LO STROKE NEL NEONATO

Carmine D'Incecco

Neonatologo Pediatra

SISPeD

Società Italiana di Sanità Pubblica e Digitale – Sezione Abruzzo

Le grandi sindromi neurologiche neonatali

Le quattro grandi categorie di GNNS sono

l'encefalopatia neonatale (NE), l'ipossiemia sistemica e/o la riduzione del flusso sanguigno cerebrale

l'encefalopatia associata a condizioni di prematurità (EP). un insulto multifattoriale da ipossia/ ischemia e da infiammazione su un cervello immaturo

le convulsioni neonatali (NS)

l'ictus perinatale (NSK)

L'ictus perinatale è un termine generico per una **lesione cerebrale focale** che si verifica a seguito di un **incidente vascolare cerebrale** tra la **20a settimana di gestazione e il 28° giorno postnatale** .
Poiché la presentazione clinica dell'ictus nei neonati può essere subdola, **la diagnosi va confermata da studi di neuroimaging o neuropatologici**

L'ictus perinatale provoca paralisi cerebrale emiparetica (HCP) e disabilità neurologica permanente.

La fisiopatologia dell'ictus perinatale è una sorta di "scatola nera" e c'è ancora molto da capire su questa malattia. La patogenesi è complessa e multifattoriale e comprende complicanze placentari, stato protrombotico e fattori di stress fisiologici associati al travaglio.

Non è chiaro il motivo per cui alcuni bambini con ictus si presentano in modo acuto ma con sintomatologia variabile mentre in altri la presentazione clinica è tardiva e al di fuori del periodo neonatale**, per questo motivo l'imaging è essenziale per la diagnosi definitiva.**

Nonostante l'interesse della comunità scientifica internazionale e l'enorme numero di studi e registri regionali e nazionali, permangono enormi lacune nella conoscenza della patologia e nelle strategie preventive.

L’ictus perinatale non è raro; l'incidenza stimata dell'ictus ischemico perinatale è seconda solo all'incidenza dell'ictus ischemico negli anziani e supera l'incidenza dell’ictus pediatrico di circa 10 volte

Dopo l'encefalopatia ipossico-ischemica e l'emorragia intraventricolare del prematuro, l'ictus (con un tasso stimato da **circa 1 su 1.100 a 1 su 5.000 nati vivi**) è il **terzo danno neurologico più comune che i neonati devono affrontare**

Predominanza maschile

L'ictus ischemico arterioso, l'ictus emorragico e la trombosi venosa cerebrale rappresentano rispettivamente il 70%, 20% e 10% **dell'ictus perinatale acuto sintomatico**
ictus perinatale acuto sintomatico 60%, ictus perinatale presunto 40%

Mortalità molto bassa (0,8%), recidiva rara (<3%)

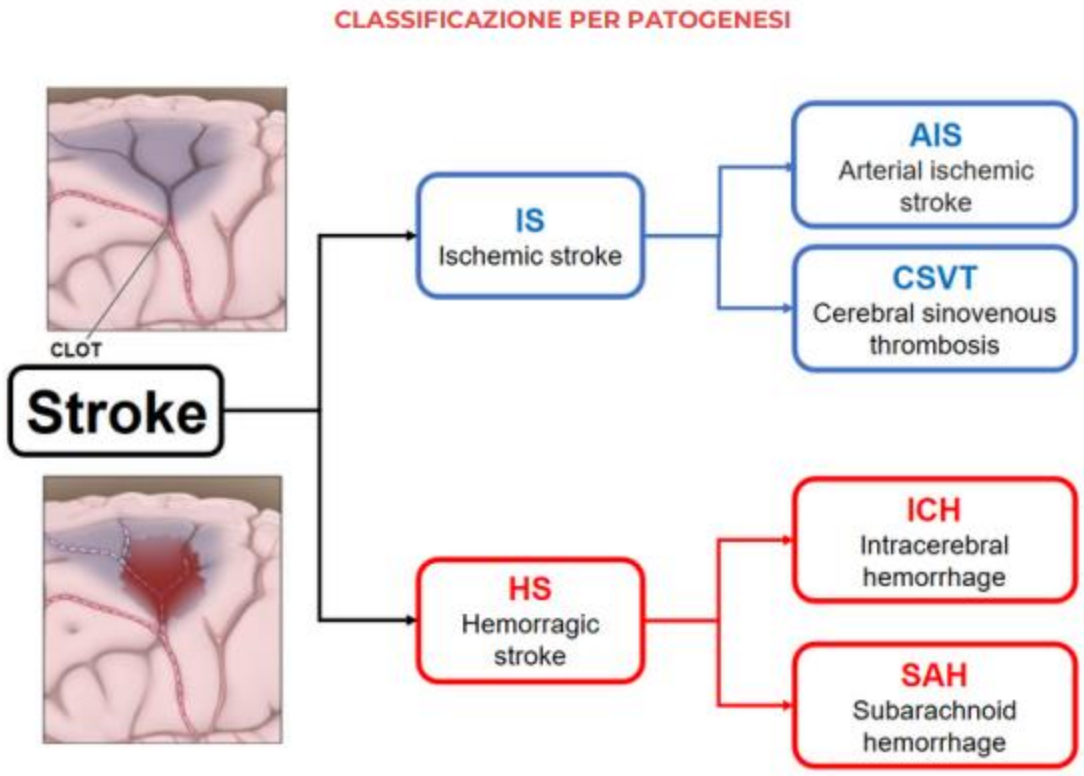


FIGURA 1. Patogenesi dello stroke

La classificazione sopra riportata (vedi *figura 1*) non è dicotomica. Lo stroke ischemico, infatti, può nella sua evoluzione convertirsi secondariamente in stroke emorragico.

l'ictus perinatale può essere suddiviso in **forme ischemiche ed emorragiche**.
L'ictus ischemico perinatale (IPS) rappresenta un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da **un'interruzione focale del flusso sanguigno** cerebrale causata da trombosi o embolizzazione **venosa o arteriosa cerebrale**.

L'ictus emorragico perinatale è definito come un'emorragia intracerebrale non traumatica a livello parenchimale, intraventricolare e/o leptomeningeo.

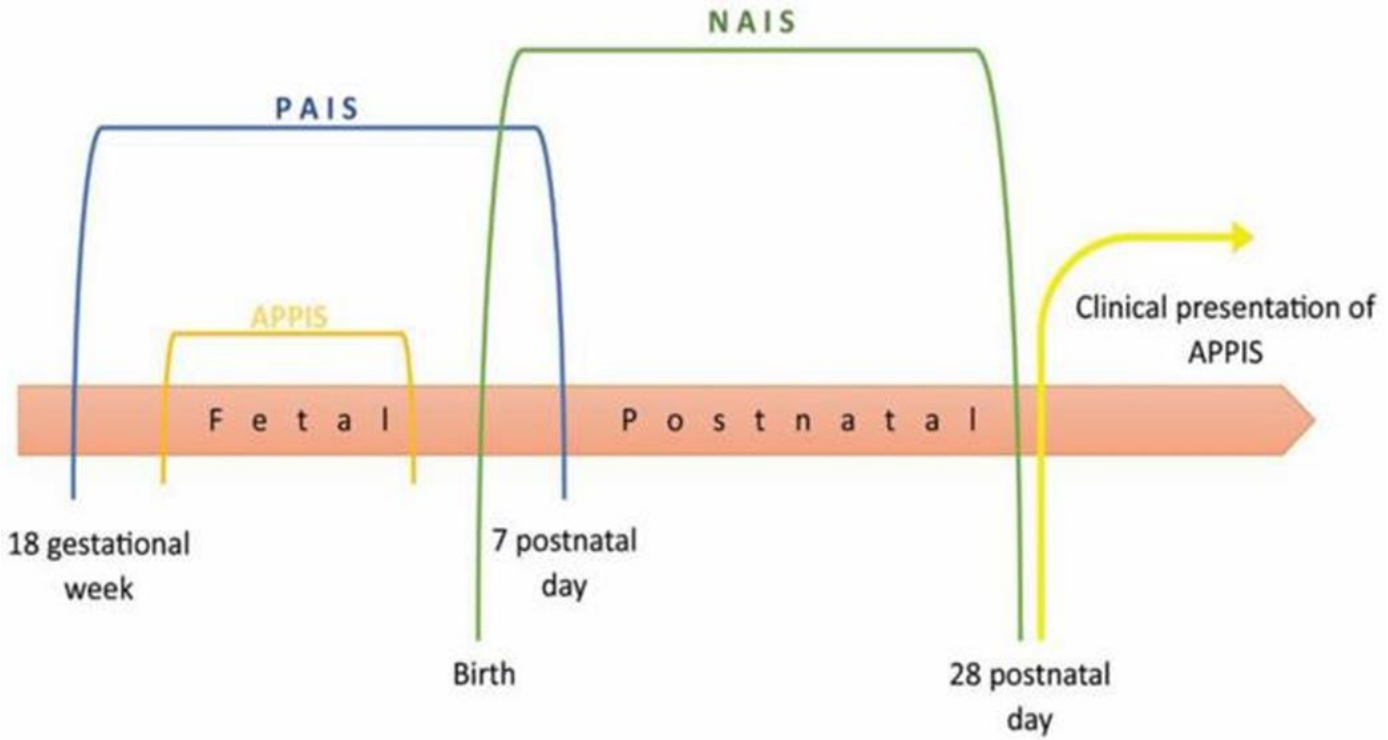
La classificazione temporale dell'ictus perinatale li **divide in tre forme** distinte, delineate dall'età di insorgenza dei sintomi e distinte da diverse presentazioni cliniche :

- ***L'ictus fetale*** **si verifica tra le 18 settimane di gestazione e l'inizio del travaglio che porta al parto.** Viene diagnosticata mediante imaging prenatale o sulla base di un esame neuropatologico in caso di feto morto.

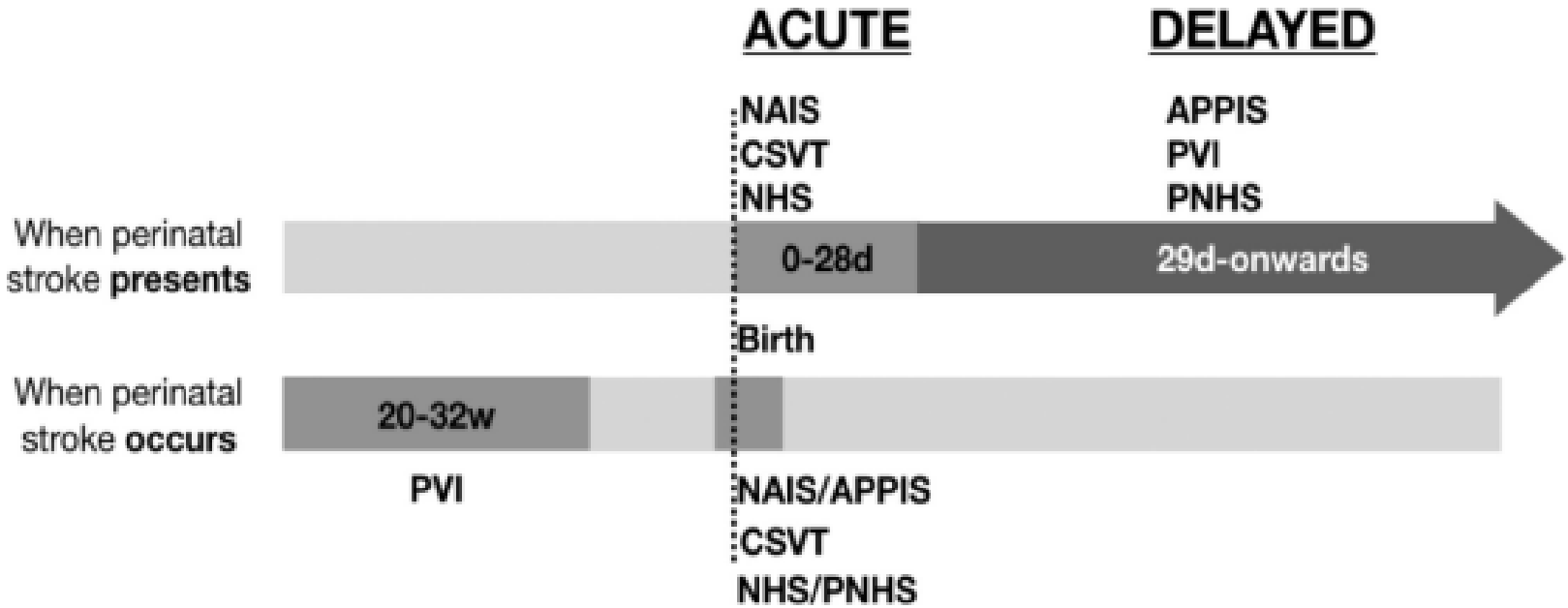
- ***L'ictus neonatale*** **viene diagnosticato tra la nascita e il 28° giorno di vita; si presenta con encefalopatia acuta e convulsioni nei neonati .**

- ***Il presunto ictus ischemico perinatale (PPIS)*** **viene diagnosticato nei neonati di età superiore a 28 giorni, nei quali** si presume che l'evento ischemico si sia verificato durante il periodo perinatale, con presentazione clinicamente criptica e/o senza neuroimaging al momento della diagnosi definitiva.

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

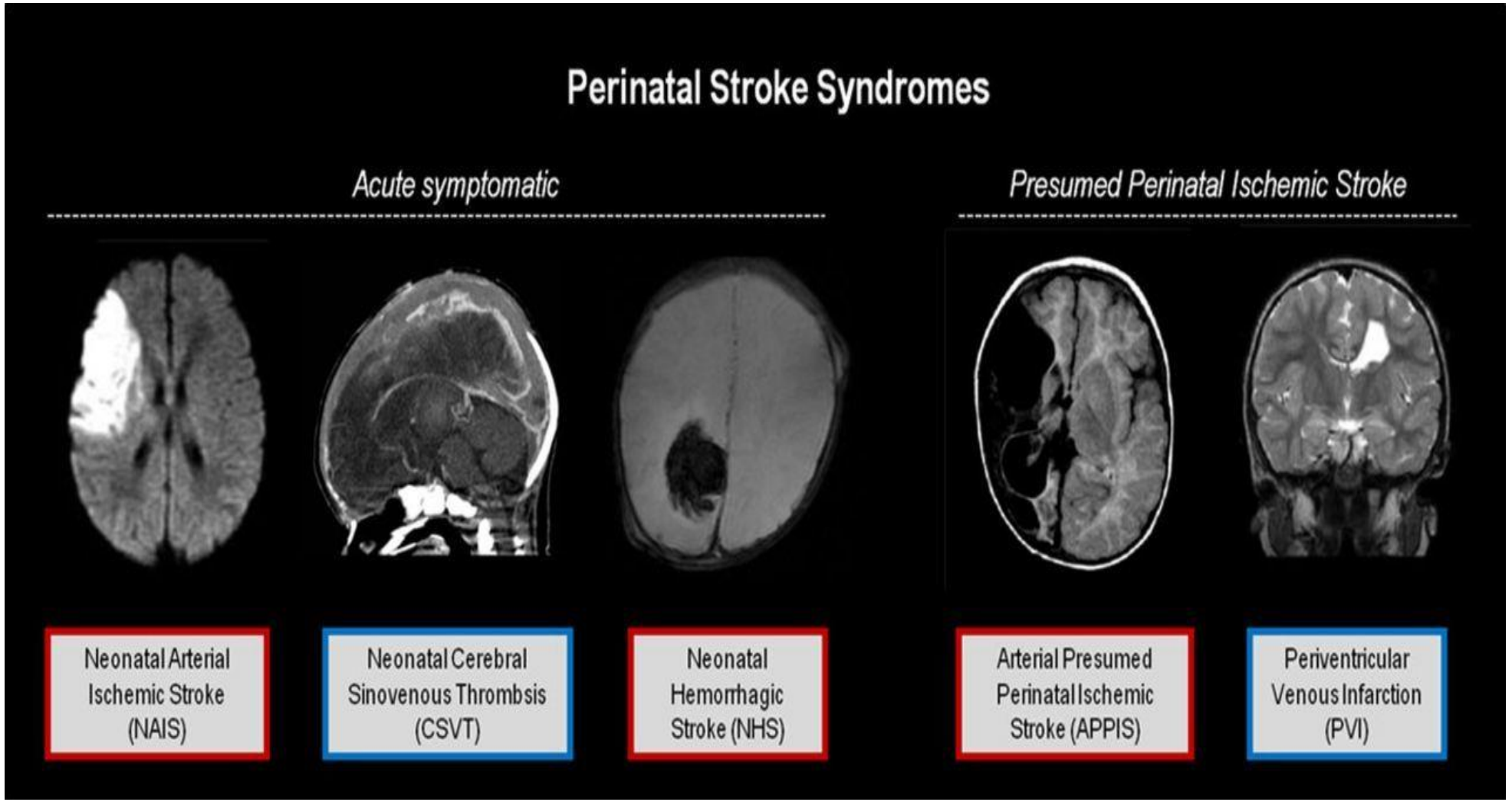


PAIS—ictus ischemico arterioso perinatale, APPIS—ictus ischemico perinatale arterioso presunto, NAIS—ictus ischemico arterioso neonatale



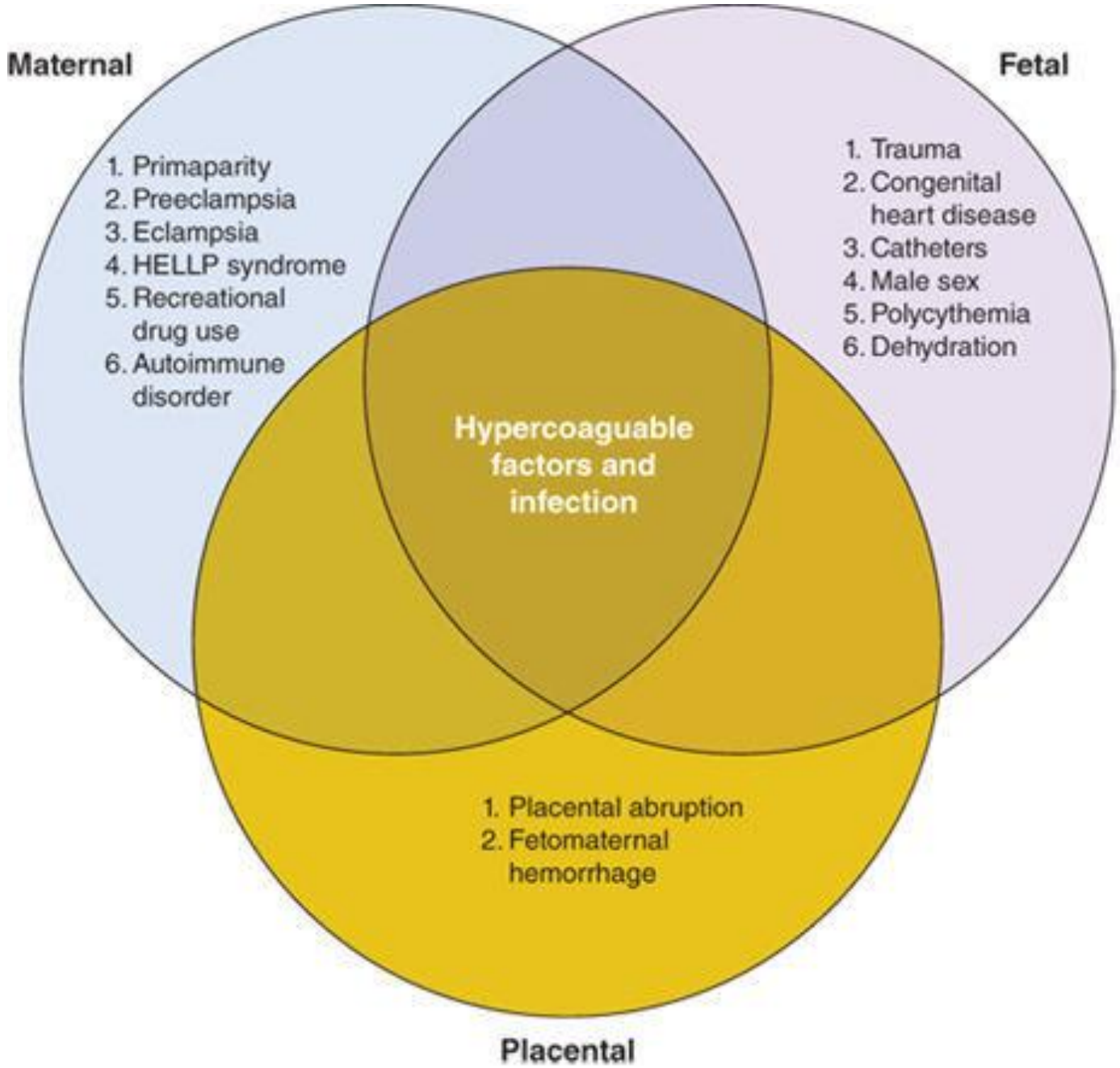
Sulla base di tempistica di presentazione, coinvolgimento arterioso o venoso, e manifestazione di tipo ischemico o emorragica, si distinguono **sei sottotipi di stroke perinatale** :

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



Adam Kirton. Stroke. Life After Perinatal Stroke, Volume: 44, Issue: 11, Pages: 3265-3271, DOI: (10.1161/STROKEAHA.113.000739)

© 2013 American Heart Association, Inc.

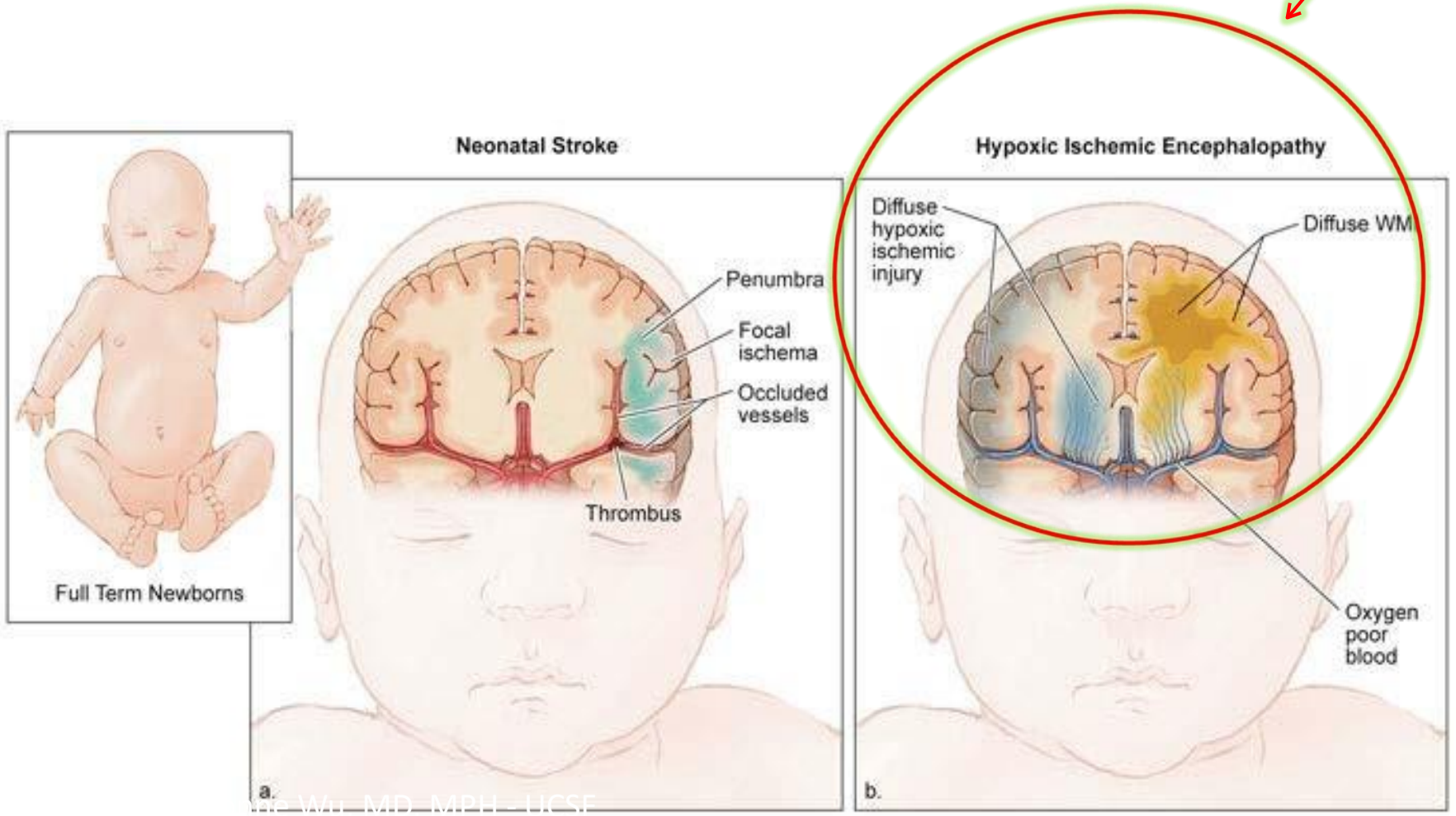

Maternal
1. Primaparity
2. Preeclampsia
3. Eclampsia
4. HELLP syndrome
5. Recreational drug use
6. Autoimmune disorder
Fetal
1. Trauma
2. Congenital heart disease
3. Catheters
4. Male sex
5. Polycythemia
6. Dehydration
Hypercoaguable factors and infection
1. Placental abruption
2. Fetomaternal hemorrhage
Placental

Fattori di rischio stroke perinatale riconoscono cause materne, fetali e placentari .
I fattori di rischio più comunemente riportati includono:
la prima gravidanza,
l'infezione/infiammazione perinatale,
il secondo stadio prolungato,
la necessità di rianimazione,
il sesso maschile
la cardiopatia congenita.
più fattori di rischio aumentano la probabilità di stroke perinatale (PS)

Nonostante una **sovrapposizione di molteplici fattori di rischio tra lo stroke perinatale e l'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale (HIE**), tra cui l'ipossia generalizzata, il sesso maschile, la rottura prematura delle membrane (PROM), la presenza di meconio e la necessità di rianimazione, **le due patologie sono considerate entità separate.**
Le complicanze infiammatorie intrapartum come la PROM e la febbre materna sono ancora più comuni nello stroke neonatale, il che implica l'infiammazione come un importante fattore di rischio.
Le evidenze riguardanti la trombofilia come fattore di rischio sono contrastanti ; studi più recenti non hanno trovato un'associazione e **non raccomandano quindi test di routine** per la trombofilia nei pazienti con ictus perinatale.

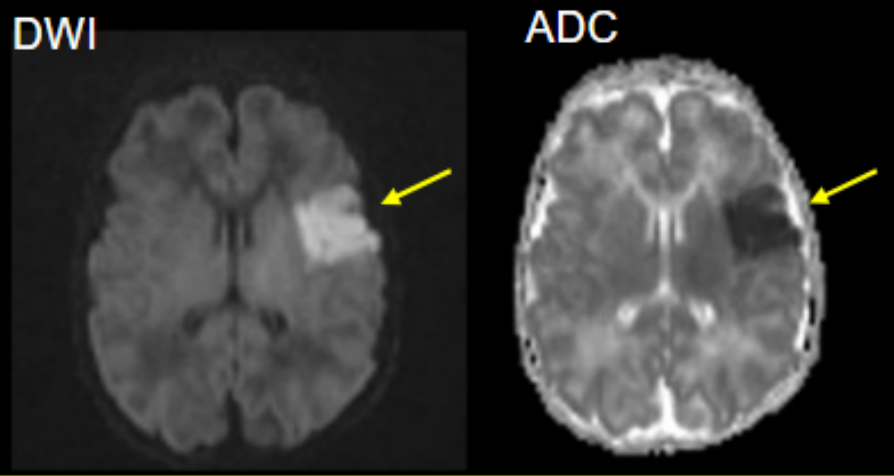
Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Full Term Newborn

HIE



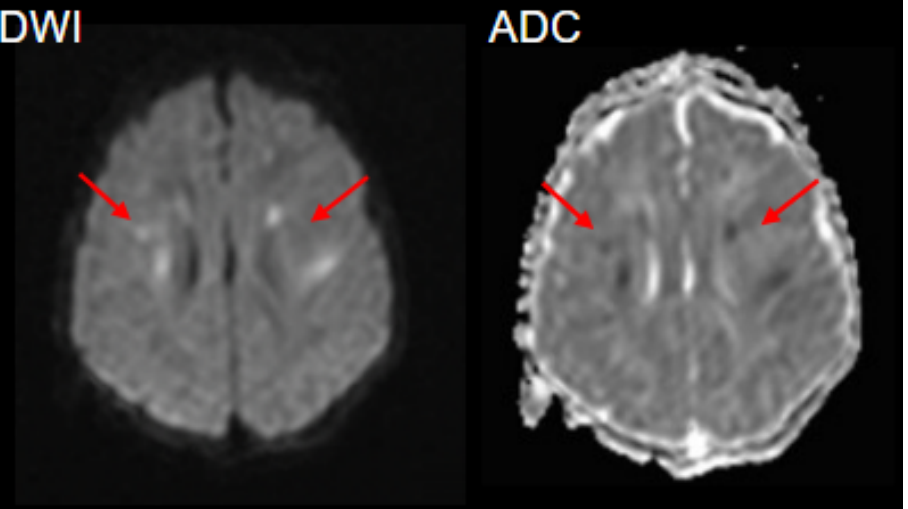
http://neonatology.ucsf.edu/specialized-care/cerebral-palsy.aspx

Acute arterial ischemic stroke versus HIE borderzone infarcts



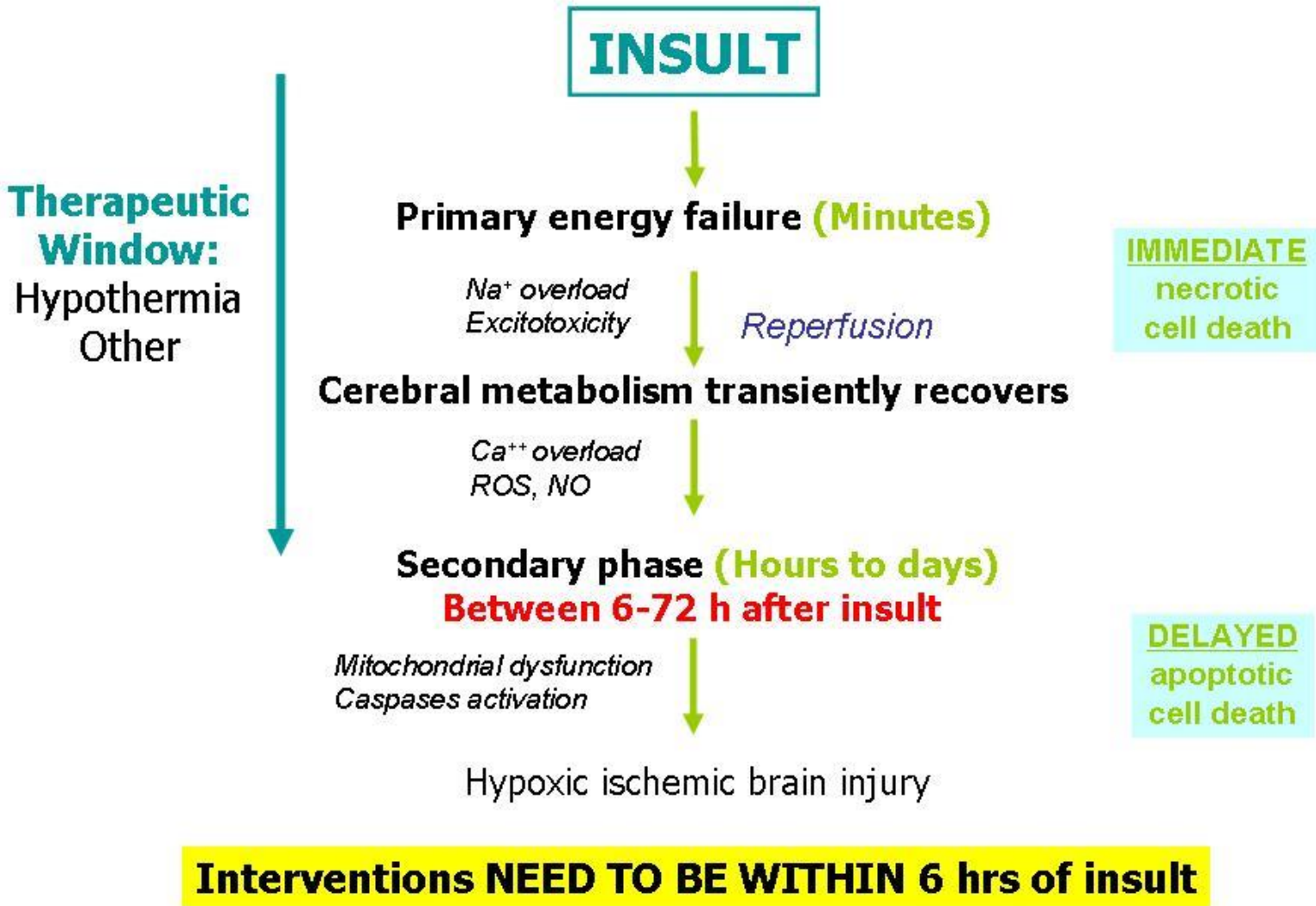
2-day-old full-term male (M) with seizures. Diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient (ADC) maps show an acute infarct in the left middle cerebral artery (MCA) territory, most compatible with an acute arterial MCA infarct. *DWI* = diffusion-weighted imaging.

☞ Acute arterial ischemic stroke usually involves an arterial distribution. In contrast, mild-moderate HIE can involve the white matter usually in the borderzone regions.



5-day-old full-term M with seizures. Diffusion-weighted images and ADC maps show acute infarcts in the bilateral centrum semiovale in the parasagittal borderzone regions, favored to represent changes of hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). History of difficult birth with initial pulselessness on birth.

Mechanism of Neuronal Damage in HIE (hypoxic-ischemic encephalopathy)



Interventions NEED TO BE WITHIN 6 hrs of insult

Ictus arterioso ischemico perinatale **1/2.500 nati vivi**

Circa il 70-80% dei casi di ictus perinatale sono ad eziologia ischemica arteriosa

Sebbene l'eziologia esatta e l'interazione tra i vari fattori di rischio non siano note e siano probabilmente multifattoriali, la **tromboembolia placentare** è ampiamente ritenuta un fattore che contribuisce all'AIS perinatale.

Più della metà degli AIS perinatali si verificano nel **territorio dell'arteria cerebrale media (MCA), più spesso a sinistra** a causa del flusso preferenziale negli shunt fetali e neonatali da destra a sinistra, come il forame ovale pervio e il dotto arterioso. Gli ictus nei gangli della base o nel talamo nei neonati sono comunemente associati a parti difficili, sepsi.

L'ictus nei **neonati pretermine** ed estremamente pretermine coinvolge più **spesso i territori dell'arteria cerebellare lenticolostriata e postero-inferiore** . Le fasi acute dell'ictus fetale, come nel caso di cardiopatie congenite o di sindrome da trasfusione gemellare (TTTS), possono essere rilevate solo raramente in fase prenatale.
L'ictus fetale si manifesta spesso con caratteristiche croniche di ventricolomegalia unilaterale e perdita di volume con o senza emorragia associata .

Ictus arterioso ischemico perinatale

Presentazione clinica

La prima manifestazione di **ictus ischemico arterioso perinatale acuto (PAIS) si verifica più frequentemente durante la prima settimana.**

Le **convulsioni sono il primo segno clinico che si verifica nel 70-90%** di tutti i neonati con PAIS .

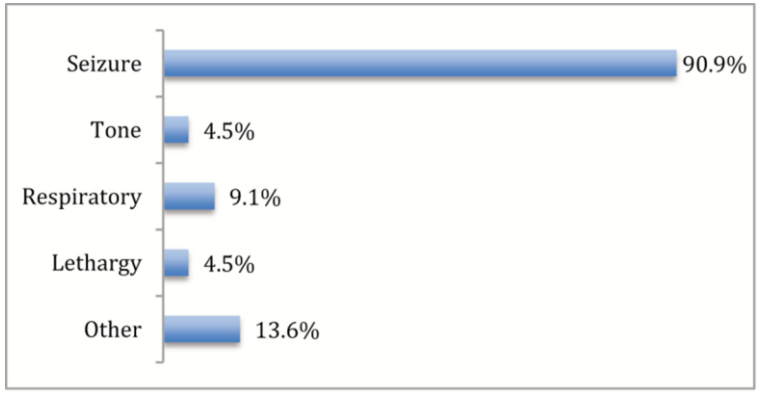
Rispetto alle convulsioni osservate in seguito all'encefalopatia ischemica ipossica (HIE), le **convulsioni** successive alla PAIS tendono **a insorgere più tardi** e sono più spesso **lateralizzate** .

Le **convulsioni possono essere "minime"** e possono passare inosservate, causando un ritardo nella diagnosi.

Altri segni possono includere **apnea**, a volte come segno clinico di una convulsione, **letargia, difficoltà di alimentazione e ipotonia**.

Alcuni neonati possono mostrare **asimmetria di tono** durante i primi giorni o settimane, **con ipotonia** piuttosto che ipertonia sul lato colpito.

I neonati possono, tuttavia, rimanere asintomatici.



una preferenza manuale precoce o una emiparesi potrebbe essere rilevata all'età di quattro- sei mesi
(alla maturazione dei movimenti volontari)

SEGNI CLINICI DI STROKE IN BASE AL DISTRETTO ARTERIOSO COINVOLTO

Territorio vascolare	Sintomi
Arteria carotidea interna	Emiparesi, emianopsia, afasia
Arteria cerebrale anteriore	Emiparesi (arti inferiori +++)
Arteria cerebrale media	**Emiparesi (arti superiori +++), emianopsia, afasia**
Arteria cerebrale posteriore	Emiparesi, emianopsia, atassia
Arteria basilare	Alterazioni del sensorio, nistagmo, atassia, alterazioni del respiro
Arteria cerebellare	Alterazioni del sensorio, nistagmo, atassia, tremori, disartria, vertigini, vomito

TABELLA 4. Sindromi vascolari - Rosa M et al (2015)

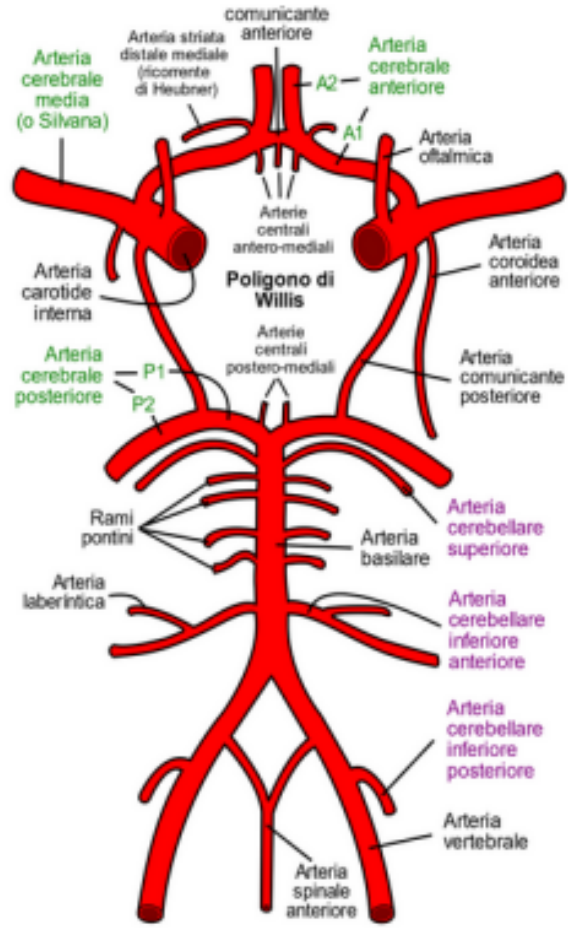
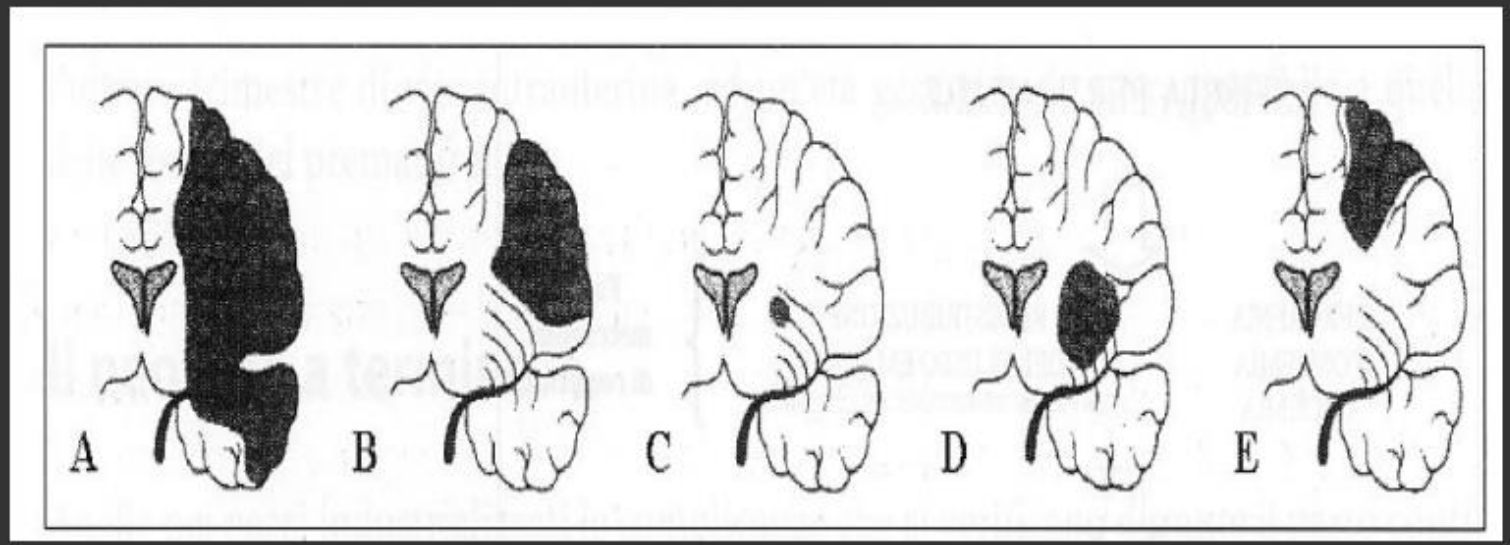


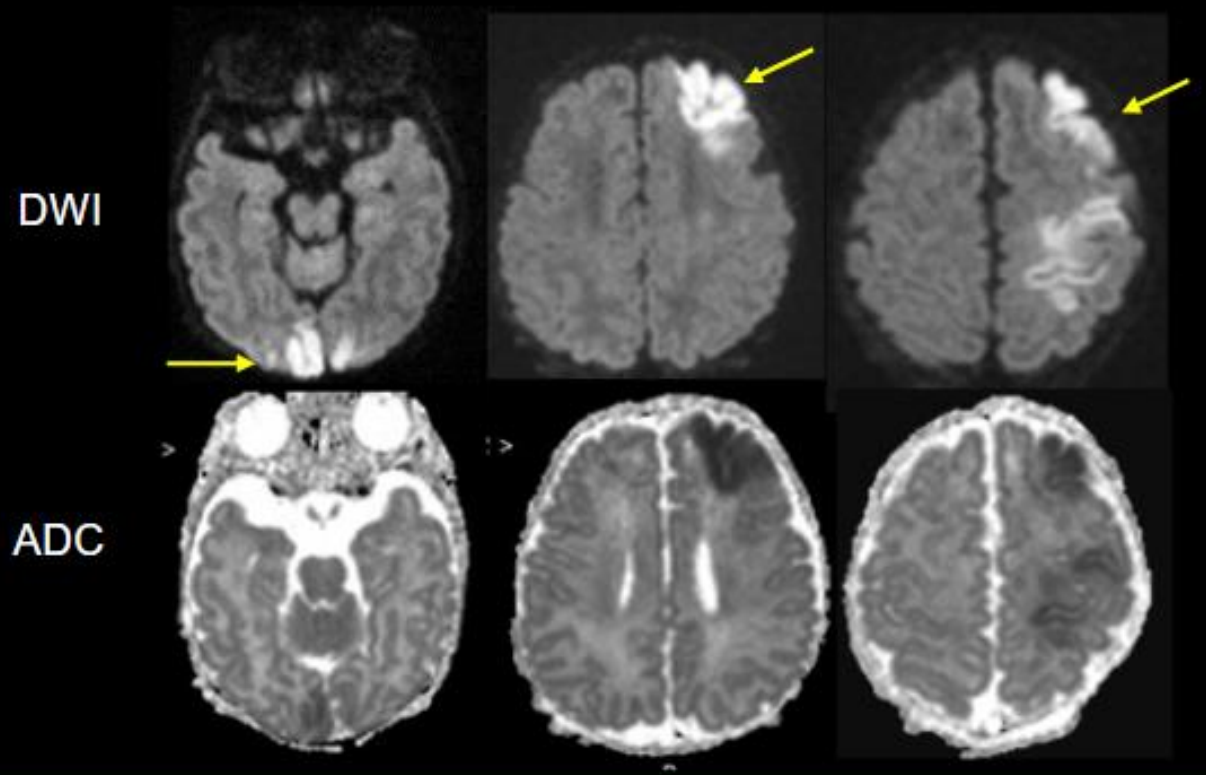
FIGURA 2. Circolo arterioso intra ed extracranico

infarti nella distribuzione delle arterie cerebrali medie, anteriori e posteriori rispettivamente del 51, 19 e 18%; gli infarti cerebellari 9%



Interessamento di un ramo principale (A) o lobare (B) della carotide oppure rami lenticolo-striati per i nuclei della base (C,D) oppure rami corticali (E)
Arteria più colpita: Arteria Cerebrale Media di sinistra (A)

Paradoxical embolic arterial strokes through patent foramen ovale (PFO)



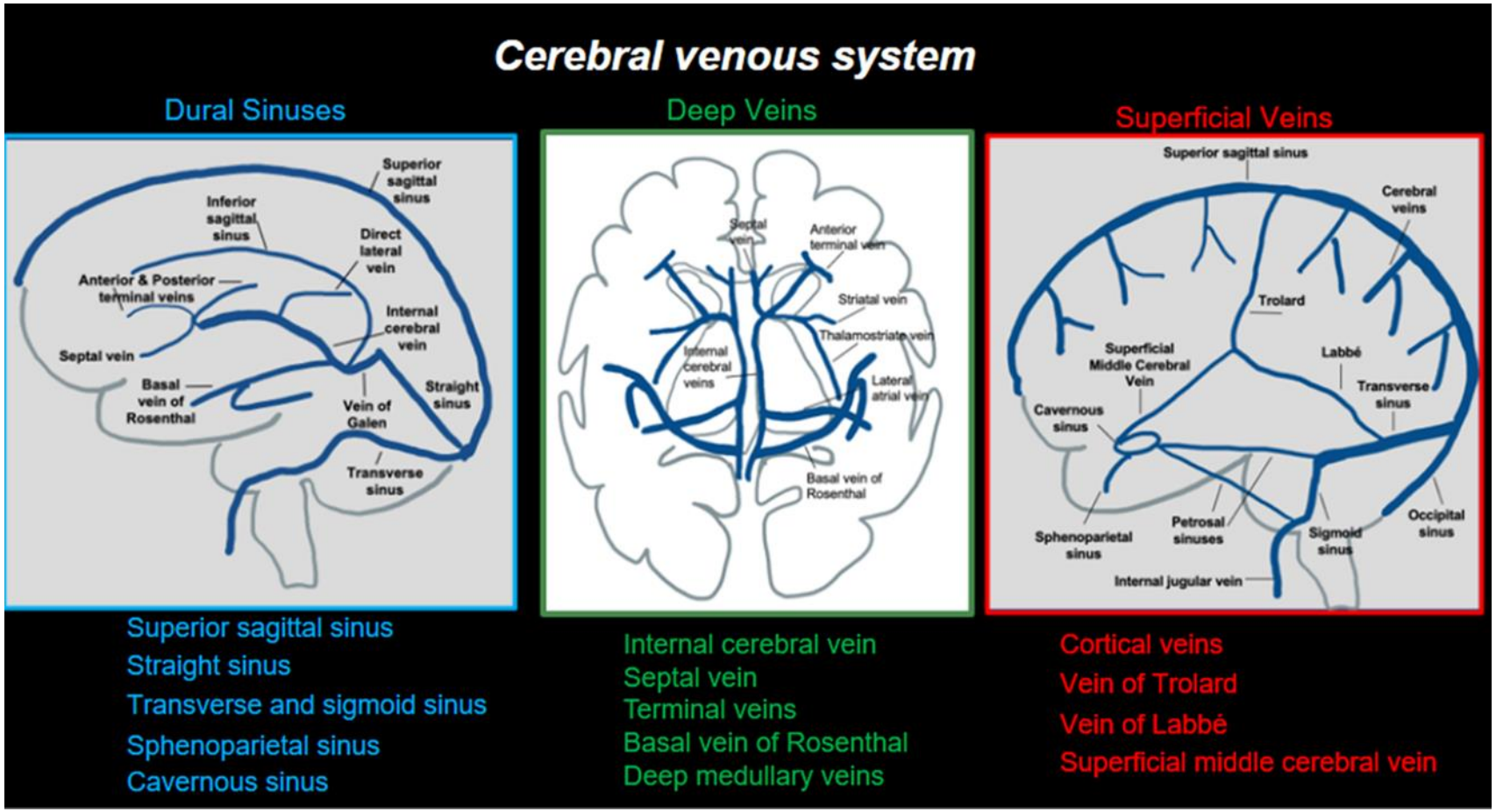
5-day-old M neonate with seizures was found to have multiple cortical arterial distribution strokes with left sided predominance. This was presumed to be secondary to paradoxical embolic stroke through a PFO identified at cardiac echocardiography.

La trombosi sinovenosa cerebrale (CSVT)

si verifica in 0,41 su 100.000 neonati nati vivi . Questa diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione soprattutto nei neonati che si presentano senza una storia di asfissia perinatale ma con **convulsioni e/o letargia**, talvolta nel contesto di infezione o disidratazione.

La fisiopatologia suggerita per la trombosi venosa comprende la **“triade di Virchow”,: stasi del flusso sanguigno, danno al rivestimento endoteliale e ipercoagulabilità** . La trombosi venosa dovrebbe essere sospettata nel contesto di un'emorragia inspiegabile o di una lesione del parenchima cerebrale che non si adatta alla distribuzione vascolare arteriosa, in assenza di trauma o infezione. **L'occlusione del seno venoso inizialmente riduce il deflusso venoso con conseguente edema vasogenico e, se non viene stabilito un adeguato deflusso venoso collaterale, ne conseguirà un infarto venoso .**

La trombosi sinovenosa cerebrale CSVT dovrebbe essere sempre considerata in presenza di un'emorragia intraventricolare (IVH), soprattutto se associata ad un'emorragia talamica unilaterale.

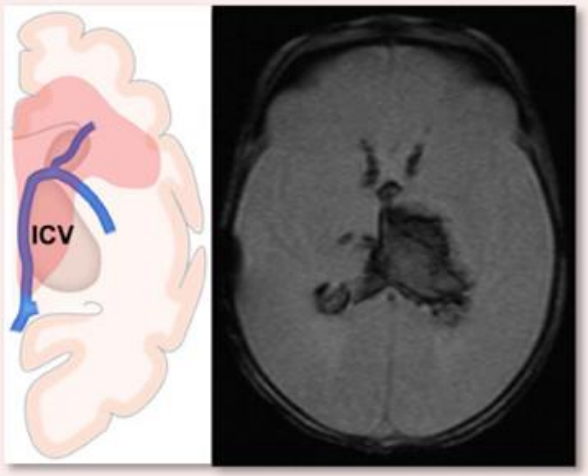


Nel registro canadese dell'ictus ischemico pediatrico, la trombosi venosa aveva più probabilità di verificarsi in **una sede superficiale che profonda (80% contro 39%).**

I seni sagittali e laterali superiori sono stati colpiti più spesso (rispettivamente 62% e 39%)

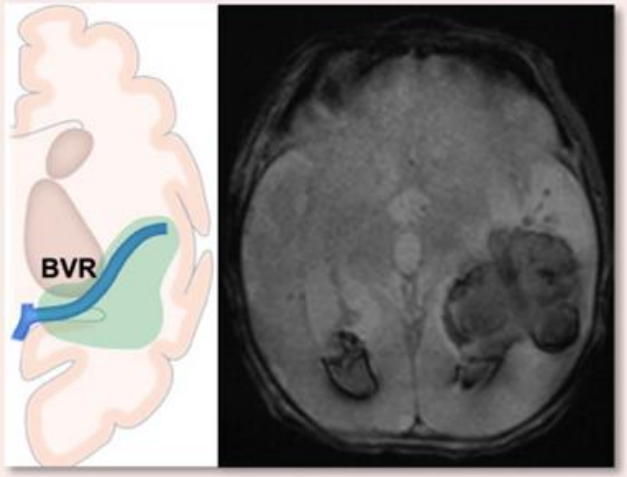
Neuroimaging of Neonatal Stroke: Venous Focus

Imaging patterns of infarcts caused by deep venous thrombosis



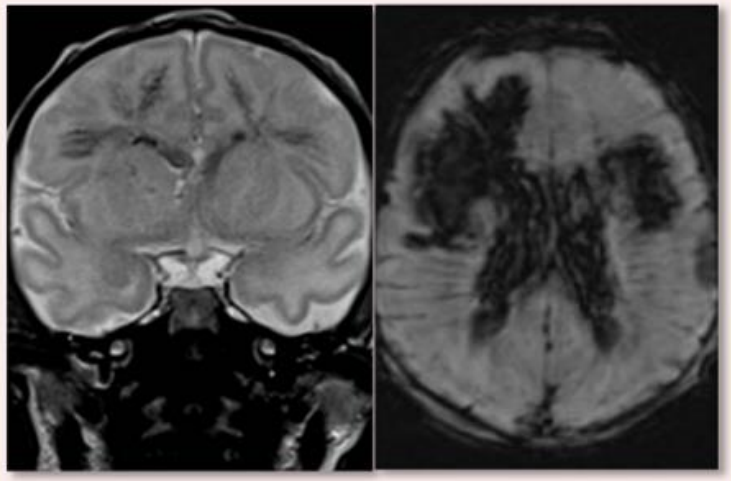
Thalamocaudate pattern

Internal cerebral vein thrombosis



Striato-hippocampal pattern

Basal vein of Rosenthal thrombosis



Iris pattern

Deep medullary venous thrombosis

Lai LM et al. Published online: January 11, 2024
https://doi.org/10.1148/rg.230117

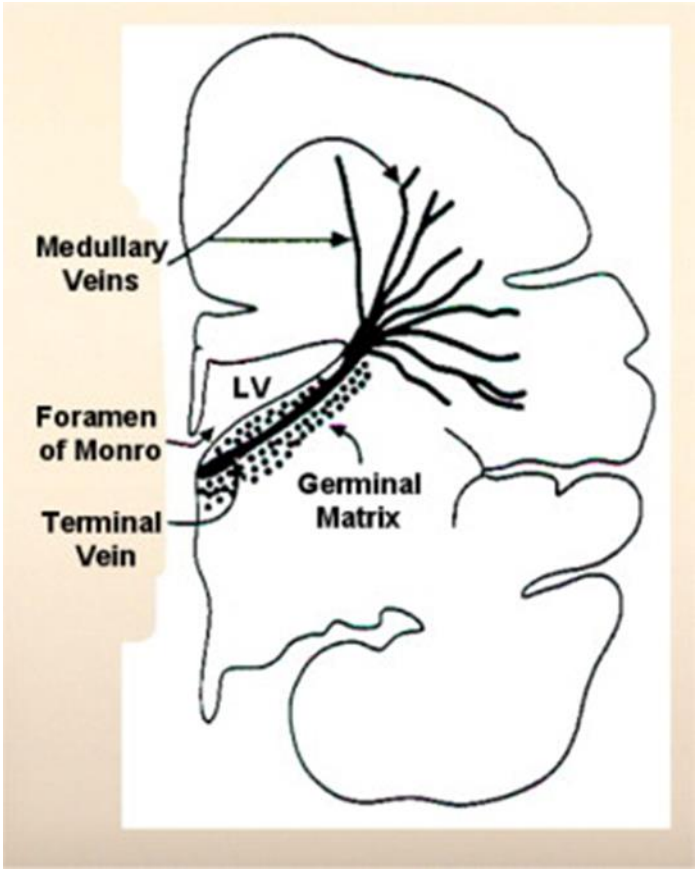
RadioGraphics

L'infarto venoso periventricolare

È più comune nei neonati prematuri, ma può essere osservata anche nei neonati a termine e quasi a termine. **Si verifica in circa il 15-20% dei neonati prematuri con emorragia intraventricolare**.

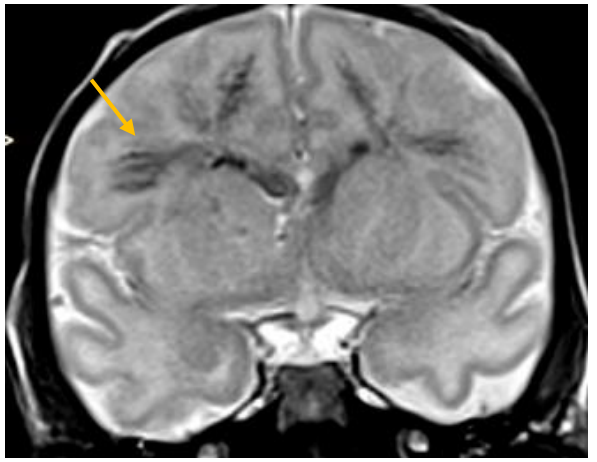
La PVI si verifica nel feto, presumibilmente prima della 32a settimana di gestazione. Le lesioni risultanti sono chiaramente distinguibili dagli ictus arteriosi alla risonanza magnetica, con encefalomalacia focale limitata alla sostanza bianca periventricolare.

Si ritiene che **il meccanismo sia l'ostruzione delle vene midollari e terminali da parte dell'emorragia con conseguente congestione venosa periventricolare, ischemia e infarto venoso emorragico** .

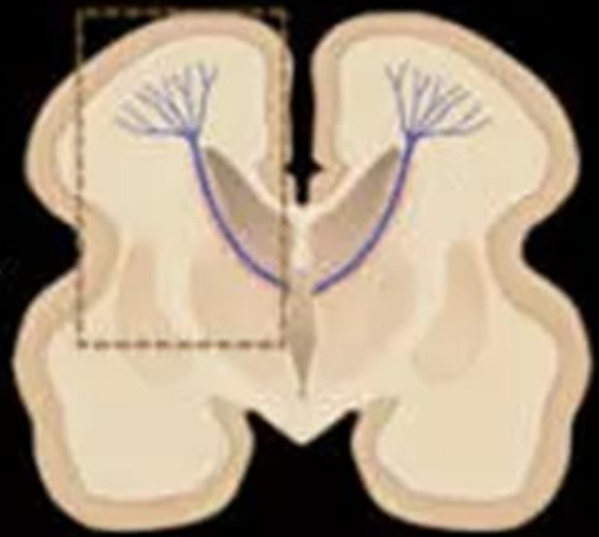


Il "segno dell'iride", un aspetto a forma di ventaglio di diffusione limitata, più evidente nella sostanza bianca frontale profonda, è un segno patognomonico di trombosi della vena midollare .

I reperti tardivi dell'infarto venoso periventricolare comprendono la perdita di volume della sostanza bianca periventricolare che risparmia la corteccia e i gangli della base, l'irregolarità focale del margine ventricolare e la presenza di emosiderina .



Premature brain
Veins (blue) drain the peri-ventricular white matter



MRI

Germinal matrix bleeds

Blocks draining veins

Venous infarct (stroke)

PVI damages pathways - weakness on opposite side

Ictus perinatale emorragico (HS)

L'HS è definita come un'emorragia intracerebrale non traumatica (ICH), un'emorragia subaracnoidea non traumatica o un'emorragia intraventricolare in un neonato pretermine o a termine.

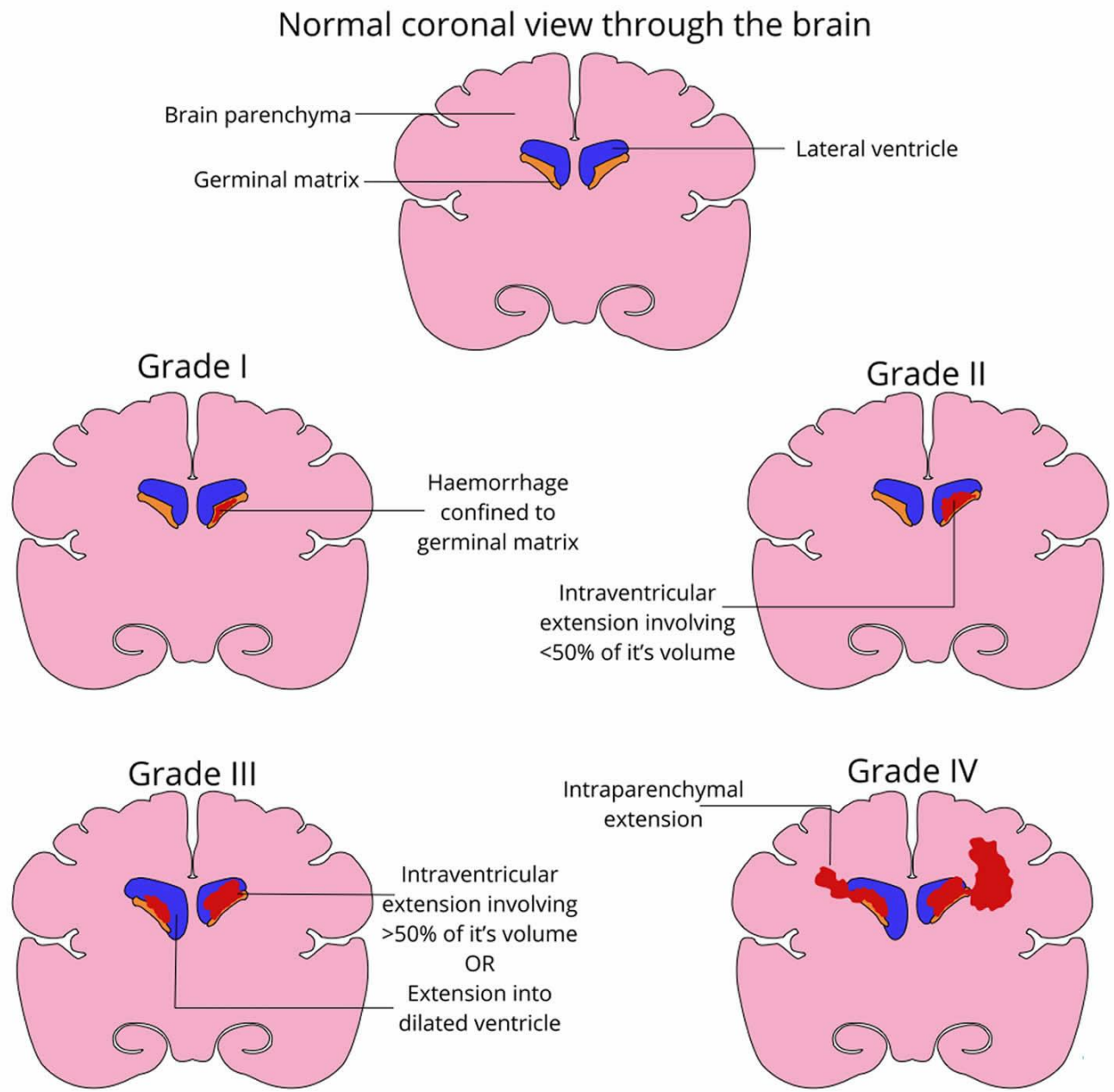
L'emorragia intraventricolare nel neonato prematuro ha origine da una matrice germinale fragile, i meccanismi responsabili degli ictus emorragici nei « late preterm» e nel nato a termine rimangono poco chiari e la maggior parte sono descritti come idiopatici

Le cause di ictus emorragico comprendono la coagulopatia congenita e acquisita, le malformazioni vascolari e la conversione emorragica dell'infarto ischemico (arterioso o venoso)

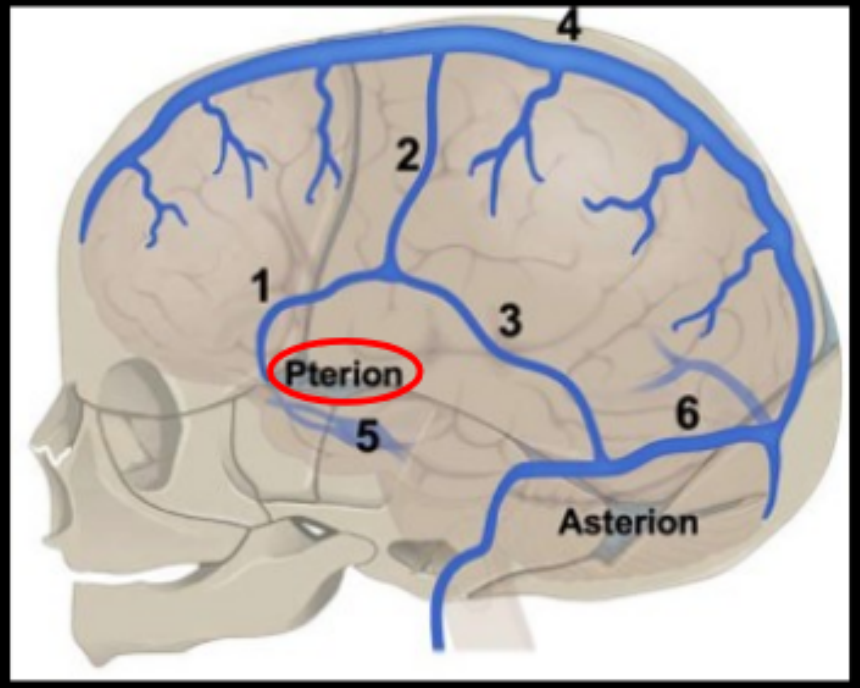
La presentazione comune dell'ICH prevede convulsioni sintomatiche acute sia nel periodo perinatale (60%) che postnatale (36%) .

L'ictus emorragico neonatale si verifica in almeno 1 su 6.300 nati vivi. Tuttavia, l'emorragia intracranica asintomatica viene riscontrata nelle scansioni MRI cerebrali del 15% dei neonati pretermine tardivi e dei neonati a termine, quindi l'incidenza dell'ictus emorragico, emorragia intracranica clinicamente sintomatica, è difficile da definire.

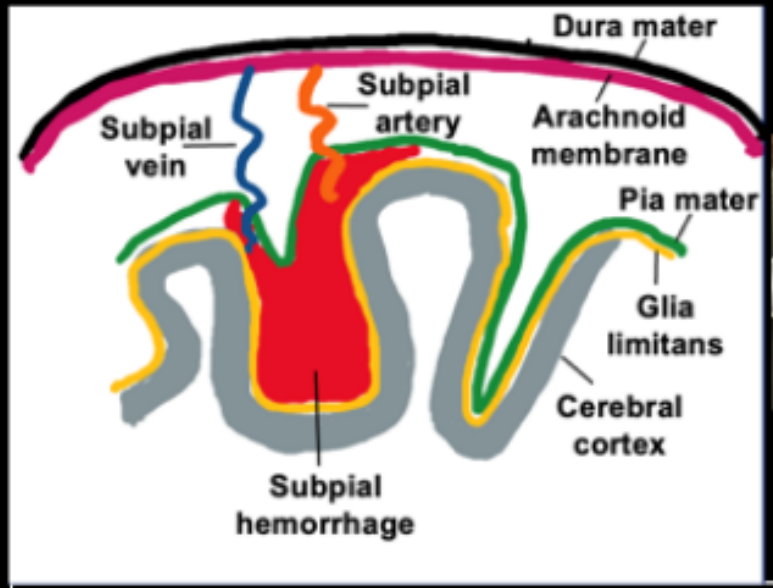
Germinal matrix haemorrhage



Superficial venous system and subpial hemorrhage:



- Diagram shows the major anastomotic channels of superficial cerebral veins, including the superficial middle cerebral vein *(1)*, vein of Trolard *(2)*, and vein of Labbé *(3)*, which drain into the cavernous sinus *(5)*, SSS *(4)*, and transverse sinus *(6)*, respectively.
- Because of the confluence of the sutures, regions around the pterion and asterion can be easily compressed during the birth process, which may compress and injure the underlying brain parenchyma and superficial venous structures.

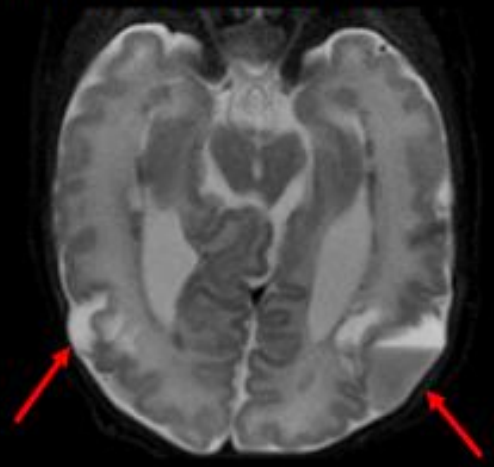


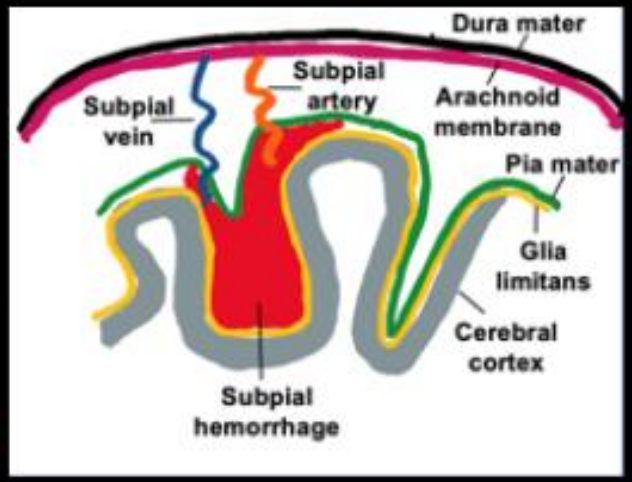
Subpial hemorrhage (SPH):

- Compression/thrombosis of the superficial veins causes impeded flow in the subpial veins. Venous hypertension in the subpial vein results in its rupture in the subpial space, the site of its fragility where it lacks a pial sheath.
- Subpial hemorrhage compresses the underlying cortex resulting in buckling of the cortex and ischemia, akin to "compartment syndrome."
- SPH can have an "egg" or "ice cream scoop" shape.

Subpial & subcortical hemorrhage

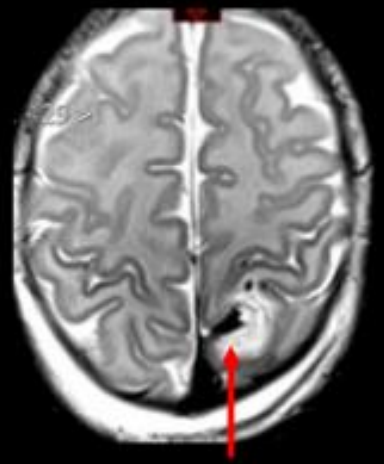
Subpial Hemorrhage

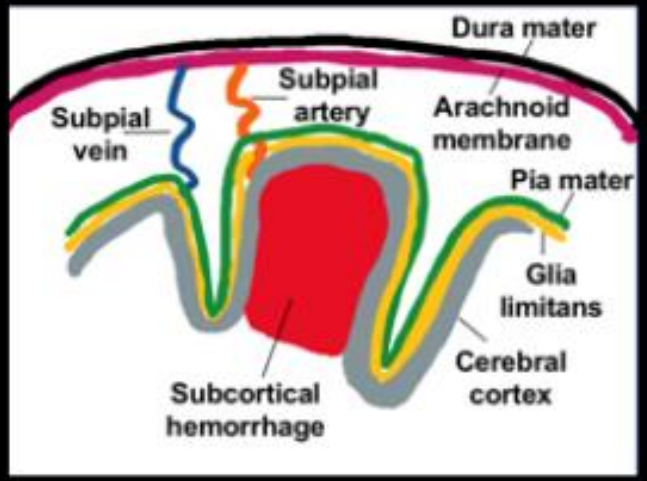




☞ Concurrent SPH and subcortical hemorrhage occurring in a neonate with birth trauma was previously reported by Squier et al (18).

Subcortical Hemorrhage





☞ Subcortical hemorrhage and SPH may appear similar by imaging. Both types of hemorrhage may be due to weakness of the superficial medullary veins at the cortex.

Ecografia cranica

L'ecografia cranica (CUS) è spesso il primo test di diagnostica per immagini effettuato sul paziente neurologicamente compromesso in terapia intensiva neonatale.

Uno studio sulla CUS nei neonati a termine con NAIS ha rilevato che la modalità ha rilevato il 68% dei casi nelle scansioni eseguite tra i giorni 1 e 3 di vita e l'87% dei casi eseguiti tra i giorni di vita 4 e 14.

Il tessuto infartuato è tipicamente anormalmente ecogeno rispetto al cervello normale circostante.

La CUS è affidabile nel rilevare le aree di infarto che si trovano all'interno della area di scansione della sonda ecografica, compreso il territorio lenticolostriato, l'arteria cerebrale anteriore mediale e i territori dell'arteria cerebrale media più laterale.
Piccoli infarti, in particolare sulle convessità encefaliche al di fuori dell'intervallo della sonda, possono essere persi, la sensibilità della CUS aumenta nel periodo subacuto precoce rispetto al periodo acuto (<3 giorni)

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata cerebraleTAC non è la modalità di prima scelta per l'imaging dei sintomi neurologici neonatali per diversi motivi.

La TAC **richiede generalmente il trasporto del paziente**, il che comporta un rischio aggiuntivo per i neonati in terapia intensiva neonatale.

Inoltre, se è necessario il trasporto, la risonanza magnetica (se disponibile) è una modalità più sensibile per la maggior parte delle malattie neurologiche,

LaTAC è **anche meno sensibile per le patologie cerebrali parenchimali nel neonato a causa della scarsa mielinizzazione**

Tuttavia, la TAC è ancora un'alternativa ragionevole alla risonanza magnetica in quei neonati che sono così gravemente malati da non poter essere sottoposti a un esame di risonanza magnetica (generalmente più lungo) o in istituti in cui la risonanza magnetica non è disponibile.

I risultati della TAC nell'ictus ischemico arterioso acuto nel neonato sono gli stessi dei bambini più grandi e degli adulti: **un'area di ipodensità corrispondente a un territorio arterioso**.

L'ipodensità caratteristica dell'infarto acuto è più difficile da rilevare con TAC nei neonati, perché il cervello neonatale relativamente non mielinizzato è più diffusamente ipodenso, creando un contrasto meno visibile con il tessuto sano

Risonanza Magnetica Nucleare

La risonanza magnetica cerebrale è il metodo più affidabile per la diagnosi di ictus.

Alcune ore dopo l'inizio dell'ictus al DWI (risonanza magnetica di diffusione) è possibile osservare un segnale elevato nell'area ischemica e il valore del coefficiente di diffusione apparente è significativamente ridotto, con **i cambiamenti più significativi che si verificano da 2 a 4 giorni dopo la malattia.**

Successivamente compaiono segnali anomali anche nelle immagini pesate in T1 che vede inizialmente un segnale basso, **poi aumentato dopo 1 settimana**, mentre T2 dimostrava un segnale alto, che si è gradualmente indebolito dopo 1 settimana

L'angio-RM non richiede l'uso di mezzi di contrasto e può evidenziare direttamente la stenosi arteriosa e l'infarto. , ma la sua sensibilità per la diagnosi di ictus è limitata e può essere correlata ai vasi cerebrali relativamente sottili e al lento flusso sanguigno dei neonati, **inoltre l'arteria infartuata e la vena trombizzata possono ricanalizzare spontaneamente e precocemente**

Husson B, Durand C, Hertz-Pannier L. Raccomandazioni per l'imaging dell'ictus ischemico neonatale [J]. *Arch Pediatr* , 2017

TRATTAMENTO

A differenza degli adulti, **non esiste una terapia acuta standard per lo stroke neonatale**, poiché, al momento della presentazione, l'infarto è spesso ben consolidato e il vaso interessato è spesso pervio, soprattutto se arterioso

La gestione è quindi focalizzata sulla neuroprotezione, compreso il controllo delle crisi convulsive.

Le crisi precoci spesso cessano entro pochi giorni dall'esordio e alcuni bambini possono essere svezzati dai farmaci antiepilettici prima della dimissione.

Le terapie neuroprotettive sperimentali, tra cui l'eritropoietina e la terapia con cellule staminali, mostrano risultati promettenti .

L'anticoagulazione viene utilizzata nei pazienti con trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) che **non presentano una sostanziale emorragia intracranica**.

Nei neonati, la CSVT spesso si risolve senza una terapia aggressiva e senza residui neurologici. Tuttavia, **poiché circa il 30% delle CSVT si propagano e provocano un peggioramento dell'infarto,** l'anticoagulazione prolungata per alcune settimane (eparina da 6 settimane a 3 mesi) è un'opzione da valutare.

Le raccomandazioni per la gestione dell'ictus neonatale proposte dall'American Heart Association e dalla Stroke Association nel 2019 hanno sottolineato che il significato clinico dei **test di valutazione per la trombofilia neonatale è limitato e può essere fuorviante**

PROGNOSI

Oltre la metà dei pazienti affetti da ictus perinatale avrà disabilità neurologiche a lungo termine

I deficit motori si verificano fino al 60% dei casi, e la paralisi cerebrale emiplegica è l'esito più comune.

L'arto superiore è spesso più coinvolto della gamba nelle lesioni arteriose, mentre nel caso dell'infarto venoso periventricolare è vero il contrario.

Gli scarsi risultati motori sono associati al coinvolgimento dei nuclei della base e all'infarto venoso periventricolare.

Convulsioni, problemi cognitivi e ritardo dello sviluppo sono associati al coinvolgimento corticale

Altri problemi dello sviluppo neurologico includono: **convulsioni ricorrenti/ epilessia (25-30%), disabilità cognitive e disturbi comportamentali (25%)**

Nei neonati, **l'emiparesi tipicamente non si sviluppa a meno che la corteccia, i nuclei della base e la capsula interna non siano tutti colpiti,** mentre più tardi nell'infanzia, l'emiparesi può svilupparsi anche se sono colpiti solo uno o due di questi siti

Prognosi

In assenza di epilessia, molte funzioni normalmente svolte dalle regioni cerebrali danneggiate possono essere incluse in regioni che sono state risparmiate a causa della neuroplasticità; tuttavia, **quando si sviluppa l'epilessia, il recupero cognitivo può essere compromesso** .

Sebbene l'emiplegia congenita possa derivare da **infarti venosi periventricolari prenatali, questi pazienti hanno meno probabilità di presentare convulsioni o ritardi cognitivi** dovuti al risparmio della corteccia.

Lo sviluppo del linguaggio mantiene una traiettoria relativamente normale a causa della neuroplasticità del cervello in via di sviluppo.

Poiché le circostanze legate alla gravidanza che portano all'ictus perinatale si risolvono, **il rischio di recidiva di ictus nei neonati è considerato relativamente basso (0-1,8%),** tranne che nei neonati **con cardiopatia congenita o altre predisposizioni (14%)**

Importanti caratteristiche di imaging indicative di scarsi risultati neurologici a lungo termine possono essere dimostrate dalla ridotta diffusione nei tratti discendenti della sostanza bianca, che precede la degenerazione walleriana, mentre in particolare le sequenze pesate in T1 e T2 spesso non riescono a rappresentare questa lesione precoce nel cervello in maturazione.

Linguaggio

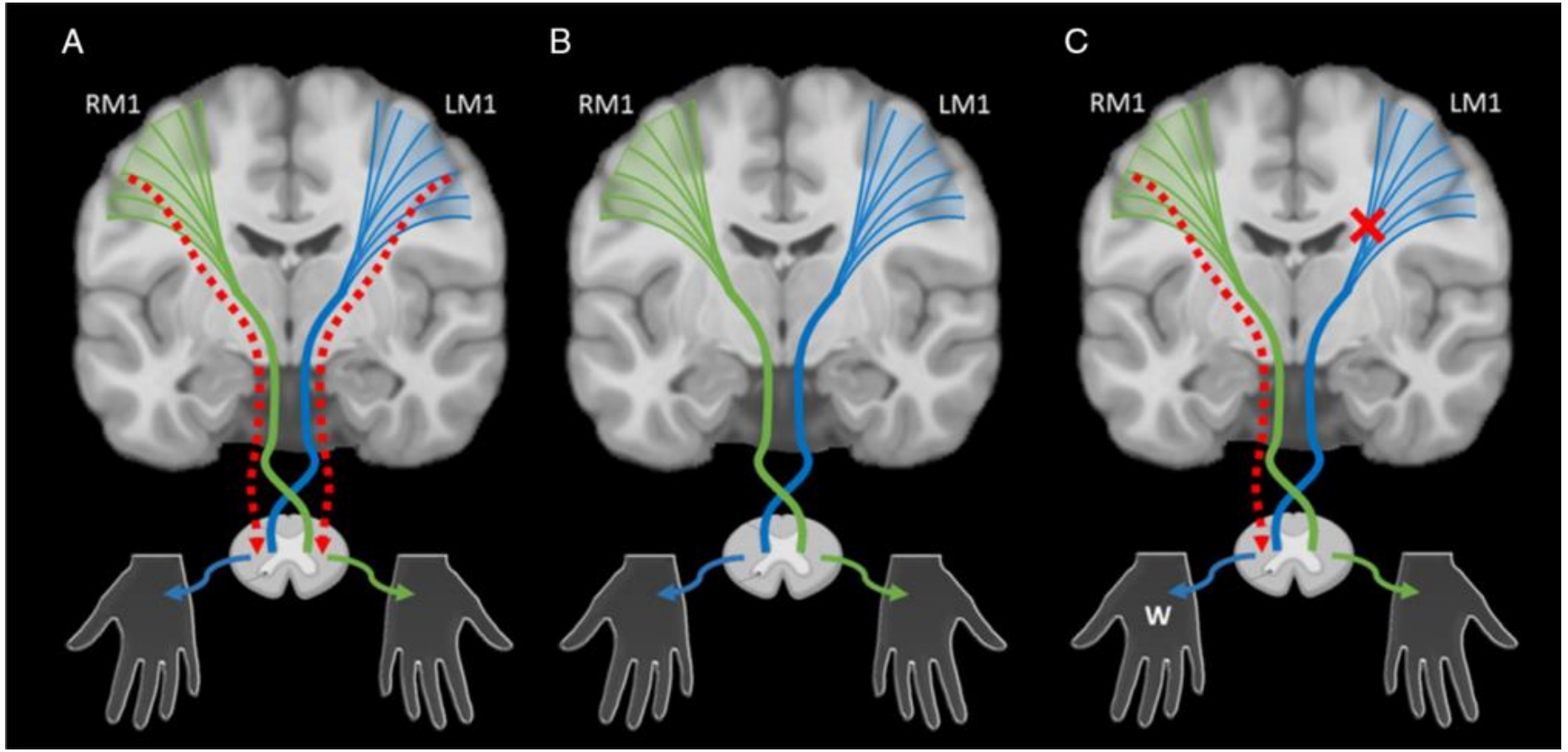
Gli studi su bambini che hanno subito una lesione cerebrale unilaterale forniscono prove convincenti **che i due emisferi cerebrali sono inizialmente equivalenti (*equipotenziali*), nel senso che entrambi possono supportare il linguaggio quando le regioni critiche sono danneggiate irreversibilmente nelle prime fasi dello sviluppo**

Infatti, il linguaggio può svilupparsi con successo nell'emisfero destro dopo un ictus dell'emisfero sinistro intorno al momento della nascita o a seguito di emisferectomia per epilessia refrattaria nei primi anni di vita

Nel cervello sano, tuttavia, gli emisferi sinistro e destro non interagiscono equamente durante l'elaborazione del linguaggio: **l'emisfero sinistro mostra una dominanza linguistica misurata già nei primi mesi di vita. Questa lateralizzazione si rafforza durante tutta l'infanzia fino a stabilizzarsi intorno ai 10 anni**

Sebbene i disturbi motori dell'arto superiore contralesionale siano stati l'obiettivo principale della riabilitazione,
gli studi recenti hanno suggerito che l'arto ipsilesionale "non interessato" mostra anche deficit di coordinazione, destrezza, forza e velocità di movimento

Molte attività della vita quotidiana dipendono dall’input e dalla coordinazione di entrambe le braccia, pertanto lo sviluppo di una migliore comprensione delle menomazioni degli arti superiori può far avanzare le terapie e migliorare i risultati.

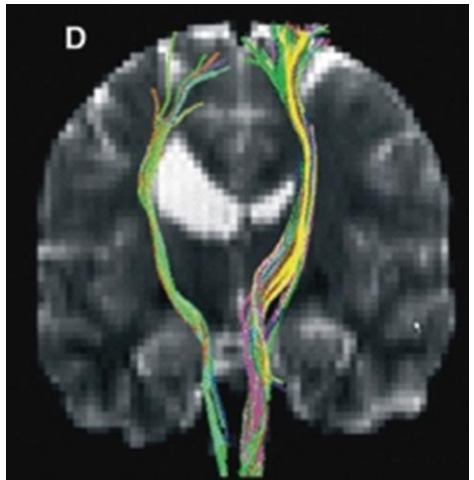


(C) Dopo una lesione unilaterale precoce come un ictus perinatale (x rossa), possono **persistere proiezioni ipsilaterali anomale** che sarebbero state ritirate (linea tratteggiata rossa), **con conseguente controllo ipsilaterale (o bilaterale)** della mano debole (W), un modello **spesso associato a una funzione motoria peggiore.**

Nello sviluppo tipico, le proiezioni ipsilaterali (linee rosse tratteggiate) e controlaterali del tratto corticospinale (CST) (linee verdi e blu) derivanti dalla corteccia motoria primaria (M1) sono presenti in egual proporzione alla nascita. Competono tra loro per stabilire sinapsi con i motoneuroni inferiori durante le prime fasi dello sviluppo. (B) **Con lo sviluppo motorio normale, predominano le proiezioni controlaterali e vengono ritirate le proiezioni ipsilaterali**.

Nel pretermine, l'effetto di una lesione unilaterale differisce nel sistema sensoriale da quello che si verifica nel sistema motorio. **Nella prima età pretermine le proiezioni somatosensoriali talamocorticali ascendenti non hanno ancora raggiunto la corteccia, consentendo agli assoni in crescita di fare una deviazione e aggirare la lesione per raggiungere la corteccia**. Questa plasticità assonale è associata ad una funzione somatosensoriale buona o solo minimamente ridotta. **Nelle lesioni unilaterali a termine, tale riorganizzazione non è più disponibile. Di conseguenza, le lesioni spesso determinano gravi deficit somatosensoriali**

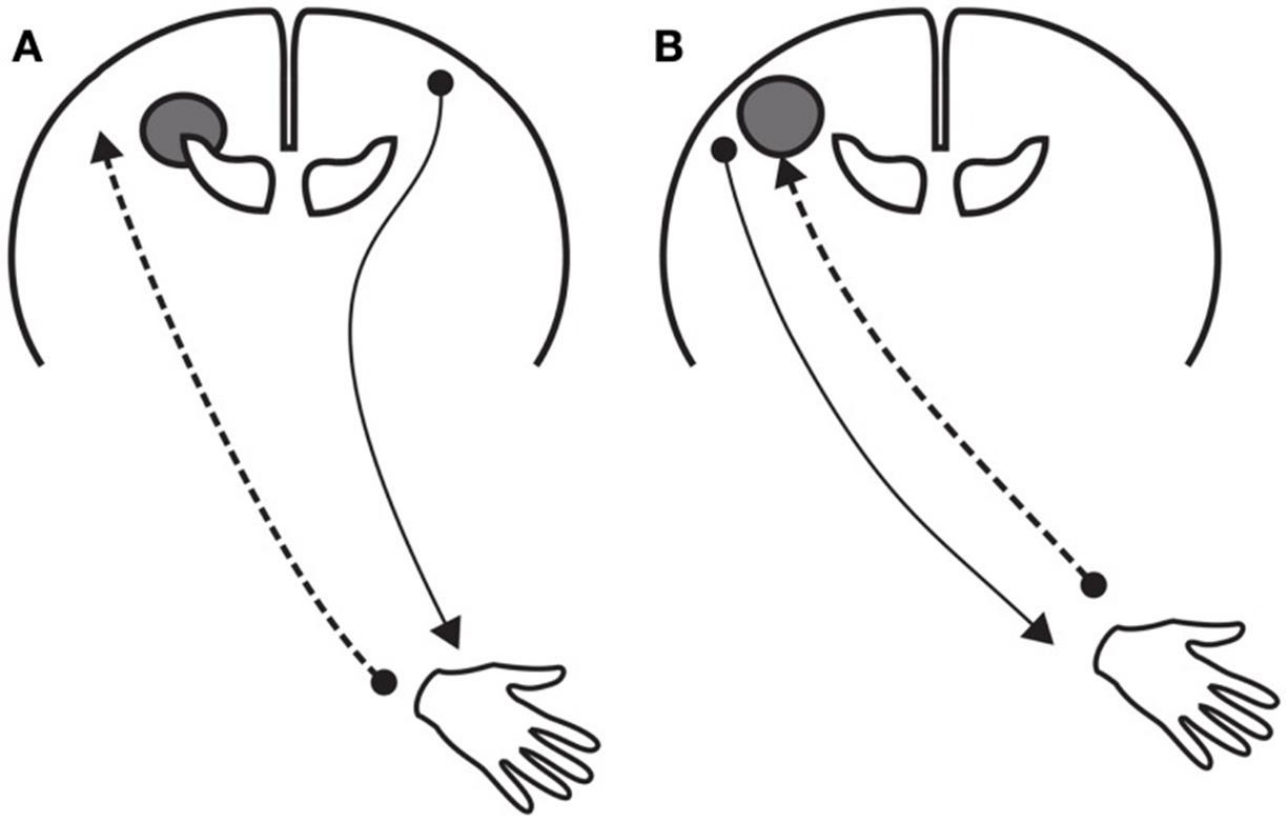
Nei bambini con una **tipica lesione pretermine il controllo è dissociato**; le informazioni somatosensoriali della mano paretica vengono elaborate dall'emisfero controlaterale lesionato, ma i comandi motori per la mano paretica vengono generati nell'emisfero ipsilaterale non lesionato Nei bambini con una lesione a termine, l'elaborazione somatosensoriale e il controllo motorio della mano paretica si verificano entrambi nell'emisfero controlaterale lesionato. L'abilità manuale in questi bambini varia considerevolmente e presumibilmente è largamente influenzata dai sostanziali deficit somatosensoriali



(D) La trattografia del tensore di diffusione visualizza le traiettorie delle **fibre afferenti somatosensoriali che aggirano la lesione** nel loro percorso verso la corteccia Rolandica dell'emisfero interessato

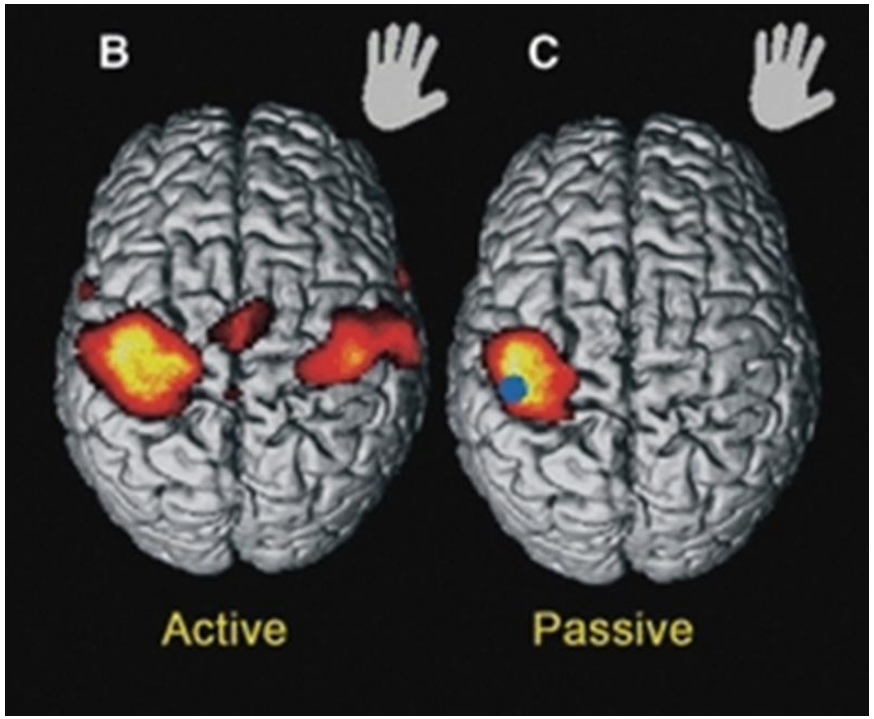
(A) Riorganizzazione dopo una lesione unilaterale “**pretermine**”. La lesione coinvolge la sostanza bianca periventricolare. La riorganizzazione include (a) **la persistenza delle proiezioni corticospinali omolaterali alla mano paretica nell'emisfero controlesionale** e (b) la plasticità assonale delle **afferenze talamocorticali che bypassano la lesione nell'emisfero ipsi-lesionale**.

(B) Riorganizzazione dopo una lesione unilaterale **“a termine”**, che di solito non include la sostanza bianca periventricolare. **Le funzioni motorie e sensoriali della mano paretica sono organizzate nell'emisfero lesionato**.



(B) La risonanza magnetica funzionale durante i **movimenti attivi della mano paretica** rivela **l'attivazione bilaterale delle cortecce Rolandiche** (pericentrali), oltre all'attivazione della linea mediana che rappresenta l'area motoria supplementare. L'attivazione ipsilaterale (nell'emisfero controlesionale) riflette l'attivazione della rappresentazione motoria primaria riorganizzata (M1) della mano paretica.

(C) Durante **il movimento passivo della mano paretica,** viene attivata solo **l'area Rolandica controlaterale** nell'emisfero interessato, **indicando una rappresentazione somatosensoriale primaria (S1) controlateralmente** preservata della mano paretica nell'emisfero interessato. Di conseguenza, il punto blu rappresenta la topografia della rappresentazione S1 della mano paretica determinata magnetoencefalograficamente.



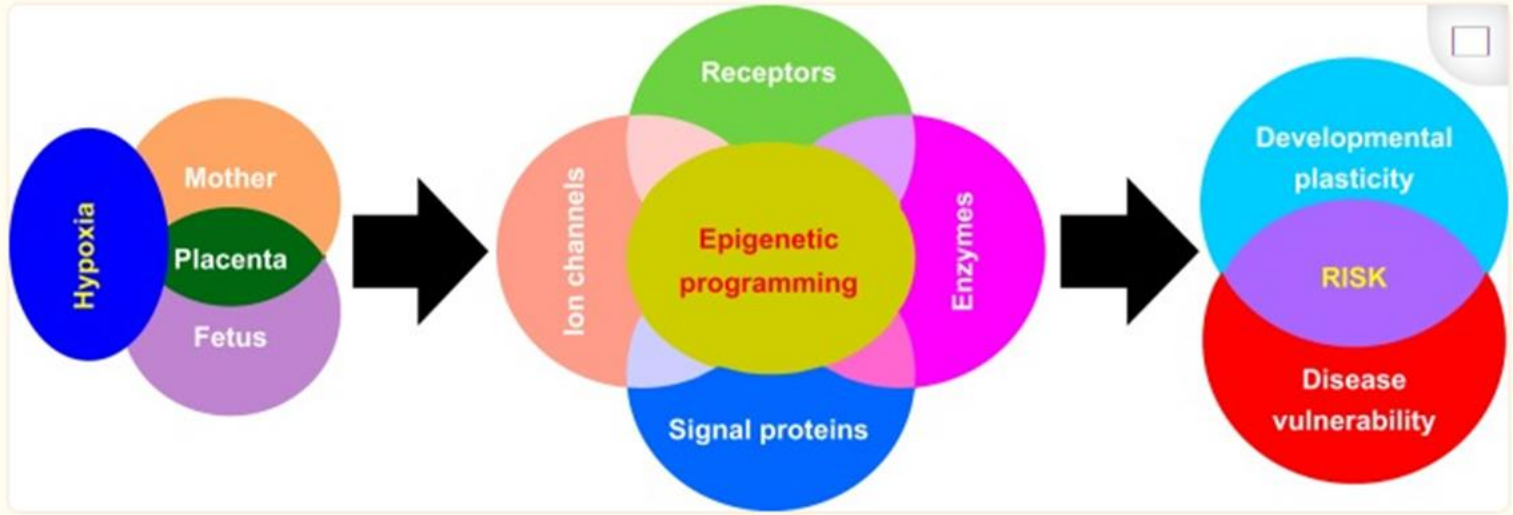


FIGURA 1.

Ipossia e origini dello sviluppo di salute e malattia. L'ipossia gestazionale è associata alle donne che risiedono ad alta quota, per le quali la preeclampsia e l'insufficienza placentare rappresentano una sfida significativa sia per la madre che per il feto in via di sviluppo. Per far fronte a una condizione ambientale così avversa, la madre, il feto e la placenta subiscono cambiamenti significativi per raggiungere un certo grado di adattamento atto a garantire il successo riproduttivo e a sostenere la vita prima della nascita. In particolare, i modelli di espressione di suite di geni che codificano per recettori, canali ionici, enzimi e altre proteine segnale vengono alterati tramite modifiche epigenetiche. Tuttavia, insieme a questo adattamento si verificano alcuni compromessi che determinano cambiamenti permanenti nella plasticità fenotipica e nella funzione cellulare/tissutale, portando ad un aumento del rischio di malattia più avanti nella vita.

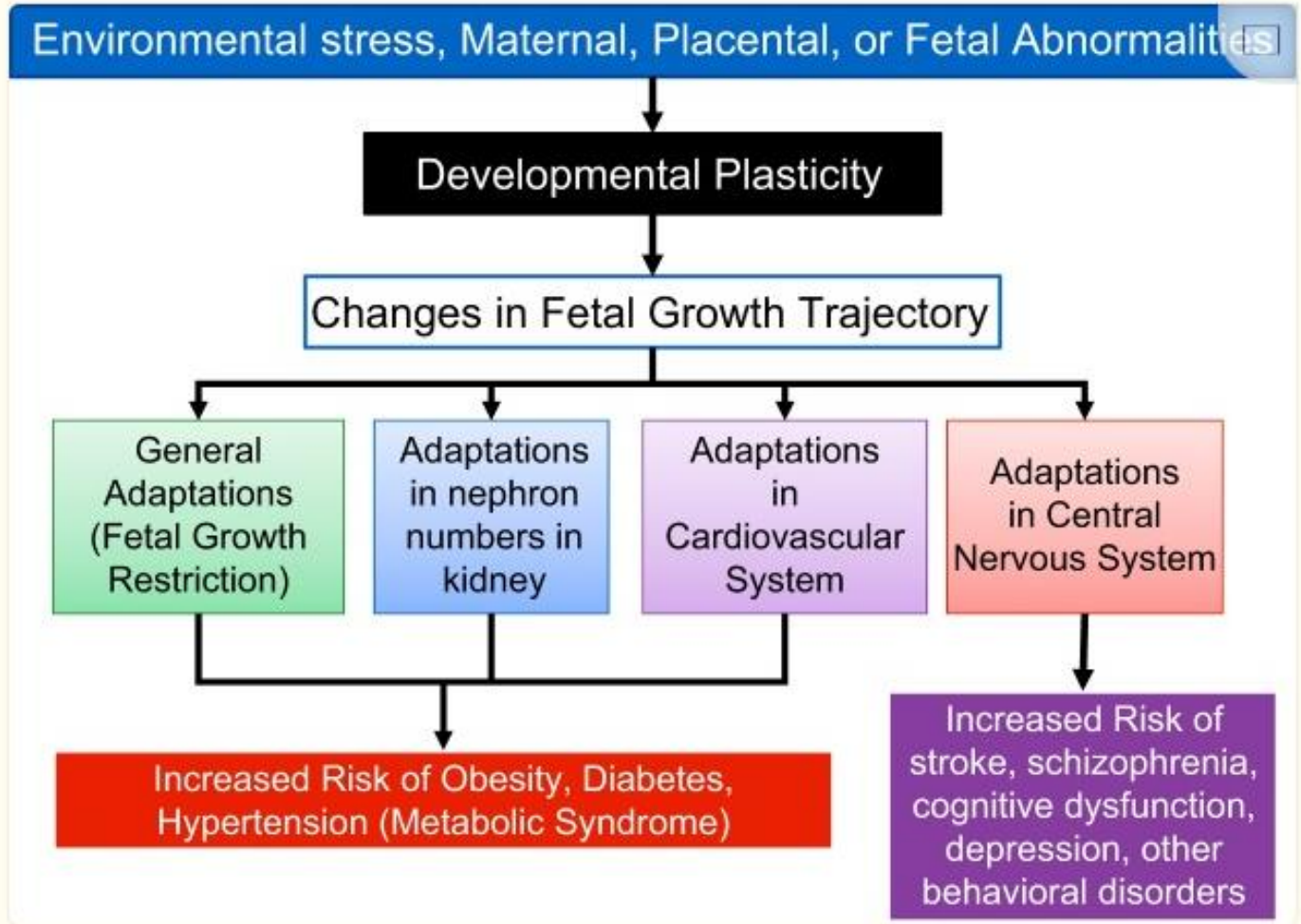


FIGURA 2.

Illustrazione dell'interazione di fattori esterni sulla plasticità dello sviluppo e degli effetti a valle sugli adattamenti generali e specifici del sistema nel feto in via di sviluppo. Vengono inoltre mostrati i disturbi noti associati a tali interazioni.

Nel neonato la **conservazione delle connessioni corticospinali omolaterali** dall'emisfero non lesionato agli arti colpiti **crea una complessa rete motoria bi-emisferica** che influenza la funzione motoria clinica.
Studi sulla robotica hanno anche caratterizzato **deficit sensoriali complessi** che compromettono ulteriormente le funzioni degli arti superiori (Kuczynski, 2016).

Sorprendentemente, si stanno ora apprezzando **alterazioni molto più diffuse nelle reti dell'emisfero non lesionato** dei bambini con ictus perinatale (Craig, 2020).
Nonostante questi progressi nella comprensione della plasticità dello sviluppo post-ictus, le opzioni terapeutiche rimangono limitate e imprecise.
La terapia del movimento indotto da vincoli (CIMT) e le terapie bimanuali sono efficaci per alcuni bambini, ma le dimensioni dell'effetto sono modeste e i predittori di risposta rimangono indefiniti (Hoare, 2019).

I bambini emiparetici necessitano di valutazioni precoci e di follow-up continuo da parte di terapisti occupazionali e fisioterapisti per considerare le opzioni di supporto (ortesi, gestione del tono), uno stile di vita attivo e interventi terapeutici personalizzati e mirati agli obiettivi per aiutare gli individui a raggiungere la massima partecipazione alla vita.

grazie dell’attenzione