZA DEGLI
ULTIMI VENT'ANNI A PADOVA**

RELATORE:

PROF. STEFANO SARTORI

CORRELATORI:

DR. JACOPO NORBERTO PIN

DR.SSA MARIA ELENA CAVICCHIOLO

LAUREANDA:

ARIANNA VINCENTI

Matricola: 1177644

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Indice

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1.1. Definizione	5
1.2. Classificazione	5
1.2.1 Trombosi cerebrali	5
1.2.1.1. Trombosi delle vene midollari profonde	6
1.3. Anatomia del drenaggio venoso cerebrale	7
1.4. Fisiopatologia della trombosi venosa cerebrale	11
1.5. Epidemiologia	12
1.5.1. Incidenza	12
1.6. Fattori di rischio	14
1.6.1. Fattori di rischio materni	16
1.6.2. Fattori di rischio placentari	17
1.6.3. Fattori perinatali e neonatali	18
1.7. Presentazione Clinica	26
1.8. Presentazione radiologica	28
1.9. Diagnosi	30
1.10. Terapia	34
1.11. Prognosi	39
2. SCOPO DELLA TESI	43
3. PERSONE, MATERIALI E METODI	45
3.1. Persone	45

3.1.1. Criteri d'inclusione	45
3.1.2. Criteri di esclusione	45
3.2. Raccolta dei dati	45
3.2.1. Struttura del RITI	45
3.2.2. Storia del R.I.T.I.	46
3.2.3. Il Nuovo Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.)	47
3.2.4. La piattaforma REDCap	48
3.2.5. La struttura del Registro	50
3.2.6. Accesso alla Piattaforma	52
3.3 Fonti	53
3.4 Variabili analizzate	54
3.4.1 Variabili analizzate nel confronto tra R.I.T.I. e letteratura esistente	55
3.5 Definizioni	55
3.6 Analisi statistica	56
RISULTATI	59
4.1 Descrizione della coorte padovana e dei sottogruppi	59
4.1.1 Sesso, etnia ed età all'esordio	59
4.1.2 Anamnesi Familiare e Fisiologica	60
4.1.3 Fattori di rischio materni	61
4.1.4 Fattori di rischio neonatali e Trombofilia	64
4.1.5 Presentazione clinica	69
4.1.6 Studio diagnostico per immagini	71
4.1.7 Terapia antitrombotica	80
4.1.8 Outcome alla dimissione	81
4.1.9 Ultimo follow-up	85
4.2 Confronto tra i sottogruppi in esame	97
4.2.1 Confronto con la letteratura	111

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	119
5.1 Discussione	119
5.2 Limiti	131
5.3 Conclusioni	133
BIBLIOGRAFIA	135

RIASSUNTO

Introduzione: La trombosi venosa cerebrale (TVC) è un disturbo cerebrovascolare riconosciuto come causa di ictus perinatale nel 20% dei casi. L'incidenza delle trombosi venose cerebrali varia da 0,67 a 1-12 per 100.000 neonati, mentre per quanto riguarda le trombosi delle vene midollari non può essere stimata con precisione. Il crescente riscontro di casi negli ultimi anni deriva dallo sviluppo di tecniche diagnostiche che hanno permesso una miglior caratterizzazione di tali lesioni e una maggior comprensione dell'importante ruolo che questa condizione ricopre in termini di bisogni assistenziali. Inoltre, a causa della presenza di pazienti asintomatici o paucisintomatici, si tratta di una patologia spesso sottodiagnosticata. L'eziologia il più delle volte ha un'origine multifattoriale.

Scopo dello studio: lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare la casistica della trombosi venosa cerebrale in epoca neonatale, con particolare attenzione al coinvolgimento delle vene midollari profonde. In particolare, sono state definite le caratteristiche epidemiologiche, eziopatogenetiche, neuroradiologiche, terapeutiche e di disabilità a breve termine, successivamente confrontate tra i sottogruppi della nostra popolazione e con i dati presenti in letteratura relativi esclusivamente alla trombosi isolata delle vene midollari.

Materiali e Metodi: La raccolta dei dati è stata condotta utilizzando il R.I.T.I., un registro finalizzato a raccogliere dati relativi a pazienti con episodi accertati di tromboembolismo cerebrale e sistemico, sia arterioso o venoso, in età pediatrica, neonatale o presunta perinatale. L'estrazione e l'analisi dei dati hanno riguardato i pazienti con trombosi venosa cerebrale con e senza coinvolgimento delle vene midollari, seguiti presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova nel periodo che va dal gennaio 2002 ad aprile 2023. I pazienti sono stati suddivisi in sottogruppi: "tutti i soggetti con trombosi delle vene midollari (DMVT)", "i soggetti con trombosi isolate delle vene midollari", "i soggetti con DMVT con coinvolgimento di altre sedi venose intracerebrali" e "i soggetti con trombosi venose cerebrali senza DMVT". Dapprima è stata eseguita un'analisi descrittiva dei dati, quindi, sono state analizzate e confrontate le variabili categoriche mediante test χ^2 di Pearson o test di esatto di Fisher, le variabili continue

con il test di Wilcoxon-Kruskal-Wallis tra i sottogruppi. È stato inoltre eseguito un confronto dal punto di vista descrittivo dei soli casi di “trombosi delle vene midollari isolate” con la letteratura inerente.

Risultati: Sono stati individuati 42 pazienti con trombosi venosa cerebrale. Di questi, 27/42 (64%) hanno presentato un episodio di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (trombosi venosa cerebrale senza DMVT), mentre i restanti 15/42 (36%) hanno presentato trombosi delle vene midollari: in 9/42 (21%) la trombosi delle vene midollari profonde era isolata (DMVT isolata), in 6/42 (14%) l'evento “trombosi delle vene midollari profonde” era associato al coinvolgimento di almeno un'altra sede venosa cerebrale. In tutti i casi l'evento si presenta dal punto di vista clinico intorno alla prima settimana di vita (mediana 8 giorni, IQR, 4-14) con una prevalenza del sesso maschile nel 59%. I principali fattori di rischio risultano essere il parto complicato nel 38% dei casi, la prematurità nel 43 % di tutti i pazienti con DMVT, la presenza di cardiopatie nel 48% del totale e nel 53% dei pazienti con DMVT e le infezioni nel 40% dei casi con DMVT. Il principale sintomo d'esordio sono le crisi epilettiche nel 52% dei casi totali, seguite dal sopore nel 36%. Alla RM cerebrale eseguita nel 93% del totale sono state identificate lesioni cerebrali nell'86% dei pazienti con DMVT e nel 77% era presente una componente emorragica rispetto ai pazienti senza coinvolgimento delle DMV ($p=0,013$). Il trattamento antitrombotico è stato somministrato nel 30% del totale e il ricovero in TIN si è reso necessario nell'87% dei pazienti con DMVT. Almeno un deficit neurologico è stato riscontrato nel 48% dei casi alle dimissioni. L'ultimo follow up è più breve rispetto alla letteratura, con una mediana di 1,5 anni nei pazienti con DMVT.

Conclusioni: l'analisi della casistica padovana della “trombosi delle vene midollari” negli ultimi vent'anni ha consentito di identificare elementi di sovrapposizioni in termini di anamnesi, fattori di rischio e presentazione clinica rispetto all'evento “trombosi venosa cerebrale”. Ciò ha permesso di sottolineare come la trombosi/ingorgo delle vene midollari profonde anche in assenza di trombosi in altre sedi venose intracerebrali costituisce un'entità clinico patologica di consistente impatto clinico sia in fase acuta che in termini di disabilità permanente.

ABSTRACT

Background: the cerebral venous thrombosis (CVT) is a cerebrovascular disorder recognised as a cause of perinatal stroke in 20% of cases. The incidence of cerebral venous thrombosis rises from 0,67 to 1-12 per 100,000 newborns, while the incidence of “thrombosis of the deep medullary veins” (DMVT) cannot be accurately estimated despite growing interest in recent years. Moreover, due to the presence of asymptomatic patients or those with non-specific clinical manifestations, the disease is often under-diagnosed. The aetiology is often multifactorial.

Aim of the study: The aim of this study was to analyse the case history of “cerebral venous thrombosis” in the neonatal period, with a focus on the involvement of the deep medullary veins. In particular, the epidemiological, etiopathogenetic, neuroradiological, therapeutic and short-term disability characteristics were defined and compared between our population subgroups and with the literature about “isolated DMVT”.

Materials and methods: Data collection was conducted using R.I.T.I., a registry aimed at collecting data on patients with episodes of cerebral and systemic thromboembolism, both arterial or venous, in paediatric, neonatal or presumed perinatal age. Data extraction and analysis covered cases of cerebral venous thrombosis with and without medullary vein involvement, collected at the Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino in Padua from January 2002 to April 2023. The patients were divided into subgroups: “all subjects with medullary vein thrombosis (DMVT)”, subjects with “isolated DMVT”, subjects with “DMVT with involvement of other intracerebral venous sites” and subjects with “cerebral venous thrombosis without MVT”.

First, a descriptive analysis of the data was performed, then, categorical variables were analysed and compared by means of Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test, and continuous variables by means of the Wilcoxon-Kruskal-Wallis test between subgroups. A descriptive comparison of only the cases with “isolated DMVT” with the relevant literature was also performed.

Results: 42 patients with cerebral venous thrombosis were identified. 27/42 (64%) presented with “cerebral venous thrombosis without DMVT”, while the remaining 15/42 (36%) presented with “medullary vein thrombosis”: in 9/42 (21%) the “deep medullary vein thrombosis was isolated², in 6/42 (14%) the “deep medullary vein thrombosis event was associated with the at least another cerebral venous thrombosis”. In all cases the event showed up clinically around the first week of life (median 8 days, IQR, 4-14) with a male prevalence in 59%. The most common risk factors were complicated delivery in 38% of cases, prematurity in 43% of all DMVT patients, heart diseases in 48% of all and 53% of DMVT patients, and infections in 40% of DMVT cases. The main onset symptom was seizures in 52% of all cases, followed by drowsiness in 36%. Brain MRI has been performed in 93% of the total showed brain lesions in 86% of patients with DMVT and a haemorrhagic component was present in 77% compared to patients without DMVT involvement ($p=0.013$). MRA has been conducted in 71% of cases. Antithrombotic treatment was administered in 30% of the total and admission to the NICU was necessary in 87% of patients with DMVT. At least one neurological deficit was found in 48% of cases at discharge. Follow-up has a median of 1.5 years in DMVT patients.

Conclusions: the analysis of the Paduan case history of DMVT over the last 20 years allowed the identification of overlapping elements (personal history, risk factors and clinical presentation) with “cerebral venous thrombosis” and makes it possible to emphasize how thrombosis/engorgement of the deep medullary veins even in the absence of thrombosis in other intracerebral venous sites represents a pathological entity with a clinical impact both in the acute phase and in terms of permanent disability.

INTRODUZIONE

1.1. Definizione

La trombosi venosa cerebrale è un disturbo cerebrovascolare a carattere occlusivo, causato dalla formazione di un trombo all'interno di un vaso del circolo venoso cerebrale, che sia esso un seno venoso o una delle vene cerebrali superficiali o profonde.¹ Difatti, negli ultimi anni si è osservato come, anche l'interruzione del flusso sanguigno nelle vene intracerebrali più piccole quali le vene midollari profonde e superficiali, anche in assenza di una concomitante trombosi dei seni venosi (CSVV), possa essere direttamente responsabile di ictus venoso perinatale²⁻⁷.

1.2. Classificazione

Tra le trombosi neonatali, così come per l'adulto, si distinguono delle categorie simili per patogenesi, ma diverse per presentazione clinica, fattori di rischio e prognosi. La trombosi sistemica e quella cerebrale costituiscono le due forme principali, suddivisibili a loro volta in arteriose e venose in base al distretto del circolo sanguigno interessato.

1.2.1 Trombosi cerebrali

Nel circolo cerebrale, un evento trombotico può essere responsabile, dal punto di vista clinico, di ictus ischemico perinatale: una sindrome neurologica acuta, dovuta al danno cerebrale che si verifica tra la 20^a settimana di vita fetale e il 28° giorno di età corretta⁸ e che sia confermata da studi di neuroimaging o istopatologici⁹. L'ictus ischemico arterioso (AIS) e la trombosi venosa cerebrale (CSVV) causano rispettivamente il 70% e il 10% degli ictus perinatali acuti sintomatici. Il restante 20 % ha origine emorragica.¹⁰

Dal punto di vista temporale sulla base del neuroimaging e delle caratteristiche cliniche è possibile un'ulteriore classificazione in due gruppi^{8,11}. Si parla di "evento perinatale" acuto se una manifestazione clinica suggestiva e/o un imaging positivo

per evento trombotico acuto si verifichi tra la nascita e il 28° giorno di vita. Diversamente, invece, si definisce “presunto episodio perinatale” qualora il momento esatto di esordio dell’evento trombotico non sia noto, ma si presume sia avvenuto in epoca perinatale (dalla nascita al 28° giorno di vita) sulla base di risultati clinici e degli esami di imaging condotti in epoca pediatrica (dal 29° giorno di vita al 18° anno d’età). Talvolta le manifestazioni cliniche emergono durante il primo anno di vita in assenza di encefalopatia neonatale acuta, e l’esecuzione di approfondimenti di imaging rivelano l’infarto remoto nel territorio di competenza del distretto arterioso interessato dal processo, o l’infarto venoso periventricolare^{8,12}. Le alterazioni del parenchima cerebrale, in caso di infarto venoso, si verificano tipicamente in presenza di un ingorgo delle vene intracerebrali superficiali o delle vene midollari profonde¹³⁻¹⁵.

1.2.1.1. Trombosi delle vene midollari profonde

Più recentemente, grazie ai progressi della risonanza magnetica, sono stati riconosciuti altri due modelli di trombosi venosa perinatale causati dall’interruzione del flusso sanguigno nelle vene intracerebrali più piccole, senza una concomitante CSVT²⁻⁶. Questi modelli sono l’ictus venoso perinatale associato a ingorgo della vena midollare profonda e a ingorgo delle vene midollari superficiali²⁻⁷. La congestione delle vene midollari profonde e superficiali può essere presente con o senza alterazioni parenchimali cerebrali associate. Inoltre, la congestione o la trombosi delle vene midollari profonde o delle vene intracerebrali superficiali può decorrere in maniera asintomatica o provocare edema vasogenico, edema citotossico o emorragia nel territorio interessato dall’interruzione del flusso venoso (emorragie petecchiali ed ematomi parenchimali più grandi)^{3,6,16}. Il drenaggio centripeto delle vene midollari profonde e il drenaggio centrifugo delle vene intracerebrali superficiali^{17,18} spiegano l’ulteriore associazione dell’emorragia intraventricolare e dell’emorragia subpiale con la congestione delle vene midollari profonde e delle vene midollari superficiali, rispettivamente^{3,6,16}.

1.3. Anatomia del drenaggio venoso cerebrale

Per comprendere meglio il ruolo del coinvolgimento venoso nella clinica dell'ictus ischemico perinatale è utile analizzare l'anatomia del drenaggio venoso cerebrale.

Il sistema venoso del cervello ha un'anatomia complessa¹⁹ e la prima indagine importante è stata condotta da Okudera et al. nel 1999. Tutte le vene encefaliche sono tributaria del sistema dei seni venosi della dura madre, e vengono distinte, a seconda del territorio drenato in vene cerebrali, vene cerebellari e vene del tronco encefalico²⁰.

Le vene cerebrali, si dividono in:

- sistema venoso cerebrale superficiale;
- sistema venoso cerebrale profondo.^{2,14,17}

I sistemi venosi cerebrali superficiale e profondo comprendono vene di piccolo calibro (come le vene intracerebrali superficiali, le vene piali, le vene midollari profonde e vene subependimali), vene di grande calibro e seni venosi (Tabella III)^{17,19,21-28}.

Il sistema venoso cerebrale superficiale drena la maggior parte della corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottocorticale e comprende le vene intracerebrali superficiali, le vene piali, le vene cerebrali (corticali) (Tabella I). Le vene intracerebrali superficiali sono denominate in base alla loro origine e comprendono le vene midollari superficiali (che in genere hanno origine a 1-2 cm di profondità dalla superficie piaie), le vene sottocorticali e le vene intracorticali^{17,29}.

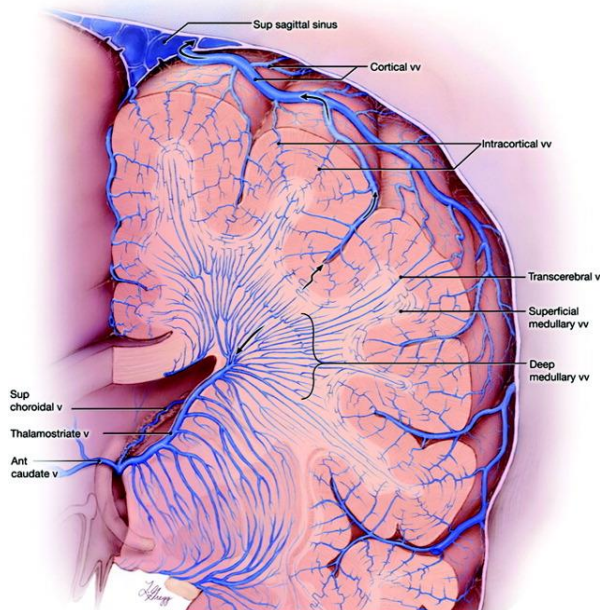
Le vene intracerebrali superficiali drenano in direzione centrifuga nelle vene piali; le vene piali convergono e drenano nelle vene cerebrali, che perforano l'aracnoide e la dura madre come vene a ponte e infine si svuotano nei seni venosi durali^{17,19}. I seni durali raccolgono anche il sangue dalle vene meningee minori, dal cranio e dal cuoio capelluto attraverso le vene emissarie. Il seno sagittale superiore decorre caudalmente fino a incontrare il seno occipitale sopra il cervelletto, formando la confluenza dei seni; il sangue prosegue poi verso i seni trasversi.¹⁹ (Figura 1)

Tabella I - I piccoli e grandi vasi del sistema venoso cerebrale superficiale e profondo²⁹

Sistema di drenaggi venoso	Vasi di grande calibro	Vasi di piccolo calibro
Superficiale	Vene corticali destre e sinistre	vene intracerebrali superficiali: vene midollari superficiali, sottocorticali e intracorticali
Profondo	<ul style="list-style-type: none"> - principali affluenti delle vene cerebrali interne: vena settale anteriore, vena talamostriata, vena diretta laterale e vena atriale mediale - vene cerebrali interne - vene basali di Rosenthal - vena di Galeno 	<ul style="list-style-type: none"> - vene midollari profonde - vene subependimali

Il sistema venoso cerebrale profondo confluisce nella vena di Galeno e drena la materia grigia profonda e la materia bianca profonda e periventricolare¹⁹. Il sistema venoso cerebrale profondo comprende le vene midollari profonde, le vene subependimali, i principali affluenti delle vene cerebrali interne, le vene cerebrali interne, le vene basali di Rosenthal e la vena di Galeno (Tabella I).

Figura 1 Anatomia del drenaggio venoso

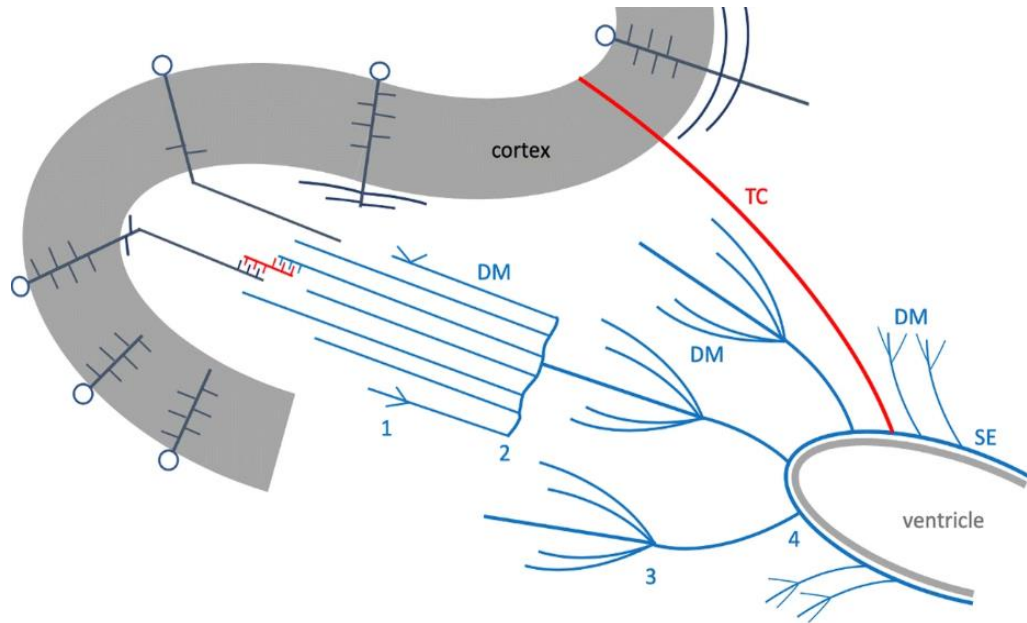


*Annals of Neurology, Volume: 66, Issue: 3,
Pages: 271-283, First published: 28 May
2009, DOI: (10.1002/ana.21754)*

Le vene midollari profonde, che originano a 1-2 cm di profondità dalla superficie piaie, hanno una configurazione a ventaglio perché convergono centralmente. Okudera et al.¹⁷ hanno descritto quattro zone di convergenza - esterna, a candelabro, palmata e subependimale - nei lobi frontali e parietali. Nella zona di convergenza subependimale i vasi si uniscono - direttamente o indirettamente, attraverso la vena caudata longitudinale di Schlesinger - per formare le vene subependimali, che drenano negli affluenti delle vene cerebrali interne o delle vene basali di Rosenthal^{17,27}.

Le coppie di vene cerebrali interne e le vene basali di Rosenthal si uniscono per formare la vena di Galeno. I principali affluenti delle vene cerebrali interne sono variabili²¹⁻²⁶ e denominati in modo incoerente^{21,28}. Classicamente, ogni vena cerebrale interna si forma vicino al forame di Monro dall'unione delle vene settali anteriori e talamostriate omolaterali. Due ulteriori importanti affluenti delle vene cerebrali interne sono la vena diretta laterale (situata sul pavimento del corpo del ventricolo laterale) e la vena atriale mediale²⁶.

Figura 2 – Schema drenaggio venoso



Khalatbari, H., Wright, J.N., Ishak, G.E. et al. Deep medullary vein engorgement and superficial medullary vein engorgement: two patterns of perinatal venous stroke. Pediatr Radiol 51, 675–685 (2021).

DM=vena midollare profonda; SE= vena subependimale; TC= vena transcerebrale; cortex=corteccia; ventricle=ventricolo

Le vene subependimali si uniscono a due ulteriori gruppi di vene: il plesso venoso coroideo e le vene talamostriate. Questi ultimi sistemi drenano il plesso coroideo e gran parte dei nuclei grigi profondi. Quando si fondono con le vene subependimali formano le vene cerebrali interne. Le vene cerebrali interne destra e sinistra si uniscono sotto lo splenio del corpo calloso per formare la grande vena di Galeno. La vena di Galeno, quindi, drena la maggior parte della materia bianca cerebrale e dei nuclei grigi profondi.¹⁹

La materia bianca degli emisferi cerebrali è drenata dai sistemi venosi cerebrali superficiale e profondo, principalmente attraverso le vene midollari superficiali e profonde^{17,27,30,31}. Due tipi di vene a ponte collegano i sistemi venosi cerebrali superficiali e profondi nella sostanza bianca cerebrale: le vene midollari anastomotiche e le vene transcerebrali^{17,18}. Le vene midollari anastomotiche formano un breve ponte tra una vena midollare superficiale e una vena midollare profonda¹⁷. Le vene transcerebrali formano un ponte più lungo tra i sistemi venosi

superficiali e profondi e decorrono tra la superficie piaie e le vene subependimali^{17,27,30,31}. L'efficacia di questi vasi a ponte come vie venose collaterali non è stata stabilita²⁹.

In uno studio post-mortem di cervelli neonatali, Nakamura et al.¹⁸ hanno dimostrato che le vene midollari superficiali e profonde e le vene transcerebrali sono ben sviluppate nel cervello del neonato a termine, ma scarsamente sviluppate nel cervello del neonato prematuro. Inoltre, il drenaggio venoso del cervello nei lobi temporali e occipitali è diverso da quello dei lobi frontali e parietali, con una relativa abbondanza di vene transcerebrali in questi lobi adiacenti ai corni temporali e occipitali dei ventricoli laterali¹⁸.

1.4. Fisiopatologia della trombosi venosa cerebrale

La presentazione clinica della trombosi venosa cerebrale può essere ricondotta a due meccanismi fisiopatologici.

Uno dei meccanismi fisiopatologici è l'alterazione della barriera ematoencefalica dovuta al danno endoteliale: i mediatori infiammatori rilasciati dalle cellule della glia sono responsabili di un aumento della permeabilità, mentre lo stress ossidativo determina una perdita di funzione delle giunzioni occludenti^{32,33}. Questo comporta lo sviluppo di edema vasogenico con stravasamento di plasma nello spazio intracellulare fino alla rottura della parete dei vasi con conseguente emorragia parenchimale.³⁴

Un'ulteriore componente nella patogenesi della trombosi venosa cerebrale è l'aumento della pressione endovenosa nel circolo a monte dei vasi interessati dal processo trombotico, ovvero venule e capillari; in concomitanza si ha una diminuzione della pressione di perfusione cerebrale con conseguente riduzione del flusso sanguigno cerebrale (CBF) e alterazione del metabolismo energetico. La disfunzione della pompa Na^+/K^+ ATPasi comporta ingresso di acqua e Calcio nel comparto intracellulare con conseguente danno ischemico ed edema citotossico; in particolare l'edema citotossico si verifica per una perfusione cerebrale inferiore a 12 mL/100g tessuto/min.³⁵

L'edema citotossico osservato con l'interruzione del flusso venoso potrebbe essere reversibile e non ha lo stesso significato prognostico dell'edema citotossico osservato nell'infarto arterioso³⁶. Infatti, Ducreaux et al, mostrano come nei pazienti con trombosi venosa cerebrale anche le aree con un'importante diminuzione del coefficiente di diffusione apparente (ADC) dell'acqua possano tornare alla normalità.

Inoltre, nel contesto della trombosi dei seni venosi si assiste anche ad un ridotto riassorbimento del liquido cerebrospinale con conseguente aumento della pressione intracranica. A sua volta l'aumento della pressione intracranica aggrava l'ipertensione all'interno di venule e capillari e contribuisce all'emorragia parenchimale e all'edema vasogenico e citotossico.³⁴

La manifestazione più frequentemente associata a questo meccanismo è quindi l'infarto venoso emorragico, per la compresenza di infarto venoso ed emorragia.

1.5. Epidemiologia

È possibile individuare un andamento bimodale dell'incidenza delle trombosi in età pediatrica, con un picco in epoca neonatale e un picco in età adolescenziale.³⁷⁻⁴⁰

Relativamente alle trombosi cerebrali l'incidenza dello stroke ischemico in età perinatale si posiziona al secondo posto dopo lo stroke ischemico nella popolazione anziana, mentre supera di 10 volte l'incidenza dello stroke in età pediatrica⁸.

1.5.1. Incidenza

L'incidenza della CSVT neonatale è variabile nei diversi report: passa da 1-12 per 100.000 nel registro olandese a 0,67 per 100.000 neonati nel registro canadese^{8,41,42}. Tra questi casi non è nota l'incidenza nei pazienti pretermine, poiché la maggior parte degli studi condotti si limita alla distinzione tra CSVT neonatale o pediatrico.⁴³ Tuttavia, un recente studio condotto in Germania l'incidenza di casi di CSVT è risultata pari a 6,6 casi per 100000 nati vivi sia per i neonati pretermine che per quelli nati a termine⁴⁴. In questo e in altri studi la percentuale di neonati pretermine nella popolazione studiata si attestava tra il 10% e il 27%.^{15,45-48} A ciò

si aggiunge un importante studio di coorte prospettico monocentrico condotto da Raets et al. su 249 neonati pretermine, nati prima della 29^a settimana di gestazione nei quali l'esecuzione di ecografie transfontanellari e MRI ha portato all'individuazione nel 4,4% dei pazienti completamente asintomatici, di trombosi parziale o completa dei seni.⁴²

Purtroppo, la conoscenza della reale incidenza di tale disturbo è influenzata dalla presenza di pazienti asintomatici, con sintomatologia lieve, o con una presentazione clinica aspecifica. Questi possono facilmente sfuggire alla diagnosi, sebbene ad oggi, la maggiore consapevolezza clinica può condurre in pazienti selezionati, soprattutto nati pretermine, all'esecuzione di esami radiologici di approfondimento.

La maggior incidenza nel sesso maschile è stata riportata in diversi studi. A titolo esemplificativo, in una coorte di pazienti con stroke ischemico i pazienti di sesso maschile erano il 74% (IC 95%, intervallo 64%-82%, $p=0,002$). Si è osservato che pazienti di sesso maschile risultano maggiormente colpiti da AIS e CSVT con un rapporto maschi/femmine che varia tra 1,4 e 3,6 con una media di 2,3.^{15,49-52}

Questa differenza sembra essere correlata a una maggior peso alla nascita dei maschi rispetto alle femmine in quanto dei valori superiori al 90° percentile si associano a una maggiore probabilità di complicanze durante il parto. Un'ulteriore prova che suggerisce il ruolo del peso e delle dimensioni fetali come influenti sull'eventuale sviluppo di complicanze trombotiche cerebrali è il fatto che nel sesso femminile questi episodi si sviluppino prevalentemente in coloro che sono nate oltre la 41^a settimana di gestazione e quindi hanno un peso e delle dimensioni maggiori.⁴⁹ Un'altra possibile spiegazione di una minor incidenza di episodi trombotici nei neonati di sesso femminile potrebbe essere il ruolo neuroprotettivo degli estrogeni⁴⁹. Infatti, anche in modelli murini si è dimostrato il ruolo del testosterone nell'aumentare la tossicità dovuta al glutammato, a differenza degli estrogeni che contribuivano a una diminuzione di questo effetto.^{53,54}

A causa dell'importante percentuale di pazienti asintomatici o con sintomi aspecifici, anche nel caso della CSVT è difficile stabilire il momento esatto di insorgenza. Fitzgerald et al. invece nella loro coorte di 42 pazienti hanno

individuato la nascita come mediana di insorgenza dei sintomi nei pazienti con clinica suggestiva, con un range tra 0 e 20 giorni⁴⁶. Nello studio condotto da Raets et al. su una popolazione di neonati pretermine asintomatici (criterio di inclusione <29 GS) la diagnosi è stata fatta tra i 5 e 34 giorni dopo la nascita.⁴²

Per quanto riguarda le trombosi delle vene midollari, l'incidenza non può essere stimata con precisione. Tuttavia, a partire dal 2011 c'è stato un aumento di casi descritti che probabilmente riflette un crescente interesse per questo argomento, in particolare a seguito delle innovazioni nel neuroimaging che hanno permesso di riconoscere i modelli caratteristici della trombosi del DMV^{46,49,55}. Come nella trombosi dei seni venosi, si è osservata una prevalenza nel sesso maschile (68%)^{46,49,55,56}.

1.6. Fattori di rischio

Lo sviluppo di trombosi all'interno del circolo cerebrale venoso nel neonato è spesso associato alla presenza di più fattori di rischio.^{15,57} Si riporta a titolo d'esempio il report del registro canadese dell'ictus ischemico pediatrico, in cui la maggior parte dei 69 neonati con CSVT aveva uno o più fattori di rischio. Solo in due pazienti sul totale dei casi valutati, inclusi però anche i non neonati, non era stato identificato alcun fattore di rischio tra quelli indagati⁵⁸.

La carenza di studi di ampie dimensioni rende difficile una definizione del reale impatto di ciascuno sullo sviluppo di CSVT^{15,44,57,58}. Tuttavia, da un confronto dei dati estrapolati dai principali studi multicentrici e dai report dei principali registri nazionali, in primis quello canadese, ma anche quello olandese e tedesco e da un report dell'IPSS (International Pediatric Score Study) del 2010, si possono identificare delle condizioni che risultano spesso associate all'insorgenza di disordini trombotici nel neonato.^{15,44,57,58}

I fattori di rischio possono essere distinti in neonatali o perinatali se dipendono dal neonato o sono legati al momento del parto, placentari se dipendono da processi patologici a carico della placenta e in materni, qualora dipendano dallo stato di salute della madre durante la gravidanza.⁸ I principali fattori di rischio estrapolati

dalla letteratura^{15,44,46,57-59} sono elencati di seguito nella Tabella II. In generale, i fattori che risultano più frequentemente associati allo sviluppo di trombosi sono le complicanze perinatali tra cui primeggia l'encefalopatia ipossica.⁵⁸ Tuttavia a causa della scarsa numerosità delle popolazioni analizzate, si nota un certo grado di discrepanze nella frequenza dei vari fattori di rischio in studi diversi.^{15,44,46,57-59}

Tabella II Principali fattori di rischio

Fattori Materni		Range di frequenze %	
Preeclampsia e ipertensione		10% - 13,4%	
Diabete gestazionale		3% - 10,4%	
Disturbi protrombotici/storia di TEV		1,9%	
Fattori ostetrici o peripartum		Range di frequenze %	
Corioamnionite		2,1%-20%	
Cesareo d'urgenza		28%-48,8%	
Parto vaginale distocico		11,6%-20%	
Doppler fetale patologico ⁴⁴		6,3%	
Rottura prematura delle membrane		6%	
Distacco della placenta		6%	
Fattori Neonatali		Range di frequenza %	
Complicanze perinatali	Disidratazione	1,9%-30%	51-70%
	Sepsi	15,4-16%	
	Ipossia	43% - 52,2%	
Infezioni del distretto testa-collo		16%	
Trombofilia		10-20%	
Prematurità		29,2%	
Cardiopatie congenite		0 - 23%	

1.6.1. Fattori di rischio materni

Quando si parla di fattori materni, si fa soprattutto riferimento a condizioni legate alla gravidanza, che hanno un ruolo più impattante nei casi di CSVT con esordio nei primi giorni di vita.

I fattori di rischio che risultano più importanti sono i disturbi protrombotici ereditari o acquisiti, sebbene spesso non si abbiano informazioni sul reale stato coagulativo delle pazienti. Questa carenza di informazioni è ascrivibile a una mancata esecuzione di test volti a valutare lo stato trombofilico delle gestanti. Inoltre, il più delle volte non si conoscono eventuali trattamenti somministrati durante la gravidanza.⁵⁷ In alcuni studi è riportato che tra il 10% e il 26% delle madri fosse affetta da preeclampsia^{46,59}, una condizione caratterizzata dall'insorgenza di ipertensione e di proteinuria a partire dalla 20^a SG, la cui origine sembra essere attribuibile a una placentazione anomala responsabile di una riduzione del flusso placentare con conseguente reazione infiammatoria sistemica alla base di uno stato di ipercoagulabilità⁶⁰. Anche una storia materna di tromboembolismo maggiore (trombosi venosa profonda, tromboembolia polmonare, trombosi della vena porta) è stata riportata in 81/84 casi (96%) nell'IPSS, mentre una familiarità per trombosi e sanguinamenti è stata osservata in un numero esiguo di casi (3/84)⁵⁷.

Anche il diabete gestazionale si configura come un possibile fattore di rischio per la CSVT neonatale, sebbene la correlazione sia poco chiara. Fitzgerald et al. nel loro studio hanno riportato nel 26% dei casi⁴⁶, mentre nella registro canadese soltanto nel 3%⁵⁸. Il motivo potrebbe risiedere nella compresenza del diabete alla preeclampsia, a lesioni placentari di natura trombotica, al rischio di parto pretermine, alla macrosomia e a un rischio aumentato di parto complicato⁵².

Tra le altre condizioni materne da tenere in considerazione rientra anche una storia di aborti spontanei, talvolta ripetuti, che è stata riscontrata in una frazione importante di soggetti (28% nello studio multicentrico condotto sulla base del IPSS)⁵⁷.

Un discorso analogo può essere fatto per la trombosi delle vene midollari dove circa il 33% delle madri presentava preeclampsia o ipertensione, mentre circa il 12%

presentava diabete gestazionale, e in misura minore, ma non meno rilevante, il 6% delle donne presentava disturbi protrombotici.⁵⁶

Considerando, dunque, che nella maggior parte dei casi di CSVT neonatale è possibile individuare più fattori di rischio che agiscono in contemporanea portando allo sviluppo del disordine, e non sia stato individuato un fattore eziologico la cui presenza fosse direttamente associata alla malattia, è verosimile che la patogenesi della CSVT sia multifattoriale.⁵²

1.6.2. Fattori di rischio placentari

Tra gli altri fattori emersi da una revisione del registro canadese dello stroke perinatale, è importante considerare i fattori di rischio placentari. Tra questi il più frequente risulta essere la corioamnionite, un'infezione acuta delle membrane e del corion placentare, generalmente causata da un'infezione polimicrobica ascendente per via vaginale. Anche la rottura prolungata delle membrane (PROM), ovvero la rottura delle membrane amnio-coriali con conseguente perdita di liquido amniotico prima dell'inizio del travaglio, dev'essere considerata, sia come entità a sé stante sia per il suo ruolo nel favorire la colonizzazione batterica della placenta. Un ulteriore possibile fattore di rischio considerare è il distacco intempestivo di placenta, ovvero la separazione prematura della placenta dall'utero, di solito dopo 20 settimane di gestazione. Per finire, si consideri anche l'insufficienza placentare, ovvero una disfunzione placentare che determina un insufficiente apporto sanguigno durante la crescita fetale.^{58,61,62} Tuttavia, il ruolo di queste condizioni andrebbe indagato in maniera più approfondita.^{63,64}

1.6.3. Fattori perinatali e neonatali

Coagulazione nei neonati

Tabella III- Confronto del pannello della coagulazione in diverse fasce d'età⁶⁵

Parametro	Prematuro Giorno1 (30-36 SG)	Neonato a termine	Lattante (1-2 mesi)	Adulto	Rapporto neonato/adulto (%)
PT	13	15,6	13,1	13	
INR	n/a	1,26	1	1	
aPTT	53,6	38,7	39,3	33,2	
Fibrinogeno(g/L)	2,43	2,8	2,42	3,1	90%
Fattore II (U/mL)	0,45	0,54	0,9	1,1	49%
Fattore V (U/mL)	0,88	0,81	1,13	1,18	69%
Fattore VII (U/mL)	0,67	0,7	1,28	1,29	54%
Fattore VIII (U/mL)	1,11	1,82	0,94	1,6	114%
vWF	1,36	n/a		0,92	
Fattore IX (U/mL)	0,35	0,48	0,71	1,3	37%
Fattore X (U/mL)	0,41	0,55	0,95	1,24	44%
Fattore XI (U/mL)	0,3	0,3	0,89	1,12	27%
Fattore XII (U/mL)	0,38	0,58	0,79	1,15	50%
XIIIa (U/mL)	0,81	n/a		1,05	
XIIIb (U/mL)	1,7	n/a		0,97	

L'imaturità del sistema coagulativo nel neonato gioca un ruolo importante nella predisposizione allo sviluppo di disturbi trombotici. Questo aspetto risulta essere ancora più decisivo nel neonato prematuro configurandosi come un cofattore alla base della maggior incidenza dei disordini trombotici nel periodo neonatale, rispetto all'infanzia⁶⁶⁻⁶⁹.

Andando ad analizzare le concentrazioni plasmatiche delle componenti della cascata coagulativa e della via fibrinolitica nei neonati si osserva come queste differiscano notevolmente da quelle dei bambini più grandi e degli adulti. Le concentrazioni di questi fattori cambiano rapidamente nel giro di un mese dalla nascita.⁶⁶⁻⁶⁹

Dalla tabella si può notare come i fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (ovvero FII, FVII, FIX, FX) e i fattori del sistema plasmatico attivato da contatto (SPAC) (FXI, FXII, precallocicreina, chininogeno ad alto peso molecolare) siano pari al 50-70% dei livelli degli adulti⁷⁰. Questi poi aumentano rapidamente dopo la nascita, già entro il primo mese, raggiungendo poi i livelli adulti entro i sei mesi di età⁶⁶.

I fattori V, VIII e XIII, il fattore di von Willebrand e il fibrinogeno sono pari almeno al 70% dei livelli dell'adulto⁶⁶, mentre gli inibitori della coagulazione (antitrombina, cofattore eparinico II, proteina C, proteina S) si aggirano intorno al 50% dei livelli dell'adulto⁶⁶. Al contrario, invece, la concentrazione di alfa-2-macroglobulina è maggiore nei neonati che negli adulti.

Anche il tasso di generazione di trombina nel plasma dei neonati è diverso e si attesta intorno al 30-50% del valore definitivo⁷¹.

Per quanto riguarda i fattori fibrinolitici, il plasminogeno e l'antiplasmina, sono inferiori ai valori degli adulti⁶⁶, mentre i livelli di attivatore del plasminogeno tissutale e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 sono più elevati.

Queste differenze sono ancor più evidenti nei neonati prematuri, che hanno livelli ancora più bassi di fattori di coagulazione vitamina K-dipendenti e anche valori più bassi di inibitori della coagulazione, tra cui antitrombina e proteina C.^{67,72}

Le ragioni alla base delle differenze osservate nel sistema coagulativo tra il neonato a termine, il neonato prematuro e il soggetto adulto sono ancora incerte, ma è possibile che dipendano da una differente capacità di sintesi, rilascio e turnover delle proteine.⁶⁷

In tabella III un pannello dei valori medi dei fattori della coagulazione nelle diverse fasce d'età.

A causa dei livelli alterati di fattori procoagulanti, anticoagulanti e fibrinolitici, quindi, i neonati e soprattutto i prematuri, sono a maggior rischio di complicanze emorragiche o trombotiche rispetto ai bambini più grandi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio.⁶⁵

Trombofilia

La trombofilia, sia essa ereditaria o acquisita, è frequentemente menzionata tra i fattori di rischio per il tromboembolismo venoso pediatrico, ma il suo contributo effettivo nella trombosi venosa cerebrale nel neonato rimane controverso per mancanza di dati.⁵⁷

Tabella IV- Trombofilie ereditarie

Tratto genetico valutato	Pazienti/controlli	OR (95%IC) (p<0,0001)
Deficit proteina C	1079/1979	7,75
Deficit proteina S	1075/1979	5,77
Deficit di antitrombina	1072/1979	8,73
Fattore V G1691A	1430/2623	3,56
Fattore II G20210A	916/1673	2,63
Lipoproteina(a)	589/1441	4,50
>= 2 varianti genetiche	965/1625	8,89

Difatti spesso negli studi condotti non si hanno a disposizione informazioni circa lo stato coagulativo dei pazienti, poiché l'esecuzione di questi test non è routinaria.⁵⁷ Un'importante metanalisi del 2008 su studi osservazionali ha valutato l'impatto delle trombofilie ereditarie sul tromboembolismo venoso,^{58,73} ed è emerso che tutte le condizioni valutate, sebbene non si possedessero dati su ciascun paziente, sono risultate associate in maniera significativa allo sviluppo di trombosi con OR paragonabili nel neonato e nel bambino.⁷⁴

Tra i disordini protrombotici che sono stati indagati da deVeber et al. nel registro canadese dell'ictus ischemico pediatrico, oltre ai tratti genetici precedentemente esposti, sono stata valutati anche dei fattori acquisiti sebbene le informazioni ottenute riguardino anche la popolazione pediatrica e siano pertanto insufficienti a trarre conclusioni per la popolazione neonatale.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) nel neonato è un'entità clinica rara caratterizzata dallo sviluppo di trombosi a causa della presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). La loro presenza nel sangue del neonato può essere dovuta al passaggio transplacentare di anticorpi materni o a una produzione de novo. L'associazione tra anticorpi anti cardiolipina (aCL) de novo e trombosi dei seni venosi è stata descritta in un solo case report. L'eccezionalità di questa condizione può essere attribuita alla necessità di un ulteriore trigger protrombotico implicato nella patogenesi della trombosi, tipicamente un insulto di natura infiammatoria⁷⁵.

Tra gli anticorpi anti- β 2 glicoproteina I (β 2GPI) e la trombosi dei seni nel neonato non è stata riscontrata alcuna associazione, sebbene il loro ruolo possa essere suggerito dalle conoscenze relative alla popolazione adulta. Analogamente, per il lupus anticoagulant (LA) mancano evidenze circa il suo coinvolgimento nella patogenesi della TVC nonostante abbia un ruolo riconosciuto nell'alterazione del flusso sanguigno a livello dei piccoli vasi cerebrali⁷⁶.

Pertanto, nella popolazione neonatale è difficile valutare l'effettivo contributi di questi anticorpi nella patogenesi della trombosi venosa cerebrale, a causa della loro natura transitoria, del passaggio transplacentare e della mancanza di test di conferma⁷⁷.

Tra i disordini acquisiti emersi dal report sul registro canadese rientra, seppur in misura minore, anche il deficit di fibrinogeno secondario a condizioni come l'insufficienza epatica.⁵⁸

Prematurità

Sarebbe opportuno analizzare i fattori di rischio in maniera separata per la popolazione di neonati prematuri, ma finora un solo studio ha descritto casi di CSVT sia in neonati a termine che pretermine e ha riportato separatamente i dati sui fattori di rischio in questi ultimi⁴⁸. In questo studio, su otto neonati prematuri sintomatici, tre episodi erano riconducibili a uno stato di sepsi e altri tre a una condizione di disidratazione.

In uno studio di coorte prospettico su neonati pretermine, 11 pazienti completamente asintomatici hanno ricevuto diagnosi di radiologica di CSVT. Tra i fattori di rischio osservati in questi pazienti spiccano condizioni neonatali quali la sepsi, la presenza di dotto arterioso pervio, una maggiore durata della ventilazione meccanica e fattori di rischio materni, rispetto ai controlli, ma nessuno di questi fattori è risultato associato in maniera significativa all'evento trombotico.⁴² In un altro studio l'unico fattore di rischio significativo per l'insorgenza di trombosi nella popolazione di neonati pretermine è risultato essere il parto cesareo d'urgenza.

Raets. Et al. hanno anche osservato come i pazienti con CSVT nella loro popolazione avessero un'età gestazionale inferiore rispetto ai soggetti sani (25,9 SG vs 26,8 SG)⁴². Tuttavia, mancano studi che dividano i pazienti prematuri per età gestazionale e per peso alla nascita.⁴⁴

Disidratazione e sepsi

In molti studi la disidratazione e la sepsi rappresentavano, nella popolazione neonatale, le condizioni più comuni per il loro contributo ad aumentare lo stato di ipercoagulabilità^{15,58}. In alcuni casi la policitemia è risultata altresì associata.⁵¹ L'importanza del ruolo della sepsi è stata analizzata in un uno studio caso-controllo

del 2018 condotto da Bhat et al., su una popolazione di pazienti ricoverati in TIN, e l'Odds Ratio nei pazienti in stato settico è risultato pari a 3,47.

A sostegno del fatto che la disidratazione possa essere considerato un importante fattore di rischio di trombosi⁷⁸, anche nel registro canadese, sebbene non sia così frequente, questa condizione era stata riportata nel 30% dei neonati che hanno sviluppato trombosi⁵⁸.

Complicanze perinatali

In questa categoria rientrano tutte le condizioni che caratterizzano la perinatalità.⁵⁸ In diversi studi, tra i vari fattori di rischio perinatali soltanto l'ipossia ha mostrato un'associazione forte con lo sviluppo di trombosi.^{42,44,58} In particolare, nello studio condotto da Sorg et al. l'OR è risultato essere di 10,4⁴⁴ e per definire lo stato di ipossia sono stati considerati valori di pH 7,1, uno score di Apgar < 7 a 5 minuti, l'intubazione o ventilazione in maschera, l'asfissia perinatale.^{44,57}

È importante però sottolineare come l'ipossia possa anche far parte del quadro sindromico dell'encefalopatia neonatale, una sindrome caratterizzata da alterata funzione neurologica nei primi giorni di vita di un neonato nato alla 35^a SG o oltre, che si manifesta con alterato livello di coscienza, crisi epilettiche e spesso include anche difficoltà nell'iniziare e mantenere la respirazione e una depressione del tono e dei riflessi, stando alla definizione ufficiale di encefalopatia neonatale data dalla Task force for Neonatal Encephalopathy⁷⁹. Questa sindrome spesso rappresenta la manifestazione d'esordio della CSVT, soprattutto nelle forme a insorgenza precoce¹⁴.

Tuttavia, un'associazione tra l'asfissia e lo sviluppo di TVC è stata riportata in diversi studi per via della presenza di alcune condizioni (policitemia, bassa gittata cardiaca) dovute al trattamento mediante ipotermia nei pazienti asfittici che sono responsabili di un rallentamento del flusso nei seni venosi cerebrali.¹⁴ Anche un altro studio, infatti, ha individuato l'ipotermia come possibile fattore predisponente allo sviluppo di CSVT con un'incidenza del 27% (10/37) di CSVT neonatale dopo ipotermia terapeutica per asfissia: un valore ben più alto di quanto si pensasse in precedenza⁸⁰. Data la sovrapposizione di segni e sintomi in queste due condizioni,

sarebbe opportuno quindi eseguire esami di routine come la risonanza magnetica cerebrale venografica (MRV) per verificare la pervietà dei vasi venosi cerebrali considerata la maggior propensione a sviluppare CSVT. Nei neonati positivi per CSVT può essere utile aumentare la temperatura delle coperte termiche come se il loro corpo fosse più incline a un eccessivo raffreddamento. La natura di questi dati tuttavia è incerta, in quanto non sono esplicitati in maniera chiara i criteri utilizzati per la diagnosi di CSVT. Inoltre, in contrasto con quanto riportato, in un altro studio che ha analizzato le MRI dei neonati che hanno partecipato al trial clinico TOBY (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy), solo 3/131 neonati avevano segni compatibili con trombosi dei seni: di questi, uno solo era stato sottoposto a ipotermia, mentre gli altri due no.⁸¹ Ciò suggerisce che in una popolazione di neonati apparentemente asfittici, circa il 2% di essi presenta lesioni trombotiche venose acute che influenzano almeno in parte la loro presentazione clinica, ma la mancanza di segni clinici specifici rende difficile prevedere i risultati radiografici.⁸²

Il parto

Un ruolo nello sviluppo di trombosi può essere attribuito anche al danno della porzione del seno cerebrale immediatamente al di sotto del seno sagittale e trasverso, causato dal rimodellamento del cranio che accompagna il momento del parto, soprattutto se complicato.^{83,84} Rientrano in questa definizione in particolare il parto cesareo urgente e il parto vaginale distocico, che nello studio multicentrico condotto dall'IPSS riguardavano i pazienti coinvolti rispettivamente nel 28% e nel 20%.⁵⁷ Dopo la nascita, la compressione dell'osso occipitale in posizione supina e la pressione esterna esercitata ad esempio da dispositivi, come la maschera della CPAPc, possono ridurre il flusso sanguigno nella vena giugulare e nel seno sagittale superiore, potenziando il rischio di trombosi nei soggetti predisposti.^{15,85,86} Questo meccanismo ha una valenza maggiore nei neonati prematuri in quanto hanno un cranio più deformabile.

La spiegazione del ruolo di questo fattore nello sviluppo della trombosi dei seni risiede nella triade di Virchow; infatti, uno dei fattori responsabili del processo trombotico è, per l'appunto, l'alterazione emodinamica, che può essere dovuta a

stasi venosa, riduzione del flusso sanguigno o turbolenze. Se questa si verifica in combinazione con uno stato di ipercoagulabilità, come la disidratazione e la sepsi, o con un danno endoteliale si avrà un rischio aumentato di trombosi nei vasi interessati.^{43,85}

Trattandosi di un fattore di rischio modificabile, è utile conoscere il suo ruolo potenziale nello sviluppo di CSVT, per adottare strategie di cura che riducano la compressione sui seni venosi, come l'utilizzo di cuscini adeguati. Un'altra differenza osservata tra i neonati con CSVT è il minor angolo di flessione del cranio, generalmente associato a ipotonia. Tuttavia, questo dato non ha un'associazione statisticamente dimostrata.⁸⁵

Altri possibili fattori di rischio

In diversi studi è emerso come anche le cardiopatie congenite possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di CSVT^{46,57}. Le condizioni più comunemente riscontrate nella coorte di 42 pazienti analizzata da Fitzgerald et al. nel 2006 sono state difetti del setto atriale nel 45%, il dotto arterioso pervio nel 36%, cardiopatie congenite complesse nel 27%, difetto del setto ventricolare nel 18% e compresenza di dotto arterioso pervio e difetto del setto atriale nel 9%.⁴⁶

Inoltre, in due studi differenti anche la chirurgia cardiaca è stata considerata un fattore predisponente allo sviluppo di CSVT. Infatti si è osservata che il 27-28% dei pazienti aveva subito un intervento a cuore aperto.^{46,87} Il rischio operatorio è aggravato dalla giovane età, dal basso peso al momento dell'intervento e nell'uso di un catetere venoso centrale³⁷.

Un dato interessante che emerge dalla *case series* pubblicata da Wu et al. nel 2002 è la presenza di CSVT nel 5% dei pazienti sottoposti a circolazione extracorporea ECMO per ipertensione polmonare resistente del neonato in cui il meccanismo patogenetico potrebbe essere una trombosi per via retrograda in seguito all'occlusione della vena giugulare interna destra da parte del catetere ECMO.⁵⁹

Anche nei pazienti con coinvolgimento delle vene midollari i fattori di rischio perinatali sono stati individuati in un 45% dei casi⁵⁶. Tra questi rientrano il distress

neonatale e rianimazione respiratoria alla nascita, ma anche la necessità di inotropi nella prima settimana di vita. Inoltre, fino a un terzo dei neonati presentava spesso comorbidità, tra cui ipoglicemia e sepsi. Questi dati sono paragonabili alla CSVT, dove fattori di rischio e comorbidità simili possono essere identificati in circa il 60% dei casi^{45,52,55,58}.

1.7. Presentazione Clinica

Dal punto di vista clinico l'interruzione del flusso venoso nelle vene cerebrali e nei seni venosi può essere asintomatica o associata a manifestazioni che dipendono da due meccanismi fisiopatologici distinti che possono o meno coesistere: l'infarto venoso corticale con sintomi focali dipendenti dall'area della corteccia interessata e l'ipertensione endocranica.⁸⁸

Sebbene le crisi epilettiche e l'encefalopatia neonatale siano i segni clinici più frequenti, anche segni e sintomi aspecifici come scarsa alimentazione, disidratazione, in presenza o meno di sepsi, possono precedere la diagnosi¹⁴.

Tra i 69 neonati con CSVT del registro canadese, nel 71% dei casi si sono verificate crisi epilettiche focali o generalizzate⁵⁸. Segni neurologici come diminuzione del livello di coscienza e irritabilità, si sono verificati nel 58% dei casi, mentre segni focali, tra cui emiparesi e paralisi dei nervi cranici, sono stati osservati nel 29%⁵⁸.

Tra le manifestazioni cliniche meno frequenti, che bisogna tuttavia tenere in considerazione, rientrano segni aspecifici come apnea, ipotonia letargia, riduzione dell'introito alimentare e calo ponderale⁵⁷.

In tabella V una panoramica delle manifestazioni cliniche individuate nei pazienti analizzati nei diversi studi.

Riguardo al momento di insorgenza dei sintomi, la letteratura esistente ha mostrato in maniera concorde che circa l'81% dei pazienti con una clinica suggestiva li ha

sviluppati entro la prima settimana di vita^{46,57,89}, soprattutto entro la seconda giornata¹⁵. La percentuale di episodi clinicamente rilevanti diminuisce via via nel corso delle settimane con un 18% diagnosticati entro la seconda settimana, un 12% entro la terza, il restante 9% entro la quarta⁵⁷. Anche il tipo di presentazione sembra differire nelle CSVT a insorgenza precoce e in quelle a insorgenza tardiva. Nel primo caso la clinica è prettamente caratterizzata da distress respiratorio, ipossia e ipotonia; nella popolazione neonatale in generale, invece, prevalgono le crisi epilettiche e problemi nutrizionali. Ciononostante, bisogna considerare che il distress respiratorio può manifestarsi indipendentemente dalla presenza di trombosi dei seni venosi, soprattutto nei neonati pretermine⁸⁹.

Tabella V - Manifestazioni cliniche^{15,46,57-59,89}

Manifestazioni neurologiche	Variabili nei vari studi %
Crisi epilettiche	56% - 71%
Crisi generalizzate	28%
Crisi focali	25%
Crisi ad onset non noto	23%
Segni neurologici diffusi	58%
Diminuzione del livello di coscienza	36%
Irritabilità	7%-20%
Nessuno	38%
Segni Focali	29%
Emiparesi	6%
Paralisi dei nervi cranici	7%
Segni aspecifici	
Apnea	7%-47%
RDS	19% - 73%
Ridotto introito alimentare	58%
Acidosi	19%
Letargia	2%-42%
Nessuno	67%

Recentemente, anche la trombosi della DMV è stata riconosciuta come un'importante causa di danno cerebrale sia nei neonati pretermine che in quelli a termine^{29,90}. Così come nella CSVT la presentazione clinica è spesso aspecifica^{15,46,55,58}. I pazienti possono presentare convulsioni (48%), apnea (36%), letargia o irritabilità (35%), difficoltà di suzione e perdita di peso (25%).⁵⁶

1.8. Presentazione radiologica

Nella maggior parte degli studi condotti, la CSVT è stata localizzata con maggiore frequenza nel circolo superficiale piuttosto che in quello profonda, con un coinvolgimento del seno sagittale superiore e del seno trasverso in quasi il 90% del totale dei casi.⁵² Altrettanto frequente è il coinvolgimento contemporaneo di più seni venosi, che è stato riportato tra il 50% e il 70 % dei casi nella maggior parte degli studi.⁵²

Per quanto riguarda lo spettro di lesioni anatomiche associate alla CSVT, è ampio e differisce a seconda dell'età gestazionale in cui si sviluppa il processo trombotico.¹⁴ Nei neonati a termine, le lesioni predominanti comprendono lesioni parenchimali ed emorragiche.

Le lesioni parenchimali, generalmente, si presentano come lesioni puntate della sostanza bianca (PWML- periventricular white matter lesions) e la loro localizzazione è stata riscontrata più frequentemente a livello della sostanza bianca frontale e parietale unilateralmente o bilateralmente; nel 76% dei casi le sedi corrispondono strettamente all'area di drenaggio dei seni venosi interessati.¹³ Le PWML alla risonanza in sequenza DWI appaiono come aree di diffusione ristretta e tipicamente, si verificano in presenza di un ingorgo delle vene intracerebrali superficiali o delle vene midollari profonde, associato o meno alla CSVT¹³⁻¹⁵. Tra il 79% e l'83% dei casi di infarto parenchimale, nel report del Registro canadese e nello studio olandese multicentrico, presentava una componente emorragica. Questa è prevalentemente localizzata a livello della sostanza grigia profonda, tipicamente a livello talamico, in caso di trombosi del sistema venoso profondo, e

a livello della corteccia e della sostanza bianca sottostante in caso di coinvolgimento del seno sagittale superiore, dei seni trasversi e del seno sigmoideo.

Tra le manifestazioni emorragiche, oltre a un'evoluzione in tal senso delle lesioni parenchimali, l'emorragia intraventricolare è di frequente riscontro, spesso in associazione con la presenza di emorragia talamica unilaterale.¹⁴

L'infarto e l'emorragia possono essere presenti in maniera isolata o associati tra loro. Nell'IPSS, sui 67 neonati con CSVT dei quali si possedevano i risultati completi delle indagini neuroradiologiche è emerso che nel 39% dei casi erano presenti entrambe le condizioni, nel 19% era stato individuato un infarto emorragico o un'emorragia di altro tipo, nel 7% era presente infarto isolato, mentre nel 34% dei casi non si era osservata alcuna alterazione di questo tipo.⁵⁷

Più complesso è lo studio della presentazione nel neonato prematuro, in quanto in letteratura ci sono poche informazioni mirate a questa popolazione. Tuttavia, il rischio di CSVT deve essere preso in considerazione in caso di emorragia intraventricolare ad insorgenza tardiva seguita da leucomalacia periventricolare cistica⁴⁷. Infatti, l'emorragia intraventricolare (IVH) è una possibile complicanza della prematurità quando si verifica precocemente, in quanto la parete sottile dei capillari della matrice germinale, la prossimità della matrice germinale con la parete dei ventricoli e l'assenza dello strato gliale subependimale favoriscono la propagazione di eventuali brusche variazioni pressorie.^{91,92} Il timing d'insorgenza dell'IVH nel neonato prematuro, dunque, deve essere attentamente preso in considerazione per sospettare la presenza di CSVT associata.

In entrambi i gruppi, quindi, l'emorragia intraventricolare rappresenta un reperto comune.⁸ Pertanto, un'IVH in un neonato a termine o un'IVH ad insorgenza tardiva in un neonato pre termine deve far sempre sospettare una CSVT¹⁴.

Per quanto riguarda la presentazione delle trombosi delle vene midollari, nello spettro dei reperti radiologici parenchimali rientrano in modo variabile l'edema vasogenico, l'edema citotossico e l'emorragia che può avere estensione variabile (da emorragie petecchiali a ematomi più estesi)^{14,29}.

In presenza di trombosi delle vene midollari, alla RM cerebrale, si osservano lesioni lineari ipointense in T2/iperintense in T1 della sostanza bianca periventricolare, che si presentano con un pattern radiale dalla superficie laterale dei ventricoli, riflettendo la distribuzione anatomica del drenaggio venoso della sostanza bianca profonda^{4,5,29,90}. Questo reperto con emorragia associata, noto come “iris sign” è stato osservato nel 65% dei pazienti e può essere considerato un indicatore di trombosi delle vene midollari profonde.⁴⁸ Oltre ai reperti radiologici descritti, l'edema del corpo calloso è risultato essere frequentemente associato (nel 77% dei casi), sia al primo esame sia quando la RM è stata ripetuta come esame di controllo. La ragione può essere attribuita al fatto che le vene che drenano il corpo calloso sono tributarie delle vene subependimali, dove convergono anche le vene midollari profonde, suggerendo un meccanismo patogenetico comune.⁵⁶

1.9. Diagnosi

La diagnosi di ictus perinatale deve essere sospettata nei neonati che presentano segni o sintomi neurologici acuti, tra cui encefalopatia, crisi epilettiche, deficit neurologici focali, ipotonia. Il sospetto diagnostico, tuttavia, deve sorgere anche per quei pazienti in cui la clinica all'esordio sia aspecifica e caratterizzata da sintomi come letargia, difficoltà di alimentazione, apnea. In questi casi la conferma diagnostica è possibile grazie a esami di imaging che permettano di caratterizzare la lesione cerebrale e deve essere confermata precocemente.¹⁴

L'ecografia transfontanellare, è un esame rapido, economico e non invasivo, pertanto, viene eseguita nelle terapie intensive neonatali come test di screening per l'emorragia cerebrale neonatale⁹³. Può identificare sanguinamenti intraventricolari, infarto venoso, dilatazione dei ventricoli e leucomalacia secondari alla CSVT. Il sospetto di CSVT deve aumentare in presenza di emorragia intraventricolare associata a emorragia talamica omolaterale. È possibile approfondire le indagini con ecocolordoppler alla ricerca di una riduzione o assenza di flusso all'interno del seno sagittale e del seno trasverso. Tuttavia, l'ecografia ha una bassa sensibilità, riferita intorno al 50% nello studio condotto da Golomb et al., nell'individuare gli

infarti⁹³, pertanto non dovrebbe essere utilizzati nella prima fase di diagnosi della trombosi venosa cerebrale.^{14,52}

Le indagini che invece permettono di porre diagnosi di CSVT sono gli esami neuroradiologici (TC, angioTC, RM, angioRM) che consentono di dimostrare l'assenza di flusso nel sistema venoso cerebrale.

La TC, spesso è preferita per la sua rapidità d'esecuzione, tuttavia, ha un tasso di falsi negativi pari al 15%, soprattutto quando si tratta di lesioni sottotentoriali.^{52,94} la visualizzazione diretta della CSVT, nella TC encefalo senza mdc, è spesso difficile e si sospetta nel caso in cui la densità delle vene cerebrali appaia aumentata rispetto alla loro fisiologica leggera iperdensità (Dense Clot Sign). L'eventuale sospetto può essere confermato alla TC con mdc che determina un enhancement durale attorno al trombo che non ha impregnazione (Empty Delta Sign)⁹⁵.

Rispetto alla TC, pertanto, deve essere prediletta la risonanza magnetica nucleare (RM), poiché presenta una serie di importanti vantaggi: l'assenza dell'esposizione alle radiazioni, la non invasività, la possibilità di rilevare anche infarti di piccolissima entità⁹⁶. Tuttavia, la RM a volte non può essere ottenuta nell'immediato a causa della scarsa disponibilità di macchinari e dei tempi di preparazione e di esecuzione più lunghi rispetto alla TC⁸.

Tra i vantaggi della RM, sottolineiamo che, grazie alle sequenze pesate in diffusione (DWI, Diffusion Weighted Imaging), permette una valutazione specifica dell'edema citotossico, fondamentale per definire l'evento in acuto, soprattutto qualora la TC fosse negativa⁹⁷. Il più recente sviluppo della DWI è rappresentato dall'imaging in tensore di diffusione (Diffusion Tensor Imaging, o DTI), tecnica in grado di rendere evidente non solo l'entità, ma anche la direzione della diffusione delle molecole di acqua nei tessuti, che permette la visualizzazione precoce delle lesioni della sostanza bianca.⁹⁸

La migliore osservazione del sistema venoso cerebrale, comunque, si ottiene dalla combinazione di RM e di venografia a risonanza magnetica (MRV) o angioRM venosa, con la possibilità di aumentare la sensibilità grazie all'uso del mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio). Nella fase subacuta la risonanza può

visualizzare il trombo grazie al suo aspetto iperintenso nelle sequenze pesate in T1, per questo motivo, talvolta non è necessario ricorrere all'uso di MRV. Nella fase acuta, invece, il trombo appare isointenso in T1 e ipointenso in T2 e può essere pertanto confuso con il segnale dato dal flusso del sangue venoso. In questo caso, quindi, è necessario completare l'indagine con angioRM venosa.⁴¹ Un grande vantaggio di questa metodica risiede nel fatto che, grazie all'utilizzo della tecnica a "tempo di volo" (Time Of Flight - TOF), è in grado di visualizzare i seni venosi anche senza l'uso del mezzo di contrasto. Lo svantaggio derivante da questa tecnica, però, è la maggior probabilità di avere risultati falsi positivi a causa della deformabilità del cranio che comporta un rallentamento del flusso nei seni, e dall'esile calibro di quest'ultimi⁹⁹. Pertanto, l'angioRM venosa con mezzo di contrasto è la tecnica di imaging di scelta per la diagnosi della CSVT nella popolazione neonatale, in quanto meno suscettibile alle alterazioni del flusso.⁵²

A causa di questi possibili artefatti di flusso, in caso di dubbi, la conferma diagnostica può essere fatta con tecniche endovascolari quali la venografia TC ad alta risoluzione, che, tuttavia, espone a una quota importante di radiazioni, o con l'angiografia¹⁰⁰.

Allo stesso modo, la risonanza magnetica cerebrale (RM) rappresenta il gold standard per la diagnosi di trombosi delle DMV, soprattutto grazie alle recenti innovazioni che hanno contribuito a migliorarne la sensibilità diagnostica^{4,5,101}.

In particolare, l'avvento dell'imaging pesato in suscettività magnetica, o susceptibility weighted imaging (SWI), ha reso possibile questo progresso. La SWI è una tecnica che permette di ottenere un contrasto che non dipende dai tempi di rilassamento T1, T2 o dalla densità protonica dei tessuti, ma dalle differenti caratteristiche magnetiche degli stessi. Il contrasto nelle immagini ottenute mediante l'utilizzo di sequenze pesate in SWI deriva principalmente dall'utilizzo delle informazioni di fase, che rimangono inutilizzate nella quasi totalità delle altre tecniche di imaging a risonanza magnetica, per la ricostruzione delle immagini. L'imaging SWI permette quindi di esaltare il contrasto di sostanze aventi differente suscettività magnetica rispetto al background tissutale circostante. Tra queste sostanze vi sono il sangue deossigenato, i prodotti di degradazione del sangue e i

depositi di calcio. Ciò significa che l'imaging SWI può risultare fondamentale in particolar modo in ambito neuroradiologico, per la sua elevata sensibilità nel rivelare emorragie più o meno estese, microsanguinamenti, malformazioni vascolari, in particolare quelle a carattere venoso, e depositi di calcio.¹⁰² Alla SWI, tuttavia, non è possibile distinguere tra congestione e trombosi delle vene midollari in quanto la presentazione radiologica è la stessa ed in entrambe le condizioni si osserva una prominente (cioè ingorgo) dei vasi interessati⁶. La caratterizzazione di queste lesioni ha permesso anche una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici e la definizione della gravità delle lesioni. Dei casi descritti nello studio olandese da Berfelo et al, e nella review di Ramenghi et al. del 2019, tutti i pazienti presentavano una sintomatologia che ha condotto ad approfondimenti diagnostici con il riscontro delle suddette lesioni parenchimali. Questo dato suggerisce come, al contrario, pazienti con presentazione clinica paucisintomatica, aspecifica o con lesioni minori possano passare inosservati^{15,103}.

Una volta posta diagnosi di trombosi, sono necessari ulteriori accertamenti volti all'identificazione dei possibili fattori di rischio sottostanti, guidati anche dalla presentazione clinica.

Gli esami ematochimici rappresentano un primo step fondamentale per la diagnosi e devono comprendere il valore dell'emoglobina, la conta piastrinica, la ionemia. È anche importante escludere un eventuale stato settico attraverso l'esecuzione di RX del torace, puntura lombare dopo l'esecuzione di un esame neuroradiologico per che escluda eventuali controindicazioni (i.e. ipertensione endocranica, erniazione cerebrale)¹⁴.

Inoltre, la maggior parte dei neonati con sintomi acuti di ictus, presenta crisi epilettiche. In questi casi un EEG è utile per studiare l'attività elettrica cerebrale.

Un altro esame strumentale semplice, ma che può essere condotto a completamento diagnostico è l'ecocardiogramma, che permette di escludere eventuali cardiopatie sottostanti.

Inoltre, subito dopo l'esordio dei sintomi andrebbe eseguito lo screening trombofilico che comprende valutazioni come la resistenza all'APC, l'attività della

proteina C, la proteina S libera e totale, l'attività dell'antitrombina, la concentrazione del fibrinogeno, l'attività del plasminogeno, i fattori VIII e XII della coagulazione, la lipoproteina (a) e la concentrazione dell'omocisteina a digiuno¹⁰⁴ e in caso di alterazioni vanno ripetute a 3-6 mesi di distanza¹⁴. Le analisi genetiche non necessitano della stessa urgenza¹⁴, ma andrebbero valutate l'eventuale presenza del fattore V di Leiden, la variante protrombinica G20210A, il genotipo di MTHFR C677T¹⁰⁴.

È possibile richiedere un esame istologico della placenta, soprattutto in caso di esordio precoce della trombosi, in particolare nei casi di gravidanza e parto complicati, nonché di anamnesi materna e familiare positiva per patologie trombotiche e condizioni a rischio, quali ipertensione e diabete gestazionale.¹⁴

1.10. Terapia

Il trattamento dei neonati con CSVT prevede una terapia di supporto o sintomatica e una terapia mirata a limitare la progressione della trombosi stessa.¹⁴

La terapia sintomatica è essenziale nella gestione della trombosi venosa cerebrale e può influenzare l'outcome. Tra le misure terapeutiche è importante un'adeguata idratazione per la correzione dell'ipovolemia; è necessario anche il controllo farmacologico delle crisi epilettiche nei pazienti con tale presentazione clinica all'esordio. Qualora la manifestazione clinica comprendesse la febbre, si precede con la somministrazione di antipiretici.

È importante poi individuare e correggere l'eventuale presenza di anemia, e nonché uno stato di iper- o ipoglicemia; in caso di sospetta infezione bisogna instaurare una terapia antibiotica dapprima empirica, e successivamente adattata sulla base dell'esito della coltura. Nel caso, invece, di idrocefalo persistente e resistente alla terapia medica può essere necessaria una derivazione ventricolo-peritoneale.¹⁰⁰

Il ruolo dell'anticoagulazione sistemica per il trattamento della CSVT perinatale acuta rimane controverso¹⁰⁵. Questo problema si riflette nella variabilità nell'uso dell'anticoagulazione in centri diversi¹¹. Ciononostante, le evidenze osservative

che si stanno accumulando supportano la sicurezza dell'anticoagulazione per la CSVT perinatale:

- nell'International Pediatric Stroke Study, circa la metà dei neonati con CSVT ha ricevuto un trattamento anticoagulante con eparina o LMWH⁵⁷;
- uno studio osservazionale prospettico monocentrico ha rilevato che la propagazione del coagulo, spesso con la comparsa di un nuovo infarto o progressione di quello già esistente, si è verificata significativamente più spesso nei neonati con CSVT che non hanno ricevuto l'anticoagulazione rispetto a quelli che l'hanno ricevuta [10 su 35 (28%) contro 1 su 22 (5%)]⁴⁵; Inoltre, l'uso della terapia anticoagulante non è stato associato a emorragie che mettersero a rischio la vita dei pazienti;
- risultati simili sono stati riportati da uno studio di coorte monocentrico condotto nei Paesi Bassi, in cui 7 dei 10 neonati con emorragia talamica associata a CSVT hanno ricevuto un trattamento anticoagulante e nessuno di essi ha sviluppato effetti avversi alla terapia instaurata¹⁰⁶.

Tabella VI – Trattamento anticoagulante nelle principali coorti internazionali relative alla trombosi venosa cerebrale. UFH (Unfractionated Heparin); LMWH (Low Molecular Weight Heparin)

Trattamento	UFH	LMWH
Fitzgerald et al	3/42	-
Gentilomo et al	-	2/5
Kenet et al	-	4/8
Kersbergen et al	-	7/10
Moharir 2010	29/83	
Moharir 2011	52/104 (50%)	
Pergami	-	5/22

La letteratura sulla gestione della CSVT neonatale è stata rafforzata dalla realizzazione nel 2018 di una revisione sistematica e una meta-analisi di Rossor e colleghi¹⁰⁷. La loro metanalisi, seppur su un numero limitato di studi, ha dimostrato

che l'uso della terapia anticoagulante non ha influenzato la mortalità e l'incidenza di processi emorragici, mentre ha determinato una riduzione del rischio di propagazione del trombo (rapporto di rischio 0,09, intervallo di confidenza al 95% 0,02-0,47).

Una dichiarazione scientifica del 2019 dell'American Heart Association/American Stroke Association afferma che l'anticoagulazione con LMWH o eparina non frazionata può essere presa in considerazione per i neonati con CSVT, in particolare quelli con deterioramento clinico o evidenza radiologica di propagazione del trombo; per i neonati che non sono inizialmente trattati con anticoagulazione, si dovrebbe prendere in considerazione l'imaging di controllo a cinque-sette giorni dall'esordio per escludere la propagazione del trombo¹¹.

Per i neonati con CSVT senza emorragia intracerebrale significativa, le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) del 2012 suggeriscono l'anticoagulazione iniziale con eparina non frazionata o LMWH e la successiva anticoagulazione con LMWH per un minimo di sei settimane ma non più di tre mesi¹⁰⁸. Un approccio discusso dall'ACCP è quello di valutare con angioRM venosa la ricanalizzazione a sei settimane e di sospendere gli anticoagulanti se la ricanalizzazione è completa. Se, invece, incompleta, di continuare l'anticoagulazione per altre sei settimane (per un totale di tre mesi) e poi interromperla. Per i neonati con CSVT che presentano un'emorragia significativa, l'ACCP suggerisce l'anticoagulazione o la terapia di supporto con monitoraggio radiologico della trombosi a cinque-sette giorni e l'anticoagulazione se in quel momento si nota una propagazione del trombo^{105,108}.

Alla luce dei dati disponibili, si suggerisce l'anticoagulazione iniziale con eparina non frazionata o LMWH per i neonati con trombosi cerebrale dei seni venosi (CSVT) perinatale acuta con o senza infarto emorragico intracranico associato o emorragia parenchimale. L'anticoagulazione deve essere continuata dopo il periodo acuto per almeno sei settimane con LMWH.

L'eparina è una molecola con attività anticoagulante naturale, prodotta nell'apparato di Golgi dei basofili e dei mastociti, che si lega naturalmente a un fattore del sangue, l'antitrombina III, un enzima inibitore. In seguito al legame con l'eparina, l'AT III inattiva la trombina (Fattore IIa), il Fattore X, e altre proteasi coinvolte nella coagulazione del sangue. In acuto la dose di UFH somministrata in bolo va da 75 a 100 UI/kg e raggiunge il target di aPTT (60-85 secondi) dopo 4-6 ore nel 90% dei pazienti. La dose di mantenimento è età-dipendente: fino ai 2 mesi di età è di circa 28 UI/Kg, mentre per i bambini >1anno è sufficiente una dose più bassa, pari a 20 UI/kg¹⁰⁹. L'intervallo terapeutico prevede che l'anti-Xa sia pari a 0.35–0.7 UI/L. Il dosaggio dell'anti-Xa ha soppiantato il ruolo dell'aPTT nel monitoraggio della terapia. Il rischio maggiormente associato alla terapia sta nei possibili sanguinamenti, i quali vengono riferiti con una frequenza bassa, circa 1.5%¹¹⁰. Aneddotica è la comparsa dell'osteoporosi, in seguito ad un trattamento prolungato. Seppur più frequente nell'adulto, si deve sempre far attenzione alla comparsa di HIT. La trombocitopenia indotta da eparina (HIT) è una patologia protrombotica immuno-mediata farmaco-indotta con trombocitopenia e, nel 50% dei casi, trombosi venosa e/o arteriosa. Insorge solitamente 5-10 giorni dopo l'inizio della terapia. È dovuta a reazione immunitaria umorale diretta contro un complesso che coinvolge il fattore piastrinico 4 endogeno (PF4). Questo complesso immunitario attiva le piastrine circolanti attraverso i loro recettori di superficie FcγRIIA, causando trombocitopenia da consumo e ipercoagulabilità. Il rischio aumenta con il prolungarsi della terapia ed è maggiore rispetto all'utilizzo di un'eparina a basso peso molecolare. È gravata da mortalità nel 5-10% dei casi. I vantaggi dell'uso dell'Eparina a basso peso molecolare prevedono, oltre al diminuito rischio di effetti collaterali, anche la riduzione del monitoraggio necessario. A differenza dell'UFH si presenta maggiormente attiva contro il fattore Xa rispetto al IIa. Il range terapeutico prevede un livello di anti-Xa compreso tra 0.5 e 1 unità/mL e può essere testato a 4-6 ore di distanza dalla prima somministrazione¹¹¹. La più utilizzata è l'enoxaparina, la quale richiede dosaggi diversi a seconda dell'età del paziente. Recenti studi hanno dimostrato che un regime terapeutico con LMWH a un dosaggio di 1,5 mg/kg ogni 12 ore determina livelli di anti-Xa subottimali nei neonati prematuri rispetto a quelli a termine e nei bambini più grandi.¹¹²

Tabella VII Dosaggio Enoxaparina

Età	Dosaggio terapeutico	Dosaggio profilattico
< 2 mesi	150 UI/kg/dose q12h	75 UI/dose q12h
>2 mesi	100 UI/kg/dose q12h	50UI/kg q12h

Nei pazienti d'età inferiore ai 2 mesi si utilizza un dosaggio più elevato¹¹¹ a causa di una maggior resistenza al complesso Eparina-Antitrombina III. Il rischio di sanguinamento maggiore viene stimato fino al 5% dei casi¹¹³. L'utilizzo dell'antidoto, il solfato di protamina, è comunque consigliato se dovessero presentarsi sanguinamenti maggiori.

Esiste una spiegazione ragionevole per il beneficio della terapia anticoagulante, in quanto l'emorragia nel contesto della CSVT neonatale è più probabile che derivi da un infarto venoso dovuto all'aumento della pressione venosa. Sebbene il rischio di bias sia elevato in questi studi, poiché la scelta del trattamento anticoagulante è effettuata sulla base della valutazione clinica dei pazienti, il beneficio dell'ACT nel ridurre la propagazione del trombo sempre ampiamente supportato¹⁰⁷. La terapia potrebbe favorire una diminuzione delle pressioni venose con riduzione sia del danno parenchimale dovuto all'infarto venoso sia del rischio di trasformazione emorragica.¹⁰⁷

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico della trombosi delle vene midollari, non sono disponibili studi clinici controllati randomizzati né algoritmi di trattamento definiti per la trombosi del DMV nei neonati. La scelta della terapia antitrombotica si basa quindi sull'esperienza dei singoli centri o sulle indicazioni estrapolate dalle linee guida disponibili sulla CSVT^{11,108,114-116}. In genere, così analogamente a quanto esposto per la CSVT, nei neonati senza emorragia intracranica significativa, l'anticoagulazione dovrebbe essere iniziata con eparina non frazionata (UFH) in infusione continua e a seguire con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o LMWH da sola, poi proseguita per una durata complessiva di 6 settimane-3 mesi¹¹⁴. Per i neonati con CSVT con emorragia significativa, le linee guida suggeriscono la possibilità di un monitoraggio radiologico della trombosi a 5-7 giorni, con l'inizio dell'anticoagulazione se si nota un'estensione trombotica¹¹⁴. Le decisioni

terapeutiche in questa condizione devono tenere conto del fatto che la terapia anticoagulante può essere associata a eventi avversi in una percentuale significativa di casi^{11,45}.

1.11. Prognosi

La maggior parte dei neonati (93-97%) con CSVT sopravvive al periodo acuto^{57,58}.

Tuttavia, ci sono dati limitati e discordanti riguardo all'outcome e ai possibili predittori prognostici nei neonati con CSVT.

Tipicamente le forme sintomatiche di trombosi dei seni venosi sono quelle associate a un tasso significativo di mortalità e morbidità.

Nei diversi studi la mortalità è stata riscontrata tra il 2% e il 24%⁵². Tra i fattori correlati ad una maggior mortalità si annoverano una maggior gravità ed estensione delle lesioni ischemiche, tra cui la presenza di infarto emorragico talamico e dei gangli della base¹⁵, oltre al coma e alle crisi epilettiche come manifestazioni d'esordio¹¹⁷.

Per quanto riguarda la morbidità, purtroppo la mancanza di un follow up standardizzato per la valutazione dello sviluppo neurologico rende difficoltosa l'interpretazione dati. Ad ogni modo il tasso di disabilità varia tra il 17% e il 79%^{41,43,52,118}.

Anche l'esito neurologico nei sopravvissuti alla CSVT è variabile. Nei neonati con trombosi venosa cerebrale che non esita in un infarto venoso conclamato il rischio di sviluppare disabilità o malattie croniche, inclusa l'epilessia è inferiore: nello studio di coorte condotto da Golomb et al., a 13 mesi d'età tutti i pazienti con precedente trombosi in assenza di lesioni del parenchima erano in grado di camminare¹¹⁸.

Ad ogni modo la CSVT è riconosciuta come un'importante causa di disabilità¹⁰⁵; in particolare, i bambini colpiti presentano disturbi motori, epilessia, disabilità intellettive, disturbi del linguaggio in misura minore^{14,45,58,118}. Tra i fattori predittivi <di disturbi neurologici rientrano le anomalie della coagulazione, la trombosi di più

seni venosi, le crisi epilettiche all'esordio e la presenza di aree infartuali⁵². La presenza di emorragia talamica si associa a una prognosi peggiore¹⁴.

In tabella VIII è riportato un confronto delle principali disabilità presenti nelle coorti prese in esame dalla review pubblicata nel 2010 dalla rivista "Pediatrics"⁵².

Esiste una variabilità nella prevalenza degli esiti a lungo termine, ma tutti gli studi identificano nella disabilità motoria e nell'epilessia le principali conseguenze delle lesioni ischemiche associate alla trombosi venosa cerebrale.

Tabella VIII - Confronto disabilità

Disabilità	Nessuna	Disabilità cognitiva	Disabilità motoria	Epilessia	Decesso
deVeber et al ⁵⁸	55%	10%	80%	20%	8%
Fitzgerald et al ⁴⁶	21%	60%	64%	40%	2%
Kersbergen et al ¹⁰⁶	30%	-	40%	20%	10%
Jordan et al ⁵⁷	64%	-	-	-	3%
Carvalho et al ¹¹⁹	26,3%	5%	57,8%	-	10,5%
deVeber et al ¹²⁰	74%	-	26%	-	-
Kenet et al ¹²¹	62,5%	-	25%	-	12,5%
Gentilomo et al ¹⁰⁰	0%	-	-	-	27%
Shevell et al ⁵¹	82,3%	-	17,6%	-	-
Min e max	0- 82,3%	5-60%	17,6-80%	20-40%	2-17%

Nella valutazione degli esiti a lungo termine, per permettere la comparazione dei risultati dei diversi trial, si è resa necessaria l'introduzione di strumenti standardizzati. Uno di questi è la PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure). Si tratta di una scala standardizzata che valuta le alterazioni sensitivo-motorie a carico di entrambi gli emisferi, la produzione linguistica e la comprensione, nonché le abilità cognitivo-comportamentali. È validata nei pazienti da 0 a 18 anni, per lo studio dello stroke pediatrico e presenta un "Interrater Reliability" (indicatore di confrontabilità dei dati) pari al 91%. Per ciascuno dei cinque campi la PSOM attribuisce un punteggio da 0 a 2: per 0 si intende l'assenza di alterazioni significate, 0.5 la presenta di un deficit lieve, 1 se moderato, 2 se grave. Il punteggio massimo raggiungibile è pari a 10. La disabilità complessiva (SUM), derivante dalla somma dei singoli punteggi, è così categorizzata: lieve se il punteggio totale è pari a 0.5, moderato se tra 1 e 2, grave qualora sia maggiore di 2.^{41,43}

Relativamente alla trombosi delle vene midollari, Benninger et al. hanno sviluppato un punteggio (Global Severity Score) per valutare la gravità delle lesioni della sostanza bianca associate alla presenza di DMVT alla RM, con l'intento di fornire uno score predittivo di disabilità⁵. Questo sistema valuta il grado di severità delle lesioni focali nei lobi frontali, parietali, occipitali e temporali di destra e di sinistra, dell'infarto focale nel corpo calloso e dell'edema cerebrale diffuso della sostanza bianca. L'infarto focale e l'edema cerebrale diffuso sono stati identificati rispettivamente come un aumento focale o diffuso del segnale T2 e/o un'anomalia del segnale di diffusione nella sostanza bianca cerebrale e la classificazione considera la presenza di lesioni unilaterale, bilaterale simmetrica o bilaterale asimmetrica. Le regioni cerebrali sono state poi valutate separatamente per l'eventuale presenza di lesioni puntiformi, lineari e/o cavarie. Le lesioni puntiformi e lineari, comprese quelle a raggiera, sono state descritte come iperintense in T1 e ipointense in T2, e l'emorragia è stata confermata con la SWI: la classificazione in lievi, moderate o gravi è stata effettuata in base al numero di lesioni. Le lesioni cavarie rappresentano un danno cerebrale più grave e sono

valutate con un punteggio più alto. Tutti i punteggi regionali sono stati sommati al punteggio delle lesioni del corpo calloso e a quello dell'edema cerebrale per ottenere un punteggio di gravità globale (0-102 punti)⁵. Un punteggio di gravità globale di 16/102 è sembrato essere il cut off ottimale per identificare i neonati a maggior rischio di compromissione dello sviluppo neurologico a lungo termine, anche se la sensibilità e la specificità riportate erano rispettivamente del 66% e del 58%. Non è stata osservata alcuna differenza tra il punteggio di gravità e i fattori di rischio perinatali⁵⁶.

Benninger et al. hanno anche riscontrato che nel 37% dei casi i pazienti con trombosi neonatale delle DMV presentavano disturbi dello sviluppo neurologico, in linea con quanto riportato sull'incidenza di sequele neurologiche nei neonati con CSVT, che varia dal 23 al 79%^{15,45,46,48,58,90}.

I pazienti con grave compromissione del neurosviluppo presentavano un grado di severità del danno cerebrale più elevato rispetto ai pazienti con compromissione minima o nulla⁹⁰, mentre l'età gestazionale, il peso alla nascita e lo stato socioeconomico non differivano tra i due gruppi⁹⁰. Analogamente, nei neonati con CSVT, gli esiti sembrano essere correlati all'estensione e alla localizzazione bilaterale dell'infarto associato alla trombosi^{46,58,122,123}.

Rispetto alle sequele neurologiche della trombosi neonatale delle DMV^{5,101} dunque, si sa poco.⁹⁰

2. SCOPO DELLA TESI

Descrizione e analisi dell'esperienza padovana degli ultimi vent'anni - raccolta attraverso il Registro Italiano Trombosi Infantili - relativamente alla trombosi venosa cerebrale in epoca neonatale mediante confronto dei casi di trombosi delle vene midollari profonde, con i casi di trombosi venose cerebrali in altra sede, in assenza di coinvolgimento delle vene midollari profonde. I pazienti con trombosi delle vene midollari sono stati suddivisi in base al coinvolgimento o meno di altri vasi e in ultim'analisi sono stati considerati nella loro totalità. In particolare, sono stati analizzati i fattori di rischio, i dati anamnestici e clinici dei gruppi, nonché la terapia e l'outcome alla dimissione e all'ultimo follow up disponibile per valutare dal punto di vista descrittivo e statistico eventuali analogie e differenze.

Si sono poi ricercate eventuali analogie e differenze con i dati riportati in letteratura relativamente alle trombosi delle vene midollari.

3. PERSONE, MATERIALI E METODI

3.1. Persone

3.1.1. Criteri d'inclusione

Sono stati inclusi nello studio i pazienti dal 2002 al 2023 che abbiano presentato un episodio di tromboembolismo venoso cerebrale (TVC) in epoca neonatale (entro i 28 giorni di età corretta) e che siano stati ricoverati e/o seguiti presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino del Policlinico Universitario di Padova.

3.1.2. Criteri di esclusione

Sono, invece, stati esclusi pazienti che abbiano presentato un episodio di trombosi venosa cerebrale, successivamente al periodo neonatale, o la cui diagnosi sia stata fatta in età pediatrica e i pazienti che abbiano presentato un coinvolgimento arterioso.

3.2. Raccolta dei dati

Lo studio eseguito è di tipo osservazionale, longitudinale retrospettivo, non a scopo di lucro, non sponsorizzato, su pazienti che hanno presentato uno o più episodi di trombosi venosa cerebrale in epoca neonatale.

Questo studio è stato reso possibile grazie all'utilizzo del Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.).

3.2.1. Struttura del RITI

Il R.I.T.I. è un registro retrospettivo e prospettico non interventistico che nasce come supporto per lo studio degli eventi tromboembolici di natura arteriosa e venosa, cerebrale e sistemica, nel neonato e nel bambino attraverso la raccolta di dati resi anonimi di pazienti neonatali e pediatrici (età 0-18 anni) che hanno avuto un evento trombotico cerebrale o sistemica nel compartimento arterioso o venoso,

in Italia [in particolare, ictus ischemico arterioso (AIS), trombosi cerebrale dei seni (CSVT); trombosi sistemica venosa, arteriosa e intracardiaca].¹²⁴

È strutturato in quattro gruppi scientifici, ciascuno rivolto a uno dei quattro capitoli d'interesse del R.I.T.I.:

- tromboembolismo cerebrale neonatale;
- tromboembolismo sistemico neonatale;
- tromboembolismo cerebrale pediatrico;
- tromboembolismo sistemico pediatrico.

Non sono necessarie ulteriori procedure diagnostiche o terapeutiche aggiuntive per l'inclusione nel R.I.T.I., oltre a quelle relative alle norme di buona pratica clinica. Le definizioni concordate a livello internazionale per la diagnosi di eventi trombotici (cerebrali o sistemici, venosi o arteriosi) e per la diagnosi di eventi trombotici (cerebrale o sistemico, venoso o arterioso), e il trattamento del paziente avviene secondo le linee guida internazionali e locali disponibili, probabilmente anche in parte influenzato dall'esperienza del medico curante e dalla valutazione del rischio emorragico del paziente¹²⁴.

3.2.2. Storia del R.I.T.I.

La prima versione del R.I.T.I. è stata creata nel 2007 grazie allo sforzo congiunto di un'équipe multidisciplinare con sede a Padova, composta da esperti in disturbi trombotici e della coagulazione dalle unità di pediatria, neonatologia, neurologia, ematologia, oncologia, cardiologia, nefrologia e terapia intensiva. Nasce dalla collaborazione tra il G.I.R.T.I (Gruppo Italiano per il Registro delle Trombosi Infantili) e il "Service for Clinical Trials and Biometrics", afferente al Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari dell'Università degli Studi di Padova. Il GIRT I è un gruppo di lavoro in costante evoluzione ed espansione, con membri provenienti dalle principali regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Veneto, Liguria, Toscana, Lazio, Puglia), sotto il coordinamento della Pediatria di Padova e presieduto dal Prof. Simioni.

Oltre agli operatori sanitari, un team di informatici e statistici ha svolto un ruolo essenziale in tutte le fasi di creazione, manutenzione e aggiornamento del registro. Lo studio ha ricevuto approvazione del Comitato Etico il 12 maggio 2008 (Protocollo#1653P), e il R.I.T.I. è stato presto aperto a tutti i medici del territorio italiano, che sono stati invitati a partecipare e ad arruolare pazienti su base volontaria.

3.2.3. Il Nuovo Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.)

Grazie alle nuove conoscenze sia in ambito scientifico che informatico, si è sentita l'esigenza di un profondo rinnovamento del registro, pertanto il 30 giugno 2017, dopo un lavoro durato circa 2 anni nasce ufficialmente il nuovo Registro Italiano Trombosi Infantili.

Il R.I.T.I. si pone importanti obiettivi:

- migliorare la conoscenza delle trombosi neonatali e pediatriche in Italia, le loro caratteristiche cliniche, la diagnosi, la gestione terapeutica e gli eventuali esiti, intesi non solo come disabilità ma anche come impatto sulla qualità di vita del paziente;
- aumentare la consapevolezza riguardo la patologia trombotica e porre le basi per la stesura di linee guida comuni sulla gestione terapeutica della trombosi neonatale e pediatrica;
- creare una rete di specialisti italiani che possano fungere da punto di riferimento per gli "ospedali spoke" per migliorare l'assistenza ai pazienti con trombosi.¹²⁴

La realizzazione del nuovo Registro Italiano Trombosi Infantili ha richiesto innanzitutto una completa revisione della letteratura scientifica (studi randomizzati, linee guida, case report, consensus conferences) sulle più importanti banche dati (Pubmed, Cochrane Library). Sono stati considerati i soli studi in lingua inglese e italiana, in pazienti d'età compresa tra 0 e 18 anni, per ciascuna delle 4 aree di sviluppo del R.I.T.I. quali Stroke Ischemico Arterioso, Trombosi Venosa Cerebrale, Tromboembolismo sistemico arterioso e venoso. Sono stati poi analizzati i

principali registri nazionali (Canadese, Svizzero, Danese, Argentino) di cui sono stati individuati i punti di forza e debolezza. Inoltre, sono state programmate ogni 3 mesi riunioni operative del G.I.R.T.I. sia per trovare un consensus sulle più importanti definizioni (ad esempio sul concetto di presunta perinatalità) su cui la letteratura si è dimostrata insufficiente, sia sui campi da studiare al fine di garantire completezza allo studio, grazie all'apporto di competenze cliniche diverse. Una volta realizzato il nuovo sito e la nuova piattaforma di gestione dei dati, si è reso indispensabile il popolamento del registro, che ha richiesto l'analisi approfondita della storia clinica del paziente mediante la consultazione informatizzata e cartacea della storia clinica del paziente.

3.2.4. La piattaforma REDCap

I dati vengono inseriti direttamente nella piattaforma R.I.T.I. dai medici curanti, dopo la registrazione del medico nel R.I.T.I. (<https://www.trombosiinfantili.info/>) e la verifica dell'identità. Il sistema di raccolta dei dati si basa su due piattaforme web separate per archiviare separatamente i dati personali e clinici, in conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati. Il personale del sito accede a una piattaforma web sicura utilizzata per la registrazione e la pseudonimizzazione dei pazienti. L'accesso è protetto da un nome utente e una password personali.

I dati personali del paziente vengono inseriti nel sistema e per ogni paziente viene generato un codice alfanumerico unico. Il codice alfanumerico serve come identificativo del soggetto sulla piattaforma web utilizzata per la raccolta dei dati clinici.

I dati dello studio sono raccolti e gestiti utilizzando REDCap, (Research Electronic Data Capture) una piattaforma software online, sicura, utilizzata presso il Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica dell'Università di Padova e progettata per supportare l'acquisizione dei dati per gli studi di ricerca, fornendo:

- un'interfaccia intuitiva per l'acquisizione convalidata dei dati;

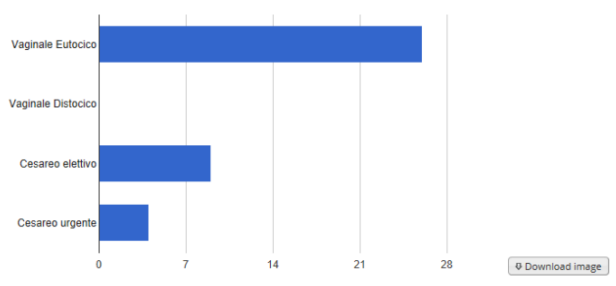
- audit trail per tracciare le procedure di manipolazione ed esportazione dei dati;
- procedure di esportazione automatizzate per il download dei dati senza soluzione di continuità nei comuni pacchetti statistici;
- procedure per l'integrazione e l'interoperabilità dei dati con fonti esterne.¹²⁴

Concretamente la piattaforma REDCap permette di:

- progettare, costruire e mettere in opera, in tempi rapidi, database per raccolta dati mono o multicentrici;
- gestire la qualità del dato configurando il sistema in modo tale che vi siano dei controlli sui dati inseriti (formato, range ecc.);
- creare query automatiche e manuali per il monitoraggio dello studio;
- esportare i dati raccolti nei formati utili per le elaborazioni statistiche. Una volta reso anonimo il dato mediante un codice alfanumerico, è possibile inserirlo nella piattaforma REDCap. La piattaforma informatica REDCap permette a ogni medico di gestire i suoi pazienti non solo in termini d'inserimento del proprio paziente nel registro, ma anche di:
 - esportare i dati dei propri pazienti in formati analizzabili dai principali software statistici (R, SPSS, STATA, SAS);
 - creare grafici e statistiche per tutte o alcune variabili selezionate;
 - esportare dei report in pdf che descrivano i dati inseriti.

Figura 3. Esempio di estrazione grafica dei dati

Counts/frequency: Vaginale Eutocico (26, 66.7%), Vaginale Distocico (0, 0.0%), Cesareo elettivo (9, 23.1%), Cesareo urgente (4, 10.3%)



Peso alla nascita [Refresh Plot](#)

Total Count (N)	Missing	Unique	Min	Max	Mean	StDev	Sum	Percentile						
								0,05	0,10	0,25	0,50 Median	0,75	0,90	0,95
21	20 (48,8%)	20	0,00	3.980,00	2.736,19	1.016,57	57.460,00	1.120,00	1.570,00	2.300,00	2.865,00	3.540,00	3.650,00	3.945,00

3.2.5. La struttura del Registro

Per ciascun paziente si apre un'interfaccia (Figura 4)

Figura 4 - Interfaccia REDCap

Record "template" is a new Record ID. To create the record and begin entering data for it, click any gray status icon below.

The grid below displays the form-by-form progress of data entered for the currently selected record. You may click on the colored status icons to access that form/event.

Legend for status icons:
● Incomplete ● Incomplete (no data saved) ● Unverified ● 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 Pros D81c	●	●	●	●	●		
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 26e0						●	●

Questa è composta da:

- I. una sezione dedicata alle “informazioni demografiche, anamnesi familiare e personale”: nella scheda “Paziente” vanno inserite data di nascita, sesso ed etnia; nella scheda “Anamnesi” sono richieste informazioni riguardanti l’Anamnesi Familiare con particolare attenzione al rischio trombotico presente nel gentilizio; l’Anamnesi Fisiologica con riferimenti all’età gestazionale, caratteristiche del parto, sviluppo psicomotorio, crescita; l’anamnesi Patologica Remota e Farmacologica;
- II. la scheda “Evento trombotico”: che dev’esser compilata per ogni nuovo evento tromboembolico del paziente. A sua volta è articolata in:
 - una sezione generale da cui scegliere: la natura dell’episodio (cerebrale o sistemica, arteriosa o venosa; neonatale o pediatrica);

- una sezione dedicata ai possibili fattori di rischio ed eziologici;
- presentazione clinica: sintomi all'esordio, manifestazioni, pedNIHSS in fase acuta, storia di TIA,
- esami ematochimici e microbiologici (i più prossimi all'episodio trombotico, o se il paziente è un neonato i più prossimi alla nascita);
- esami di imaging: Per la trombosi cerebrale (AIS, CSVT): tipo di neuroimaging parenchimale (TC/MRI/ecografia transfontanellare) e relativo risultato, tipo di imaging vascolare cerebrale e del collo (TC/MRI) e relativo risultato (territorio arterioso/venoso, vaso specifico coinvolto), arteriografia, ecocolordoppler transfontanellare e dei tronchi sovraortici, localizzazione parenchimale e vascolare dell'infarto, presenza di lesioni emorragiche. Per la trombosi sistemica (arteriosa e venosa): ecografia doppler, TC, RM, angiografia, ecocardiografia, elettrocardiogramma, radiografia del torace, ecografia addominale, altro.¹²⁴
- altri esami: ecocardiogramma, elettrocardiogramma o elettroencefalogramma. Il sistema seleziona automaticamente le schede opzionali successive Tromboembolismo Arterioso Cerebrale, Tromboembolismo Venoso Cerebrale, Trombosi Arteriosa Sistemica, Trombosi Venosa Sistemica). Queste sono volte alla raccolta delle informazioni circa la presentazione clinica e strumentale dell'evento, nonché le caratteristiche radiologiche (localizzazione, eventuale evoluzione emorragica). Questa seconda parte è poi completata dalla scheda "Terapia", in cui si indagano principalmente i trattamenti antitrombotici somministrati;
- terapie: fibrinolitici [attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA), urochinasi (UK)], anticoagulanti, antiaggreganti, altri trattamenti, reazioni avverse al trattamento (trombocitopenia, emorragie, altro).¹²⁴

III. scheda "Outcome alla dimissione" che valuta: durata del ricovero, insorgenza di recidiva di trombosi prima della dimissione, esito neurologico

alla dimissione in caso di trombosi cerebrale [morte, deficit neurologici, esito dell'ictus pediatrico (PSOM)], sequele cliniche in caso di trombosi sistemica, esiti radiologici.¹²⁴

- IV. La scheda “follow-up”, da calcolare sempre in base all’ultimo evento tromboembolico presentato inserendo data ed età al follow-up, eventuali recidive di trombosi, risultato clinico neurologico, sequele neurologiche e punteggio PSOM in caso di trombosi cerebrale, esito clinico e sequele sistemiche in caso di trombosi sistemica, follow-up radiologico trattamenti in corso, nonché la qualità della vita.

Questa sezione consente l'aggiornamento periodico da parte del medico arruolatore (ad esempio, follow-up a 3 mesi, 6 mesi, ecc.).

3.2.6. Accesso alla Piattaforma

Per accedere alla piattaforma REDCap, bisogna innanzitutto connettersi al sito <https://www.trombosiinfantili.info>. Possono iscriversi solo medici abilitati all’esercizio della professione, fornendo i dati anagrafici e il numero d’iscrizione all’albo. Una volta iscritto, il medico può inserire i dati anagrafici dei pazienti seguiti. I campi da inserire sono:

- Nome
- Cognome
- Sesso
- Etnia
- Data di nascita
- Residenza
- Codice fiscale

Dal codice fiscale, un algoritmo genera un codice identificativo alfanumerico univoco per paziente, in modo tale da anonimizzare il dato inserito. Il database dei dati anagrafici è su un database MySQL, installato su un dominio protetto da

certificato di sicurezza (Sito https). Una volta inseriti i connotati anagrafici, ciascun medico vedrà la sua lista pazienti (Figura 5)

A partire dalla propria lista dei pazienti seguiti, il medico potrà inserire il dato sulla piattaforma REDCap.

Figura 5 – Lista dei pazienti registrati



3.3 Fonti

Per ogni paziente sono stati ricavati, previa raccolta di consenso informato, i dati relativi all'evento trombotico tramite consultazione, via piattaforma informatica Galileo, del verbale di dimissione dal Pronto Soccorso, della lettera di dimissione dal reparto di ricovero, delle consulenze specialistiche, dei referti diagnostico-strumentali nonché del database del servizio di Neuroradiologia da cui è stato possibile condurre una revisione delle MRI dei pazienti con trombosi venosa cerebrale in epoca neonatale che hanno presentato un evento diagnosticato presso il Dipartimento Salute della Donna e del Bambino tra il 2004 e il 2023. In particolare, le MRI sono state recuperate per n=29 pazienti su 42, poiché per gli episodi verificatisi prima del 2004, e per i pazienti che hanno presentato l'evento in un'altra struttura e solo successivamente sono stati portati alla nostra attenzione non è stato possibile recuperare le immagini delle indagini neuroradiologiche.

Sono stati inoltre raccolti con lo stesso metodo i dati relativi ad eventuali successive recidive nonché relativi all'ultimo follow up.

A questa è seguita la selezione, analisi e rielaborazione completa dei dati che sarà esposta nei prossimi capitoli.

3.4 Variabili analizzate

La nostra coorte di pazienti è stata classificata in 5 gruppi:

- trombosi isolata delle vene midollari (n=9);
- trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (n=6);
- trombosi delle vene midollari, sia isolate che associate ad altri vasi, data dalla somma dei pazienti nei due gruppi precedenti (n=15);
- trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (n=27);
- trombosi venose cerebrali nella loro totalità (n=42).

Per ciascuno di questi gruppi sono state estratte le variabili, raccolte per mezzo del R.I.T.I., e sono state messe a confronto. In particolare, sono state analizzate le seguenti variabili:

- anamnesi personale: sesso, età in giorni ed etnia; familiarità per trombofilia; settimana gestazionale alla nascita;
- evento trombotico venoso cerebrale: fattori di rischio materni (infezioni in gravidanza, PROM ipertensione, assunzione di anticoagulanti), disordine della placenta (corioamnionite, trombosi) o neonatali (stato di ipossia, cardiopatie, infezioni, disturbi metabolici, trombofilia e relativo tipo di mutazione; presentazione clinica rilevata dal genitore e/o dal medico; esame radiologico cui si è sottoposto il paziente per diagnosi di trombosi venosa cerebrale; localizzazione vascolare; emorragie intracraniche/lesioni emorragiche intraparenchimali (scala ECASS) e le caratteristiche radiologiche quali numero, lateralità delle lesioni e sede; EEG e relativo esito in caso di crisi epilettiche; il meccanismo che si è

- ritenuto causativo della trombosi;
- terapia: frequenza assoluta e percentuale dei pazienti a cui è stata somministrata la terapia anticoagulante (suddivisa per farmaco utilizzato); eventuali complicanze della terapia;
 - outcome: eventuali recidive, giorni di ricovero, disabilità (valutate secondo lo PSOM score); crisi epilettiche durante la degenza e terapia antiepilettica in cronico; deficit neurologico e sue caratteristiche;
 - follow up: evoluzione delle disabilità all'ultimo follow up (mediante PSOM score) e del quadro neuroradiologico; qualità della vita, crisi epilettiche.

3.4.1 Variabili analizzate nel confronto tra R.I.T.I. e letteratura esistente

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di imaging si è assistito a un crescente interesse per il coinvolgimento delle vene midollari in processi trombotici a carico del sistema venoso cerebrale. Le variabili prima citate relativamente ai casi di trombosi delle vene midollari isolate della nostra coorte, sono stati confrontati con la letteratura esistente, laddove possibile.

3.5 Definizioni

3.5.1 Trombosi delle vene midollari

La trombosi delle vene midollari profonde è definita dal riscontro alla RM cerebrale di lesioni lineari ipointense in T2/iperintense in T1 della sostanza bianca periventricolare, che si presentano con un pattern radiale dalla superficie laterale dei ventricoli.

3.5.2 Infarcimento emorragico

La Tabella IX riassume la classificazione dell'emorragia cerebrale secondo le acquisizioni derivanti dallo studio ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study (HI-Hemorrhagic infarction, PH-Parenchymatous Infarction))

Tabella IX - Classificazione delle emorragie intracraniche

Classe	Tipo	Descrizione
1	Trasformazione emorragica di un'area infartuata	
1°	HI1	Piccole petecchie diffuse, senza effetto massa
1b	HI2	Petecchie confluenti, senza effetto massa
1c	PH2	Ematoma nel tessuto infartuato, occupante meno del 30% dell'area, senza effetto massa
2	Emorragia intracerebrale dentro e fuori dall'area infartuata	
	PH2	Ematoma occupante più del 30% dell'area infartuata, con effetto massa
3	Emorragia intracerebrale fuori dall'area infartuata o emorragia intracranica/extracerebrale	
3a	Ematoma parenchimale distante dalla sede del tessuto necrotico	
3b	Emorragia intraventricolare	
3c	Emorragia subaracnoidea	
3d	Emorragia subdurale	

3.5.3 Outcome e follow up

Come misure di outcome sono state valutate sia le disabilità (presenza e gravità) che l'eventuale recidiva.

Per il follow up si sono considerati i dati all'ultimo follow up disponibile.

3.6 Analisi statistica

I dati esportati da REDCap sono stati suddivisi in variabili di tipo categorico e continuo. Le prime sono presentate con le metodiche della statistica descrittiva, ciascuna con la propria frequenza assoluta e relativa, sul totale della nostra coorte di pazienti, e nei sottogruppi in cui è stato suddiviso il campione, ovvero quelli con

trombosi isolata delle vene midollari, quelli con trombosi delle vene midollari associate a trombosi in altra sede, quelli con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento midollare. Per le seconde, invece, sono state riportate la mediana, il primo e terzo quartile. I confronti delle variabili tra i gruppi ottenuti sono stati effettuati mediante il test χ^2 di Pearson e il test di esatto di Fisher per via della numerosità limitata delle popolazioni a confronto per le variabili categoriche e con il test di Wilcoxon-Kruskal-Wallis per le variabili continue.

Per il confronto con la casistica riscontrata in letteratura, tutte le variabili categoriche sono state confrontate secondo la statistica descrittiva.

Per la rielaborazione dei dati, come linguaggio di programmazione è stato utilizzato R nella sua versione 4.2.1.

RISULTATI

4.1 Descrizione della coorte padovana e dei sottogruppi

Tra gennaio 2002 e aprile 2023, presso il dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova, sono stati identificati 42 neonati con trombosi venosa cerebrale. L'analisi preliminare dei dati relativi a questi pazienti e il confronto con la letteratura pertinente per quanto riguarda le trombosi isolate delle vene midollari costituiscono l'oggetto di questa tesi.

Dei 42 pazienti totali, 27 (64%) hanno presentato un episodio di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (trombosi venosa cerebrale senza DMVT), i restanti 15/42 (36%) hanno presentato lesioni delle vene midollari: in 9 (21%) hanno presentato trombosi delle vene midollari profonde isolata (DMVT isolata), mentre 6 (14%) hanno presentato trombosi delle vene midollari profonde con associato coinvolgimento di almeno un altro vaso venoso cerebrale (DMVT con altra trombosi venosa cerebrale).

Il lavoro di revisione delle MRI conservate nel database dell'UOC di Neuroradiologia ha permesso la redistribuzione dei pazienti nei diversi gruppi, in relazione alle nuove conoscenze acquisite riguardo la presentazione radiologica della trombosi delle vene midollari. In particolare, un paziente con precedente diagnosi di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari è stato ricatalogato, nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale in seguito all'individuazione del coinvolgimento delle vene midollari profonde.

4.1.1 Sesso, etnia ed età all'esordio

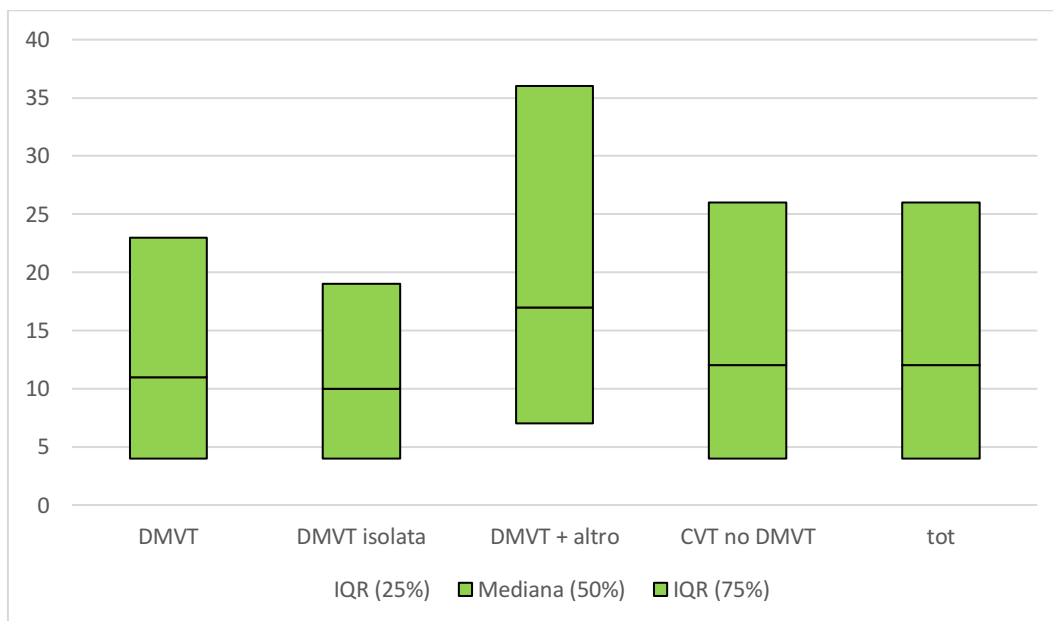
Complessivamente nel 59% dei casi i pazienti sono di sesso maschile (M: 24/41 casi, F: 17/41 casi). Questa maggior prevalenza nel sesso maschile si riflette anche all'interno delle sottopopolazioni prese in esame dove risultano essere maschi il 56% dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza DMVT (15/27) e il 64% dei 14 casi con DMVT: questi erano il 56% nei pazienti con DMVT isolata (5/9) e

l'80% dei casi DMVT con un'altra trombosi venosa cerebrale (4/5). Nella quasi totalità dei casi per i quali l'etnia era nota (83%), i neonati sono d'etnia caucasica (35/40) e di questi, 11 presentano DMVT (11/15, 47%), isolate in 7/9 (78%), associate a una trombosi venosa cerebrale in altro distretto in 4/6 (67%) e 24 fanno parte del gruppo con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (24/27; 89%).

Dei restanti, il 5% (2/40) è di etnia asiatica, un ulteriore 2,5% (1/40) d'etnia africana e un 5% non definito.

L'età di insorgenza dei sintomi nel totale dei pazienti ha una mediana (M) pari a 8 giorni e con range interquartile (IQR) tra 4 e 14 giorni. Nei pazienti con DMVT risulta M=7 con IQR (4-12); nel gruppo con DMVT isolata la mediana risulta essere inferiore (M=6 giorni) con IQR tra 4 e 9 giorni, mentre nel gruppo con DMVT con un'altra trombosi venosa cerebrale la mediana è di 10 giorni (con IQR=7 - 19 giorni). Infine, nel gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza DMVT la mediana è 8 giorni (IQR tra 4 e 14).

Grafico 1- Età d'insorgenza dei sintomi



4.1.2 Anamnesi Familiare e Fisiologica

Per quanto riguarda l'anamnesi familiare, è stata posta particolare attenzione alla presenza di familiarità per tromboembolismo nei genitori e/o familiari di massimo

secondo grado. La ricerca ha dato esito positivo in 5 casi (5/42, 12%): dei 2 pazienti appartenenti al gruppo delle DMVT (2/15, 13%), in particolare con coinvolgimento in un'altra sede (2/6; 33%), in un caso la familiarità era paterna, nell'altro dovuta ad altro familiare. I restanti 3 casi appartengono al gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza DMVT (3/27, 11%), dov'è stata identificata la presenza di familiarità in parenti di secondo grado. Nessuna positività, è stata riscontrata nei pazienti con DMVT isolata.

Dei rimanenti 37/42 casi (88%), la ricerca ha dato esito negativo o non è stata eseguita.

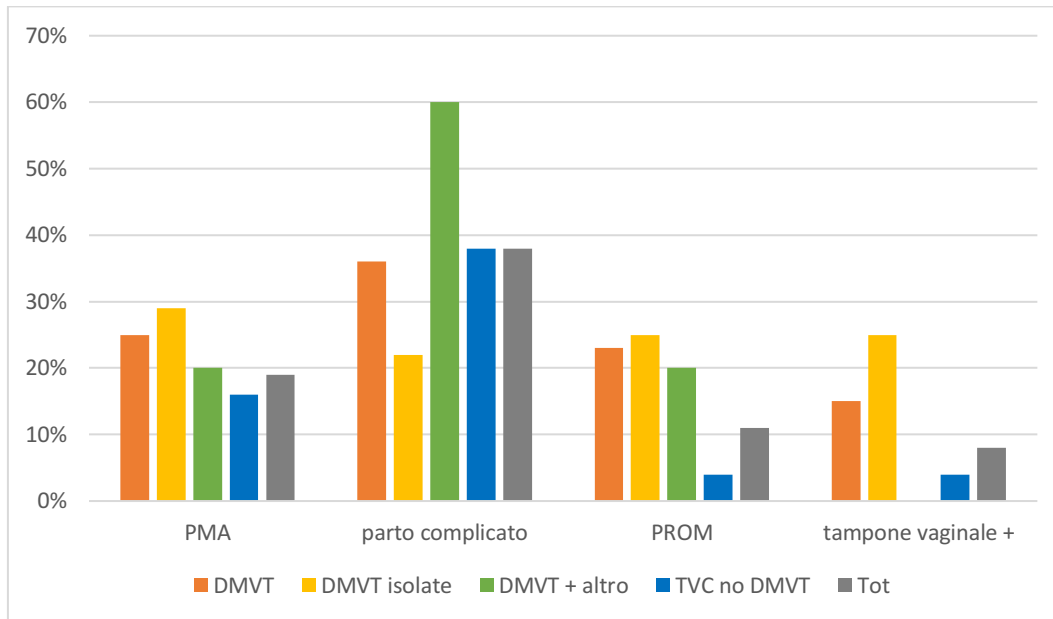
4.1.3 Fattori di rischio materni

L'approfondimento anamnestico per quanto riguarda le condizioni di salute materne, fondamentale per meglio inquadrare i casi di trombosi in epoca neonatale, al fine di identificare eventuali fattori di rischio, ha mostrato che sul totale di 42 pazienti, il 19% (7/37) dei casi per i quali il dato era noto, sono stati concepiti attraverso tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Di questi, 3/12 (25%) erano pazienti con DMVT, isolata in 2/7 (29%), associata ad altri vasi in 1/5 (20%), 4/25 con trombosi venosa cerebrale senza DMVT (16%).

Dei 20 casi per i quali il dato era noto, solo le madri di 3 neonati (7,9%) sono risultate positive al tampone vaginale: in 2/14 (14%) casi, si tratta di pazienti con trombosi delle vene midollari, in particolare queste sono isolate (2/8, 25%), in 1/25 (4%) il paziente appartiene al gruppo delle trombosi venose cerebrali senza trombosi delle vene midollari. Diversamente, nel sottogruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, il tampone è risultato negativo in tutti i 5 pazienti per i quali era noto l'esito.

La rottura prolungata delle membrane (PROM) ha complicato 4 gravidanze su 38 casi di nostra conoscenza. Nel 23% (3/13) dei casi di DMVT per i quali il dato era noto, il parto è avvenuto in seguito a PROM. In 2/8 (25%) la DMVT era isolata, mentre in 1/5 era associata al coinvolgimento di un'altra sede (20%). Nell'ultimo caso, invece, il paziente ha sviluppato trombosi venosa cerebrale senza DMVT (1/24, 4%).

Grafico 2- Fattori di rischio ostetrici



Sono stati riportati anche alcuni casi di infezione materna in gravidanza; dei 4 casi complessivi, 2/14 sono stati riscontrati tra i pazienti con coinvolgimento delle vene midollari, in particolare isolata (2/9, 22%) e gli altri 2 nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (2/27, 7,4%). Nessuno, invece, nel gruppo con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto.

Pochi, ma comunque degni di nota risultano essere i casi di pazienti con madri affette da ipertensione durante la gravidanza. Questi rappresentano il 7,3% del totale (3/41) e rispettivamente il 14% (2/14) dei casi noti con trombosi delle vene midollari, nello specifico non isolata (40%, 2/5) e il 3,7% dei casi con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (1/27), mentre nessuno faceva parte del gruppo con trombosi isolata delle vene midollari.

Rari sono anche i riscontri di madri con altre patologie in gravidanza (2/41, 5%), in 2/14 (14%) pazienti con trombosi delle vene midollari, in particolar modo associata ad altri vasi (2/5, 40%): tra queste patologie rientrano la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) (1/5, 16,7%) e la presenza di patologie autoimmuni (1/5; 16,7%).

Tra le altre condizioni della gravidanza, si riporta che le madri di 2/27(7%) pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari hanno fatto uso di anticoagulanti.

Nel grafico 2 sono riportati i principali fattori di rischio materni riscontrati nella nostra popolazione.

Anche i disordini della placenta figurano in pochi casi (3/41, 7,3%), di cui 1/14 (7%) nel gruppo delle trombosi delle vene midollari, in cui la condizione è isolata (1/9; 11%) e 2 nel gruppo di pazienti con trombosi venose cerebrali senza coinvolgimento delle vene midollari (2/27, 7,4%).

Nel 37% dei casi si è identificata la presenza di parto complicato, dato tuttavia disponibile per 40/42 pazienti (15/40 pazienti). Di questi, 10/15 (67%) sono nati da parto cesareo urgente, 5/15 (33%) da parto vaginale distocico. Nel primo caso, 3/10 (30%) erano pazienti con DMVT, isolata in 1/3 (33%) casi, associata ad altri vasi in 2/3 (67%), mentre gli altri 7/10 (70%) avevano trombosi venosa cerebrale senza DMVT.

Nel secondo caso 2/5 (40%) pazienti nati da parto vaginale distocico avevano DMVT, isolata in 1 neonato e associata al coinvolgimento di altri vasi nell'altro. Nei restanti 3/5 (60%) i neonati hanno sviluppato trombosi venosa cerebrale senza DMVT.

I restanti pazienti (25/40, 62%) sono nati invece da parto cesareo elettivo o da parto vaginale eutocico.

Nei pazienti con trombosi venosa neonatale un dato importante da tenere in considerazione è l'indice di Apgar (IA) calcolato a 1, 5 e 10 minuti, che valuta cinque parametri: attività cardiaca, attività respiratoria, tono muscolare, reattività agli stimoli e colorito cutaneo. Confrontando l'IA a 5 minuti, in tutti i gruppi a confronto i 13 casi totali di cui è noto il dato, presentano valori al di sotto della norma. Di questi, 4/13 sono pazienti con trombosi delle vene midollari (100% dei pazienti di questa popolazione dove il dato era disponibile), con valori compresi tra 0 e 3; 7 sono pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento

delle vene midollari, e di questi 4/7 (57%) avevano un IA tra 0 e 3, mentre 3/7 (43%) tra 4 e 6. Nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari e trombosi venosa cerebrale in altra sede i casi noti con IA inferiore alla norma erano 2; di questi, 1 solo (1/2, 50%) presentava valori tra 0 e 3, mentre l'altro (1/2; 50%) aveva un IA tra 4 e 6.

4.1.4 Fattori di rischio neonatali e Trombofilia

Per quando concerne i fattori di rischio perinatali si è posta l'attenzione sull'età gestazionale dei pazienti alla nascita. È risultato che il 40% del totale (17/42) è nato pretermine (prima della 37^a settimana gestazionale - SG). I pazienti molto prematuri, nati prima della 31^a SG, risultano essere il 10 % del totale (4/41), il 7% dei pazienti con DMVT, che corrisponde all'11% dei casi in cui tale condizione era isolata (1/9) e l'11% dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza DMVT (3/27). Nessuno dei pazienti con DMVT con un'altra trombosi venosa cerebrale è nato pretermine.

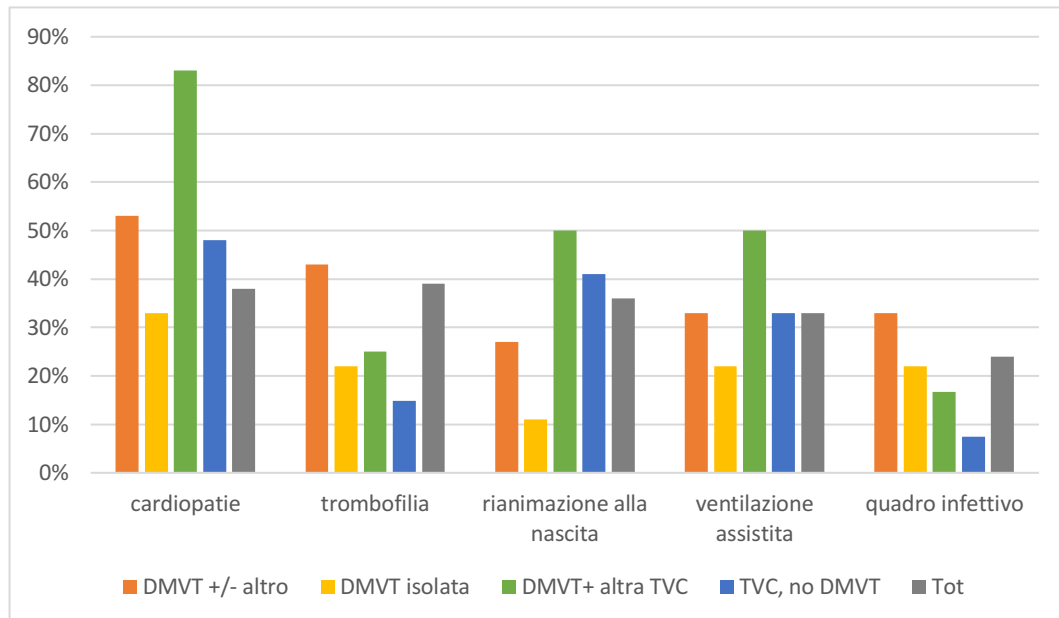
Risulta, invece, essere maggiore la percentuale di neonati nati tra la 32^a e la 37^a SG rappresentando il 32% del totale (13/41). Di questi 5/15 (33%) appartengono al gruppo di pazienti con DMVT: in 2/9 (22%) la condizione era isolata, in 3/6 (50%) era associata a un'altra trombosi venosa cerebrale. Nei restanti 8/27 casi (29%) i neonati presentavano trombosi venosa cerebrale senza DMVT.

È interessante notare come la trombosi fosse già stata riscontrata all'ecografia svolta in epoca prenatale in 2/38 (5%) casi totali che avevano trombosi venosa cerebrale senza DMVT (2/25, 8%).

Il peso alla nascita, dato disponibile per 40 pazienti, era compreso tra 2500g e 4000 kg nella maggior parte dei casi (28/40, 70%), tra 1000g e 2500g in (10/40, 25%) e > 4000g in (2/40, 5%).

Il Grafico 3 mostra i principali fattori di rischio neonatali della trombosi venosa cerebrale nei tre gruppi confrontati.

Grafico 3 - Principali fattori di rischio neonatali



Le condizioni maggiormente riscontrate nei pazienti con trombosi venosa in tutti i gruppi di confronto sono risultate essere le cardiopatie (20/42, 48%). I pazienti sono ripartiti come segue nelle sottopopolazioni: 8/14 (57%) nel gruppo con trombosi delle vene midollari, isolata in 3/9 (33%) e associata ad altri vasi in 5/6 (83%), 13/27(48%) nel gruppo con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Tuttavia, lo spettro di condizioni raggruppate sotto questo termine è ampio e l'impatto di ciascuno è di seguito approfondito separatamente.

Le cardiopatie di più frequente riscontro sono le cardiopatie congenite, con un interessamento di 5/42 (12%) casi, tutti appartenenti al gruppo con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (5/27, 19%); segue presenza della pervietà del dotto arterioso isolata, è stata riscontrata in 3/14 (21%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari, che era associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (3/6; 50%) e in 3/27 (11%) nel gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

Il forame ovale pervio isolato, condizione descritta in 2/42 pazienti (4,7%), di cui 1/15 (7%) con trombosi delle vene midollari, che risulta associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (1/6;17%) e 1/27 (3,7%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. 1/15 (7%) paziente tra quelli con trombosi delle vene midollari presentava cardiomiopatia: in questo paziente la condizione trombotica era isolata (1/9, 11%). Lo scompenso e aritmie non meglio definite erano presenti soltanto in 1/27 (3,7%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Altre cardiopatie erano presenti in 2/9 (22%) nel sottogruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari isolate, in 1/6 (17%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 2/27 (7,4%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

Trombofilia. Test per la diagnosi di trombofilia sono stati eseguiti in 32 dei 42 pazienti (76%). Questi hanno dato esito positivo in 13/32 pazienti (40%), negativo nel restante 7/32 (22%). Per i restanti pazienti non è stato possibile raccogliere il dato.

La tabella X specifica l'esito positivo del test per la trombofilia. Nel gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di trombosi delle vene midollari:

- n= 2/22 pazienti (9%) sono risultati positivi per il Fattore V di Leiden (entrambi in eterozigosi);
- n=1/22 pazienti (4,5%) è risultato positivo per la mutazione in eterozigosi G20120A della Protrombina;
- n=1/22 pazienti (4,5%) invece era positivo per il deficit ereditario di proteina C.

Nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari 2/15 (13%) sono risultati positivi per uno stato trombofilico, e in entrambi i casi la condizione era isolata (2/9 22%) ma in 1 caso nonostante il deficit della proteina C, l'attività di questa risultava conservata.

Tabella X - Esito test per trombofilia

Test per trombofilia	DMVT isolata N=9 (%)	DMVT+ altro N=6 (%)	CVT, no DMVT N=27 (%)	DMVT N=15	Tot N=42
Fattore V Leiden	-	-	2/22 (7,4%)	-	2/37 (5%)
PT G20120A	-	-	1/22 (3,7%)	-	1/37 (3%)
Def. Prot. C	2/9 (22%)	-	1/22 (3,7%)	2/15 (13%)	2/37 (54%)

Un quadro infettivo è stato riscontrato in 10/42 pazienti (29%): 2/42 (5%) presentavano febbre, 3/42 (7%) presentavano sepsi. Per quanto riguarda la localizzazione dell'infezione in 3/42 pazienti (7%) non è nota, in 1/42 (2%) l'infezione è a carico del sistema nervoso centrale. In 1/42 (2%) è stato riscontrato un ascesso non meglio definito.

Tra i pazienti con trombosi delle vene midollari (N=15), 2/15 avevano febbre (13%) e in entrambi i casi si trattava di trombosi isolata delle vene midollari (2/9, 22%). 3/15 (20%) avevano un'infezione in una sede non nota e di questi 2/9 erano pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, 1/6 (17%) con trombosi delle vene midollari e associato il coinvolgimento in altra sede. 1/15 (7%) aveva presentato un quadro di sepsi in particolare si tratta di un paziente con trombosi delle vene midollari e associato il coinvolgimento in altra sede (1/6 ;17%).

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari è stata riscontrata la presenza di sepsi in 2/27 pazienti (7%). Un'infezione a carico del sistema nervoso centrale in 2/27 (3,7%), mentre la presenza di un ascesso è stata riscontrato in 1 1/27 (3,7%).

3/42 (7%) pazienti ha sviluppato insufficienza renale acuta, di cui 1/15 (7%) con trombosi delle vene midollari, che risultava essere associata a trombosi venosa cerebrale in altra sede (1/6; 17%), e 2 con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (2/27; 7,4%).

Raro è stato il riscontro di malattie metaboliche nei nostri pazienti. In particolare, 1/9 (11%) tra i pazienti con trombosi isolata delle vene midollari è risultato affetto da acidemia metilmalonica, mentre 1/27 (4%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari da mucopolisaccaridosi di tipo I. Sporadici sono anche i casi di iperbilirubinemia (1/6, 17% nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto) ed ipotiroidismo (1/27, 4% nel gruppo con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari).

Tra le alterazioni della crasi ematica, sono state riscontrate anemia in 1/9 (11%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari e in 1/27 (4%) dei casi con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Il riscontro di policitemia è stato notato in 1/9 (11%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari.

Solo in un paziente nel gruppo delle trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari è stata riscontrata la presenza di malformazione vascolare 1/27 (3,7%).

Tra i fattori di rischio specifici dell'età neonatale è importante notare la presenza delle complicanze respiratorie. In particolare, la rianimazione alla nascita è stata effettuata in 15/42 (36%) pazienti, di cui 4/15 (27%) con trombosi delle vene midollari, che erano isolate in 1/9 paziente (11%), associate a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto in 3/6 pazienti (50%), ed in 11/27 (41%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

La ventilazione assistita si è resa necessaria in 14/42 pazienti, di cui 5/15 (33%) con successiva diagnosi di trombosi delle vene midollari, isolata in 2/9 (22%), associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto in 3/6 (33%) e 9/27 (33%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

L'encefalopatia ipossico-ischemica è stata riscontrata nel 22% della popolazione di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari

(6/27), senza che un suo riscontro fosse notato nelle restanti sottopopolazioni di neonati.

Altri possibili fattori di rischio specifici dell'età neonatale che sono stati riscontrati sono stati:

- Aspirazione di meconio in 1/27 (3,7%) dei casi di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- Trauma da parto in 2/6 (33%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto;
- Ipertensione polmonare in 1/6 (17%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto;
- Ipotensione sistemica in 1/9 (11%) con trombosi isolata delle vene midollari;
- Malformazioni d'organo in 2/27 (7,4%) dei casi di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- Patologia metabolica ad esordio neonatale in 2/27 (7,4%) tra i soggetti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- Dotto arterioso pervio trattato in 1/6 (17%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto.

Sono stati riscontrati, inoltre, casi isolati di pazienti con una delle seguenti condizioni patologiche preesistenti: atresia digiuno ileale, duplicazione a livello della regione 15q11.2 de novo, polidramnios, sindrome di Bartter di tipo 5 e sindrome di Sifrim-Hitz-Weiss.

4.1.5 Presentazione clinica

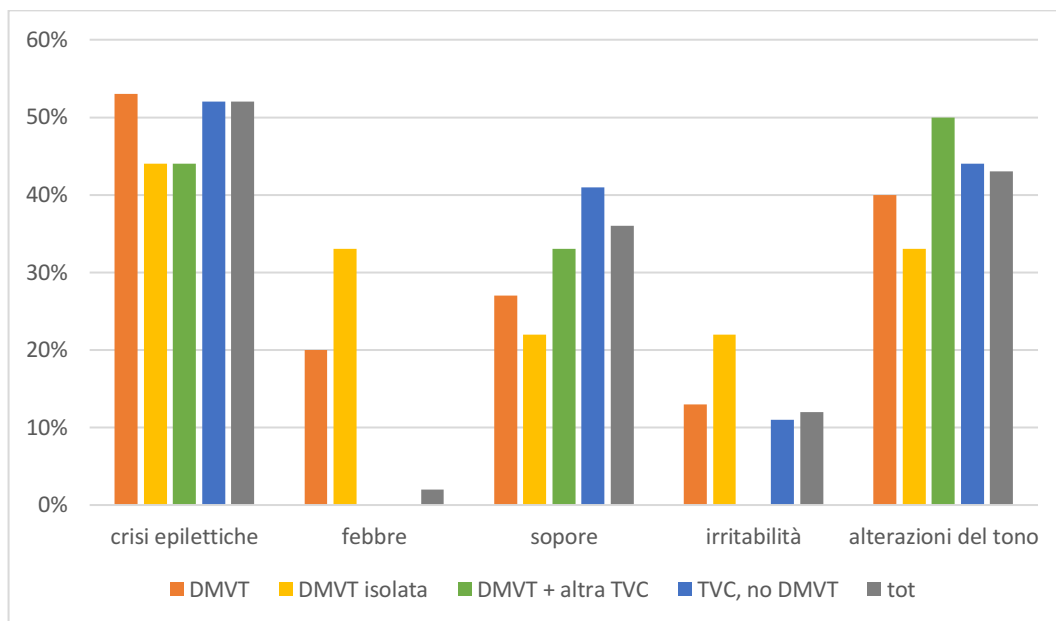
Per ciascuno dei 42 pazienti sono state descritte le manifestazioni d'esordio (Grafico 4):

- su tutti prevalgono le crisi epilettiche (n=22/42 52%). Nei pazienti con trombosi delle vene midollari le crisi si sono manifestate in 8/15 (53%): di questi, 4/9 (44%) avevano trombosi isolata e 4/6 (67%) vedevano altre sedi coinvolte; nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle

vene midollari nel 52% (14/27) e nei pazienti con trombosi delle vene midollari e

- sintomi aspecifici sono stati riscontrati nel 14% dei pazienti (6/42) di cui (5/15, 33%) con trombosi delle vene midollari. In particolare, febbre e irritabilità (rispettivamente 2/9(22%) e 2/9 (22%) nei casi di trombosi isolata delle vene midollari). L'irritabilità è stata notata anche nell'11% (3/27) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento delle vene midollari, i quali in 3/27 (11%) presentavano, inoltre difficoltà di suzione. Infine, nausea e vomito, sono stati evidenziati in un unico paziente, appartenente al gruppo dei casi di trombosi delle vene midollari con altri vasi coinvolti;
- le alterazioni del tono sono state notate in 16/42 pazienti: in particolare, il riscontro di ipotonia assiale o appendicolare, risulta presente sia nel 33% dei pazienti con trombosi delle vene midollari (3/9) che nel 33% (2/6) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associate al coinvolgimento di altri vasi. È stata riscontrata anche nel 26% dei casi di trombosi venosa cerebrale in assenza di trombosi delle vene midollari (7/27);
- l'ipertono assiale e appendicolare è stato invece riscontrato nel 17% dei pazienti con trombosi delle vene midollari associate al coinvolgimento di altri vasi (1/6) e nel 19% dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (5/27);
- nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari, in 2/27 (7%) casi vi è stato il riscontro di paralisi degli arti, rispettivamente superiori e inferiori.
- la paralisi dei nervi cranici invece è limitata a 1 solo caso sui 27 pazienti che presentava trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari senza ulteriori riscontri nelle restanti sottopopolazioni.

Grafico 4- Principali sintomi d'esordio



La gestione ospedaliera dei pazienti in esame ha previsto il ricovero in terapia intensiva, per via della necessità di un monitoraggio più stretto, nell'88% dei pazienti (37/42): di questi, 13/15 presentavano trombosi delle vene midollari, che era isolata in 7/9 casi (78%), e associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto negli altri (6/6, 100%); 24/27 presentavano trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (89%).

4.1.6 Studio diagnostico per immagini

Ecografia transfontanellare L'ecografia transfontanellare, esame di primo livello nel sospetto di idrocefalo ed emorragia intraparenchimale, è stata eseguita nel 62% dei pazienti (26/42). Di questi, 8/9 (89%) hanno sviluppato trombosi isolata delle vene midollari, 4/6 (67%) trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale, 14/25 (56%) trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

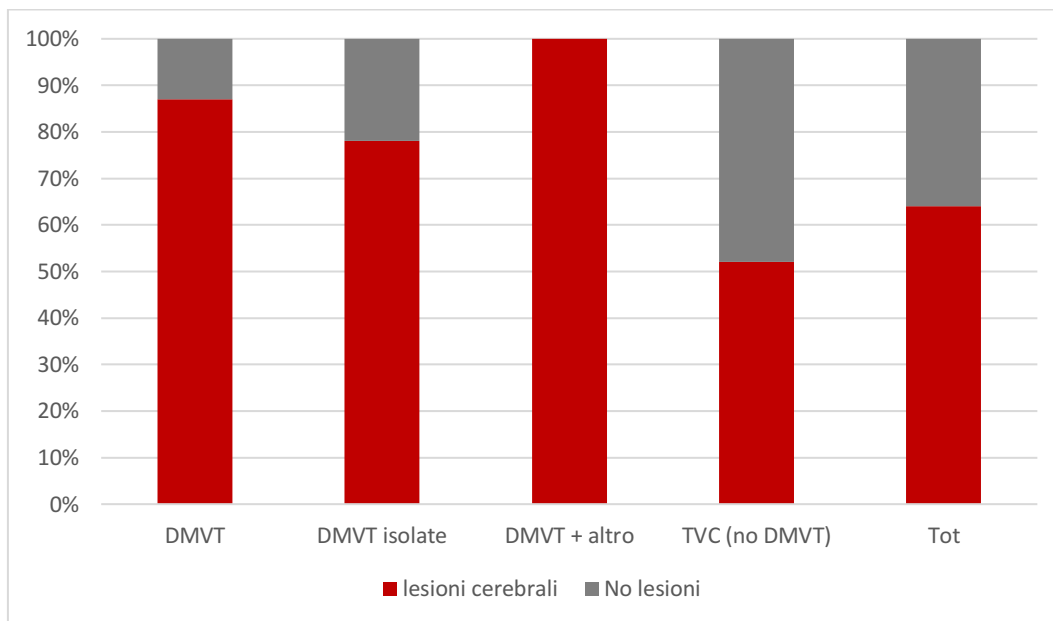
Risonanza magnetica cerebrale. Il 92,8% dei pazienti (39/42) è stato sottoposto a RM ed in particolare, il 93% (14/15) di coloro che presentavano trombosi delle vene midollari, che risultava essere isolata in 9/9 (100%), e associata a un'altra trombosi

venosa cerebrale in 5/6 (83%) ed il 93% (25/27) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

La presentazione radiologica alla RM è stata varia.

Tra lesioni parenchimali distinguiamo la presenza di lesioni ischemiche ed emorragiche.

Grafico 5- Lesioni cerebrali attribuite all'evento



Lesioni ischemiche. L'edema vasogenico è stato riscontrato in 2/42 casi (5%): questi erano tutti pazienti con trombosi delle vene midollari (2/15, 13%), in particolare associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (2/6 ;33%). Un edema vasogenico focale invece si è riscontrato in 5/42 pazienti (12%), 2/15 (13%) con trombosi delle vene midollari, isolata in entrambi i casi (2/9, 22%) e in 3/27 (11%) con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

L'infarto venoso, caratterizzato dal riscontro di coefficiente di diffusione dell'acqua (ADC) ridotto, è stato diagnosticato nel 36% del totale dei pazienti sottoposti a RM (14/39), ovvero in 2/9 (22%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari isolata, 3/6 (60%) delle trombosi delle vene midollari associata ad altra trombosi venosa cerebrale e 9/25 (36%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

Lesioni emorragiche Le lesioni emorragiche sono state analizzate secondo la scala dello studio ECASS (cfr. Materiali e Metodi). Globalmente la presenza di emorragie, dentro e fuori dall'area infartuata, è stata evidenziata nel 56% del totale dei pazienti sottoposti a RM cerebrale (22/39); di questi 7/9 (78%) erano nel gruppo dei pazienti con trombosi delle vene midollari isolata, 3/6 (50%) in quello dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale, 12/25 (50%) in quello dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

L'infarcimento emorragico è stato riscontrato in 12/39 (31%) pazienti. In particolare, questo tipo di lesione ha riguardato 7/14 (50%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari: il 44% dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari (4/9), il 60% (3/5) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, e il 20% (5/25) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Solo 2/12 (17%) neonati con infarcimento emorragico avevano un sanguinamento >50%, tale da determinare un effetto massa significativo, e risultano appartenenti al gruppo delle trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, e della trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (2/5, 40%).

Negli altri neonati con trasformazione emorragica delle lesioni ischemiche, invece, l'infarcimento emorragico era inferiore al 30% dell'area infartuale in 1/4 (25%) dei casi con della trombosi isolata delle vene midollari, in 1/5 (20%) di quelli con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 3/25 (%) di quelli con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

La localizzazione di petecchie occupanti più del 50% dell'area infartuale è stata evidenziata:

- bilateralmente in 4/12 (33%) pazienti, tutti con trombosi delle vene midollari, di cui 2/5 (40%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, e 2/4 (50%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari;

- a destra in 6/12 (50%) pazienti, di cui 2/7 con trombosi delle vene midollari, isolate in 1/4 (25%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, e associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto in 1/5 (20%); e in 3/5 (60%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- a sinistra in 1/12 (5%) dei casi, il quale presentava trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (1/5 ;20%).

Altre emorragie intraparenchimali, invece, sono state individuate nel 27% del totale (10/39). Questi sono così divisi: 5/9 (56%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, 2/5 (40%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, ed infine 3/25 (12%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

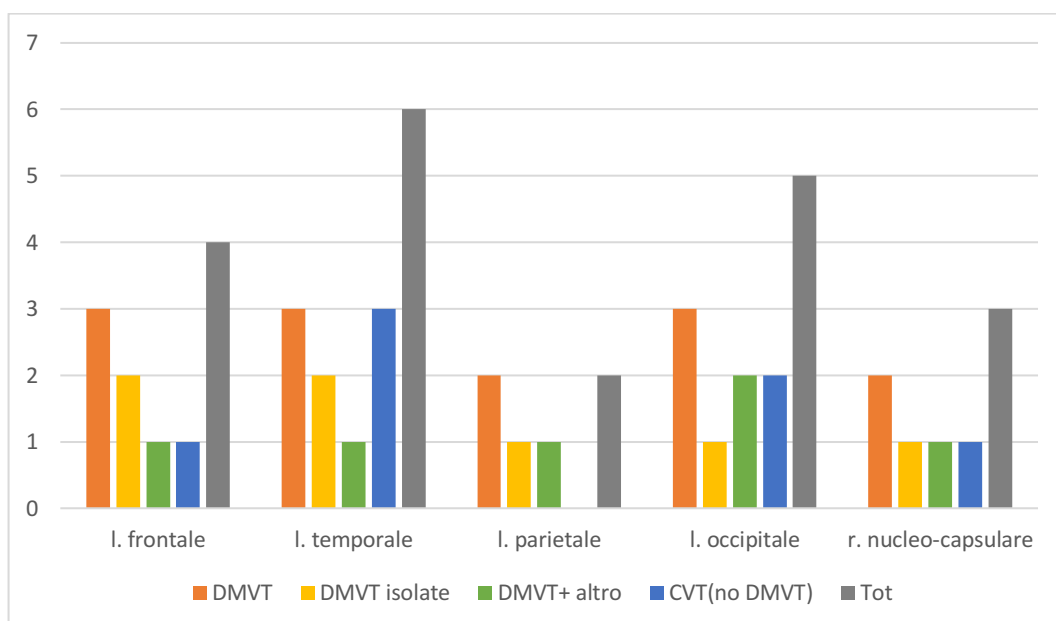
Le sedi maggiormente coinvolte dalle lesioni caratterizzate da infarcimento emorragico sono risultate:

- il lobo temporale in 5/12 (42%) casi, di cui 1/5 (20%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e 3/5 (60%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari
- il lobo frontale in 4/12 (33%) pazienti, di cui 2/4 (50%) con trombosi isolata delle vene midollari, 1/5 (20%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 1/23 (4%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- il lobo occipitale in 4/12 (33%) dei casi, di cui 1/4 (25%) con trombosi isolata delle vene midollari, 2/5 (40%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 2/5 (9%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto;
- la regione nucleo capsulare in 3/12 (25%) pazienti, di cui 1/4 (25%) con trombosi isolata delle vene midollari, 1/5 (20%) con trombosi delle vene

midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e 1/5 (20%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;

- il lobo parietale in 2/12 (17%) dei pazienti, di cui 1/5 (20%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto;
- il cervelletto in 1/12 (8%) dei pazienti, corrispondente a 1/5 (17%) dei casi di trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto;

Grafico 6 - Sedi maggiormente colpite dalla trasformazione emorragica



Ulteriori riscontri sono stati la presenza di idrocefalo, presente nel 10% (4/42) del totale: in particolare in 1/9(11%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari isolata, 1/6 (17%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale, e 2/27 (44%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari;

Un ematoma sottodurale è stato riscontrato nel 14% dei pazienti (6/42): 1/9 (11%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari isolata, in 1/6 (17%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale, in

4/27 (15%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

Lesioni vascolari Queste sono state identificate in 9/14 dei pazienti con trombosi delle vene midollari, di cui 7/9 (78%) con trombosi delle vene midollari isolata, 2/5 (40%) con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale, e in 11/25 (44%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari, corrispondenti al 48% del totale (20/42);

In 1 caso tra i pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari sono stati visualizzati gli esiti di un pregresso infarto venoso 1/25 (4%);

In un numero minore di pazienti sono stati individuati degli altri reperti patologici non meglio definiti: 2/9 nel gruppo delle trombosi venose midollari (22%), 2/6 nel gruppo dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (33%), 4/27 (15%) nel gruppo dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari.

AngionRM venosa. Lo studio neuroradiologico è stato condotto associando alla RM cerebrale lo studio vascolare attraverso angioRM venosa (Grafico 7). Questo è stato effettuato per il 71% dei casi (30/42), di cui 7/15 (47%) con trombosi delle vene midollari, isolate in 2/9 (22%) pazienti, associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto nei restanti (5/6; 83%); 23/27 (85%) invece avevano trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

All'angioRM venosa i riscontri diagnostici maggiormente refertati sono stati:

- mancata visualizzazione delle strutture venose interessate dal processo trombotico, o parte di esse, nel 63% del totale (19/30): di questi 2/7 (29%) sono pazienti con trombosi delle vene midollari, che si è rivelata associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (2/5; 40%), mentre 17/23 (74%) con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari;
- riduzione del calibro delle strutture venose in 5/30 casi (17%): in 3/7 dei pazienti con trombosi venose midollari, (isolata in 1/2 casi (50%) e associata a un'altra trombosi venosa cerebrale negli altri 2/5 casi (40%); stessa

condizione in 2/23 (9%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari;

- ectasia compensatoria degli altri scarichi venosi è stata visualizzata in 2/23 (9%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari, corrispondente al 7% del totale (2/42);
- Dei restanti 6 casi sul totale (6/30, 20%) non si possiedono informazioni a sufficienza in merito all'esito del suddetto esame diagnostico.

Per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni, i vasi coinvolti, nei gruppi con trombosi venosa cerebrale associate o meno a trombosi delle vene midollari appartengono sia nel sistema venoso superficiale che al sistema venoso profondo.

Le strutture vascolari maggiormente coinvolte, senza considerare le vene midollari, differiscono nei gruppi di confronto. Nel caso della trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde associata, il seno trasverso di destra e di sinistra, risultano essere maggiormente rappresentati, rispettivamente nel 56% (15/27) e nel 44% (12/27) dei casi. Nel caso, invece, dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata ad altra trombosi venosa cerebrale sono soprattutto vasi del circolo profondo ad essere coinvolti, e quindi: il seno retto (3/6, 50%) e le vene cerebrali destre o sinistre nel 33% (2/6) e 50% (3/6) rispettivamente.

Segue una distribuzione dettagliata delle lesioni trombotiche evidenziate.

Tra i seni venosi della dura madre sono maggiormente coinvolti:

- il seno trasverso destro in 18/33 (55%) totali, di cui 3/6 (50%) tra i pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale e 15/27 (56%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde;
- il seno trasverso sinistro in 14/33 (42%), di cui 2/6 (33%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale e 12/27 (44%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde;

- il seno sagittale superiore in 8/33 (24%) sul totale dei pazienti in cui per definizione è presente un coinvolgimento extra midollare: di questi, 2/6(33%) sono pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale e 6/27 (22%) sono pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde;
- il seno sigmoideo destro in 8/33 (24%) dei casi totali, tutti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde (8/27; 30%);
- il seno retto in 4/33 (12%) dei pazienti, di cui 3/6 (50%) con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale e 1/27 (3,7%) con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde;
- il seno sigmoideo sinistro in 4/33 (12%) dei pazienti, tutti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde (4/27 ;15%);
- il seno sagittale inferiore è stato coinvolto in 1/33 pazienti (3%), appartenente al gruppo con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde (1/27; 3,7%).

Nel sistema venoso superficiale:

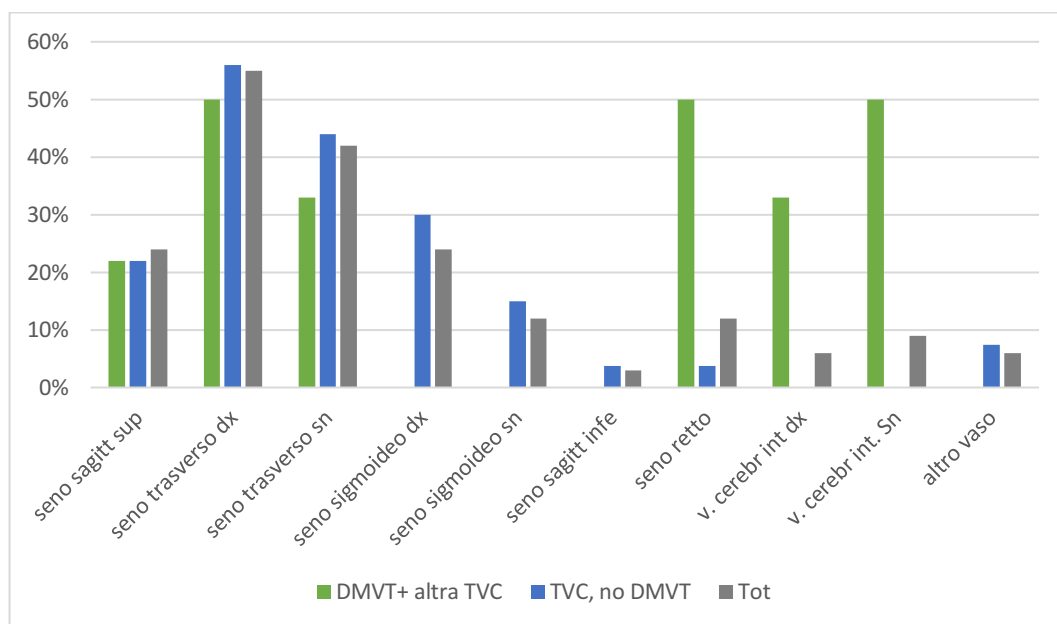
- le vene corticali destre sono coinvolte in 3/33 (9%), di cui 2/6 (33%) con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale e 1/27 (3,7%) con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde.

Nel sistema venoso profondo:

- la vena cerebrale interna destra solo in 2/33 (6%) entrambi con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (2/6; 33%);
- la vena cerebrale interna sinistra in 3/33 (9%), tutti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (3/6 ;50%).

Il coinvolgimento di un altro vaso è stato riscontrato in 2/33 (6%), entrambi con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde (2/27 ;7,4%).

Grafico 3 - Strutture vascolari extramidollari maggiormente coinvolte



TC ecncefalo Solo il 40% (n=17/42) ha eseguito invece la TC; si tratta in tutti i casi di pazienti che hanno presentato TVC in assenza di trombosi delle vene midollari e di questi, solo in 1 caso (1/17, 6%) è stata evidenziata una componente emorragica; in 1 caso (1/17, 6%), invece, è stata visualizzabile un'iperdensità nel circolo profondo.

Altri esami strumentali. In acuto, inoltre, a completamento diagnostico, agli esami di neuroradiologici sono stati affiancati ulteriori esami strumentali: tra questi, i più importanti sono stati l'ecocardiogramma transtoracico, eseguito in 20/42 pazienti (48%) di cui 5/9 (56%) con trombosi isolata delle vene midollari, 4/6 (67%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, 11/27 (41%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza

coinvolgimento delle vene midollari. Questo ha dato esito patologico in 3/5 (60%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, in 3/11 (27%) pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento delle vene midollari, mentre in nessuno dei 4 casi con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto.

In base alla sintomatologia anche l'EEG stato eseguito in una frazione importante di pazienti (35/42; 83%): con riferimento ai tre sottogruppi individuati, è stato svolto nell'89% dei pazienti con trombosi delle vene midollari isolata (8/9), nel 100% dei pazienti con trombosi delle vene midollari e non solo (6/6), nel 78% (21/27) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari. L'esito è risultato positivo in 6/8 (75%) dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, in 5/6 (83%) dei casi con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 15/21 (71%) dei casi con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

4.1.7 Terapia antitrombotica

La terapia antitrombotica è stata somministrata in acuto nel 36% dei pazienti (15/42). Di questi, 2/9 (22%) appartenevano al gruppo con trombosi delle vene midollari isolata, 5/6 (83%) al gruppo con trombosi delle vene midollari associata a trombosi in un'altra sede, 8/27 (30%) avevano, invece, trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

L'eparina non frazionata è stata scelta nel 40% (2/5) dei casi i cui era presente trombosi delle vene midollari con trombosi in un altro distretto e nel 63% dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (5/8). L'eparina a basso peso molecolare è stato l'anticoagulante più utilizzato, nell'80% dei pazienti in cui è stata somministrata una terapia (12/15): di questi, il totale dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari (2/2, 100%); l'83% dei soggetti con entrambe le condizioni (5/6), il 19% di coloro che avevano trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (5/27).

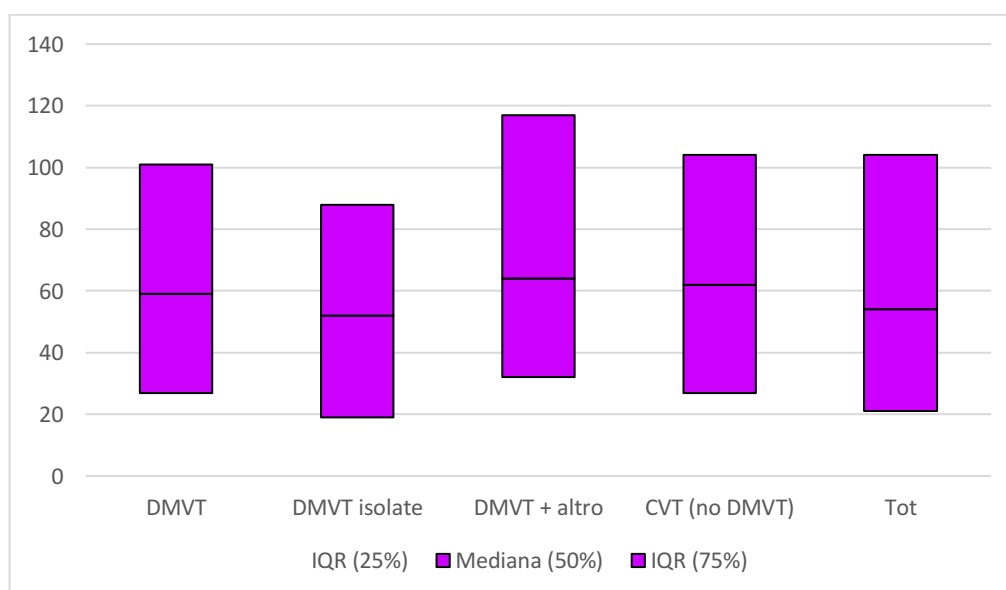
Per carenza di informazioni tra le fonti consultate, in molti casi non è stato possibile risalire ai dosaggi delle terapie somministrate.

Complicanze a seguito dell'avvio di terapia anticoagulante. Sono state notate esclusivamente nel gruppo dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari associata (2/5, 40%) e si sono sviluppate complicanze che hanno determinato l'interruzione della terapia: in 1/2 caso si è trattato di un sanguinamento, nell'altro di disturbi della coagulazione non meglio definiti nel nostro registro.

4.1.8 Outcome alla dimissione

La mediana della durata del ricovero per trombosi venosa cerebrale è stata di 33 giorni (con IQR = 21 - 50) per la popolazione generale, di 33 giorni (con IQR=19-36) per i pazienti con trombosi delle vene midollari isolata, di 32 giorni (IQR= 32-53) per i pazienti con trombosi delle vene midollari associata a trombosi in altra sede, di 35 giorni (IQR= 21 - 50) per i pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Considerando invece tutti i pazienti con trombosi delle vene midollari, sia isolate che associate ad altri vasi, la mediana è pari a 32 giorni (con IQR = 27-42).

Grafico 4 - Durata del ricovero

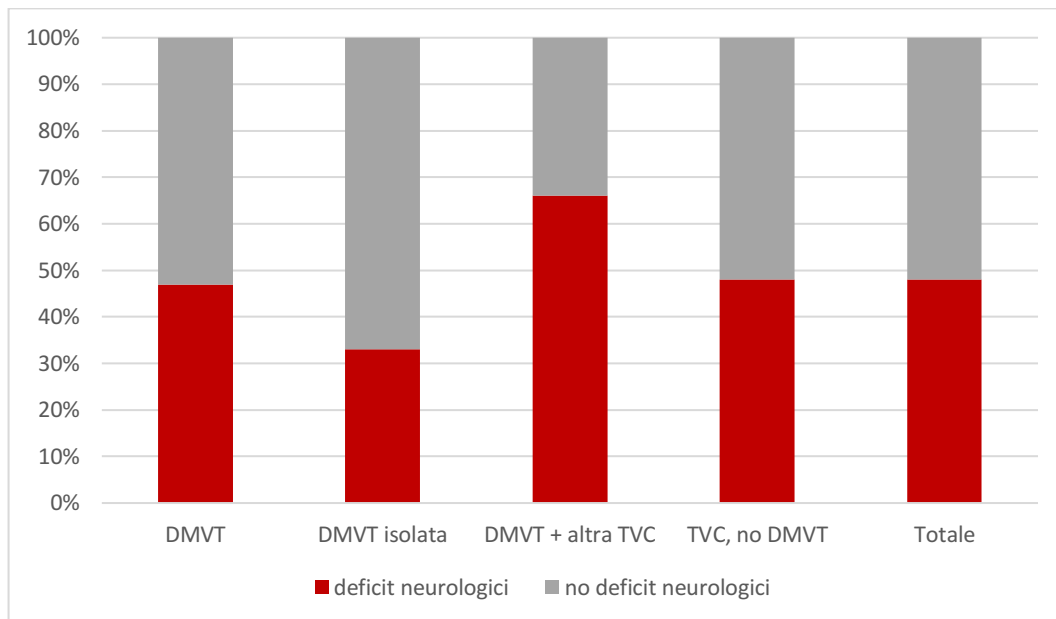


Per 40/42 casi è noto l'outcome del ricovero e 1/40 paziente solo (2%) è deceduto durante il ricovero e si trattava di un paziente appartenente gruppo di pazienti con trombosi isolata delle vene midollari (1/9, 11%). Nel 98% dei casi di questi (39/40) è stata possibile la dimissione. In particolare, i pazienti inviati a domicilio sono stati 28/39 (72%), di cui 6/7 (86%) con trombosi isolata delle vene midollari, 3/6 (50%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e 19/26 (73%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Dei restanti, 8/39 (28%), sono stati inviati presso una struttura di riabilitazione: 1/7(14%) tra i casi con trombosi isolate delle vene midollari e 7/26 (27%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Per gli altri 3/39 (27%), invece, non si è riusciti a risalire alla destinazione successiva alla dimissione.

Durante la degenza, 1 solo paziente tra quelli con trombosi delle vene cerebrali senza coinvolgimento delle vene midollari ha presentato una recidiva (1/27, 4%); 13/41 pazienti hanno presentato crisi epilettiche, di cui 4 appartenenti al gruppo delle trombosi isolate delle vene midollari (4/9, 44%), 1 al gruppo delle trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (1/5 20%), 8 al gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (8/26, 31%). In quest'ultimo gruppo i dati relativi ad uno dei pazienti non sono noti.

Alla dimissione il 52% dei pazienti è risultato privo di deficit neurologici (n=22/42). Nella restante percentuale dei casi (20/42), invece, sono stati notati uno o più deficit neurologici. Di questi, 3/9 (33%) erano pazienti con trombosi delle vene midollari isolate, 4/6 (67%) erano casi con trombosi delle vene midollari associata ad altre localizzazioni, 13/27 (48%) facevano parte del gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

Grafico 5- Presenza di almeno un deficit neurologico



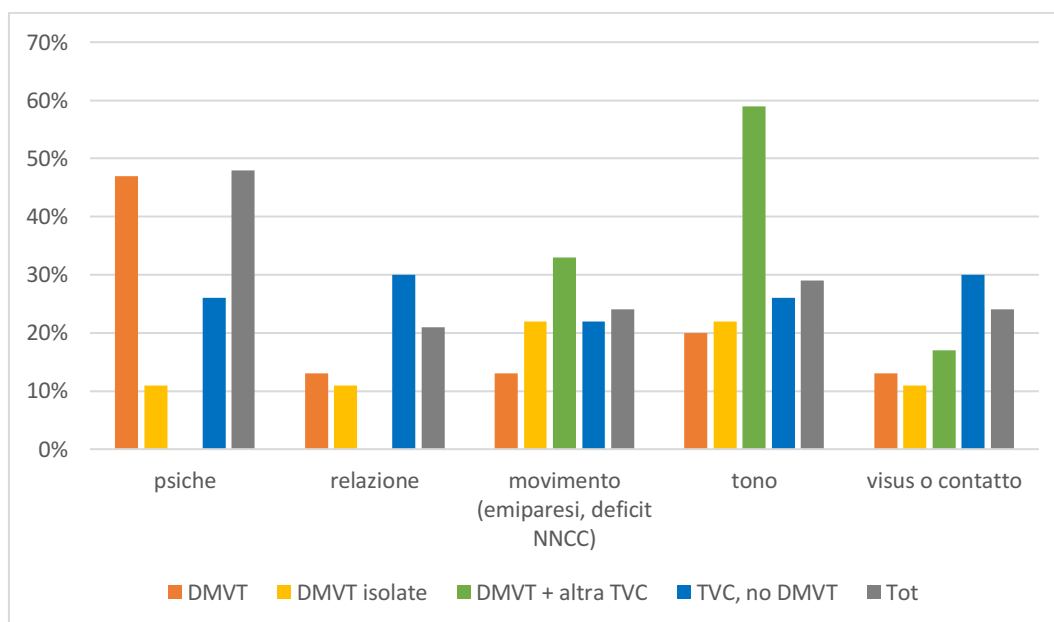
La valutazione dei deficit neurologici è stata ottenuta nella maggior parte dei casi mediante esame neurologico non standardizzato andando a valutare gli aspetti tipicamente studiate mediante il PSOM score:

- Deficit psichici è stato riscontrati nel 19% dei nostri neonati (8/42): di questi, 1/9 (11%) aveva presentato un episodio di trombosi isolata delle vene midollari, 7/27(26%) una trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento midollare;
- Deficit relazionali hanno riguardato 9/42 (21%) pazienti, di cui 1/9 (11%) con trombosi isolata delle vene midollari, 8/27 (30%) trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento midollare;
- Deficit del movimento (emiparesi, deficit NNCC) sono stati individuati in 10/42 pazienti (24%), di cui 2/9 (22%) con trombosi isolata delle vene midollari, 2/6 (33%) con trombosi delle vene midollari e coinvolgimento venoso cerebrale in altra sede e in 6/27 (22%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- Deficit del tono muscolare, sono stati riscontrati in 12/42 pazienti di cui 2/9 (22%) con trombosi isolata delle vene midollari, 3/6 (59%) con trombosi delle vene midollari associata al coinvolgimento di un altro vaso e 7/27

(26%) con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento delle vene midollari;

- Deficit del visus sono stati evidenziati in 10/42 pazienti, di cui 1/9 (11%) con trombosi isolata delle vene midollari, 1/6 (17%) con trombosi delle vene midollari associata alla trombosi in un'altra sede, 8/27 (30%) con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- Deficit dell'udito sono stati riscontrati invece in 1 solo paziente facente parte de gruppo con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento midollare (1/27; 3,7%).

Grafico 6 -Principali deficit neurologici riscontrati



Alla dimissione, 10/42 pazienti (24%) sono stati dimessi con indicazione ad avvio di terapia antiepilettica cronica: 3 di questi avevano presentato trombosi delle vene midollari (3/9; 33%) e 7 trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (7/27; 25%).

In 20/42 pazienti (47%), prima della dimissione, è stata eseguita un'angioRM venosa al fine di valutare l'evoluzione delle lesioni vascolari: si è assistito a una normalizzazione del quadro in n=1/9 e in n=1/27; una completa ricanalizzazione è

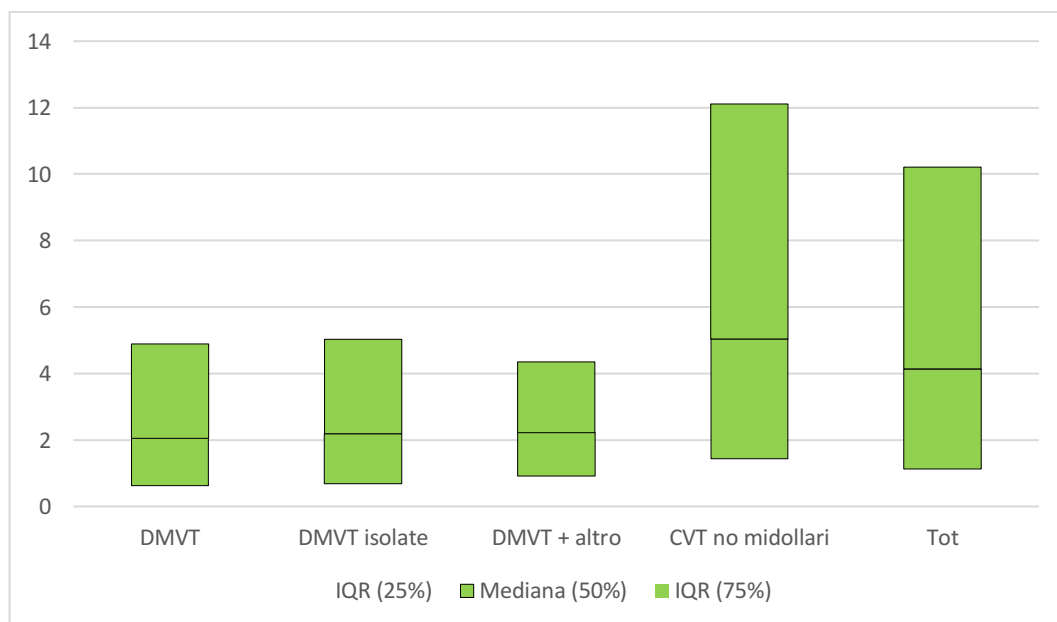
stata confermata in $n=5/27$, mentre una parziale ricanalizzazione in $n=1/9$ (11%), $n=1/6$ (17%), $n=6/27$ (22%).

4.1.9 Ultimo follow-up

Il follow-up è stato proseguito in 31/42 pazienti (74%), di cui 6/31 del gruppo delle trombosi isolate delle vene midollari, 4/31 delle trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, 21/31 delle trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

La mediana del follow up risulta essere 1 anno e 6 mesi (con un IQR che va dai 7 mesi ai 2 anni e 10 mesi) nei 6 pazienti con trombosi isolate delle vene midollari. Stessa mediana (M=1 anno e sei mesi) per i 4 pazienti con trombosi delle vene midollari e un'altra trombosi venosa cerebrale associata (IQR da 11 mesi a 2 anni e 2 mesi). A 3 anni e 7 mesi, invece, nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari (da 1 anni e 5 mesi a 2 anni e 1 mese). Sul totale dei 31 pazienti di cui si hanno informazioni al follow up la mediana risulta essere di 3 anni (con IQR da 1 anni e 2 mesi, a 5 anni e 11 mesi).

Grafico 7- Mediana e IQR dell'età al follow up



All'ultimo follow up i pazienti andati incontro a completa guarigione sono stati 3/4 (75%) tra i pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, n=3/6 (50%) tra i pazienti con trombosi isolata delle vene midollari e n=11/21 (52%) tra i pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Diversamente una quota di pazienti pari al 39% del totale (12/31) ha avuto bisogno di supporto e aiuto per compiere le normali attività a causa degli esiti correlati all'evento. Di questi, 2/6 (33%) erano pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, 1/4 (25%) con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto, 9/21

Si registra anche che il 29% dei pazienti (9/31) ha avuto bisogno di ulteriori interventi e ricoveri a causa degli esiti correlati all'evento: 1/4 (25%) appartenente al gruppo con trombosi venosa cerebrale e trombosi delle vene midollari associata e gli altri appartenenti al gruppo con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari associata (8/21, 38%).

In 2/31 (6%) casi seguiti al follow up, rispettivamente 1/6 (17%) nel gruppo della trombosi isolata delle vene midollari e 1/21 (5%) nel gruppo delle trombosi venose cerebrali senza coinvolgimento delle vene midollari, l'evento ha avuto un'influenza negativa sul comportamento.

Infine, solo il 6% del totale (2/31), ha presentato crisi epilettiche nel periodo intercorso dal follow up precedente, e in entrambi i casi si trattava di pazienti con diagnosi di trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari 2/21 (10%).

In una quota esigua di pazienti il deficit neurologico è stato valutato con il PSOM score, ed è risultato:

- maggiore di 2 nel 19% dei casi con trombosi dei seni venosi senza coinvolgimento delle vene midollari (4/21);
- compreso tra 1 e 2 nel 14% dei pazienti con trombosi dei seni venosi senza coinvolgimento delle vene midollari (3/21);
- pari a 0,5 in tutti i pazienti valutati che avevano presentato un episodio di trombosi isolata delle vene midollari (6/6) e un episodio di trombosi delle

vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (4/4) e nel 67% di coloro con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (14/21).

L'angio-RM-venosa di controllo è stata eseguita nuovamente in 6 pazienti sul totale ed è risultata normale in 1/1 (100%) dei casi con precedente trombosi delle vene midollari e 1/3 (33%) dei casi con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari; inoltre, si è osservata una completa ricanalizzazione in 1/2 (50%) dei pazienti valutati, con precedente diagnosi di trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto e in 2/3 (67%) piccoli con diagnosi di trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento delle vene midollari.

Solo 10/31 (33%) pazienti erano in terapia al momento dell'ultimo follow up: di questi, 1/4 (25%) aveva avuto un precedente episodio di trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto mentre 9/21 (43%) avevano avuto un episodio di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari:

- Di questi ultimi, 1/21 (5%) con trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari stava proseguendo il trattamento con eparina a basso peso molecolare;
- in altri casi, invece, si intende il supporto con trattamenti riabilitativi quali la terapia fisica in 1/4 dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto (25%) e in 4/21 (19%) dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari; la logopedia e il sostegno a scuola invece si sono resi necessari in un bambino in follow up per episodio di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento midollare (1/21) al raggiungimento dell'età scolare.

Tabella XI - Confronto delle variabili tra i sottogruppi della coorte padovana e con la letteratura Legenda: I risultati sono rapportati al numero di pazienti per i quali era noto il dato; Blu: variabile non analizzata, ND: dato non disponibile

	Coorte padovana					Letteratura
	DMVT +/- altra CVT	DMVT isolate	DMVT+ altro	CVT (no midollari)	Totale	DMVT isolate Pin et al.
Anamnesi						
Sesso						
Maschio	64% (9/14)	56% (5/9)	80% (4/5)	56% (15/27)	59% (24/41)	68% (50/74)
Femmina	36% (5/14)	44% (4/9)	20% (1/5)	44% (12/27)	41% (17/41)	32% (24/74)
Etnia						
Caucasica	85% (11/13)	88% (7/8)	80% (4/5)	89% (24/27)	88% (35/40)	
Asiatica	8% (1/13)	12% (1/8)	0% (0/5)	4% (1/27)	5% (2/40)	
Africana	0% (0/13)	0% (0/8)	0% (0/5)	4% (1/27)	2,5% (1/40)	
Familiarità per tromboembolismo	14% (2/14)	0% (0/9)	40% (2/5)	11% (3/27)	12% (5/41)	6% (3/51)
Anticoagulanti in gravidanza	0% (0/14)	0% (0/9)	0% (0/5)	7% (2/27)	5% (2/41)	
Trombofilia	43% (3/7)	67% (2/3)	25% (1/4)	48% (11/23)	42% (14/30)	8% (6/72)
Fattore V Leiden Positivo	0% (0/7)	0% (0/3)	0% (0/4)	7% (2/23)	7% (2/30)	
Mut PT- g20210a	0% (0/7)	0% (0/3)	0% (0/4)	4% (1/23)	3% (1/30)	
Deficit proteina c	0% (0/7)	33% (1/3)	0% (0/4)	4% (1/23)	7% (2/30)	
Altri stati trombofilici	0% (0/7)	33% (1/3)	25% (1/4)	30% (8/23)	33% (10/30)	

	DMVT+/- altro	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Fattori di rischio ostetrici/materni						
Concepimento (PMA)	25% (3/12)	29% (2/7)	20% (1/5)	16% (4/25)	19% (7/37)	
Tampone vaginale +	15% (2/13)	25% (2/8)	0% (0/5)	4% (1/25)	8% (3/38)	
PROM	23% (3/13)	25% (2/8)	20% (1/5)	4% (1/25)	11% (4/38)	
Infezioni materne in gravidanza	15% (2/13)	25% (2/8)	0% (0/5)	8% (2/25)	10% (4/38)	
Preeclampsia/ipertensione	0% (0/13)	0% (0/8)	40% (2/5)	4% (1/27)	7% (3/41)	33% (17/51)
Diabete gestazionale	0% (0/13)	0% (0/8)	0% (0/5)	0% (0/27)	0% (0/41)	12% (6/51)
Disturbi protrombotici						6% (3/51)
APS	7% (1/14)	0% (0/9)	20% (1/5)	0% (0/27)	2% (1/41)	
Disordini autoimmuni	7% (1/14)	0% (0/9)	20% (1/5)	0% (0/27)	2% (1/41)	
Altre patologie gravidanza	14%(2/14)	11% (1/9)	20% (1/5)	22%(6/27)	20%(8/41)	
Disordini placentari	8% (1/13)	12% (1/8)	0% (0/5)	8% (2/24)	8% (3/37)	
Parto complicato	36% (5/14)	22%(2/9)	60% (3/5)	38% (10/26)	38% (15/40)	
Parto cesareo urgente	21% (3/14)	11% (1)	33% (2/5)	27% (7/26)	25% (10/40)	
Parto vaginale distocico	14% (2/14)	11% (1)	17% (1/5)	12% (3/26)	13% (5/40)	
Fattori di rischio neonatali						
Prematurità	43,1%(6/14)	33% (3)	60% (3/5)	41% (11/27)	40% (17/41)	46%(11/24)
< 31SG	7% (1/14)	11% (1/9)	0% (0/5)	11% (3/27)	10% (4/41)	ND
32-37 SG	36% (5/14)	22% (2/9)	60% (3/5)	30% (8/27)	32% (13/41)	ND

	DMVT sia isolate che non	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Peso alla nascita						
<2500 g	21% (3/14)	11% (1/9)	40% (2/5)	4% (7/27)	25%(10/40)	
2500 g - 4000 g	70% (10/14)	78% (7/9)	60% (3/5)	69%(18/26)	70%(28/40)	
>4000 g	7% (1/14)	11% (1/9)	(0/5)	4% (1/27)	5% (2/40)	
Indice di Apgar 5 min <7	40% (6/15)	44% (4/9)	33% (2/6)	26% (7/27)	31%(13/42)	45%(34/75)
- 0-3	80%(5/6)	100%(4/4)	50% (1/2)	57%(4/7)	69%(9/13)	
- 4-6	17%(1/6)	(0/4)	50% (1/2)	43%(3/7)	31%(4/13)	
Ventilazione assistita	33% (5/15)	22% (2/9)	50% (3/6)	33%(9/27)	33%(14/42)	
Rianimazione alla nascita	27% (4/15)	11% (1/9)	50% (3/6)	41% (11/27)	36%(15/42)	
Cardiopatie	53%(8/15)	22% (2/9)	83%(5/6)	48%(13/27)	48% (20/42)	8% (4/51)
Cardiopatie congenite	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	19% (5/27)	12% (5/42)	8% (4/51)
PDA	7% (1/15)	0% (0/9)	17% (1/6)	4% (1/27)	5% (2/42)	
PFO	20% (3/15)	0% (0/9)	50% (3/6)	11% (3/27)	14 % (6/42)	
Aritmia	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	4% (1/27)	2% (1/42)	
Scopenso cardiaco	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	4% (1/27)	2% (1/42)	
Altra cardiopatia	27%(4/15)	22% (2/9)	17% (1/6)	3% (2/27)	12% (5/42)	
Vasculopatia-malformazione	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	4% (1)	2% (1/42)	

	DMVT isolate non	sia che	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Infezione	40% (6/15)		44% (4/9)	33% (2/6)	15% (5/27)	24% (11/42)	18% (9/51)
Febbre	13% (2/15)		22% (2/9)	0% (0)	0% (0)	5% (2/42)	ND
Sepsi	7% (1/15)		0% (0/9)	17% (1/6)	7% (2/27)	7% (3/42)	
Infezione snc	0% (0)		0% (0)	0% (0)	7% (2/27)	5% (2/42)	8% (4/51)
Infezione-altra sede	13% (2/15)		22% (2/9)	17% (1/6)	0% (0)	7% (3/42)	
Ascesso	0% (0)		0% (0)	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/42)	
Ipoglicemia							35% (18/51)
Insufficienza renale acuta	(0)		(0)	17% (1/6)	7% (2/27)	7% (3/42)	
Anemia	7% (1/15)		11% (1/9)	0% (0)	4% (1/27)	5% (2/42)	
Caratteristiche episodio							
Età all'esordio in gg Mediana (IQR)	7 (4-12)		6 (4-9)	10 (7-19)	8 (4-14)	6 (4-13)	7
Mese esordio sintomi	Aprile (feb- luglio)		Aprile (feb- ago)	Aprile (gen-mag)	Agosto (mag, ott)	Agosto (apr, ott)	
Segni e sintomi all'esordio	86% (12/14)		78% (7/9)	100% (5/6)	81% (21/26)	82% (33/40)	100%(74/74)
L'evento è la causa del ricovero	67% (10/15)		56% (5/9)	83% (5/6)	74% (20/26)	71% (30/40)	
Necessità ricovero in TIN	87% (13/15)		78% (7/9)	100% (6/6)	89% (24/26)	88% (37/40)	

	DMVT +/- altra CVT	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Presentazione clinica						
Crisi epilettiche	20% (3/15)	44% (4/9)	67% (4/6)	52 % (14/27)	52% (22/42)	48%(38/75)
Sintomi aspecifici						
Febbre	20% (3/15)	33% (3/9)	0% (0/6)	0% (0/27)	2% (1/42)	
Vomito	0% (0/15)	0% (0/9)	17% (1/6)	0% (0/27)	2,4% (1/42)	
Difficoltà di suzione	13% (2/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	11% (3/27)	7% (3/42)	25% (19/75)
Irritabilità	13% (2/15)	22% (2/9)	0% (0/6)	11% (3/27)	12% (5/42)	35% (26/75)
Sopore	53% (8/15)	22% (2/9)	33% (2/6)	41% (11/27)	36% (15/42)	
Apnea						36% (27/75)
Alterazioni del tono	40%(6/15)	33% (3/9)	50%(3/6)	44%(12/42)	43% (18/42)	
Ipotonia assiale o appendicolare	33% (5/15)	33% (3/9)	33% (2/6)	26% (7/27)	29% (12/42)	
Ipertonia assiale o appendicolare	7% (1/15)	0% (0/9)	17% (1/6)	19% (5/27)	14% (6/42)	
Paralisi aass e/o inf	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	4% (1/27)	2% (1/42)	
Presentazione radiologica						
RM cerebrale	93%(14/15)	100% (9/9)	83%(5/6)	93%(25/27)	93% (39/42)	
Edema diffuso	13% (2/14)	0%(0/9)	30% (2/5)	0%(0/25)	5% (2/39)	
Edema vasogenico focale	29% (2/14)	22% (2/9)	(0/9)	12% (3/25)	12% (5/39)	
Lesioni cerebrali attribuite all'evento	87% (13/15)	78% (7/9)	100% (6/6)	52% (14/27)	64% (27/39)	72% (53/74)

	DMVT +/- altro	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Infarto venoso (ADC ridotto)	36% (5/14)	22% (2/9)	60% (3/5)	36% (9/25)	36% (14/39)	
Lateralità	N=5	N=2	N=3	N=9	N=14	
- Destra	40% (2/5)	50% (1/2)	33% (1/3)	44% (4/9)	43% (6/14)	
- Sinistra	20% (1/5)	0%(0/2)	33% (1/3)	11% (1/9)	14% (2/14)	
- Bilaterale	40% (2/5)	50% (1/2)	33% (1/3)	44% (4/9)	43% (6/14)	
Sede						
- Frontale	0%(0/5)	0%(0/2)	0%(0/3)	44% (4/9)	29% (4/14)	
- Temporale	40% (2/5)	0%(0/2)	67% (2/3)	44% (4/9)	43% (6/14)	
- Parietale	60% (3/5)	100%(2/2)	33% (1/3)	56% (5/9)	57% (8/14)	
- Occipitale	20% (1/5)	0%(0/2)	33% (1/3)	67% (6/9)	50% (7/14)	
- Nucleo capsulare	40% (2/5)	0%(0/2)	67% (2/3)	22% (2/9)	29% (4/14)	
- Talamo	40% (2/5)	50%(1/2)	33% (1/3)	0%(0/9)	14% (2/14)	
Componente emorragica	67% (10/14)	77% (7/9)	60% (3/5)	48% (12/25)	52% (22/39)	
Infarcimento emorragico	47% (7/15)	44% (4/9)	50% (3/5)	19% (5/25)	29% (12/39)	72% (53/74)
Lateralità lesione	N=7	N=4	N=3	N=5	N=12	
- Destra	29% (2/7)	25%(1/4)	33% (1/3)	80% (4/5)	50% (6/12)	
- Sinistra	14% (1/7)	25% (1/4)	0% (0/3)	20% (1/5)	17% (2/12)	
- Bilaterale	57% (4/7)	50%(2/4)	67% (2/3)	0% (0/5)	33% (4/12)	

	DMVT +/- altra CVT	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Sede	N=7	N=4	N=3	N=5	N=12	
- Frontale	43% (3/7)	50% (2/4)	33% (1/3)	20% (1/5)	33% (4/12)	84% (62/74)
- Temporale	43% (3/7)	50%(2/4)	33% (1/3)	60% (3/5)	50% (6/12)	41% (30/74)
- Parietale	29% (2/7)	25%(1/4)	33% (1/3)	0% (0)	17% (2/12)	76% (56/74)
- Occipitale	43% (3/7)	25%(1/4)	67% (2/3)	40% (2/5)	33% (4/12)	8% (6/74)
- Regione nucleo capsulare	29% (2/7)	25%(1/4)	33% (1/3)	20% (1/5)	25% (3/12)	
- Talamo	29% (2/7)	25%(1/4)	33% (1/3)	0% (0)	17% (2/12)	
- Verme o emisferi cerebellari	8% (1/7)	0% (0/4)	33% (1/3)	0% (0)	8% (1/12)	
Altra emorragia intraparenchimale	47% (7/14)	56% (5/9)	33% (2/5)	11% (3/25)	24% (10/39)	
Edema del corpo calloso						77% (58/75)
Cisti subependimali periventricolari						12% (9/75)
Emorragia intraventricolare						11% (8/75)
Ematoma parenchimale						7% (4/75)
Terapia						
Ha ricevuto un trattamento	47% (7/15)	22% (2/9)	83% (5/6)	30% (8/27)	36% (15/42)	
Eparina sodica	13% (2/15)	(0%0/9)	33% (2/6)	19% (5/27)	21% (7/42)	
LMWH	47% (7/15)	22% (2/9)	83% (5/6)	19% (5/27)	29% (12/42)	

	DMVT +/-	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Complicanze:sanguinament	0%(0/15)	0%(0/9)	0%(0/6)	4% (1/27)	2% (1/42)	
Disturbo della coagulazione	0%(0/15)	11% (1/9)	0%(0/6)	4% (1/27)	5% (2/42)	
Outcome						
Recidiva	(0/15)	0%(0/9)	0%(0/6)	4% (1/27)	2,4% (1/42)	
Decesso	7% (1/15)	11% (1/9)	0%(0/6)	0%(0/27)	2% (1/42)	3% (2/74)
Dimissione	93% (14/15)	89% (8/9)	100% (6/6)	100% (27/27)	98% (41/42)	
Giorni di ricovero M (IQR)	33(19-36)	33(19-36)	32 (30-53)	35 (21-50)	34(20-48)	
C. epilettiche durante ricovero	33% (5/15)	44%(4/9)	17% (1/6)	30%(8/27)	32% (13/42)	
T. antiepilettica cronica	20% (3/15)	33% (3/9)	0% (0/6)	26%(7/27)	24%(10/42)	
Deficit neurologici	47% (7/15)	33% (3/9)	67% (4/6)	48% (13/27)	48% (20/42)	
Psiche	13% (2/15)	11% (1/9)	17% (1/6)	22% (6/27)	19% (8/42)	
Relazione	13% (2/15)	11% (1/9)	17% (1/6)	26% (7/27)	21% (9/42)	
Movimento	20% (3/15)	22% (2/9)	17% (1/6)	26% (7/27)	24% (10/42)	
Tono	33% (5/15)	22% (2/9)	50% (3/6)	26% (7/27)	29% (12/42)	
Contatto visivo	13% (2/15)	11% (1/9)	17% (1/6)	30% (8/27)	24% (10/42)	
Udito	0% (0/15)	0% (0/9)	0% (0/6)	4% (1/27)	2,4% (1/42)	
Assenza di deficit	53%(8/15)	67%(6/9)	33% (2/6)	52%(14/27)	52% (22/42)	
Follow up	N=10	N=6	N=4	N=21	N=31	
Età all'ultimo follow up Mediana (IQR)	1,42 (0,63-2,84)	1,5 (0,69-2,84)	1,3 (0,92-2,13)	3,61 (1,43- 7,07)	3,01 (1,13, 6,07)	

	DMVT +/- altre CVT	DMVT isolate	DMVT+ altro	TVC (no midollari)	Totale	Pin et al.
Evoluzione lesioni MRI						
Stabili (4 mesi)						50% (5/10)
Cisti periventricolari (4mesi)						50% (5/10)
PVL (9 mesi)						83% (5/6)
Normale (9 mesi)						17% (1/6)
Necessità di supporto	30% (3/10)	33% (2/6)	25% (1/4)	43% (9/21)	39% (12/31)	
Necessità interventi/ricoveri per esiti	10% (1/10)	0% (0/6)	25% (1/4)	38% (8/21)	29% (9/31)	
Influenza su comportamento e umore	10% (1/10)	17% (1/6)	0% (0/4)	5% (1/21)	7% (2/31)	
Nessun deficit neurologico	30% (3/10)	33% (2/6)	25% (1/4)	48% (10/21)	42% (17/31)	
Uno o + deficit neurologici	70% (7/10)	67% (4/6)	75% (3/4)	52% (11/21)	58% (18/31)	
Esame neurologico non standardizzato	79% (7/10)	67% (4/6)	75% (3/4)	48% (10/21)	55% (17/31)	
Psiche	10% (1/10)	0%(0/6)	25% (1/4)	5% (1/21)	7% (2/31)	
Relazione	10% (1/10)	0% (0/6)	25% (1/4)	5% (1/21)	7% (2/31)	
Movimento (emiparesi, deficit nccc)	30% (3/10)	33% (2/6)	25% (1/4)	5% (1/21)	13% (4/31)	
Tono	10% (1/10)	0% (0/6)	25% (1/4)	5% (1/21)	7% (2/31)	
Visus	0% (0/10)	0% (0/6)	0% (0/4)	0% (0/21)	0% (0/31)	
Udito	0% (0/10)	0% (0/6)	0% (0/4)	0% (0/21)	0% (0/31)	

4.2 Confronto tra i sottogruppi in esame

L'analisi statistica è stata svolta confrontando i sottogruppi di pazienti con trombosi delle vene midollari e i pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento midollare.

Dapprima sono state poste a confronto le variabili del gruppo dei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari (n=9) e del gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di trombosi delle vene midollari (n=27), come riportato nella tabella XII.

Le differenze tra i due gruppi non sono risultati statisticamente significative per la maggior parte delle variabili considerate.

Dal punto di vista anamnestico si nota come la prevalenza di episodi trombotici nel sesso maschile sia presente con la stessa frequenza sia nei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari, sia in pazienti con trombosi venosa cerebrale che non presentavano tale coinvolgimento (56%). Anche l'impatto della prematurità, riscontrata nel 33% dei casi di trombosi isolata delle vene midollari e nel 41% dei casi di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari non risulta differire in modo statisticamente significativo.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, invece, si nota una differenza, seppur non significativa relativamente alla presenza di infezioni materne durante la gravidanza, presenti nel 25% delle madri di neonati con trombosi isolata delle vene midollari e solo nell'8% delle madri di neonati con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari. Al contrario, l'impatto della trombofilia risulta essere meno implicato nello sviluppo di trombosi delle vene midollari (22%) risultando invece di più frequente riscontro nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (41%).

Per quanto riguarda il riscontro di disordini della placenta nei due gruppi, questo risulta essere del 12% nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari e dell'8% nel gruppo di pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (p-value = 0,064).

Analogamente, per quanto riguarda la presentazione clinica degli episodi, si nota come la presenza di sintomi caratterizzati entrambe le popolazioni in circa l'80% dei casi (il 79% nei pazienti con trombosi isolata delle vene midollari e l'81% nei pazienti o con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari) e uno dei sintomi più frequenti, nel 44% dei casi di trombosi isolata delle vene midollari e nel 52% dei casi con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari è rappresentato dalle crisi epilettiche.

Dal punto di vista della presentazione radiologica, invece, si evidenzia come, sebbene non significativa ($p=0,051$) ci sia una maggior correlazione di lesioni cerebrali con la presenza di DMVT piuttosto che di trombosi venosa cerebrale senza DMVT. È presente invece una differenza significativa ($p=0,013$) per quanto riguarda l'evoluzione emorragica delle lesioni cerebrali nei pazienti con trombosi delle vene midollari (78%, 7/9), rispetto ai pazienti con trombosi venosa cerebrale in assenza di coinvolgimento delle vene midollari dove invece è di più raro riscontro (11% 3/27).

Anche relativamente alla percentuale di pazienti trattati nei 2 gruppi non sono state riscontrate differenze significative e un discorso analogo può essere effettuato in termini di outcome, sia alla dimissione che al follow up.

Tabella XII - confronto tra i pazienti con DMVT e C senza DMVT

	DMVT isolate N=9	CVT (no midollari) N= 27	Totale N= 36	p- value
Anamnesi				
Sesso				
Maschio	56% (5/9)	56% (15/27)	56%(20/36)	>0,9
Femmina	44% (4/9)	44% (12/27)	44%(16/36)	>0,9
Familiarità per tromboembolismo	0% (0/0)	11% (3/27)	8,3% (3/36)	0,6
Anticoagulanti in gravidanza	0% (0/9)	7% (2/9)	7% (2/9)	>0,9
Trombosi fetale	0% (0/9)	8% (2/25)	5% (2/36)	>0,9
Parto cesareo urgente	11% (1/9)	27% (7/26)	23% (8/35)	>0,9
Parto distocico	11% (1/9)	12% (3/26)	11% (4/35)	>0,9

	DMVT isolate	TVC (no midollari)	Totale	p- value
Fattori di rischio ostetrici/materni				
Concepimento (PMA)	29% (2/7)	16%(4/25)	19% (6/32)	0,6
Tampone vaginale + PROM	25% (2/8)	4% (1/25)	9% (3/33)	0,14
Infezioni materne in gravidanza	25% (2/8)	8% (2/25)	12% (4/33)	0,2
Altre pat gravidanza	12% (1/8)	32% (8/25)	27% (9/33)	0,4
APS	0% (0/9)	0% (0/9)	0% (0/9)	>0,9
Disordini autoimmuni	0% (0/9)	0% (0/9)	0% (0/9)	>0,9
Disordini placenta	12% (1/8)	8% (2/24)	9% (3/32)	0,064
Fattori di rischio neonatali				
Prematurità	33% (3/9)	41% (11/27)	39% 14/36)	>0,9
IA 5 min <7	N=4	N=7	N=11	0,2
0-3	100%(4/4)	57% (4/7)	73% (8/11)	0,2
4-6	0% (0/4)	43%(3/7)	27% (3/11)	0,2
Cardiopatie				
CHDs	0% (0/9)	19% (5/27)	14% (5/36)	0,3
PDA	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
PFO	0% (0/9)	11% (3/27)	8% (3/36)	0,6
Aritmia	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Scompenso	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Altra cardiopatia	22% (2/9)	7,4% (2/27)	11% (4/36)	0,3
Vasculopatia-malformazione	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Infezione – febbre	22% (2/9)	0% (0/27)	6% (2/36)	0,057
Infezione snc	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Sepsi	0% (0/9)	7% (2/27)	6% (2/36)	>0,9
Infezione-altra sede	22% (2/9)	0% (0/27)	6% (2/36)	0,057
Ascesso	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Anemia	11% (1/9)	4% (1/27)	6% (2/36)	0,4
Trombofilia nel pz	29% (2/7)	48%(11/22)	36%(13/36)	0,2
Fattore V Leiden Positivo	0% (0/7)	9% (2/22)	7% (2/29)	>0,9
Mut PT- g20210a	0% (0/7)	5% (1/22)	3% (1/29)	>0,9
Deficit proteina c	0% (0/7)	5% (1/22)	3% (1/29)	>0,9
Altra trombofilia	29% (2/7)	36% (8/22)	31% (9/29)	0,4

	DMVT isolate	CVT (no midollari)	Totale	p- value
Caratteristiche episodio				
Età all'esordio in gg Mediana (IQR)	6 (4- 9)	8 (4-14)	6 (4-13)	0,7
Mese esordio sintomi Mediana (IQR)	Apr (feb, agost)	Agost (mag, ott)	Agosto (apr, ott)	0,2
Segni e sintomi all'esordio	78% (7/9)	81%(21/26)	80%(28/35)	>0,9
L'evento è la causa del ricovero	56% (5/9)	74%(20/27)	69%(25/36)	0,4
Necessità TIN	78% (7/9)	89%(24/27)	86%(31/36)	0,6
Clinica all'esordio				
Crisi epilettiche	44% (4/9)	52 % (14/27)	50% 18/36)	>0,9
Febbre	11% (1/9)	0% (0/27)	3% (1/36)	0,3
Vomito	0% (0/9)	0% (0/9)	0% (0/9)	>0,9
Difficoltà di suzione	0% (0/9)	11% (3/27)	9% (3/36)	0,6
Irritabilità	22% (2/9)	11% (3/27)	14% (5/36)	0,6
Sopore	22% (2/9)	41% (11/27)	36%(13/36)	0,4
Ipotonia assiale o appendicolare	33% (3/9)	26% (7/27)	28%(10/36)	0,7
Ipertonia assiale o appendicolare	0% (0/9)	19% (5/27)	14% (5/36)	0,3
Paralisi aass e/o inf	0% (0/9)	4% (1/27)	3% (1/36)	0,9
Presentazione radiologica				
RM cerebrale	N=9	N=25	N=34	
Edema diffuso	0% (0/9)	0% (0/25)	0% (0/34)	>0,9
Edema vasogenico focale ADC aumentato	67% (2/3)	12% (3/25)	14% (5/36)	0,081
Lesioni cerebrali attribuite all'evento	78% (7/9)	52% (14/27)	56%(20/36)	0,051
Infarto venoso (ADC ridotto)	22% (2/9)	26% (7/25)	69%(11/16)	0,6
Lateralità	N=2	N=9	N=11	>0,9
Destra	50% (1/2)	44% (4/9)	45%(5/11)	
Sinistra	0% (0/2)	11% (1/9)	9%(1/11)	
Bilaterale	50% (1/2)	44% (4/9)	45%(5/11)	
Sede				
Frontale	0% (0/2)	44% (4/9)	36%(4/11)	0,6
Temporale	0% (0/2)	44% (4/9)	36%(4/11)	0,6
Parietale	100%(2/2)	56% (5/9)	64%(7/11)	>0,9

	DMVT isolate	TVC (no midollari)	Totale	p- value
Occipitale	0% (0/2)	67% (6/9)	55%(6/11)	0,3
Nucleo capsulare	0% (0/2)	22% (2/9)	18%(2/11)	>0,9
Talamo	50%(1/2)	0% (0/9)	9%(1/11)	0,3
Componente emorragica	78% (7/9)	44% (12/27)	53%(19/36)	0,13
Emorragia intraparenchimale	44% (4/9)	11% (3)	14% (5)	0,013
Infarcimento emorragico	44% (4/9)	19% (5/27)	17% (9/36)	0,4
Lateralià lesione	N=4	N=5	N=8	>0,9
Destra	25%(1/4)	17% (4/5)	55% (5/9)	
Sinistra	50%(2/4)	4% (1/5)	33% (3/9)	
Bilaterale	25%(1/4)	0% (0/5)	11% (1/9)	
Sede	N=4	N=5	N=9	
Frontale	50% (2/4)	14% (1/7)	33% (3/9)	0,4
Temporale	50% (2/4)	43% (3/7)	55% (5/9)	>0,9
Parietale	50% (2/4)	0% (0/7)	22% (2/9)	>0,9
Occipitale	25% (1/4)	29% (2/7)	33% (3/9)	>0,9
Regione nucleo capsulare	25% (1/4)	14% (1/7)	22% (2/9)	
Talamo	0% (0/4)	0% (0/7)	0% (0/9)	0,3
Verme o emisferi cerebellari	0% (0/4)	0% (0/7)	0% (0/9)	>0,9
Terapia				
Ha ricevuto un trattamento	22% (2/9)	30% (8/27)	28% (10/36)	>0,9
Eparina sodica	0% (0)	19% (5/27)	14% (5/36)	0,3
LMWH	22% (2/9)	19% (5/27)	19% (7/36)	>0,9
Complicanze: sanguinamento	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/36)	>0,9
Altra complicanza	11% (1/9)	4% (1/27)	6% (2/36)	0,4
Outcome				
Recidiva	0% (0)	3% (1/27)	3% (1/36)	
Decesso	11% (1/9)	0% (0)	3% (1/36)	0,3
Dimissione	89% (8/9)	100% (27)	97%(35/36)	0,3
Giorni di ricovero Mediana (IQR)	33(19- 36)	35 (21- 50)	34(20-48)	0,5
Crisi epilettiche durante la degenza	44% (4/9)	31% (8/26)	34%(12/35)	0,7

	DMVT isolate	CVT (no midollari)	Totale	p- value
Deficit neurologici	33% (3/9)	48% (13/27)	44%(16/36)	0,5
Psiche	11% (1/9)	22% (6/27)	18% (7/36)	0,7
Relazione	11% (1/9)	26% (7/27)	22% (8/36)	0,6
Movimento	22% (2/9)	26% (7/27)	25% (9/36)	>0,9
Tono	22% (2/9)	26% (7/27)	25% (9/36)	>0,9
Contatto visivo	11% (1)	30% (8)	25% (9/36)	0,4
Udito	0% (0)	4% (1)	3% (1/36)	>0,9
Nessun deficit neurologico	67% (6)	52 % (13/27)	54%(19/36)	0,5
Follow up				
	(N=6)	(N=21)	(N=27)	
Età all'ultimo follow up Mediana (IQR)	1, 5 (0,69 - 2,84)	3,61 (1,43 - 7,07)	3,01 (1,34- 6,07)	0,12
Necessità di supporto	33% (2/6)	43% (9/21)	41%(11/27)	>0,9
Necessità interventi/ricoveri per esiti	0% (0/6)	38% (8/21)	30% (8/27)	0,14
Influenza su comportamento e umore	17% (1/6)	5% (1/21)	7% (2/27)	0,4
Nessun deficit neurologico	67% (4/6)	52% (11/21)	56%(15/27)	0,7
Esame neurologico non standardizzato	67% (4/6)	48% (10/21)	52%(14/27)	
Psiche	0% (0/6)	5% (1/21)	4%(1/27)	>0,9
Relazione	0%(0/6)	5% (1/21)	4% (1/27)	>0,9
Movimento (emiparesi, deficit nnc)	33% (2/6)	5% (1/21)	11%(3/27)	0,11
Tono	0%(0/6)	5% (1/21)	4% (1/27)	>0,9
Visus	0%(0/6)	0%(0/21)	0% (0/27)	ND

Nella tabella XII, viene riportato il confronto tra i pazienti con trombosi delle vene midollari associate a trombosi in un'altra sede (N=6), e trombosi venose cerebrali senza coinvolgimento delle vene midollari (N=27).

Come evidenziato dal confronto precedente, neanche tra queste due popolazioni emergono differenze significative in termini di fattori di rischio e presentazione clinica.

In particolare, la trombofilia risulta essere anche in questo caso di maggior riscontro nella popolazione di pazienti con venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari ($p=0,036$).

Un'ulteriore differenza significativa ($p=0,025$) si osserva nella scelta della terapia antitrombotica che è stata somministrata nell'83% dei pazienti con trombosi delle vene midollari e coinvolgimento di altri vasi e solo nel 39% dei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari.

Ciò che si può notare, dal punto di vista radiologico, è una differenza significativa dei vasi coinvolti nel processo trombotico in presenza di un coinvolgimento delle vene midollari a favore del circolo venoso profondo. In particolare:

- il seno retto è maggiormente implicato nella trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (3/6, 50%) rispetto alla trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari profonde (1/27 ;3,7%) con una significatività pari a 0,014;
- la vena di Galeno con un p-value paria 0,028 è coinvolta nel 33% (2/6) dei casi con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale mentre in nessuno caso di trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari;
- la vena cerebrale interna dx in 2/6 (33%) dei pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale con un p-value pari a 0,028, mentre in nessuno dei casi nel gruppo di confronto;
- la vena cerebrale interna sx è stata riscontrata con un p-value di 0,004 solo nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari associata a un'altra trombosi venosa cerebrale (3/6; 50%).

Tabella XIII- Confronto tra trombosi delle vene midollari associat al coinvolgimento in altra sede, e trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari

	DMVT + altro	CVT (no midollari)	Totale	p- value
	(N=6)	(N=27)	(N=33)	
Anamnesi				
Maschio	80% (4/5)	56% (15/27)	59% (19/32)	0,6
Femmina	20% (1/5)	44% (12/27)	41% (13/32)	0,6
Tromboembolismo Familiari	40% (2/5)	11% (3/27)	16% (5/32)	0,2
Prematurità	60% (3/5)	22% (2/27)	43% (14/32)	0,5
Parto cesareo urgente	33% (2/5)	27% (7/26)	29% (9/31)	0,8
Parto vaginale distocico	17% (1/5)	12% (3/26)	13% (4/31)	0,8
IA 5 min <7	33% (2/6)	26% (7/27)	21%(9/33)	>0,9
Caratteristiche episodio				
Segni e sintomi all'esordio	100% (5/5)	81% (21/26)	84% (26/31)	0,6
Età in giorni all'evento Mediana (IQR)	10 (7 - 19)	8 (4 - 14)	9 (5 - 14)	0,4
Mese d'esordio Mediana (IQR)	Apr (gen - mag)	Ago (mag - ott)	Ago (apr- ott)	0,075
L'evento è la causa del ricovero	83% (5/6)	74% (20/27)	76% (25/33)	>0,9
Necessità TIN	100% (6/6)	89% (24/27)	91% (30/33)	>0,9
Fattori di rischio ostetrici/materni				
Concepimento (PMA)	20% (1/5)	16% (4/25)	17% (5/30)	>0,9
Tampone vaginale positivo	0% (0/5)	4% (1/25)	3% (1/30)	>0,9
PROM	20% (1/5)	4% (1/25)	7% (2/30)	0,3
Infezioni materne in gravidanza	0% (0/5)	8% (2/25)	7% (2/30)	>0,9
Trombosi fetale	0% (0/5)	8% (2/25)	7% (2/30)	>0,9
Altre patologie in gravidanza	33% (2/6)	32% (8/25)	33% (10/30)	>0,9
APS	20% (1/5)	0% (0/27)	3% (1/32)	0,2
Pat autoimmuni	17% (1/5)	0% (0/27)	3% (1/32)	0,2
Disordini placenta	0% (0/5)	8% (2/24)	7% (4/29)	0,8
Anticoagulanti in gravidanza	0% (0/5)	7% (2/27)	6% (2/32)	>0,9

	DMVT + altro	CVT (no midollari)	Totale	p- value
Fattori di rischio neonatali				
Cardiopatìa congenita	0% (0)	19% (5/27)	15% (5/33)	0,6
PDA	17% (1/6)	4% (1/27)	6% (2/33)	>0,3
PFO	50% (3/6)	11% (3/27)	18% (6/33)	0,058
Aritmia	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Scompenso cardiaco	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Vasculopatia - malformazione	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Infezione – febbre	0% (0)	0% (0)	0% (0)	>0,9
Infezione snc	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Sepsi	17% (1/6)	7% (2/27)	9% (3/33)	0,5
Infezione-altra sede	17% (1/6)	0% (0)	9% (3/33)	>0,9
Ascenso	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Anemia	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Trombofilia nel pz (su33 pz)	25% (1/4)	50%(11/22)	46% (12/26)	0,036
Fattore V Leiden Positivo	0% (0)	9% (2/22)	8% (2/26)	>0,9
Mut PT-g20210a	0% (0)	5% (1/22)	4% (1/26)	>0,9
Deficit proteina c	0% (0)	5% (1/22)	4% (1/26)	>0,9
Altra trombofilia	17% (1/4)	36% (8/22)	24% (10/26)	>0,9
Clinica all'esordio				
Febbre	0% (0)	0% (0)	0% (0)	>0,9
Vomito	17% (1/6)	0% (0)	3% (1/33)	0,2
Difficoltà di suzione	0% (0)	11% (3/27)	9% (3/33)	>0,9
Irritabilità	0% (0)	11% (3/27)	12% (5/33)	>0,9
Sopore	33% (2/6)	41% (11/27)	39% (13/33)	>0,9
Crisi epilettiche	67% (4/6)	52% (14/27)	55% (18/33)	0,7
Ipotonia assiale o appendicolare	33% (2/6)	26% (7/27)	27% (9/33)	>0,9
Ipertonia assiale o appendicolare	17% (1/6)	19% (5/27)	18% (6/33)	>0,9
Paralisi aass e/o inf	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Localizzazioni oltre alle vene midollari				
Seno retto	50% (3)	4% (1)	12% (4)	0,014
Vena di Galeno	33% (2)	0% (0)	6,1% (2)	0,028
V. cerebrale interna dx	33% (2)	0% (0)	6% (2)	0,028
v. cerebrale interna sx	50% (3)	0% (0)	9% (3)	0,004
V corticali dx	33% (2)	4% (1)	9% (3)	0,078
V corticali sx	(0)	(0)	(0)	>0,9
S. sagittale sup	33% (2)	22% (6)	24% (8)	0,6
s. trasverso dx	50% (3)	56% (15)	55% (18)	>0,9
s. trasverso sx	33% (2)	44% (12)	42% (14)	>0,9
s. sigmoideo dx	0% (0)	30% (8)	24% (8)	0,3
s. sigmoideo sx	9% (0)	15% (4)	12% (4)	>0,9

	DMVT + altro	CVT (no midollari)	Totale	p- value
Presentazione radiologica				
Lesioni cerebrali attribuite all'evento	100% (6)	48% (13)	58% (19)	0,027
Lateralità lesione	N=3	N=4	N=7	0,3
- Destra	33% (1/3)	75% (3/4)	57% (4/7)	
- Sinistra	0% (0)	25% (1/4)	14% (1/7)	
- Bilaterale	67% (2/3)	0% (0)	25% (2/7)	
Sede	N=6	N=27	N=33	
- Frontale	17% (1/6)	4% (1/27)	5% (2/33)	0,3
- Temporale	17% (1/6)	11% (3/27)	12% (4/33)	>0,9
- Parietale	17% (1/6)	0% (0)	3% (1/33)	0,2
- Occipitale	33% (2/6)	7% (2/27)	12% (4/33)	0,14
- Regione nucleo capsulare	17% (1/6)	4% (1/27)	6% (2/33)	0,3
- Talamo	17% (1/6)	0% (0)	3% (1/33)	0,2
- Verme o emisferi cerebellari	17% (1/6)	0% (0)	3% (1/33)	0,2
Altra emorragia intraparenchimale	33% (2/6)	11% (3/27)	15% (5/33)	0,2
Terapia				
Terapia antitrombotica	83% (5/6)	30% (8/27)	39% (13/33)	0,025
Eparina sodica	33% (2/6)	19% (5/27)	21% (7/33)	0,6
LMWH	83% (5/6)	19% (5/27)	30% (10/33)	0,005
Complicanze: sanguinamento	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Altra complicanza	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Outcome				
Recidiva	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Peggioramento lesione	17% (1/6)	4% (1/27)	6% (2/33)	0,3
Decesso	0% (0)	0% (0)	0% (0)	>0,9
Dimissione	100% (6/6)	100% (27/27)	98% (33/33)	>0,9
Giorni di ricovero Mediana (IQR)	32 (30 -53)	32 (21- 50)	34 (21- 52)	0,6
Crisi epilettiche durante la degenza	17% (1/6)	31% (8/27)	28% (9/33)	0,6
Deficit neurologici	67% (4/6)	48% (13/27)	33% (11/33)	0,7
- Psiche	17% (1/6)	22% (6/27)	21% (7/33)	
- Relazione	17% (1/6)	26% (7/27)	24% (8/33)	0,2
- Movimento	17% (1/6)	26% (7/27)	24% (8/33)	>0,9
- Tono	50% (3/6)	26% (7/27)	30% (10/33)	0,3
- Contatto visivo	17% (1/6)	30% (8/27)	27% (9/33)	>0,9
- Udito	0% (0/6)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9

	DMVT + altro	CVT (no midollari)	Totale	p- value
Follow up				
	N=4	N=21	N=31	
Età all'ultimo follow up Mediana (IQR)	1,3 (0,92, 2,13)	3,61 (1,43, 7,07)	2,97 (0,99, 5,91)	0,14
Necessità di supporto	25% (1)	43% (9/21)	39% (12)	0,9
Necessità interventi/ricoveri per esiti	25% (1)	38% (8)	29% (9)	0,2
Influenza su comportamento e umore	0% (0)	5% (1)	7% (2)	0,5
Nessun deficit neurologico	25% (1/4)	48% (10/21)	44% (11/25)	0,7
Uno o più deficit neurologici	75% (3/4)	52% (11/21)	56% (14/25)	0,7

Per ultimo, è stato sono stati posti a confronto tutti i pazienti con trombosi delle vene midollari, sia isolata che associata ad altri vasi (N=15) e i pazienti con trombosi venosa cerebrale senza coinvolgimento delle vene midollari (N=27).

Anche da questo confronto emerge una prevalenza delle lesioni cerebrali attribuite all'evento nel gruppo di pazienti con trombosi delle vene midollari (93%, 14/15) rispetto al gruppo contro trombosi venosa cerebrale senza trombosi delle vene midollari con una significatività pari a $p=0,003$, e una maggior componente emorragica di tali lesioni ($p=0,020$).

	DMVT +/- altro	CVT (no midollari)	Totale	p-value
Anamnesi				
	(N=15)	(N=27)	(N=42)	
Sesso				
Maschio	64% (9/14)	56% (15)	60% (24)	0,6
Femmina	36% (5/14)	44% (12)	40% (17)	0,6
Familiarità per tromboembolismo	14% (2/14)	11% (3)	12% (5)	>0,9
Anticoagulazione in gravidenza	0% (0/14)	7% (2)	5% (2/41)	0,5
Trombosi fetale	0% (0/13)	8% (2/25)	5% (2/38)	0,5
Trombofilia nel pz (su33 pz)	18% (2)	50%(11/27)	39%(13/33)	0,07
Fattore V Leiden Positivo	0% (0)	7% (2/27)	6% (2/33)	0,5
Mut PT-g20210a	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9
Deficit proteina c	0% (0)	4% (1/27)	3% (1/33)	>0,9

	DMVT +/- altro	CVT (no midollari)	Totale	p-value
Fattori di rischio ostetrici/materni				
Concepimento (PMA)	25% (3/12)	16% (4/25)	19% (7/37)	0,7
Tampone vaginale positivo	15% (2/13)	4% (1/25)	8% (3/38)	0,5
PROM	23% (3/13)	4% (1/25)	11% (4/38)	0,11
Infezioni materne in gravidanza	15% (2/13)	8% (2/25)	10% (4/38)	0,6
Parto cesareo urgente	21% (3/14)	27% (7/26)	25%(10/40)	>0,9
Parto vaginale distocico	14% (2/14)	12% (3/26)	12% (5/40)	>0,9
Altre pat gravidanza	23% (3/13)	32% (8/25)	29%(11/38)	0,7
APS	7% (1/14)	0% (0)	2% (1/41)	0,3
Pat autoimmuni	7% (1/14)	0% (0)	2% (1/41)	0,3
Disordini placenta	8% (1/13)	8% (2/24)	8% (3/37)	0,5
Fattori di rischio neonatali				
Prematurità	43,1%(6/14)	22% (2)	40% (17)	>0,9
Indice Apgar 5 min <7	100% (6/6)	100% (7/7)	100% (13)	0,6
Cardiopatie				
Cardiopatia congenita	0% (0)	19% (5)	12% (5)	0,14
PDA	7% (1)	4% (1)	5% (2)	>0,9
PFO	20% (3/15)	11% (3/27)	18%(6/33)	
Aritmia	0% (0)	4% (1)	2% (1)	>0,9
Scompenso cardiaco	0% (0)	4% (1)	2% (1)	>0,9
Vasculopatia- malformazione	0% (0)	4% (1)	2% (1)	>0,9
Infezione – febbre	13% (2)	0% (0)	5% (2)	0,12
Infezione snc	0% (0)	4% (1)	2% (1)	>0,9
Infezione-altra sede	13% (2)	0% (0)	5% (2)	0,12
Ascesso	0% (0)	4% (1)	2% (1)	>0,9
Anemia	7% (1)	4% (1)	5% (2)	>0,9
Segni e sintomi all'esordio	86% (12/14)	81%(21/26)	82%(33/40)	>0,9
Caratteristiche episodio				
Età in giorni all'evento Mediana(IQR)	7 (4-12)	8 (4-14)	8 (4-14)	0,8
Mese esordio Mediana(IQR)	Apr (feb- luglio)	Ag (mag- nov)	Giu (apr- ott)	0,051
L'evento è la causa del ricovero	67% (10/15)	74%(20/27)	71%(30/42)	0,7
Necessità TIN	87% (13/15)	89%(24/27)	88%(37/42)	>0,9

	DMVT +/- altro	CVT (no midollari)	Totale	p-value
Clinica all'esordio				
Crisi epilettiche	53% (8/15)	52%(14/27)	52%(22/42)	>0,9
Sintomi aspecifici				
Febbre	7% (3/15)	0% (0/27)	2% (1/42)	0,4
Difficoltà di suzione	0% (0/15)	11% (3/27)	7% (3/42)	0,5
Irritabilità	13% (2/15)	11% (3/27)	12% (5/42)	>0,9
Sopore	27% (4/15)	41%(11/27)	36%(15/42)	0,4
Alterazioni del tono				
Ipotonia assiale o appendicolare	33% (5/15)	26% (7/27)	29%(12/42)	0,7
Ipertonia assiale o appendicolare	7% (1/15)	19% (5/27)	14% (6/42)	0,4
Paralisi aass e/o inf	0% (0/15)	4% (1/27)	2% (1/42)	>0,9
Presentazione radiologica				
RM cerebrale	93%(14/15)	96%(25/26)	95%(39/41)	
Edema diffuso	13% (2/15)	0%(0/26)	5% (2/41)	ND
Edema vasogenico focale	13% (2/15)	11% (3/27)	12% (5/42)	0,5
Lesioni cerebrali attribuite all'evento	93% (14/15)	48%(13/27)	64%(27/42)	0,003
Infarto venoso (ADC ridotto)	36% (5/14)	36% (9/25)	36%(14/39)	>0,9
Lateralità	N=5	N=9	N=14	0,2
Destra	40% (2/5)	44% (4/9)	43% (6/14)	
Sinistra	20% (1/5)	11% (1/9)	14% (2/14)	
Bilaterale	40% (2/5)	44% (4/9)	43% (6/14)	
Sede				
Frontale	0%(0/15)	15% (4/27)	10% (4/42)	0,3
Temporale	13% (2/15)	15% (4/27)	14% (6/42)	>0,9
Parietale	20% (3/15)	19% (5/27)	19% (8/42)	>0,9
Occipitale	7% (1/15)	22% (6/27)	17% (7/42)	0,4
Nucleo capsulare	13% (2/15)	7% (2/27)	19% (4/42)	0,6
Talamo	13% (2/15)	(0)	5% (2/42)	0,12
Componente emorragica	67% (10)	44% (12)	52% 22/42	ND
Infarcimento emorragico	47% (7/15)	19% (5/27)	38% (12)	0,4
Lateralità lesione	N=7	N=5	N=12	>0,9
Destra	29% (2/7)	17% (4/5)	42% (5/12)	
Sinistra	14% (1/7)	4% (1/5)	8% (1/12)	
Bilaterale	57% (4/7)	0% (0)	17% (2/12)	
Sede				
Frontale	7% (1/15)	4% (1/27)	5% (2/42)	0,3
Temporale	43%(3/15)	11% (3/27)	14%(6/42)	>0,9
Parietale	13% (2/15)	0% (0/27)	5% (2/42)	0,4

	DMVT +/- altro	CVT (no midollari)	Totale	p-value
Occipitale	13% (2/15)	7% (2/27)	10% (4/42)	0,3
Regione nucleo capsulare	13%(2/15)	4% (1/27)	5% (3/42)	0,3
Talamo	7% (2/15)	0% (0)	3% (1)	0,12
Verme o emisferi cerebellari	0% (0)	0% (0)	3% (1)	ND
Altra emorragia intraparenchimale	27% (4/15)	11% (3/27)	17% (7)	0,020
Terapia				
Terapia antitrombotica	47% (7/15)	30% (8/27)	36%(15/42)	0,3
Eparina sodica	13% (2/15)	19% (5/27)	21% (7/42)	>0,9
LMWH	47% (2/15)	19% (5/27)	33% (1/42)	0,078
Complicanze: sanguinamenti	7% (1/15)	4% (1/27)	2% (1/42)	>0,9
Altre complicanze	(0/15)	4% (1/27)	2% (1/42)	>0,9
Outcome				
Recidiva	0% (0/15)	4% (1/27)	2% (1/42)	>0,9
Decesso	7% (1/15)	0% (0)	2% (1/42)	0,4
Dimissione	93% (8/15)	100%(27/27)	98%(41/42)	0,4
Giorni di ricovero Mediana (IQR) (3 missing)	33(19, 36)	35(21, 50) (2 missing)	33(21,50) (5 missing)	0,5
Crisi epilettiche durante la degenza	33% (5/15)	31% (8/27)	32%(13/42)	>0,9
Deficit neurologici	47% (7/15)	48% (13/27)	48%(20/42)	0,5
Psiche	13% (2/15)	22% (6/27)	19% (8/42)	0,7
Relazione	13% (2/15)	26% (7/27)	21% (9/42)	0,5
Movimento	20% (3/15)	26% (7/27)	24%(10/42)	>0,9
Tono	33% (5/15)	26% (7/27)	29%(12/42)	0,7
Contatto visivo	13% (2/15)	30% (8/27)	24%(10/42)	0,3
Udito	0% (0/15)	4% (1/27)	2% (1/42)	>0,9
Follow up				
	(N=10)	(N=21)	(N=31)	
Età all'ultimo follow up Mediana (IQR)	1,3 (0,59- 2,84)	3,61(1,43- 7,07)	2,97 (0,99- 5,91)	0,049
Necessità di aiuto	30% (3/10)	43% (9/21)	39%(12/31)	0,7
Necessità interventi/ricoveri per esiti	10% (1/10)	38% (8/21)	29% (9/31)	0,2
Influenza su comportamento	10% (1/10)	5% (1/21)	7% (2/31)	>0,9

	DMVT +/- altro	CVT (no midollari)	Totale	p-value
Nessun deficit	30% (3/10)	48% (10/21)	42%(13/31)	>0,9
Uno o più deficit neurologici	70% (7/10)	52% (11/21)	58%(18/31)	>0,9
Esame neurologico non standardizzato	79% (7/10)	48% (10/21)	55%(17/31)	>0,9
Psiche	10% (1/10)	5% (1/21)	6% (2/31)	>0,9
Relazione	10% (1/10)	5% (1/21)	6% (2/31)	>0,9
Movimento(emiparesi, deficit mncc)	30% (3/10)	5% (1/21)	13% (4/31)	0,3
Tono	10% (1/10)	5% (1/21)	6% (2/31)	>0,9
Visus	0%(0/10)	0%(0/21)	0%(0/31)	
Udito	(0%0/10)	0%(0/21)	0%(0/31)	

4.2.1 Confronto con la letteratura

I casi di trombosi isolata delle vene midollari sono stati posti a confronto con la letteratura esistente. In particolare, dagli studi presi in considerazione nella revisione di Pin et al. si è ottenuta una popolazione di 75 pazienti nei quali la trombosi delle vene midollari fosse un'entità a sé stante, e non reperto collaterale di altre condizioni^{4,5,56,125-128}

Dal confronto con i pazienti con trombosi isolata delle vene midollari della nostra coorte (N=9) è emerso come la prevalenza nel sesso maschile sia confermata in entrambi i gruppi: il 68% (50/74) nei dati riportati in letteratura e il 56% (5/9) nei pazienti della coorte padovana con trombosi isolata delle vene midollari. In linea sempre con i dati pubblicati, la prematurità è stata riscontrata nel 33% (3/9) dei nostri pazienti e nel 46% (11/24) dei casi in letteratura per i quali tale dato era noto. Nei 51/75 casi riportati da Benninger et al, invece non è noto il rapporto tra i neonati prematuri e a termine, in quanto si conosce solo la media della settimana gestazionale (37SG +/- 2,2 settimane).

Una familiarità per tromboembolismo è presente in letteratura in circa il 12% dei casi noti (6/51), non è stata confermata in nessuno dei nostri pazienti (0/9 0%).

Per quanto riguarda i fattori di rischio perinatali l'Indice di Apgar è stato confermato <7 in 4/9 (44%) pazienti della nostra popolazione e in 34/75 (45%) dei pazienti riportati in letteratura.

Tra gli altri fattori di rischio neonatali in 4/51 casi (8%) descritti in letteratura si è individuata una positività per cardiopatie, mentre nei nostri casi questa condizione è risultata essere presente nel 22% (2/9). È stata poi segnalata la presenza di infezioni in entrambe le popolazioni con una percentuale del 22% (2/9) nei nostri pazienti e del 18% (9/51) in letteratura.

Dal punto di vista clinico l'episodio si è presentato con una sintomatologia all'esordio in tutti i pazienti riportati in letteratura (74/74, 100%) e nel 78% (7/9) dei nostri casi e la mediana di insorgenza è risultata ricadere nella prima settimana con una mediana di 6 giorni nei nostri pazienti e una media di 7 giorni nei casi descritti in letteratura.

Tra le manifestazioni cliniche più frequenti si conferma la presenza di crisi epilettiche nel 44% (4/9) e nei 48% (38/75) nei nostri pazienti e in quelli riportati in letteratura rispettivamente. Tra le altre manifestazioni aspecifiche riscontrate, la febbre era presente nell'11% (1/9) dei nostri pazienti, mentre non è stato riscontrato un corrispettivo nella letteratura analizzata. Difficoltà di suzione e irritabilità, poi, si sono osservate rispettivamente nel 25% (19/74) e nel 35% (26/74) dei casi riportati in letteratura, mentre nella nostra popolazione solo 2/9 (22%) presentavano irritabilità.

Dal punto di vista radiologico, la presenza di lesioni cerebrali attribuite all'evento è stata riscontrata nel 78% (7/9) dei nostri pazienti e nel 72% (53/74) dei casi riportati in letteratura. Negli studi analizzati le lesioni riscontrate sono tutte compatibili con infarcimento emorragico; nella nostra popolazione, invece, tale reperto era presente nel 44% dei casi (4/9).

Tra le altre lesioni si sono poi riscontrate la presenza di altre emorragie intraparenchimali quali l'emorragia periventricolare e subaracnoidea in 5/9 (56%) e nel 16% (12/75) dei casi descritti in letteratura.

Diversamente, non è stata precisata la presenza di ulteriori lesioni associate a quelle precedentemente descritte. Sono note invece dalla letteratura lesioni come l'edema del corpo calloso nel 77% dei casi (58/75), la presenza di cisti subependimali nel 12% (9/75).

Per quanto riguarda la terapia, in letteratura non sono stati riportati dati a riguardo. Infatti, la mancanza di linee guida sul trattamento delle trombosi delle vene midollari delega a ciascuna struttura la scelta della strategia più adeguata sulla base dell'esperienza clinica. Nella nostra popolazione i pazienti che hanno ricevuto un trattamento sono stati il 22% (2/9) e la scelta del farmaco da somministrare è ricaduta sull'eparina a basso peso molecolare (LMWH).

Dal punto di vista dell'outcome, tra i nostri pazienti si è assistito a un decesso (1/9, 11%) contro il 3% (2/74) dei casi descritti in letteratura. Benninger et al hanno poi riscontrato la presenza di uno o più deficit neurologici nel 37% della loro coorte (19/51), che si conferma anche nel 33% dei nostri pazienti (3/9).

Le informazioni in nostro possesso sul follow up riguardano solo 6/8 pazienti tra gli 8 mesi e i 3 anni e 9 mesi, rendendo di fatto difficile trarre delle conclusioni sulla presenza di deficit permanenti dal punto di vista cognitivo. Sono invece stati constatati disturbi motori (paralisi degli arti superiori e inferiori) in 2/6 (33%) dei pazienti. In letteratura invece il 32% (24/74) dei pazienti presentava disabilità cognitive, il 22% (16/74) problemi del comportamento, il 20% (15/74) problemi visivi e il 4% (3/74) problemi della sfera uditiva.

Tabella XIV - Confronto tra la coorte padovana e la letteratura relativamente ai casi di trombosi isolata delle vene midollari

	Coorte padovana DMVT isolata	Letteratura DMVT isolate (Pin et al.)
Numerosità popolazioni	N=9	N=75
Anamnesi		
Sesso		
Maschio	56% (5)	68% (50/74)
Femmina	44% (4)	32% (24/74)
Etnia		
Caucasica	88% (7/8)	
Asiatica	12% (1/8)	
Africana	0% (0)	
Familiarità per tromboembolismo	0% (0)	6% (3/51)
Prematurità		
< 31SG	33% (3)	46% (11/24)
< 31SG	11% (1/9)	ND
32-37 SG	22% (2/9)	ND
Complicanze del parto		
Parto cesareo urgente	11% (1)	
Parto vaginale distocico	11% (1)	
Peso alla nascita		
<2500 g	11% (1/9)	
2500 g - 4000 g	78% (7/9)	
>4000 g	11% (1/9)	
Indice di Apgar 5 min <7	44% (4/9)	45% (34/75)
0-3	100%(4/4)	ND
4-6	(0)	ND
Caratteristiche episodio		
Età all'esordio in gg Mediana (IQR)	6 (4, 9)	7
Mese esordio sintomi	Apr (feb, agost)	
Segni e sintomi all'esordio	78% (7)	100% (74/74)
L'evento è la causa del ricovero	56% (5/9)	
Necessità TIN	78% (7/9)	
Fattori di rischio ostetrici		
Concepimento (PMA)	29% (2/7)	
Tampone vaginale positivo	25% (2/8)	
PROM	25% (2/8)	
Infezioni materne in gravidanza	25% (2/8)	
Trombosi fetale	0% (0/9)	
Altre pat gravidanza	12% (1/8)	51% (26/51)

Preeclampsia/ipertensione		33% (17/51)
Diabete gestazionale		12% (6/51)

	Coorte padovana DMVT isolate	Letteratura DMVT isolate
Disturbi protrombotici		6% (3/51)
APS	0% (0/9)	
Disordini autoimmuni	0% (0/9)	
Disordini placentati	12% (1/8)	
Anticoagulanti in gravidanza	0% (0/9)	
Fattori di rischio neonatali		
Trombofilia	67% (2/3)	8% (6/72)
Fattore V Leiden Positivo	0% (0/3)	
Mut PT- g20210a	0% (0/3)	
Deficit proteina c	11% (1/3)	
Altra trombofilia	11% (1/3)	
Cardiopatie		
Cardiopatie congenite	0% (0/9)	8% (4/51)
PDA	0% (0/9)	
PFO	0% (0/9)	
Aritmia	0% (0/9)	
Scompenso cardiaco	0% (0/9)	
Altra cardiopatia	22% (2/9)	
Infezione		18% (9/51)
Febbre	22% (2/9)	ND
Infezione snc	0% (0/9)	8% (4/51)
Sepsi	0% (0/9)	
Infezione-altra sede	22% (2/9)	
Ipoglicemia		35% (18/51)
Insufficienza renale acuta	(0/9)	
Anemia	11% (1/9)	
Presentazione clinica		
Febbre	22% (2/9)	
Vomito	0% (0/9)	
Difficoltà di suzione	0% (0/9)	25% (19/75)
Irritabilità	22% (2/9)	35% (26/75)
Sopore	22% (2/9)	
Crisi epilettiche	44% (4/9)	48% (38/75)
Apnea		36% (27/75)
Ipotonia assiale o appendicolare	33% (3/9)	
Ipertonia assiale o appendicolare	0% (0/9)	
Paralisi aass e/o inf	0% (0/9)	

Coorte padovana DMVT isolate		Letteratura DMVT isolate
Presentazione radiologica		
RM cerebrale	N=9	
Edema diffuso	0%(0/9)	
Edema vasogenico focale	22% (2/9)	
Componente emorragica	78% (7/9)	
Lesioni cerebrali attribuite all'evento	78% (7/9)	72% (53/74)
Infarto venoso (ADC ridotto)	22% (2/9)	
Lateralità	N=4	
Destra	50% (1/2)	
Sinistra	0%(0/4)	
Bilaterale	50% (2/4)	
Sede		
Parietale	100%(2/2)	
Occipitale	0%(0/2)	
Frontale	0%(0/2)	
Temporale	0% (0/2)	
Nucleo capsulare	0% (1/2)	
Talamo	50%(1/2)	
Infarcimento emorragico	44% (4/9)	72% (53/74)
Lateralità lesione	N=4	
Destra	25%(1/4)	
Sinistra	25%(1/4)	
Bilaterale	50%(2/4)	
Sede	N=4	
Frontale	50% (2/4)	84% (62/74)
Temporale	50%(2/4)	41% (30/74)
Parietale	25%(1/4)	76% (56/74)
Occipitale	25%(1/4)	8% (6/74)
Regione nucleo capsulare	25%(1/4)	
Talamo	25%(1/4)	
Verme o emisferi cerebellari	0% (0/4)	
Altra emorragia intraparenchimale	56% (5/9)	16% (12/75)
Emorragia intraventricolare		11% (8/75)
Ematoma parenchimale		7% (4/75)
Edema del corpo calloso		77% (58/75)

Cisti subependimali periventricolari		12% (9/75)
	Coorte padovana	Letteratura DMVT isolate
Terapia		
Ha ricevuto un trattamento	22% (2/9)	
Eparina sodica	0%(0/9)	
LMWH	22% (2/9)	
Antitrombina	0%(0/9)	
Complicanze: sanguinamento	0%(0/9)	
Altra complicanza	11% (1/9)	
Outcome		
Recidiva	(0/9)	
Decesso	11% (1/9)	3% (2/74)
Dimissione	89% (8/9)	
Giorni di ricovero Mediana (IQR)	33(19, 36)	
Crisi epilettiche durante la degenza	44% (4/9)	
Deficit neurologici	33% (3/9)	37% (19/51)
Psiche	11% (1/9)	
Relazione	11% (1/9)	
Movimento	22% (2/9)	
Tono	22% (2/9)	
Contatto visivo	11% (1/9)	
Udito	0% (0/9)	
Assenza di deficit	67%(6/9)	63% (32/51)
Follow up		
Età all'ultimo follow up Mediana (IQR)	1,5 (0,69-2,84)	(2 anni-17 anni)
Evoluzione lesioni MRI		
Stabili (4 mesi)		50% (5/10)
Cisti periventricolari (4mesi)		50% (5/10)
PVL (9 mesi)		83% (5/6)
Normale (9 mesi)		17% (1/6)
Necessità di supporto	33% (2/6)	
Necessità interventi/ricoveri per esiti	0% (0/6)	
Influenza su comportamento e umore	17% (1/6)	

Coorte padovana		Letteratura DMVT isolate
Nessun deficit neurologico	33% (2/6)	
Uno o più deficit neurologici	67% (4/6)	
Esame neurologico non standardizzato	67% (4/6)	
Psiche	0%(0/6)	32% (24/74)
Relazione	0%(0/6)	22% (16/74)
Movimento (emiparesi, deficit nnc)	33% (2/6)	27% (20/74)
Tono	0%(0/6)	0%(0/74)
Visus	0%(0/6)	20% (15/74)
Udito	0%(0/6)	4% (3/74)

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Discussione

La trombosi venosa cerebrale in età neonatale è un disturbo cerebrovascolare a carattere occlusivo, causato dalla formazione di un trombo all'interno del circolo venoso cerebrale (seni venosi e vene cerebrali) potenzialmente responsabile di infarto venoso (in circa un quinto dei casi).

La trombosi venosa cerebrale si configura come un evento raro con una frequenza degli episodi che varia da 1-12 per 100.000 neonati nel registro olandese a 0,67 per 100.000 neonati nel registro canadese. La variabilità dell'incidenza riscontrata nei diversi registri deriva principalmente dall'eterogeneità dei criteri di selezione e dall'assenza di studi di popolazione. Per altro la determinazione della reale incidenza del fenomeno è influenzata dalla presenza di casi paucisintomatici o asintomatici che sfuggono alla diagnosi nell'immediato e sono identificati solo a posteriori, in presenza di deficit neurologici riscontrati in epoca successiva. L'eziologia della trombosi venosa cerebrale il più delle volte è multifattoriale ed è possibile individuare più cause e/o fattori di rischio, talvolta peculiari per l'epoca neonatale.

Nell'ultima decade è cresciuta l'attenzione nei confronti di un particolare sottotipo di trombosi venosa cerebrale in età neonatale ovvero quella che si caratterizza per il coinvolgimento delle vene midollari. Analogamente a quanto succede per i seni venosi e per le vene cerebrali di maggior calibro, anche l'interruzione del flusso sanguigno all'interno delle vene midollari profonde, per ostruzione o congestione, può determinare lo sviluppo di lesioni del parenchima cerebrale. Ad oggi la reale incidenza del coinvolgimento delle vene midollari non è nota e limitate sono le informazioni relative a eziopatogenesi presentazione clinico radiologica e outcome.

L'obiettivo principale di questo lavoro è stato quello di studiare il fenomeno "trombosi venosa cerebrale" ed in particolare il coinvolgimento delle vene midollari, descrivendo e studiando la casistica dei neonati che hanno presentato trombosi venosa cerebrale tra gennaio 2002 e aprile 2023 seguiti presso il dipartimento Salute della Donna e del Bambino a Padova. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato il Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.).

Al fine di caratterizzare in maniera più accurata il fenomeno delle trombosi delle vene midollari nel neonato in termini clinici e radiologici abbiamo studiato la nostra popolazione identificando ed analizzando al suo interno più gruppi: "tutti i soggetti con trombosi midollari" (ovvero DMVT con o senza altre trombosi venose cerebrali), "i soggetti con trombosi delle vene midollari isolate" (ovvero DMVT senza altre trombosi venose cerebrali), "i soggetti con DMVT con altre trombosi venose cerebrali" e "i soggetti con trombosi venose cerebrali senza DMVT". Abbiamo confrontato questi gruppi tra loro e con la letteratura relativamente ai soli casi con "trombosi isolate delle vene midollari".

Nella tabella XI sono stati riassunti i risultati descrittivi relativi allo studio e alla revisione della letteratura (limitatamente alle trombosi isolate delle vene midollari) principali confrontati in termini assoluti e percentuali. Di seguito alcune considerazioni in merito.

Il presente studio descrive una delle principali casistiche monocentriche di trombosi delle vene midollari ed evidenzia come circa un quinto delle trombosi venose cerebrali sia costituito proprio da trombosi isolate delle vene midollari. Tale valore sale ad oltre di un terzo se si considerano anche i casi di trombosi delle vene midollari in cui vi sia anche coinvolgimento di altri vasi. Pertanto questo studio consente di sottolineare l'importante impatto di tale fenomeno: il coinvolgimento delle vene midollari è tutt'altro che trascurabile.

Nell'intera coorte padovana così come in tutti i sottogruppi si segnala una preponderanza del sesso maschile in analogia con quanto riportato anche in letteratura.

Nella popolazione indagata non emerge una significativa familiarità per tromboembolismo, eccezion fatta per il sottogruppo di pazienti con "DMVT associate ad altre trombosi venose cerebrali" per il quale tuttavia la limitata numerosità del campione non consente di generalizzare il dato. In termini puramente speculativi, l'assenza di familiarità per tromboembolismo potrebbe essere considerata una dimostrazione indiretta della natura prevalentemente acquisita del fenomeno trombotico venoso cerebrale neonatale che vede probabilmente la propria eziopatogenesi connessa maggiormente a fattori di rischio/causali imputabili all'unità materno/fetale e/o al periodo perinatale, di natura acquisita piuttosto che genetica.

L'assenza di un consistente riscontro di trombosi fetale nei pazienti (solo 2 nella nostra popolazione) colloca il fenomeno trombotico venoso cerebrale, specie quello delle vene midollari, in un contesto neonatale/perinatale piuttosto che prenatale, stressando l'importante ruolo di fattori causali che agiscono in occasione del parto e/o delle prime ore/giornate di vita.

L'ipotesi di un maggior coinvolgimento di fattori acquisiti perinatali rispetto a fattori genetici e/o prenatali risulta avvalorata dalla presenza in letteratura di trombofilia, nella fattispecie genetica, solo nell'8% dei neonati. Un più consistente riscontro di trombofilia nella nostra coorte potrebbe apparire non in linea con tale ipotesi sebbene un risultato del genere possa in parte derivare da un bias di reclutamento (solo una piccola quota di pazienti è stata sottoposta a screening) e da una diversa definizione di trombofilia che nel R.I.T.I. include anche condizioni non genetiche o genetiche a basso rischio.

Analizzando i fattori di rischio di origine materna colpisce come quasi un quinto dei neonati con trombosi venosa cerebrale sia stato concepito mediante tecniche di PMA, dato piuttosto uniforme nei sottogruppi analizzati. Tale percentuale è nettamente superiore al 2,8% riportato in Italia dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità) nel 2020 suggerendo una potenziale associazione tra PMA e rischio

trombotico nel neonato, che tuttavia non trova precedenti segnalazioni in letteratura.

L'occorrenza di patologie nella donna in gravidanza è riportata in circa un quarto del totale della nostra casistica e solo in poco più del 10% dei soggetti con "DMVT isolate", relativamente ai quali ad esempio non abbiamo riscontrato alcun caso di ipertensione, disturbi protrombotici e diabete gestazionale, invece, segnalati in letteratura e ciò potrebbe essere attribuibile a una mancata imputazione del dato nel registro.

La presenza di fattori di rischio di origine placentare, a carattere prevalentemente infettivo, è stata individuata in circa l'8% della nostra popolazione generale, mentre il dato sale al 12% se si considerano esclusivamente i pazienti con "DMVT isolata" e "DMVT associata a trombosi venosa cerebrale". Manca un dato di riferimento in letteratura relativamente a tale gruppo e l'ampliamento della popolazione potrebbe essere utile per verificare eventuali associazioni.

Per quanto riguarda invece i fattori di rischio di origine ostetrica si sottolinea che circa un terzo dei i pazienti con "DMVT" sono nati mediante parto complicato, ovvero cesareo urgente o vaginale distocico.

In relazione ai fattori di rischio neonatali, spicca nella popolazione in esame e nei suoi sottogruppi, analogamente alla letteratura pertinente, la prematurità che riscontriamo in di un terzo dei pazienti con trombosi isolate delle vene midollari e nei due terzi dei pazienti con "DMVT associate ad trombosi in altre sedi venose intracerebrali". Analoghi risultati sono stati ottenuti anche relativamente alla necessità di ventilazione assistita ed in misura minore al riscontro di un Indice di Apgar <7. Considerazioni inerenti al basso peso alla nascita sono limitate dal fatto che nel registro questo dato non sia rapportato all'età gestazionale, ma è riportato in valore assoluto.

Diversamente dallo stroke arterioso neonatale, nei quali vi è un tasso relativamente elevato di cardiopatie congenite (nel R.I.T.I. pari al 39,5%¹²⁹), nelle trombosi venose cerebrali raccolte nella presente casistica tale evenienza si presenta in poco più di un caso su dieci. Analizzando il dato nei sottogruppi, in circa il un quinto dei

soggetti con “trombosi venosa cerebrali senza DMVT” è presente una cardiopatia congenita maggiore (definizione dalla quale restano esclusi la persistenza del dotto arterioso e la pervietà del forame ovale isolati), mentre tale condizione non è stata diagnosticata in nessuno dei pazienti con “DMVT isolate o associate ad altre trombosi venosa cerebrale”. L’esiguità del campione, non ci consente di generalizzare altri dati relativamente alla presenza di condizioni cardiache condizioni.

Il riscontro di un’infezione neonatale è piuttosto comune nella nostra coorte, interessando circa un quarto dei casi quindi poco più di quanto riportato in letteratura in cui l’evento infettivo è segnalato in circa un paziente su cinque. In particolare l’evento infettivo raggiunge una percentuale maggiore in caso di coinvolgimento delle vene midollari con valori che raggiungono il 40%.

Per quanto riguarda la presentazione clinica d’esordio, i neonati con trombosi venosa cerebrale, considerati nella loro totalità e in tutte i sottogruppi della nostra coorte, manifestano sintomi ad essa correlati verso la fine della prima settimana di vita, così come riportato anche in letteratura. Tale timing è ben diverso da altri quadri neuropatologici dell’età neonatale quali l’encefalopatia ipossico ischemica che si manifesta nelle prime 12 ore di vita o lo stroke ischemico arterioso che si presenta con crisi epilettiche a partire dalle 72 ore di vita e può sottendere un intervallo di latenza tra lo sviluppo della trombosi e l’insorgenza dei sintomi.

Bisogna sottolineare che una quota variabile di questi neonati, non superiore al 20%, non presenta segni e sintomi relati primitivamente al fenomeno trombotico venoso ma la diagnosi costituisce un reperto incidentale, ad esempio nel contesto di RM cerebrali eseguite ad approfondimento di reperti ecografici patologici o dubbi che emergevano nel contesto dello screening mediante ecografia transfontanellare. Tale dato si conferma anche considerando il sottogruppo di pazienti con “DMVT isolate”, diversamente da quanto riportato in letteratura dove la presenza di segni clinici suggestivi di trombosi risulta la regola nel neonato con “DMVT isolata”. Tale discrepanza suggerisce come tale condizione possa essere talora sottodiagnosticata per la presenza di pazienti asintomatici o paucisintomatici.

In ogni caso la presentazione clinica è dominata in tutti i sottogruppi dall'evento "crisi epilettica" che, analogamente alla letteratura, occorre in circa il 50% dei casi (in misura inferiore rispetto allo stroke arterioso neonatale in cui tale manifestazione ricorre in circa il 73,6% dei casi¹²⁹).

Tra gli altri sintomi neurologici seguono il sopore in circa un terzo dei pazienti, mentre in poco più di un caso su dieci compare l'irritabilità che in letteratura rappresenta invece il sintomo di presentazione in oltre un terzo dei casi. Il nostro studio fornisce inoltre informazioni sul tono muscolare che risulta alterato in oltre un terzo dei neonati con trombosi venosa cerebrale piuttosto uniformemente nei sottogruppi analizzati. Diversamente il fenomeno paralisi è pressoché assente.

Per quanto riguarda la presentazione radiologica, nel presente studio abbiamo analizzato il coinvolgimento parenchimale secondario all'evento trombotico. La presenza di lesioni cerebrali attribuite all'evento emerge in oltre i due terzi dei casi totali e nel sottogruppo "DMVT sia isolate e associate ad altra trombosi", mentre tale reperto si attesta tra il 40% e 50% se si considerano rispettivamente il gruppo costituito dalla "DMVT con o senza il coinvolgimento in altra sede venosa intracerebrale" e nel gruppo delle trombosi venose cerebrali senza coinvolgimento delle vene midollari profonde. Il dato relativo all'occorrenza di lesioni parenchimali è del tutto sovrapponibile a quello della letteratura con riferimento alla "DMVT isolata" e dimostra come la patologia trombotica venosa cerebrale nel neonato molto spesso si configuri come una patologia del parenchima cerebrale.

Più nel dettaglio un infarto venoso, descritto come restrizione della diffusività dell'acqua senza macroscopiche emorragie, è evidente in oltre un terzo dei casi della nostra popolazione generale e in misura simile nel sottogruppo di pazienti con "DMVT con associata un'altra trombosi venosa cerebrale". Anche tale dato è di relativa novità rispetto alla casistica riportata in letteratura che non entra in merito dell'infarto venoso. Per quanto riguarda la sede dell'infarto venoso tutti i lobi sono coinvolti con prevalenza del lobo parietale e occipitale. In misura minore sono

coinvolte le strutture profonde e in particolare quelle nucleo-capsulari e il talamo. L'anatomia delle lesioni è una peculiarità del presente studio non essendoci dati confrontabili in letteratura sebbene anche in questo caso l'esiguità del nostro campione richieda cautela nella generalizzazione dei risultati.

La componente emorragica all'interno delle lesioni è presente in oltre la metà dei pazienti totali e dei sottogruppi e tale dato, relativamente alle forme midollari isolate, non era stato stressato in precedenza in letteratura. Tale percentuale si riduce però se si considerano franchi infarcimenti emorragici che vanno dal 19% nella "trombosi venosa cerebrale senza DMVT" al 50% nelle "DMVT associate ad altre trombosi venose cerebrali". In letteratura infarti venosi emorragici sono descritti soprattutto in sede frontale parietale e temporale nelle forme midollari isolate. Tale dato trova parziale conferma nella nostra popolazione seppur in termini percentuali più contenuti. Il coinvolgimento del lobo parietale sembra essere meno rilevante. Nei soggetti con "DMVT isolate" della nostra coorte si riscontra una localizzazione dell'infarcimento emorragico in regione nucleo capsulare. Tale dato non è disponibile in letteratura per un confronto e per altro, anche a tal proposito, l'esiguità della nostra popolazione "DMVT isolate" impone cautela nel generalizzare il dato.

Il R.I.T.I. consente di fornire informazioni circa il trattamento antitrombotico nel contesto delle trombosi venose cerebrali e soprattutto nei casi in cui vi è un coinvolgimento isolato delle vene midollari (dato non disponibile in letteratura). Solo un quarto dei pazienti con DMVT isolate aveva ricevuto un trattamento antitrombotico. Tuttavia, risulta di difficile comprensione come mai nella coorte del R.I.T.I. solo un terzo delle trombosi venose cerebrali totali e senza coinvolgimento midollare risulta aver ricevuto un trattamento. Tale dato è solo parzialmente spiegato dalla possibilità di un riscontro occasionale della trombosi in pazienti altrimenti asintomatici.

Altro capitolo nel quale il presente studio risulta contributivo rispetto alla letteratura preesistente è quello dell'outcome. Nel nostro campione la mortalità va dallo 0% delle trombosi venose cerebrali senza DMVT e delle DMVT con associata una trombosi in altra sede, all'11% nelle DMVT isolate. A fronte di un tasso di mortalità complessivo del 2% nella popolazione totale delle trombosi venose cerebrali. Nella letteratura pertinente il tasso di mortalità nelle DMVT isolate risulta pari al 3%.

Il nostro studio consente di fornire anche dati relativi al rapporto tra trombosi venosa cerebrale e ricovero in ambito intensivo neonatale. I pazienti con DMVT con o senza trombosi venosa cerebrale associata, analogamente ai pz con trombosi venosa cerebrale senza DMVT richiedono nel 90% dei casi un ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e in più dei due terzi dei casi l'evento trombotico stesso rappresenta la causa del ricovero. Dati analoghi emergono anche per le DMVT isolate dimostrando analogie in termini di severità e bisogni clinici.

Tutti i pazienti con trombosi venosa cerebrale hanno una degenza media intorno ai 33-35 giorni e durante il ricovero, in un terzo dei pazienti totali, così come in un terzo di quelli con coinvolgimento delle vene midollari ricorrono crisi epilettiche. È importante sottolineare come oltre la metà dei soggetti con DMVT con o senza trombosi venosa cerebrale in altra sede e dei soggetti con trombosi venosa cerebrale totali non presenta deficit neurologici apparenti alla dimissione. L'assenza di deficit risulta maggiore nel piccolo sottogruppo delle DMVT isolate che tuttavia non può essere interpretato per mancanza di dati nella letteratura esistente.

Per quanto riguarda il follow up a distanza l'analisi dei dati è inficiata da uno dei maggiori limiti del R.I.T.I. che consiste nella povertà dei dati del follow up a lungo termine. L'ultimo follow up a nostra disposizione, infatti va da 1,5 anni nei pazienti con "DMVT isolate" a 3,6 anni nei soggetti con "trombosi venosa cerebrale senza DMVT". Con i limiti sopradetti, uno o più deficit sono presenti in poco più della metà dei soggetti con "trombosi venosa cerebrale totale" e nei soggetti "senza DMVT". Tale dato sale a oltre due terzi quando consideriamo la popolazione costituita da pazienti con "DMVT associata o meno a un'altra trombosi venosa cerebrale".

Nell'ambito del presente studio abbiamo ulteriormente analizzato il coinvolgimento delle vene midollari nel contesto delle trombosi venosa cerebrale confrontando statisticamente i diversi gruppi identificati nel tentativo di evidenziare eventuali peculiarità attribuibili alla presenza di trombosi/congestione delle vene midollari.

Dal confronto delle "DMVT isolate" e delle "trombosi venosa cerebrale senza DMVT" non sono emerse differenze statisticamente significative dal punto di vista dei fattori di rischio, della presentazione clinica, della presentazione neuroradiologica e dell'outcome a breve termine, eccezion fatta per la trasformazione emorragica che risulta maggiormente significativa nel caso delle "DMVT isolate". La maggiore tendenza emorragica nel caso di interessamento delle DMV rispetto alle altre sedi suggerisce una maggiore fragilità dei circoli profondi. Per altro è ben nota in età neonatale, specie nel neonato prematuro la vulnerabilità delle regioni periventricolari, sedi della nota leucomalacia periventricolare (PVL) e della emorragia intraventricolare (IVH) la cui genesi multifattoriale comprende anche aspetti di natura vasale quali un'imaturità della parete degli stessi.

Al di là di tali differenze, la sovrapposizione dei dati relativi a presentazione clinico radiologica e outcome in questi due gruppi evidenzia come la "DMVT" costituisca un'entità assolutamente non trascurabile rispetto alle altre trombosi venose cerebrali. Pur trattandosi di vasi di piccolo calibro, il loro coinvolgimento in termini trombotici/congestizi ha delle ricadute in termini di coinvolgimento parenchimale, presentazione clinica e follow up apparentemente sovrapponibili alle trombosi venose cerebrali in altre sedi.

Analizzando poi la nostra popolazione attraverso un confronto tra il sottogruppo di pazienti con "trombosi venosa cerebrale senza DMVT" e pazienti con "trombosi venosa cerebrale associata a DMVT" (ovvero escludendo il sottogruppo di pazienti con "DMVT isolata") è possibile notare come vi sia una prevalenza statisticamente

significativa dei difetti trombofilici nei soggetti in cui manca il coinvolgimento del sistema venoso profondo. Il dato, pur godendo di una significatività statistica, non è di facile interpretazione e potrebbe essere speculativamente letto come una dimostrazione che l'estensione al sistema venoso profondo di piccolo calibro non è condizionato da una diatesi trombofilica; in altre parole, la trombofilia, in questa ipotesi, non sembrerebbe uno degli elementi cruciali nello spiegare l'estensione del processo trombotico ai vasi di piccolo calibro del circolo profondo.

Sempre da tale confronto emerge come il coinvolgimento delle vene midollari in una trombosi extramidollare comporti in modo significativo un maggior burden di lesioni cerebrali attribuibili all'evento. Risulta invece facilmente comprensibile che nei casi in cui una qualsiasi trombosi venosa cerebrale si associ a una trombosi venosa midollare ci sia un maggior coinvolgimento del seno retto della vena di Galeno e delle vene cerebrali interne, di cui le vene midollari sono tributarie.

In ultima analisi abbiamo cercato di caratterizzare ulteriormente il fenomeno trombosi delle vene midollari provando a confrontare all'interno della nostra casistica tutti i pazienti con trombosi delle vene midollare (sia isolate che associate ad altre trombosi venose cerebrali) con i pazienti con presentavano "trombosi venosa cerebrale senza DMVT". Non sono emerse ulteriori considerazioni rispetto ai confronti precedenti. Si rimarca semplicemente la maggior presenza di lesioni cerebrali nel contesto delle "trombosi venose cerebrali in cui vi sia un coinvolgimento delle DMVT", con una maggior tendenza alla presenza di una componente emorragica delle stesse.

Per quanto riguarda le "DMVT isolate" il confronto con la letteratura, riassunta nella revisione sistematica di Pin et al., pur con la premessa di una sproporzione tra il campione padovano e quello della revisione e di una sovrapposizione solo parziale delle variabili confrontate, da un punto di vista puramente descrittivo,

emerge una sostanziale sovrapposizione per quanto riguarda i dati demografici e di presentazione clinica.

La coorte locale si differenzia invece per un'assenza di familiarità per tromboembolismo, per la presenza di una quota di pazienti (un quinto) asintomatici al momento della diagnosi e per un minor riscontro di patologie della gravidanza. Si osserva invece una maggior tendenza alla trombofilia neonatale all'interno della nostra popolazione, per quanto questo dato sia limitato a pochi pazienti per i quali è noto l'esito di test trombofilici (3/9).

Il nostro campione di pazienti contribuisce alla descrizione del fenomeno della trombosi delle vene midollari fornendo informazioni circa le modalità del parto che in un 10 % è risultato essere un parto cesareo urgente e in un ulteriore 10% un parto vaginale distocico.

Per quanto riguarda i fattori di rischio perinatali, la popolazione padovana mette in luce ulteriori aspetti non descritti nella letteratura inerente alla "DMVT isolata", quali la positività al tampone vaginale, la PROM e la presenza di infezioni materne in gravidanza, presenti ciascuno in un quarto dei pazienti.

Rilevante risulta anche la presenza di infezione neonatale che è stata identificata in oltre un quinto dei pazienti evidenziando come il contributo degli stati infettivi abbia un ruolo non trascurabile nella predisposizione all'insorgenza della patologia trombotica cerebrale.

Sebbene il tasso di lesioni cerebrali e la presenza di una componente emorragica correlate all'evento trombotico siano equivalente sia nella popolazione padovana che in letteratura, l'analisi della nostra casistica sempre relativamente alle "DMVT isolate" mostra la presenza di edema vasogenico focale isolato in circa un quarto dei pazienti, nonché la presenza di infarto venoso (definito dalla presenza di aree di diffusività ristretta-ADC ridotto) in un altro quarto dei pazienti.

Da un punto di vista dei bisogni sanitari, aspetto non meglio approfondito in letteratura, lo studio della popolazione padovana mediante il R.I.T.I. fornisce informazioni relative alla necessità di ricovero in terapia intensiva per tale

condizione in oltre due terzi dei pazienti sottolineando il burden assistenziale legato al fenomeno in questione.

Altro capitolo nel quale il presente studio risulta contributivo rispetto alla letteratura preesistente è quello dell'outcome. Nel nostro campione la mortalità si attesta intorno all'11% sebbene tale percentuale derivi dal decesso di un solo paziente. Nella letteratura pertinente, invece, il tasso di mortalità nelle DMVT isolate risulta pari al 3%. La nostra popolazione fornisce ulteriori spunti di riflessione rispetto alla letteratura, dimostrando, pur nella limitatezza della numerosità del campione, come la trombosi delle vene midollari si configuri come un evento monofasico, e non si osservano episodi di recidiva. Per ultimo, relativamente alla prognosi neurologica, in circa due terzi dei casi è possibile individuare la presenza di alcuni deficit neurologici nel follow up a breve termine.

5.2 Limiti

Alcuni limiti devono esser tenuti in considerazione per la corretta interpretazione di questo studio.

Innanzitutto, la numerosità ridotta dei campioni confrontati non ha permesso di individuare differenze statisticamente significative, in particolare per le variabili più rare. Anche dall'unione dei due sottogruppi “trombosi isolata delle vene midollari” e “trombosi delle vene midollari associata a una trombosi venosa cerebrale in un altro distretto” nel confronto con altre trombosi venose cerebrali, non sono emerse differenze significative.

A questo si aggiunge il tipo di studio scelto, longitudinale retrospettivo, che può determinare delle distorsioni, soprattutto riguardo alla completezza delle informazioni utilizzate, derivando in massima parte dalla consultazione delle cartelle e non dall'osservazione diretta del paziente. Ad esempio, nella presentazione clinica dell'evento acuto o nei referti neuroradiologici, alcune informazioni potrebbero esser andate perse per un'incompleta descrizione da parte dei genitori e/o del personale medico, o non esser stati inseriti nell'archivio elettronico. A ciò si è cercato di porre rimedio mediante la consultazione di più fonti, sia cartacee sia elettroniche, nonché mediante la revisione delle RM cerebrali dei pazienti per i quali erano disponibili, con la collaborazione di uno specialista neuroradiologo.

Inoltre, sebbene il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova sia un centro di terzo livello con bacino d'utenza che include anche pazienti provenienti da altre regioni, il nostro studio è monocentrico.

A quanto precedentemente esposto, si aggiunge che la mediana del follow up, per i casi di trombosi delle vene midollari, isolate e associate ad altre trombosi venosa cerebrale, risulta pari a poco più di un anno, e quindi molto più breve rispetto alla casistica esistente. Questo dato risulta legato al crescente interesse dell'ultimo decennio che colloca i casi di trombosi delle DMV in un periodo di tempo relativamente prossimo alla stesura di questo studio.

Infine, non si può prescindere dai punti di debolezza del Registro Italiano Trombosi Infantili, tra cui rimarchiamo a titolo d'esempio la presenza del dato "peso alla nascita" espresso in termini assoluti e non corretti per età gestazionale, che rendono di fatto il dato difficilmente interpretabile. A tal proposito questa tesi risulta essere uno studio preliminare che ci ha consentito peraltro di comprendere punti di forza e debolezza del Registro Italiano Trombosi Infantili, così da poterlo migliorare in vista di una sua sempre maggiore implementazione come strumento di studio del fenomeno trombotico in età pediatrica in Italia.

Alla luce delle considerazioni precedenti, sarebbe opportuno un ampliamento della casistica su tutta la popolazione italiana del R.I.T.I. previa revisione radiologica delle immagini di risonanza magnetica al fine di rivalutare i pazienti sulla base delle conoscenze degli ultimi anni relative alla presentazione radiologica della trombosi delle vene midollari.

Inoltre occorre valutare la reale efficacia e necessità della terapia anticoagulante per il fenomeno delle trombosi isolate delle vene midollari secondo i criteri dell'evidence based medicine al fine di adottare un protocollo di trattamento che permetta di uniformare le scelte terapeutiche dei singoli centri.

5.3 Conclusioni

Il presente lavoro contribuisce alla caratterizzazione epidemiologica, eziopatogenetica, clinico radiologica e prognostica della trombosi delle vene midollari neonatali nel contesto più generale delle trombosi venose cerebrali del neonato. Esso dimostra come un quinto delle trombosi venose cerebrali sia costituito dalle trombosi isolate delle vene midollari e come oltre un terzo dei neonati con CVT abbia un coinvolgimento di tale distretto venoso.

Dall'analisi dei soggetti con trombosi delle vene midollari (isolate o associate ad altre trombosi venose cerebrali) emergono importanti informazioni. In particolare dal punto di vista eziopatogenetico lo studio evidenzia in questi pazienti un ruolo verosimilmente prevalente di fattori di rischio di natura acquisita piuttosto che genetica, imputabili all'unità materno/fetale e/o al periodo perinatale, ridimensionando invece il contributo di fattori genetici quali ad esempio la familiarità per tromboembolismo. Un quinto dei casi con DMVT risulta essere stato concepito mediante tecniche di procreazione assistita, un terzo è nato da parto complicato, quasi metà sono neonati prematuri e due quinti presentano un evento infettivo in epoca neonatale. Dal punto di vista della presentazione clinica quasi un quinto risulta asintomatico o paucisintomatico mentre nei restanti casi la presentazione prevalente è costituita da crisi epilettiche e sopore. Dal punto di vista della presentazione radiologica, lesioni cerebrali secondarie all'evento si riscontrano in oltre i due terzi di tali pazienti sia a livello dei lobi cerebrali che della lesione nucleo capsulare. Una componente emorragica si riscontra in oltre due terzi dei casi. Dal punto di vista prognostico i pazienti con "trombosi delle vene midollari con o senza il coinvolgimento in altra sede" richiedono nel 90% dei casi un ricovero in terapia intensiva, presentano una mortalità del 7%. Presentano almeno un deficit neurologico alla dimissione in circa la metà dei casi e si riscontrano di uno o più deficit ad un follow up a breve termine in oltre due terzi.

Dal confronto delle "DMVT isolate" e delle "trombosi venose cerebrali senza DMVT" non sono emerse differenze statisticamente significative dal punto di vista dei fattori di rischio, della presentazione clinica, della presentazione neuroradiologica e dell'outcome a breve termine evidenziando come la "DMVT"

costituisca un'entità assolutamente non trascurabile rispetto alle altre trombosi venose cerebrali. Per altro lo studio dimostra anche come il coinvolgimento delle vene midollari profonde nelle trombosi venose cerebrali contribuisca in modo significativo a un maggior burden di lesioni attribuite all'evento.

Relativamente alle “DMVT isolate”, dal confronto con la letteratura emerge una sostanziale sovrapposizione per quanto riguarda dati demografici, presentazione clinica radiologica ed outcome. Il presente studio contribuisce alla caratterizzazione di tale condizione fornendo informazioni circa le modalità del parto, la positività al tampone vaginale, la PROM e la presenza di infezioni materne in gravidanza, la necessità di ricovero in terapia intensiva e l'outcome neurologico a breve termine

In conclusione, la trombosi/ingorgo delle vene midollari profonde anche in assenza di trombosi in altre sedi venose intracerebrali costituisce un'entità clinico patologica di consistente impatto clinico sia in fase acuta che in termini di disabilità permanente. D'altra parte, il coinvolgimento delle vene midollari profonde nel contesto di eventi trombotici venosi extramidollari contribuisce in senso detrimentalmente alla severità del quadro clinico radiologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ropper, A. H. & Klein, J. P. Cerebral Venous Thrombosis. *N. Engl. J. Med.* **385**, 59–64 (2021).
2. Mankad, K. *et al.* Venous pathologies in paediatric neuroradiology: from foetal to adolescent life. *Neuroradiology* **62**, 15–37 (2020).
3. Lee, S. *et al.* Pathways for Neuroimaging of Neonatal Stroke. *Pediatr. Neurol.* **69**, 37–48 (2017).
4. Arrigoni, F. *et al.* Deep Medullary Vein Involvement in Neonates with Brain Damage: An MR Imaging Study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **32**, 2030–2036 (2011).
5. MR Imaging Scoring System for White Matter Injury after Deep Medullary Vein Thrombosis and Infarction in Neonates | American Journal of Neuroradiology. <https://www.ajnr.org/content/40/2/347>.
6. Cain, D. W., Dingman, A. L., Stence, N. V., Jensen, A. M. & Mirsky, D. M. Subpial Hemorrhage of the Neonate. *Stroke* **51**, 315–318 (2020).
7. Miller, J. H., Bardo, D. M. E. & Cornejo, P. Neonatal Neuroimaging. *Semin. Pediatr. Neurol.* **33**, 100796 (2020).
8. Ichord, R. M. Stroke in the newborn: Classification, manifestations, and diagnosis - UpToDate. in *UpToDate*.
9. Raju, T. N. K., Nelson, K. B., Ferriero, D., Lynch, J. K., & 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* **120**, 609–616 (2007).
10. Govaert, P., Ramenghi, L., Taal, R., De Vries, L. & DeVeber, G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatr.* **98**, 1556–1567 (2009).

11. Ferriero, D. M. *et al.* Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **50**, e51–e96 (2019).
12. Kirton, A., DeVeber, G., Pontigon, A.-M., Macgregor, D. & Shroff, M. Presumed perinatal ischemic stroke: Vascular classification predicts outcomes. *Ann. Neurol.* **63**, 436–443 (2008).
13. Teksam, M., Moharir, M., deVeber, G. & Shroff, M. Frequency and Topographic Distribution of Brain Lesions in Pediatric Cerebral Venous Thrombosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **29**, 1961–1965 (2008).
14. Ramenghi, L. A., Cardiello, V. & Rossi, A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb. Clin. Neurol.* **162**, 267–280 (2019).
15. Berfelo, F. J. *et al.* Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis From Symptom to Outcome. *Stroke* **41**, 1382–1388 (2010).
16. Huang, A. H. & Robertson, R. L. Spontaneous Superficial Parenchymal and Leptomeningeal Hemorrhage in Term Neonates. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **25**, 469–475 (2004).
17. Okudera, T. *et al.* Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* **19**, 93–111 (1999).
18. Nakamura, Y., Okudera, T. & Hashimoto, T. Vascular Architecture in White Matter of Neonates: Its Relationship to Periventricular Leukomalacia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **53**, 582–589 (1994).
19. Hufnagle, J. J. & Tadi, P. Neuroanatomy, Brain Veins. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2023).
20. Mazzocchi. *Anatomia funzionale del sistema nervoso*. (1996).

21. Ambrosetto, P., Stoffels, C., Iorio, A. & Cerisoli, M. The subependymal veins of the posterior portions of the lateral ventricles. *Acta Neurochir. (Wien)* **51**, 233–246 (1980).
22. Fujii, S. *et al.* Demonstration of Cerebral Venous Variations in the Region of the Third Ventricle on Phase-Sensitive Imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **31**, 55–59 (2010).
23. Chen, Z. *et al.* Visualization of Anatomic Variation of the Anterior Septal Vein on Susceptibility-Weighted Imaging. *PLoS ONE* **11**, e0164221 (2016).
24. Zhang, X. *et al.* Susceptibility-Weighted Imaging of the Anatomic Variation of Thalamostriate Vein and Its Tributaries. *PLoS ONE* **10**, e0141513 (2015).
25. Tortora, D. *et al.* Variability of Cerebral Deep Venous System in Preterm and Term Neonates Evaluated on MR SWI Venography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **37**, 2144–2149 (2016).
26. Brzegowy, K. *et al.* The Internal Cerebral Vein: New Classification of Branching Patterns Based on CTA. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **40**, 1719–1724 (2019).
27. Structure of the Medullary Veins of the Cerebral Hemisphere and Related Disorders | RadioGraphics.
https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160061?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
28. Wolf, B. S. & Huang, Y. P. THE SUBEPENDYMAL VEINS OF THE LATERAL VENTRICLES. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **91**, 406–426 (1964).
29. Khalatbari, H. *et al.* Deep medullary vein engorgement and superficial medullary vein engorgement: two patterns of perinatal venous stroke. *Pediatr. Radiol.* **51**, 675–685 (2021).
30. Huang, Y. P. & Wolf, B. S. VEINS OF THE WHITE MATTER OF THE CEREBRAL HEMISPHERES (THE MEDULLARY VEINS). *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **92**, 739–755 (1964).

31. Jimenez, J. L., Lasjaunias, P., Terbrugge, K., Flodmark, O. & Rodesch, G. The trans-cerebral veins: normal and non-pathologic angiographic aspects. *Surg. Radiol. Anat. SRA* **11**, 63–72 (1989).

32. Blood–Brain Barrier Breakdown in Acute and Chronic Cerebrovascular Disease. <https://oae.ovid.com/article/00007670-201111000-00061/HTML>.

33. Simard, J. M., Kent, T. A., Chen, M., Tarasov, K. V. & Gerzanich, V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* **6**, 258–268 (2007).

34. Piazza, G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation* **125**, 1704–1709 (2012).

35. Pathophysiology of ischemic stroke - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-ischemic-stroke?search=cytotoxic%20edema&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1222840.

36. Ducreux, D. *et al.* Diffusion-weighted Imaging Patterns of Brain Damage Associated with Cerebral Venous Thrombosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **22**, 261–268 (2001).

37. Bhatt, M. D. & Chan, A. K. Venous thrombosis in neonates. *Fac. Rev.* **10**, (2021).

38. Schmidt, B. & Andrew, M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* **96**, 939–943 (1995).

39. Monagle, P. *et al.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb. Haemost.* **95**, 362–372 (2006).

40. Kenet, G., Cohen, O., Bajorat, T. & Nowak-Göttl, U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb. Res.* **181**, S33–S36 (2019).

41. Dlamini, N., Billingham, L. & Kirkham, F. J. Cerebral Venous Sinus (Sinovenous) Thrombosis in Children. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **21**, 511–527 (2010).
42. Raets, M. M. A. *et al.* Serial Cranial US for Detection of Cerebral Sinovenous Thrombosis in Preterm Infants. *Radiology* **269**, 879–886 (2013).
43. Steggerda, S. J. & de Vries, L. S. Neonatal stroke in premature neonates. *Semin. Perinatol.* **45**, 151471 (2021).
44. Sorg, A.-L. *et al.* Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants. *Dev. Med. Child Neurol.* **63**, 697–704 (2021).
45. Moharir, M. D. *et al.* Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: A safety and outcome study. *Ann. Neurol.* **67**, 590–599 (2010).
46. Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Neonate | Cardiology | JAMA Neurology | JAMA Network.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/790855>.
47. Kersbergen, K. J. *et al.* The spectrum of associated brain lesions in cerebral sinovenous thrombosis: relation to gestational age and outcome. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **96**, F404–F409 (2011).
48. Kersbergen, K. J., Groenendaal, F., Benders, M. J. N. L. & de Vries, L. S. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Neuroimaging and Long-term Follow-up. *J. Child Neurol.* **26**, 1111–1120 (2011).
49. Golomb, M. R. *et al.* Neonatal Arterial Ischemic Stroke and Cerebral Sinovenous Thrombosis Are More Commonly Diagnosed in Boys. *J. Child Neurol.* **19**, 493–497 (2004).
50. Barron, T. F., Gusnard, D. A., Zimmerman, R. A. & Clancy, R. R. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr. Neurol.* **8**, 112–116 (1992).
51. Shevell, M. I., Silver, K., O’Gorman, A. M., Watters, G. V. & Montes, JoséL. Neonatal dural sinus thrombosis. *Pediatr. Neurol.* **5**, 161–165 (1989).

52. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Sifting the Evidence for a Diagnostic Plan and Treatment Strategy | Pediatrics | American Academy of Pediatrics.

<https://publications.aap.org/pediatrics/article/126/3/e693/66182/Neonatal-Cerebral-Sinovenous-Thrombosis-Sifting?autologincheck=redirected>.

53. Yang, S.-H. *et al.* Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *J. Appl. Physiol.* **92**, 195–201 (2002).

54. Toung, T. J. K., Traystman, R. J. & Hurn, P. D. Estrogen-Mediated Neuroprotection After Experimental Stroke in Male Rats. *Stroke* **29**, 1666–1670 (1998).

55. Herman, I. *et al.* Clinical Profile and Long-Term Outcome in Neonatal Cerebral Sinus Venous Thrombosis. *Pediatr. Neurol.* **121**, 20–25 (2021).

56. Pin, J. N. *et al.* Deep Medullary Vein Thrombosis in Newborns: A Systematic Literature Review. *Neonatology* 1–9 (2023) doi:10.1159/000530647.

57. Jordan, L. C. *et al.* Antithrombotic Treatment in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Results of the International Pediatric Stroke Study. *J. Pediatr.* **156**, 704–710.e2 (2010).

58. deVeber, G. *et al.* Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *N. Engl. J. Med.* **345**, 417–423 (2001).

59. Wu, Y. W. *et al.* Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* **59**, 438–440 (2002).

60. Hunt, R. W., Badawi, N., Laing, S. & Lam, A. Pre-eclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? *Pediatr. Neurol.* **25**, 242–246 (2001).

61. Elbers, J., Viero, S., MacGregor, D., DeVeber, G. & Moore, A. M. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics* **127**, e722–729 (2011).

62. Anomalie della gravidanza. *Manuali MSD Edizione Professionisti* <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/anomalie-della-gravidanza>.
63. Kenet, G. *et al.* Thrombophilia does not increase risk for neonatal complications in preterm infants. *Thromb. Haemost.* **90**, 823–828 (2003).
64. Makatsariya, A. *et al.* Neonatal thrombosis. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **35**, 1169–1177 (2022).
65. Chan, A. K. Neonatal thrombosis: Clinical features and diagnosis - UpToDate. in *UpToDate*.
66. Andrew, M. *et al.* Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* **70**, 165–172 (1987).
67. Andrew, M. *et al.* Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* **72**, 1651–1657 (1988).
68. Andrew, M. *et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* **80**, 1998–2005 (1992).
69. Reverdiau-Moalic, P. *et al.* Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* **88**, 900–906 (1996).
70. Andrew, M., Paes, B. & Johnston, M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **12**, 95–104 (1990).
71. 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.* **63**, 27–30 (1990).
72. Salonvaara, M. *et al.* Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **88**, F319-323 (2003).

73. Ramenghi, L. A. *et al.* Cerebral Venous Thrombosis, Intraventricular Haemorrhage and White Matter Lesions in a Preterm Newborn with Factor V (Leiden) Mutation. *Neuropediatrics* **33**, 97–99 (2002).
74. Young, G. *et al.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* **118**, 1373–1382 (2008).
75. De Carolis, M. P., Salvi, S., Bersani, I. & De Carolis, S. Isolated cerebral sinovenous thrombosis: a rare case of neonatal antiphospholipid syndrome. *Indian Pediatr.* **49**, 411–412 (2012).
76. Meroni, P. L. *et al.* Endothelium and the brain in CNS lupus. *Lupus* **12**, 919–928 (2003).
77. Hasbani, G. E., Taher, A. T., Sunji, N., Sciascia, S. & Uthman, I. Antiphospholipid antibodies and cerebrovascular thrombosis in the pediatric population: Few answers to many questions. *Lupus* **30**, 1365–1377 (2021).
78. Bhat, R., Kumar, R., Kwon, S., Murthy, K. & Liem, R. I. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit-A Case Control Study. *J. Pediatr.* **195**, 28–32 (2018).
79. Executive Summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Obstet. Gynecol.* **123**, 896 (2014).
80. Radicioni, M. *et al.* Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Asphyxiated Cooled Infants: A Prospective Observational Study. *Pediatr. Neurol.* **66**, 63–68 (2017).
81. Rutherford, M. *et al.* Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic–ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **9**, 39–45 (2010).
82. Ramenghi, L. A., Govaert, P., Fumagalli, M., Bassi, L. & Mosca, F. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **14**, 278–283 (2009).

83. Andrew, M. E., Monagle, P., deVeber, G. & Chan, A. K. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 358–374 (2001) doi:10.1182/asheducation-2001.1.358.
84. Newton, T. H. & Gooding, C. A. Compression of superior sagittal sinus by neonatal calvarial molding. *Radiology* **115**, 635–640 (1975).
85. Tan, M. *et al.* Sagittal Sinus Compression Is Associated With Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Pediatrics* **128**, e429–e435 (2011).
86. F, C. & M, T. Changes in superior sagittal sinus blood velocities due to postural alterations and pressure on the head of the newborn infant. *Pediatrics* **75**, (1985).
87. Claessens, N. H. P. *et al.* Clinical and neuroimaging characteristics of cerebral sinovenous thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **155**, 1150–1158 (2018).
88. Stam, J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1791–1798 (2005).
89. Nwosu, M. E., Williams, L. S., Edwards-Brown, M., Eckert, G. J. & Golomb, M. R. Neonatal Sinovenous Thrombosis: Presentation and Association With Imaging. *Pediatr. Neurol.* **39**, 155–161 (2008).
90. Deep Medullary Vein White Matter Injury Global Severity Score Predicts Neurodevelopmental Impairment - Kristen L. Benninger, Tara L. Benninger, Melissa Moore-Clingenpeel, Lynne Ruess, Jerome A. Rusin, Nathalie L. Maitre, 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0883073820967161>.
91. Takanashi, J., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., Suzuki, H. & Kohno, Y. Widening spectrum of congenital hemiplegia: Periventricular venous infarction in term neonates. *Neurology* **61**, 531–533 (2003).
92. Wu, Y. W. *et al.* Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann. Neurol.* **54**, 123–126 (2003).

93. Cranial Ultrasonography Has a Low Sensitivity for Detecting Arterial Ischemic Stroke in Term Neonates - Meredith R. Golomb, Paul T. Dick, Daune L. MacGregor, Derek C. Armstrong, Gabrielle A. deVeber, 2003. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738030180021401>.
94. Shroff, M. & deVeber, G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **13**, 115–138 (2003).
95. INSIDIE DIAGNOSTICHE DELLA TROMBOSI VENOSA CEREBRALE: STORIA DI UN CASO CLINICO. <https://iris.unipa.it/handle/10447/368860>.
96. Carpenter, J. & Tsuchida, T. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **7**, 139–146 (2007).
97. Lequin, M. H., Dudink, J., Tong, K. A. & Obenaus, A. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **14**, 299–310 (2009).
98. Sotak, C. H. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed.* **15**, 561–569 (2002).
99. Widjaja, E., Shroff, M., Blaser, S., Laughlin, S. & Raybaud, C. 2D Time-of-Flight MR Venography in Neonates: Anatomy and Pitfalls. *Am. J. Neuroradiol.* **27**, 1913–1918 (2006).
100. Studio della trombosi infantile mediante la realizzazione e l'utilizzo di un registro nazionale per la raccolta dei casi di trombosi cerebrale e sistemica in età pediatrica e neonatale e valutazione della trombofilia. <https://www.research.unipd.it/handle/11577/3422183>.
101. Chen, D., Sun, J., Li, Q., Bai, W. & Mao, J. An Important Finding of White Matter Injury in Late Preterm Infant: Deep Medullary Vein Involvement. *Front. Pediatr.* **8**, (2020).
102. Gennari, L. Susceptibility Weighted Imaging.

103. Ramenghi, L. A., Cardiello, V. & Rossi, A. Chapter 12 - Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. in *Handbook of Clinical Neurology* (eds. de Vries, L. S. & Glass, H. C.) vol. 162 267–280 (Elsevier, 2019).
104. Nowak-Göttl, U., Duering, C., Kempf-Bielack, B. & Sträter, R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **33**, 269–274 (2003).
105. Stroke in the newborn: Management and prognosis - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-the-newborn-management-and-prognosis?search=Stroke%20in%20the%20newborn%20management%20and%20outcomes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1846289366.
106. Kersbergen, K. J. *et al.* Anticoagulation Therapy and Imaging in Neonates With a Unilateral Thalamic Hemorrhage Due to Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Stroke* **40**, 2754–2760 (2009).
107. Rossor, T., Arichi, T., Bhate, S., Hart, A. R. & Raman Singh, R. Anticoagulation in the management of neonatal cerebral sinovenous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* **60**, 884–891 (2018).
108. Monagle, P. *et al.* Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* **141**, e737S-e801S (2012).
109. Raschke, R. A., Reilly, B. M., Guidry, J. R., Fontana, J. R. & Srinivas, S. The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a Standard Care Nomogram. *Ann. Intern. Med.* **119**, 874–881 (1993).
110. Andrew, M. *et al.* Heparin Therapy in Pediatric Patients: A Prospective Cohort Study. *Pediatr. Res.* **35**, 78–83 (1994).
111. Trame, M. N. *et al.* Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 1950–1958 (2010).

112. Malowany, J. I., Knoppert, D. C., Chan, A. K. C., Pepelassis, D. & Lee, D. S. C. Enoxaparin Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Experience Over 8 Years. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **27**, 1263–1271 (2007).
113. Malowany, J. I. *et al.* Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates. *Thromb. Res.* **122**, 826–830 (2008).
114. Kearon, C. *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141**, e419S-e496S (2012).
115. Shlobin, N. A., LoPresti, M. A., Beestrum, M. & Lam, S. Treatment of pediatric cerebral venous sinus thromboses: the role of anticoagulation. *Childs Nerv. Syst.* **36**, 2621–2633 (2020).
116. Whitaker, E. E. & Cipolla, M. J. Chapter 16 - Perinatal stroke. in *Handbook of Clinical Neurology* (eds. Steegers, E. A. P., Cipolla, M. J. & Miller, E. C.) vol. 171 313–326 (Elsevier, 2020).
117. Wasay, M., Dai, A. I., Ansari, M., Shaikh, Z. & Roach, E. S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: A Multicenter Cohort From the United States. *J. Child Neurol.* **23**, 26–31 (2008).
118. Golomb, M. R. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **14**, 318–322 (2009).
119. Carvalho, K. S., Bodensteiner, J. B., Connolly, P. J. & Garg, B. P. Cerebral Venous Thrombosis in Children. *J. Child Neurol.* **16**, 574–580 (2001).
120. Neurologic Outcome in Survivors of Childhood Arterial Ischemic Stroke and Sinovenous Thrombosis - Gabrielle A. deVeber, Daune MacGregor, Rosalind Curtis, Supriya Mayank, 2000. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088307380001500508?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
121. Kenet, G. *et al.* Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* **92**, 713–718 (2004).

122. Golomb, M. R. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. *Semin. Thromb. Hemost.* **29**, 415–424 (2003).
123. Benninger, K. L., Ruess, L., Slaughter, L. A., Maitre, N. L. & Rusin, J. A. Neonatal Vein of Labbé Infarction Size is Associated With Long-Term Language Outcomes. *Pediatr. Neurol.* **72**, 70-75.e1 (2017).
124. Pelizza, M. F. *et al.* The new Italian registry of infantile thrombosis (RITI): A reflection on its journey, challenges and pitfalls. *Front. Pediatr.* **11**, 1094246 (2023).
125. Benninger, K. L. *et al.* Deep Medullary Vein White Matter Injury Global Severity Score Predicts Neurodevelopmental Impairment. *J. Child Neurol.* **36**, 253–261 (2021).
126. Vilan, A., Ribeiro, J. M., Reis, C. & Sampaio, L. Deep Medullary Veins and Brain Injury. *J. Pediatr.* **200**, 290-290.e1 (2018).
127. Alves Fonseca, A. P., Melo De Carvalho, R., Padula, M. & De Cassia Maciel Pincerato, R. Deep Medullary Vein Thrombosis in a Neonate: A Peculiar MRI Pattern. *Neurology* **96**, 492–493 (2021).
128. Konanki, R., Varma, D. R., Ratha, C., Lingappa, L. & Shah, N. Teaching NeuroImages: Fetal deep medullary vein thrombosis presenting as progressive intracerebral hemorrhage. *Neurology* **85**, e5–e6 (2015).
129. Sebellin, Lorenzoni, G., Pin, J. N. & Sartori, S. Stroke ischemico arterioso: l'esperienza italiana studiata attraverso la nuova versione del Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.). (Università degli studi di Padova).

RINGRAZIAMENTI

Alla Dott.ssa Maria Elena Cavicchiolo, per la sua disponibilità fin dal primo momento;

Al Dott. Andrea Francavilla per il ruolo fondamentale nell'analisi dei dati;

Al Dott. D'Errico per il prezioso tempo dedicato;

Alle Dott.sse Pelizza e Cavaliere per il contributo nella raccolta dati;

Al Prof. Paolo Simioni, senza il quale la realtà del R.I.T.I. non esisterebbe.