

# UN CASO DI CONVULSIONI NEONATALI TARDIVE

C. Fassi, L. Giannini, P. Papoff, I. Stolfi

TIN – Clinica Pediatrica

SAPIENZA, Università di Roma



# Anamnesi familiare

- ◆ padre: trombosi arto superiore dx e fibrillazione atriale (MTHFR: C677T in omozigosi, PAI 1 mutazione in eterozigosi). Omocisteina alta.
- ◆ madre: trombofilia (doppia mutazione in eterozigosi del gene MTHFR: C677T e A1298C, PAI 1 mutazione in eterozigosi). Episodi di convulsioni febbrili.
- ◆ nonno paterno: ipertensione ed ictus
- ◆ nonna paterna: ipertensione
- ◆ nonno materno: trombofilia (V fattore di Leiden) ed ipertensione
- ◆ zii materni: epilessia e trombofilia

PAI : plasminogen activator inhibitor,  
MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase

# Anamnesi ostetrica

- ◆ III gravidanza (1 aborto spontaneo)
- ◆ TC d'elezione (pregresso TC) alla 38<sup>a</sup> sett
- ◆ Ecografie trimestrali di routine: nella norma eccetto un modesto polidramnios
- ◆ Amniocentesi: 46 XY
- ◆ In trattamento con Clexane fino alla 37<sup>a</sup> sett e aspirinetta fino alla 34<sup>a</sup> sett
- ◆ Tamponi vaginali e rettali positivi per Streptococco di gruppo B: antibioticoterapia (Ampicillina)
- ◆ Complesso TORCH negativo, Lysteria negativo.

# Alla nascita

Sesso maschile

Apgar: 1': 8    5': 9

PN 3450 g

L 50 cm

CC 35 cm

## Decorso postnatale

(un'ora di vita)

- ◆ Lieve RDS:  $FiO_2$  0.30,  $SaO_2$  94%, FC 130b/min  
polipnea (70-80 atti/min)  
lievi rientramenti intercostali e al giugulo  
gemito espiratorio
- ◆ Pianto lamentoso
- ◆ Qualche petecchia sul tronco

A circa 4 ore di vita per il  
persistere della sintomatologia



Trasferimento in TIN

# Evoluzione clinica in TIN

EO all' ingresso

- ◆ lieve distress respiratorio
- ◆ buona la penetrazione d'aria bilateralmente

FiO<sub>2</sub> 0.30 SaO<sub>2</sub> 96%

- ◆ azione cardiaca ritmica (FC 130b/min)
- ◆ qualche petecchia sul tronco

## Esami ematochimici e colturali di routine

- ❖ PCR: negativa
- ❖ GB: 25.000 cell
- ❖ Piastrine: 93.000
- ❖ Prove di coagulazione lievemente alterate :  
PT INR: 1.25, aPTT ratio: 1.83, AT III: 37%, Fibrinogeno: 187, D-dimero: 239
- ❖ Ipocalcemia, ipomagnesemia

Infusione di liquidi, calcio gluconato e antibiotici

Rx torace: Discreta espansione bilaterale. Ipodiafanie basali più evidenti a sinistra.  
Granularità diffusa, accentuazione del disegno vasale ilo-perilare.  
Sospetta infezione streptococcica

# Evoluzione clinica

3<sup>a</sup> giornata di vita

- ◆ Persiste distress respiratorio
- ◆ Qualche crisi di apnea con desaturazione ( $\text{SaO}_2=80\%$ )
- ◆ Non petecchie
- ◆ Prove di coagulazione: PT INR: 1.31, aPTT: 1.29, AT III: 56%, Fibrinogeno: 291, D-dimero 894)

*Clonie arto superiore destro  
(durata ~ 1 minuto)*

## ◆ **Esame neurologico**

Stato di dormiveglia. Tono muscolare diminuito in tutti i distretti. Arto superiore: sciarpa con gomito alla linea mammillare contro laterale.

Arto inferiore: angolo popliteo 100°, tallone-orecchio 80°. Nella postura supina si osservano braccia distese lungo i fianchi.

Arti inferiori flessi e appoggiati al piano del letto. Alla trazione caduta della testa all'indietro.

Riflessi: debole prensione palmare e plantare, Moro appena accennato, marcia e scalino assenti.

## ◆ **Ecoencefalo: ecodensità periventricolari**

### ◆ **Esami ematochimici**

❖ PCR: neg

❖ GB: 20.000

❖ Piastrine: 226.000

❖ Prove di coagulazione: ancora lievemente alterate

❖ Glicemia normale

# Evoluzione clinica

## 4<sup>a</sup> giornata di vita

- ◆ Peggioramento dell'RDS:  $FiO_2=0.50$ , EGA: pH 7.32, pCO<sub>2</sub> 62, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 31.7  
rientramenti epigastrici marcati,  
polipnea (90a/min), gemito espiratorio.  
Ridotta penetrazione d'aria nell'ambito polmonare di destra
- ◆ RX torace: pneumotorace a destra di media entità, pneumomediastino

***crisi convulsive (clonie agli arti inferiori)***



terapia con *Fenobarbitale* alla dose di attacco di 20 mg/kg e.v.  
mantenimento: 2,5 mg/kg

- ◆ EEG: anomalie specifiche in emisfero sx prevalenti in regione temporo-occipitale
- ◆ Ecoencefalo: persistono ecodensità, slargamento del corno occipitale di sx; IR=0.66.

# Diagnosi differenziale

- ◆ Sindrome postasfittica;
- ◆ Alterazioni metaboliche (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, ipernatremia, iponatremia), carenza di piridossina;
- ◆ Infezioni prenatali (TORCH);
- ◆ Malformazioni cerebrali (lissencefalia, pachigiria, polimicrogiria);
- ◆ Sindrome di astinenza;
- ◆ Causa ignota (convulsioni del 5° giorno, convulsioni neonatali familiari);
- ◆ Encefalopatie epilettiche ad esordio neonatale (EMP, EEIP);
- ◆ Lesioni ischemiche /emorragiche da alterazioni emocoagulative

# Evoluzione clinica

5<sup>a</sup> giornata di vita

- ◆ Esame neurologico: stato generale migliorato (dormi-veglia). Sensibilità superficiale e motilità buone. Migliorato il tono a livello di arti inferiori, superiori e tronco; ancora notevolmente diminuito a livello dei flessori del collo. Prensione palmare +, plantare +, suzione ±, Moro non evocabile.
- ◆ Visita cardiologica ed ecocardio: moderata ipertrofia ventricolare dx; rigurgito tricuspidalico non misurabile; non soffi, polsi normosfigmici bilateralmente.
- ◆ RX torace: miglioramento dello PNX e dello pneumomediastino ( $FiO_2=0,50$ ). Addensamenti a margini sfumati a carico del lobo superiore ed inferiore di dx e di quello inferiore di sx. Areole di ipertrasparenza tondeggianti su entrambi i campi.

# Evoluzione clinica

6<sup>a</sup> giornata di vita

- ◆ Miglioramento del quadro respiratorio:  $\text{FiO}_2$  0.25  $\rightarrow$  0.21;  $\text{SaO}_2$  95%
- ◆ Colture sterili
- ◆ PCR negativa
- ◆ Ecoencefalo: zona iperecogena in zona temporo-occipitale

Richiesta risonanza magnetica encefalo

# Diagnosi strumentale

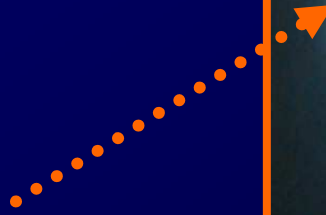
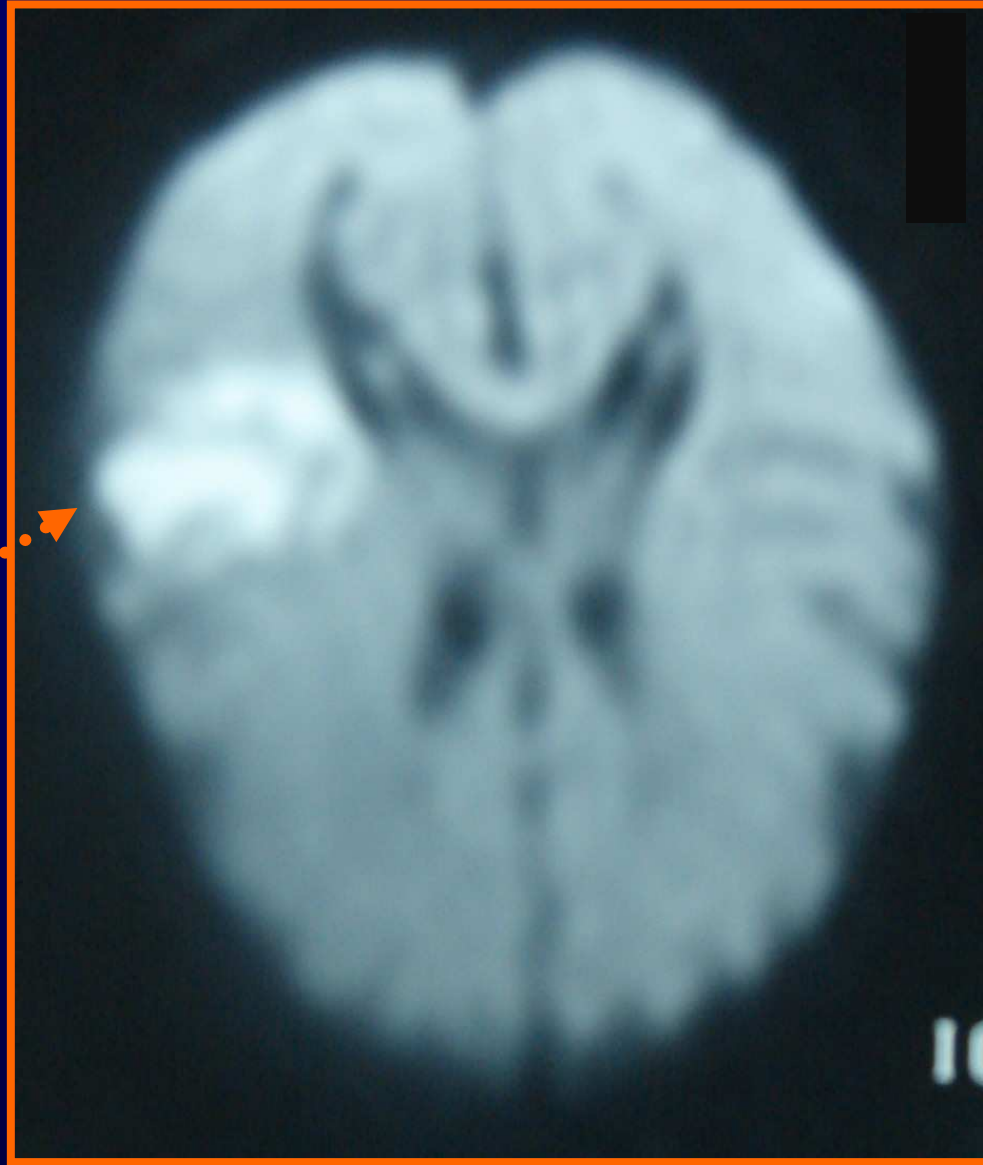
## Risonanza magnetica

L'esame ha evidenziato nelle sequenze di diffusione e parzialmente in quelle standard, la presenza di **un'area di sofferenza tissutale su base cerebrovascolare ischemica** in evoluzione acuta di sviluppo del danno (24-36 h) in fase di edema citotossico e iniziale attuale sviluppo di edema vaso genico, senza evidenza di infarcimenti emorragici né alterazioni della permeabilità della BEE.

L'area di lesione risulta localizzata **in sede temporo insulare e frontale rolandica e prerolandica** in ambito cortico-sottocorticale a sx nel territorio di irrorazione dei rami frontali rolandici e temporali insulari.

## Ecodoppler vasi epiaortici

Arteria carotide comune esterna ed interna pervie. Atteggiamento flessuoso di entrambe le carotidi interne nella loro porzione prossimale. Arterie vertebrali mal esplorabili



# Terapia

Eparina: 50 UI/Kg in bolo  
Eparina: 20 UI/Kg/h



Variazioni del dosaggio in base  
al monitoraggio giornaliero:  
PT, aPTT, AT III,  
Fibrinogeno, D-dimeri.  
(*PTT ratio circa 2*).



Sospende a un mese di vita

A 24 gdv inizia aspirinetta

# Evoluzione clinica

## Esame neurologico (1 mese)

non più segnalate crisi convulsive dall'inizio della terapia.  
Stato di veglia ben controllato. Buon aggancio dello sguardo.  
Tono muscolare attivo e passivo  $\pm$  adeguato.  
Solo lieve ipotono a carico dei flessori del collo.

## Risonanza magnetica (20 gdv)

Esiti necrotico malacico di pregressa sofferenza tissutale su base cerebrovascolare ischemica localizzata in zona corticale sottocorticale dell'insula temporale di sx a livello frontale rolandico e prerolandico.  
Non nuove aree di lesione a medesima base eziopatogenetica.

## EEG (20 gdv)

Minime anomalie irritative diffuse

Omocisteina, cisteina totale (20 gdv): normale

# Follow - up

## Screening tromboembofilico

- ◆ ↓ Proteina S (deficit congenito)
- ◆ Mutazione in omozigosi del gene MTHFR (tipo C677T ma non del A1298C)
- ◆ Mutazione in eterozigosi del PAI
- ◆ Omocisteina normale

esecuzione dei prelievi ematici della sorella:

↑ aPTT ratio e D-dimero.

# Follow - up

Il neonato è stato dimesso in terapia con aspirinetta da 30 mg, folina e ferro

1 anno e 1/2: E.O. e neurologico nella norma

## Terapia

- ◆ Aspirinetta 30 mg
- ◆ Clexane (50 UI/Kg x 2 sc) in caso di febbre elevata, interventi chirurgici, fratture, fattori stressanti in genere.

# Infarto cerebrale

**Definizione** “*accidente cerebrovascolare che occorre tra la 28 settimana di EG ed i 28 giorni di età corretta per l'età gestazionale*”.

L'incidenza è > nei neonati con EG compresa tra 37-40 settimane.

Nell' 88% la lesione è unilaterale a carico dell'ACM sinistra (63%)

## Eziopatogenesi

- ◆ Idiopatica (50%)
- ◆ Asfissia (35%)
- ◆ Vascolare (anomalie di sviluppo, vasculopatie proliferative familiari, distorsione vasale)
- ◆ Trombo-embolico (emboli a partenza placentare, da cateterismo, PDA, PFO, cardiopatie congenite, trombi dovuti a meningite e a traumi)
- ◆ Alterazioni emocoagulative acquisite (CID) o congenite: deficit di proteina S, C, ATIII, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, mutazione del fattore V

# Necrosi cerebrale ischemica focale e multifocale: topografia

Topografia dell'infarto	Percentuale
<i>Lateralità</i>	
Unilaterale	75%
Bilaterale	25%
<i>Distribuzione vascolare</i>	
Arteria cerebrale media sinistra	55%
Arteria cerebrale media destra	30%
Arteria cerebrale media bilaterale	10%
Altre arterie	5%

Dati derivati da 244 casi (90% neonati a termine) studiati con CT e MRI

# Clinica

Nella maggior parte dei casi è silente, la manifestazione clinica più frequente, indicativa di infarto cerebrale non asfittico, è rappresentata dalle convulsioni che insorgono tipicamente tra il primo e il terzo giorno di vita.

# Diagnosi

- ◆ Anamnesi (familiare, materna, problemi in gravidanza, parto e periodo neonatale)
- ◆ Esami strumentali: ecoencefalografia, EEG, RM, angio RM, ecocardiografia
- ◆ Esami di laboratorio: emocromo, screening tromboembofilico (neonato, madre)

# Prognosi

Buona a breve termine

A distanza: può risultare negativa → episodi convulsivi, emiparesi, deficit cognitivi

# Conclusioni

Si osserva nel neonato a termine, con sintomatologia convulsiva, la lesione è associata:

- ◆ principalmente ad asfissia perinatale
- ◆ alterazioni emocoagulative neonatali e/o materne (mutazione del fattore V di Leiden, di MTHFR, di PAI, deficit di proteina S e C)
- ◆ 30% eziologia sconosciuta

La RMN permette di valutare l'estensione, la localizzazione e quindi la prognosi.