

Maria Stamatina, Andreea Avasiloiu
HIPOTERMIA CEREBRALĂ PENTRU TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HIPOXIC-ISHEMICE

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa", Iași,
Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie*

Actualmente, există din ce în ce mai multe dovezi că hipotermia, fie ea sistemică sau cerebrală, aplicată precoce nou-născuților care au suferit la naștere din cauza deprinderii de oxigen, reduce mortalitatea, precum și riscul de producere a sechelelor neurologice la supraviețuitori.

Studiile clinice și experimentale recente au demonstrat că, în urma unei leziuni globale hipoxic-ischemice reversibile, moartea neuronală are loc în două faze. În cazul în care această leziune este severă, poate avea loc rapid «moartea neuronală primară», legată de hipoxia celulară, cu epuizarea rezervelor energetice celulare (insuficiența energetică primară). După o perioadă de latență de minim șase ore, debutează faza secundară a morții neuronale tardive. Mecanismele implicate în această etapă sunt reprezentate de hiperemie, edemul citotoxic, insuficiența mitocondrială, acumularea de excitotoxine, moartea celulară activă (similară apoptozei din cursul dezvoltării), sinteza de oxid nitric, distrucția determinată de radicalii liberi și acțiunea citotoxică a microgliei activate. Faza de latență este asociată cu encefalopatie și activitate convulsivă accentuată și este responsabilă pentru o proporție semnificativă a pierderii celulare finale.

În cazul nou-născuților la termen cu dovezi de hipoxie intrapartum și encefalopatie moderată până la severă, studiile de spectroscopie prin rezonanță magnetică demonstrează inițial un metabolism normal oxidativ cerebral la scurt timp după naștere, etapă urmată de o «insuficiență energetică secundară», a cărei grad are valoare prognostică (exprimat prin mortalitate și evoluția dezvoltării neurologice la unu și patru ani). Prin urmare, o «fereastră de oportunitate» terapeutică există în intervalul care urmează resuscitării nou-născuților cu asfixie, înainte de instalarea fazei secundare de depreciere a metabolismului energetic și lezare celulară ireversibilă.

Există o serie de mecanisme postulate prin care hipotermia poate fi neuroprotectoare. Hipotermia poate modifica celulele programate pentru apoptoză, ceea ce duce la supraviețuirea acestora; reduce numărul de celule apoptotice (prin inhibarea activării caspazelor), dar nu și numărul de celule necrozate. Hipotermia protejează neuronii prin reducerea ratei metabolice cerebrale, atenuând eliberarea de aminoacizi excita-

tori (glutamat, dopamină), ameliorând captarea glutamatului, afectată de ischemie și scăderea producției de oxid nitric toxic și radicali liberi.

Hipotermia terapeutică vizează reducerea temperaturii structurilor cerebrale profunde vulnerabile, ganglionii bazali, la 32 - 34 de grade Celsius. Două metode sunt evaluate la nou-născuți cu EHI: hipotermia sistemică și hipotermia cerebrală, însoțită de hipotermia sistemică ușoară. Raționamentul pentru hipotermia selectivă cerebrală este că creierul nou-născutului produce 70% din energia calorică totală a organismului și că hipotermia sistemică poate fi dăunătoare pentru nou-născutul cu patologie. Prin urmare, efectele adverse ale hipotermiei sistemice pot fi minimizate prin răcirea selectivă a creierului. Cu toate acestea, un model teoretic de răcire care a investigat distribuția temperaturii la nivelul extremității cefalice a constatat că singura situație care a dus la o reducere semnificativă a temperaturii structurilor cerebrale profunde a fost atunci când temperatura bazală a organismului a fost menținută la 34 de grade Celsius.

Mai multe studii randomizate, bine controlate, cu design solid au dovedit multiple beneficii ale hipotermiei, cum ar fi creșterea supraviețuirii pe termen lung sau îmbunătățirea prognosticului neurologic la supraviețuitori.

Meta-analiza Cochrane elaborată în 2007 care abordează această temă a concluzionat că hipotermia scade mortalitatea, fără a crește incidența sechelelor majore de neurodezvoltare la supraviețuitori. În cazul nou-născuților tratați, există o reducere semnificativă a mortalității cu o tendință nesemnificativă statistic în ceea ce privește prezența sechelelor majore. În timp ce există, de asemenea, unele dovezi de efecte secundare cauzate de hipotermia terapeutică (hipotensiune arterială, trombocitopenie), beneficiile acesteia asupra supraviețuirii și neurodezvoltării sunt mai mari decât aceste efecte adverse prezente pe termen scurt. Acest rezultat este semnificativ statistic și important punct de vedere clinic, cu o reducere a riscului relativ de 24% , reducerea riscului absolut de 15% și un număr necesar de tratat de 7 – pentru a preveni un deces sau prezența sechelelor majore, ar trebui să primească tratament între 4 și 14 nou-născuți.

Actualizarea metaanalizei, publicată în 2013, a suplimentat datele deja publicate prin analiza a 11

studii randomizate care includ peste 1500 nou-născuți la termen sau prematuri târziu care au primit hipotermie terapeutică și care au fost urmăriți în dinamică până la vârsta de 18 luni. Concluziile majore sunt că hipotermia reduce mortalitatea, fără a crește dizabilitățile majore în cazul supraviețuitorilor. Beneficiile acestei proceduri depășesc efectele secundare, de tipul bradicardiei sinusale sau trombocitopeniei, posibil prezente pe durata hipotermiei. Hipotermia trebuie instituită tuturor nou-născuților cu VG > 34 săptămâni cu encefalopatie hipoxic-ischemică moderată până la severă, dacă aceasta este identificată înainte de 6 ore de viață.

Un studiu pilot asupra prognosticului dezvoltării neurologice la 2 ani de viață a concluzionat că rezultatele evaluării cognitive și motorii depind de valoarea tensiunii arteriale din timpul hipotermiei și perioadei de reîncălzire, accentuându-se astfel importanța monitorizării complexe a nou-născuților pe durata efectuării hipotermiei.

Beneficiile hipotermiei sunt atât de evidente, încât este un demers lipsit de etică medicală elaborarea unui studiu randomizat în care hipotermia să fie sau nu administrată în cazul în care aceasta este disponibilă. Din acest motiv, actualmente se încearcă asocierea altor modalități terapeutice hipotermiei, în scopul îmbunătățirii rezultatelor oferite de aceasta. Cea mai promițătoare moleculă studiată este eritropoietina, care și separat a dovedit rezultate bune în scăderea mortalității și sechelelor neurologice provocate de asfizia perinatală.

Experiența clinică

Am efectuat în cadrul Centrului Regional de Terapie Intensivă Neonatală un studiu retro-prospectiv asupra cazurilor de asfizie perinatală severă care au fost supuse tratamentului cu hipotermie cerebrală. Studiul s-a desfășurat în perioada 01.03.2015-30.04.2016 și a inclus un număr de 9 nou-născuți cu asfizie perinatală severă, la care s-a utilizat sistemul Olympic CoolCap® (Natus Medical Incorporated, San Carlos CA, USA).

Nou-născuții au avut o vârstă de gestație medie de 39 săptămâni, cu o valoare minimă de 36 săptămâni și o valoare maximă de 41 săptămâni. Greutatea la naștere medie a fost de 2990 grame (2100-3700g). 4 nou-născuți au provenit din Maternitatea "Cuza-Vodă", restul fiind internați prin transfer din maternitățile din județele Iași, Neamț, Vaslui. Valorile mediane ale scorului Apgar au fost: 1 la 1 minut, 2 la 5 minute și 3 la 10 minute, iar valoarea medie a pH-ului din sângele cordonului ombilical a fost de 6,89.

Nou-născuții au fost instalați pe sistemul de hipotermie la o perioadă medie de 4 ore și 50 de minute după naștere, cel mai devreme la 50 minute și cel mai târziu la 8 ore, în cazul nou-născuților care au necesitat transport din alt centru. Durata hipotermiei a fost de 72 ore în 7 cazuri, într-unul din cazuri temperatu-

ra centrală a scăzut sub 34 grade Celsius, neputând fi ridicată în siguranță și într-un caz nou-născutul a decedat în cursul hipotermiei.

Pe durata hipotermiei, toți nou-născuții au necesitat tratament inotrop, diuretic și alimentație parenterală totală. În plus, 6 nou-născuți au necesitat ventilație mecanică. La finalul perioadei de hipotermie, pH-ul sanguin a prezentat o valoare medie de 7,44. Manifestările clinice și electroencefalografice au încadrat nou-născuții în encefalopatie hipoxic-ischemică st. II în 6 cazuri și st. III în 3 cazuri.

La debutul hipotermiei, toți nou-născuții au fost monitorizați aEEG, având trasee anormale, de tipul: microvoltaj cerebral, traseu hipervoltat, complexe vârf-undă, traseu izoelectric. După încheierea hipotermiei, aspectul traseului aEEG a fost de microvoltaj la nivelul ambelor emisfere cerebrale, fără alte modificări. Echografia transfontanelară efectuată înaintea instalării hipotermiei a demonstrat aspecte de edem cerebral de diferite grade, vasoconstricție cerebrală și hemoragie talamică post-traumatism obstetrical. În urma hipotermiei, s-a constatat diminuarea gradului edemului cerebral. Doar în cazul a doi nou-născuți s-a monitorizat saturația cerebrală prin spectroscopie în infraroșu, rezultatele nefiind concludente.

Din punctul de vedere al analizelor de laborator s-a putut constata o scădere a glicemiei, de la o valoare medie de 115 mg/dl la 75 mg/dl, o ușoară scădere a CK, de la 2233 UI/l la 1962 UI/l și o creștere a LDH, de la 2346 UI/l la debutul hipotermiei la 2764 UI/l. Parametrii inflamatori (CRP, fibrinogen, procalcitonină) nu au înregistrat modificări semnificative între cele două momente evaluate.

Evoluția cazurilor a fost următoarea: deces precoce – 1 caz, externare la domiciliu în 7 cazuri, transfer pentru îngrijiri paliative la Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" și deces ulterior – 1 caz. Toți nou-născuții au avut deficit neurologic sever consemnat la externare prin examenul neurologic Amiel-Tison. Dintre aceștia, trei s-au prezentat la evaluările ulterioare în cadrul programului de urmărire a nou-născutului cu risc la domiciliu, prezentând grade diferite de deficit neurologic (sever, moderat, respectiv ușor) după Bayley Infant Neurodevelopmental Screener.

În concluzie, numărul pacienților studiați, deși îmbucurător, fiind o dovadă a excelenței conduite la naștere în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă", este extrem de mic pentru a permite tragerea unor concluzii pertinente în privința utilității hipotermiei în centrul nostru. În plus, procedura fiind introdusă relativ recent în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală, nu există deocamdată date în privința evoluției neurologice pe termen lung a nou-născuților tratați. Rezultatele publicate ale altor centre, însumând un număr important de nou-născuți

reprezintă o dovadă suficientă că hipotermia cerebrală controlată reprezintă o procedură obligatoriu de inclus în arsenalul terapeutic abordat în cazul nou-născuților cu asfizie perinatală severă.

Bibliografie

1. Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1010–4.;
2. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards D, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36:699–706.;
3. Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, Amess PN, Aldridge RF, et al. Proton magnetic spectroscopy of the brain in the normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatric Research* 1996;40:6–14
4. Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke* 1991;22:516–21
5. Inder TE, Volpe J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology* 2000;5:3–16
6. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997;39:718–25
7. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995;217:1193–9
8. Zhu C, Wang X, Cheng X, Qiu L, Xu F, Simbruner G, Blomgren K. Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2004;996(1):67–75
9. Zhu C, Wang X, Xu F, Qiu L, Cheng X, Simbruner G, Blomgren K. Intraischemic mild hypothermia prevents neuronal cell death and tissue loss after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Eur J Neurosci* 2006;23(2):387–93
10. Globus M, Alonso O, Dietrich W, Busto R, Ginsberg M. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *Journal of Neurochemistry* 1995;65:1704–11
11. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99:248–56
12. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JW, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatric Research* 2000;48:351–6
13. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–58
14. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311
15. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311.
16. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, Chung S, Jennings JM, Parkinson C, Koehler RC, Chavez-Valdez R, Johnston MV, Northington FJ, Lee JK. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurology* 2015;15:209
17. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, Durand DJ, Song D, Barkovich AJ, Ballard RA, Wu YW. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2014 November ; 51(5): 657–62
18. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, Van Meurs KP, Rogers EE, Gonzalez FF, Comstock BA, Juul SE, Msall ME, Bonifacio SL, Glass HC, Massaro AN, Dong L, Tan KW, Heagerty PJ, Ballard RA. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: A phase II trial. *Pediatrics* 2016;137(6):e20160191