

# PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA POLMONARE CRONICA DEL NEONATO PRETERMINE CON METILPREDNISOLONE : STUDIO MULTICENTRICO IN DOPPIO CIECO

## Introduzione

Il “chronic lung disease” (CLD), noto anche come broncodisplasia polmonare (BPD), rappresenta una importante causa di mortalità e morbidità nel neonato pretermine (1,2). La sua incidenza nei neonati con peso alla nascita < 1500 grammi (VLBW) varia dal 23 (1) al 26% (2). Il CLD viene definito come la presenza di ossigeno-dipendenza a 36 settimane di età post-concezionale od a 28 giorni di vita, in associazione a persistenti sintomi clinici respiratori ed a compatibili anomalie radiologiche polmonari (3-4).

Poiché l’infiammazione gioca un ruolo importante nella patogenesi del CLD, i corticosteroidi, ma prevalentemente il desametasone (DEX), sono stati ampiamente utilizzati nella profilassi e nel trattamento di tale patologia (1,2,5), tanto che a metà degli anni 90 il 19% dei VLBW nati in Canada (1) ed il 25% (2) dei VLBW nati negli USA sono stati trattati con questo farmaco.

Numerosi studi dimostrano che il DEX, somministrato precocemente (< 96 ore di vita) (6,7), in modo moderatamente precoce (7-14 giorni di vita) (7,8) o tardivamente (< 3 settimane di vita) (9), è efficace nel ridurre la frequenza congiunta di CLD e mortalità. Purtroppo tale effetto si associa a numerosi effetti collaterali, sia a breve e medio termine (iperglicemia, ipertensione, sanguinamento gastrointestinale, perforazione intestinale, cardiomiopatia ipertrofica, deficit di crescita ponderale e di crescita della circonferenza cranica) (7-9), che a lungo termine (ritardo psico-motorio, paralisi cerebrale) (10,11). Per tale motivo, l’American Academy of Pediatrics ha di recente sconsigliato il trattamento con DEX dei neonati VLBW, raccomandando di limitarne l’uso a circostanze cliniche eccezionali, quali il trattamento di neonati affetti da insufficienza respiratoria in terapia massimale (12).

In realtà, i meccanismi con cui il DEX determina l’aumento della frequenza di ritardo psicomotorio e di paralisi cerebrale non sono stati del tutto chiariti, anche se è stato dimostrato che i neonati trattati con DEX hanno una maggiore frequenza di anomalie ecografiche cerebrali (13) e di leucomalacia periventricolare (14) ed è noto che nella maggior parte dei paesi le preparazioni di DEX contengono i solfiti che sono stati dimostrati essere neurotossici (15).

Pertanto, è possibile che altri corticosteroidi possano esercitare un'efficace azione anti-infiammatoria polmonare senza causare indesiderati effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Tra questi di particolare interesse è il metilprednisolone (MPRE) che è già stato utilizzato con successo in uno studio pilota per la profilassi del CLD nel neonato pretermine (16) e che, inoltre è stato dimostrato esercitare un'azione neuroprotettiva in modelli animali di lesioni del sistema nervoso migliorando il metabolismo energetico (17), inibendo la perossidazione lipidica (18) e riducendo le lesioni cerebrali ipossico-ischemiche (19).

Abbiamo ipotizzato, pertanto, che il trattamento con MPRE del neonato pretermine possa ridurre la mortalità e la frequenza di CLD a 36 settimane di età postconcezionale senza aumentare la frequenza di ritardo psicomotorio e di paralisi cerebrale. Per verificare questa ipotesi abbiamo pianificato uno studio prospettico randomizzato nel quale un gruppo di neonati sarà trattato con MPRE mentre un gruppo di controllo sarà trattato con un placebo.

## **Metodi**

Saranno selezionati i neonati con peso alla nascita < 1000 grammi ed età gestazionale < 29 settimane che in 7° giornata di vita siano ancora intubati e ventilati con  $FiO_2 \geq 30\%$ , escludendo quelli affetti da malformazioni congenite maggiori, da patologie respiratorie intrattabili (es. : ipoplasia polmonare grave, miopatie congenite).

Dopo aver ottenuto il consenso informato dei genitori, i neonati saranno randomizzati con il metodo delle buste chiuse in due gruppi. Il primo gruppo (gruppo A) sarà trattato con MPRE per via endovenosa alla dose di 0.6 mg/kg/6h per 3 giorni, seguiti da 0.4 mg/kg/6h dal 4° al 6° giorno, da 0.2 mg/kg/6h dal 7° al 9° giorno e da 0.1 mg/kg/6h dal 10° al 12° giorno. Tale dose corrisponde a 73 mg/kg di idrocortisone (20). Il secondo gruppo (gruppo B) sarà trattato con un placebo. Al termine di questo trattamento, i pazienti che saranno ancora intubati e ventilati con  $FiO_2 > 21\%$  riceveranno il trattamento dell'altro gruppo, ovvero i neonati che erano stati trattati con il MPRE riceveranno il placebo (gruppo MPRE-placebo) mentre i neonati che erano stati trattati con il placebo riceveranno il MPRE (gruppo placebo-MPRE). Le fiale del MPRE e del placebo saranno indistinguibili e identificate da un codice (es. : A e B), per cui i neonati che erano stati trattati con il

“farmaco” A riceveranno il “farmaco” B, mentre i neonati che erano stati trattati con il “farmaco” B riceveranno il “farmaco” A, senza eseguire una ulteriore randomizzazione.

Ulteriori trattamenti con corticosteroidi al di fuori dello studio saranno scoraggiati, ma qualora essi venissero decisi dal Neonatologo curante verranno registrati per tutta la durata del ricovero.

I parametri della ventilazione meccanica verranno regolati con l'obiettivo di mantenere una PaO<sub>2</sub> di 50-70 mmHg, una PaCO<sub>2</sub> di 40-65 mmHg con un pH >7.20. Il surfattante sarà somministrato in quantità pari a 200 mg/kg alla 1° dose ed a 100 mg/kg alla 2° dose ed alle eventuali dosi successive.

Di ciascun neonato saranno registrati il peso alla nascita, l'età gestazionale, il sesso, l'I.A., il tipo di parto, le principali patologie materne, il trattamento antenatale con steroidi, l'asfissia perinatale (pH su sangue arterioso funicolare < 7.00, segni di danno multiorgano, sintomatologia neurologica), oltre ai dati relativi alla patologia respiratoria, agli outcomes, ai possibili eventi avversi ed alle complicazioni.

### **Outcomes**

L' outcome primario del nostro studio sarà la somma della frequenza di mortalità e CLD a 36 settimane postconcezionali.

Gli outcomes secondari comprenderanno la frequenza dell'ossigeno-dipendenza a 28 giorni di vita, la frequenza di ulteriori trattamenti con corticosteroidi non previsti dallo studio, la durata della ossigeno-terapia, della ventilazione meccanica e della NCPAP e della degenza ospedaliera e la valutazione a 20-28 mesi di vita dello sviluppo neurologico e cognitivo. Per quel che riguarda lo sviluppo neurologico verranno distinte 3 categorie di neonati : 1) neonati con sviluppo normale; 2) neonati con sviluppo anormale, che comprenderanno tutti gli affetti dalle diverse forme di paralisi cerebrale e le forme di ipotonia diffusa di origine sconosciuta; 3) neonati con anomalie minori, come lievi alterazioni del tono muscolare e dei riflessi, tali da non rientrare nelle precedenti due categorie. Non essendo disponibili in tutti i centri il Bayley o il Griffith Score o altri metodi per valutare lo sviluppo del bambino sarà chiesto agli esaminatori di definire lo sviluppo come normale, moderatamente anormale o gravemente anormale, intendendo per gravemente anormale ciascuna

delle seguenti condizioni : disabilità motoria tale impedire la deambulazione autonoma, globale ritardo di sviluppo, sordità tale da richiedere la correzione con gli adeguati ausili e cecità (21).

Durante il periodo di studio (31 giorni) saranno monitorati i seguenti possibili eventi avversi: 1) ipertensione sistemica (PA sistolica > 80 mmHg); 2) iperglicemia, definita come 2 consecutivi valori di glicemia > 180 mg/dL misurati con “destrostick” con 1 ora di intervallo; 3) cardiomiopatia ipertrofica, diagnosticata con ecografia cardiaca eseguita prima, a metà ed al termine sia del primo che dell’eventuale secondo ciclo di trattamento in base all’aumento significativo dello spessore del setto interventricolare (valore normale  $2.6 \pm 0.09$  mm) (22); 4) sanguinamento gastrointestinale evidenziato dalla presenza di ristagno gastrico ematico, ematemesi, melena e con la ricerca di sangue occulto nelle feci; a tale proposito, l’uso della ranitidina è previsto come trattamento ma non come profilassi del sanguinamento gastrointestinale; 5) perforazione gastrointestinale; 6) sepsi batterica o micotica certa, diagnosticata sulla base di almeno una emocoltura o liquorcoltura positiva, quadro clinico adeguato e indici ematochimici aspecifici di flogosi (leucopenia, leucocitosi, PCR positiva, rapporto I/T > 0.2, trombocitopenia, CID), e sepsi batterica o micotica presunta (come sopra ma senza colture positive) ; 7) deficit di crescita della circonferenza cranica, della lunghezza totale e del peso corporeo valutati a 7, 10 e 28 giorni di vita ed a 36 settimane post-concezionali. Saranno, inoltre, registrate l’età postconcezionale, il peso, la CC e la lunghezza totale misurate al raggiungimento dei 1800 grammi.

Saranno, inoltre, segnalate le seguenti possibili complicazioni della prematurità e dell’“infant respiratory distress syndrome” (iRDS) : enterocolite necrotizzante (NEC), perforazione gastrointestinale, di pneumotorace (PNX), persistenza del dotto arterioso (PDA) valutata con ecografia cardiaca eseguita almeno prima, a metà ed al termine sia del primo che dell’eventuale secondo ciclo di trattamento, emorragia intraventricolare (IVH) valutata con ecografia cerebrale eseguita prima, a metà ed al termine sia del primo che dell’eventuale secondo ciclo di trattamento), leucomalacia periventricolare (LPV) e retinopatia della prematurità (ROP).

### **Analisi statistica dei dati**

Tutti i neonati randomizzati rimarranno nei gruppi a cui saranno stati inizialmente assegnati ed i risultati saranno analizzati in accordo col metodo “intention to treat”. Le differenze tra i gruppi

verranno studiate utilizzando il test della "t" di Student per le variabili continue ed il test del  $\chi^2$  o il test esatto di Fisher per le variabili discrete. Qualora i valori rilevati non presentino una distribuzione normale per il confronto delle variabili continue sarà utilizzato il test di Mann-Whitney U-Wilcoxon della somma dei ranghi.

La misura dell'associazione tra il trattamento con il MPRE o il placebo e l'outcome primario, gli outcomes secondari, i possibili effetti collaterali e le complicazioni della prematurità e dell'IRDS, sarà espressa come odd ratio (OR) e come rischio relativo (RR) .

Considerando che da un recente studio epidemiologico (21) è risultato che in Italia la somma dei decessi e dei casi di CLD nei neonati con peso alla nascita < 1000 gr. è pari al 60% dei pazienti, abbiamo calcolato che per dimostrare che il MPRE è efficace nel ridurre tale percentuale al 40%, sarà necessario reclutare 95 neonati per ogni gruppo per conferire allo studio un potere dell'80%, con  $p=0.05$ .

## **RIFERIMENTI**

1. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network :1996-1997. Pediatrics 2000 ;106 :1070-1079.

2. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001 ;107 :1.
3. O'Brodvich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Resp Dis* 1985 ; ;132 :694-709.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 2001 ;163 :1723-29.
5. Speer CP. New insight into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001 ;79 :205-9.
6. Halliday HI, Ehrenkrantz RA. Early postnatal (>36 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;1 :CD00146.
7. Shah V, Ohlsson A. Postnatal dexamethasone in the prevention of chronic lung disease. In : David TJ, ed. *Recent Advances in Paediatrics* 19. London, England : Churchill Livingstone 2001 :77-96.
8. Halliday HI, Ehrenkrantz RA. Moderate early (7-14 days) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;1 :CD001144.
9. Halliday HI, Ehrenkrantz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;1 :CD001145.
10. Doyle I, Davis P. Postnatal corticosteroids in preterm infants systematic review of effects on mortality and motor function. *J Pediatr Child Health* 2000 ;36 :101-7.
11. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infants : a systematic review of RCTs. *BMC Pediatrics* 2001 ;1 :1-14.
12. AAP and CPS. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002 ;109 :330-8.

13. O'Shea TM, Kothadia J, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver G, et al. randomized placebo-controlled trial of a 42-days tapering course of dexamethasone reduce the duration of ventilatory dependency in very low birth weight: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics* 1999 ;104 :15-21.
14. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Dehan M. Neurological adverse effects of early postnatal dexamethasone therapy in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1999;80:F159.
15. Reist M, Marshall KA, Jenner P, Halliwell B. Toxic effects of sulfite in combination with peroxynitrite on neuronal cells. *J Neurochem* 1998;71:2431-8.
16. Andr e P, Thebaud B, Odievre MH, Razafimahefa H, Zupan V, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T, Methylprednisolone, an alternative to dexamethasone in very premature infants at risk of chronic lung disease. *Intensive Care Med* 2000;26:1496:500.
17. Braughler JM, Hall ED. Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg* 1984 ;59 :256-61.
18. Hall ED, Braughler JM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase activity ; dose-response analysis during the 1<sup>st</sup> hour after contusion injury. *J Neurosurg* 1982 ;18 :320-7.
19. Daneyemez M, Kurt E, Cosar A, Yuce E, Ide T. Methylprednisolone and vitamin E therapy in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Neuroscience* 1999 ;92 :693-7.
20. Haynes RC. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogues; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In : Goodman LS, Gilman AG (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*. MacMillan, New York 1992; pp1431-62.
21. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al.. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177-181
22. Werner JC, Sicard RP, Hansen WR, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;120:286-91.

23. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, Spagnolo A and the Italian Group of Neonatal Pneumology. Acute neonatal respiratory distress in Italy : a one year prospective study. Acta Paediatr 1998 ;87 :1261-8.

Sigla del paziente \_\_\_\_\_

Trattamento all'arruolamento: A  B

Data di nascita \_\_\_\_\_ PN (gr.) \_\_\_\_\_

E.G. (sett.) \_\_\_\_\_ Sesso \_\_\_\_\_ Apgar Score \_\_\_\_\_ /1' \_\_\_\_\_ /5' \_\_\_\_\_ /10'

Tipo di Parto : Vaginale  Note \_\_\_\_\_  
Taglio cesareo  Indicazione \_\_\_\_\_

Patologia Materna : Gestosi  PROM   
Diabete gestazionale  Altro \_\_\_\_\_

Profilassi Steroidea dell'IRDS : Betametasone  Altro \_\_\_\_\_  
Numero di cicli \_\_\_\_\_

Asfissia perinatale : No  Sì

Patologia Respiratoria : IRDS  SAM  PPHN  Polmonite  Altro  \_\_\_\_\_

Surfattante : No  Sì  Età 1° dose (ore/gg) \_\_\_\_\_ N° dosi prima del 1° ciclo \_\_\_\_\_  
N° dosi durante il 1° ciclo \_\_\_\_\_ N° dosi durante il 2° ciclo \_\_\_\_\_

#### INDICI DI GRAVITA' E SUPPORTO RESPIRATORIO

FiO<sub>2</sub> : Valore alla 1° dose di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

Valore all'ultima dose del 1° ciclo MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

IO (=MAP x FiO<sub>2</sub> / PaO<sub>2</sub>) : Valore alla 1° dose del 1° ciclo MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

Valore all'ultima dose del 1° ciclo di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

**IV (=IO x PaCO<sub>2</sub>)** : Valore alla 1° dose di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_  
Valore all'ultima dose del 1° ciclo di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

**Ossigenoterapia** :  Inizio (gg) \_\_\_\_\_ Durata (gg) prima del 1° ciclo \_\_\_\_\_  
Durata (gg) dopo l'inizio del 1° ciclo \_\_\_\_\_

**CPAP nasale**  Inizio (gg) \_\_\_\_\_  
Durata (gg) prima del 1° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 1° ciclo \_\_\_\_\_

**SIPPV/SIMV/PSV**  Inizio (gg) \_\_\_\_\_  
Durata (gg) prima del 1° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 1° ciclo \_\_\_\_\_

**HFOV**  Inizio (gg) \_\_\_\_\_ Durata (gg) \_\_\_\_\_  
Durata (gg) prima del 1° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 1° ciclo \_\_\_\_\_

**Al termine del 1° ciclo era ancora richiesta la Ventilazione Meccanica** : No  Sì

**Se Sì è stato ulteriormente trattato con il** : **Trattamento A**  **Trattamento B**

**FI<sub>O2</sub>** : Valore all'ultima dose del 2° ciclo di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

**IO (=MAP x FiO<sub>2</sub> / PaO<sub>2</sub>)** : Valore all'ultima dose del 2° ciclo di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

**IV (=IO x PaCO<sub>2</sub>)** : Valore all'ultima dose del 2° ciclo di MPRE/Placebo \_\_\_\_\_

**Ossigenoterapia** : Durata (gg) prima del 2° ciclo \_\_\_\_\_  
Durata (gg) dopo l'inizio del 2° ciclo \_\_\_\_\_

**CPAP nasale**  
Durata (gg) prima del 2° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 2° ciclo \_\_\_\_\_

**SIPPV/SIMV/PSV**  
Durata (gg) prima del 2° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 2° ciclo \_\_\_\_\_

**HFOV**  
Durata (gg) prima del 2° ciclo \_\_\_\_\_ Durata (gg) dopo l'inizio del 2° ciclo \_\_\_\_\_

**Intervallo tra inizio 1° ciclo ed estubazione (gg)** : \_\_\_\_\_

**Intervallo tra inizio 2° ciclo ed estubazione (gg)** : \_\_\_\_\_

**Reintubazione dopo estubazione** : No  Sì ; Dopo 1° ciclo  Quante volte \_\_\_\_\_

Dopo 2° ciclo  Quante volte \_\_\_\_\_

**Annotazioni** : \_\_\_\_\_

**Steroidi al di fuori dello studio** : No  Sì  Tipo \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

## TRATTAMENTO CON FARMACI VASOATTIVI E PLASMA-EXPANDERS

Dopamina (entro 31 gg di vita) : da (gg) \_\_\_\_\_ a (gg) \_\_\_\_\_

Dobutamina (entro 31 gg di vita) : da (gg) \_\_\_\_\_ a (gg) \_\_\_\_\_

Globuli Rossi Concentrati : n° trasfusioni \_\_\_\_\_

Plasma : n° trasfusioni \_\_\_\_\_

## EVENTI AVVERSI :

1. Iperensione: No  Sì ; Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo  2.

Iperglicemia: No  Sì ; Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo ; Insulina No  Sì

3. Cardiomiopatia Iperetrofica : No  Sì ; Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo

4. Sanguinamento gastrointestinale : No  Sì . Ranitidina: No  Sì ; Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo

5. Perforazione gastrointestinale : No  Sì ; Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo

6. Infezioni ospedaliere : No  Sì  Batteriche  : Certe ; Sospette ;

Micotica  : Certe ; Sospette ;

Specie : \_\_\_\_\_

Durante il 1° ciclo ; Durante il 2° ciclo

## 7. Valutazione della Crescita

A 7 giorni di vita : Peso (gr.) \_\_\_\_\_ LT (cm) \_\_\_\_\_ CC (cm) \_\_\_\_\_

A 28 giorni di vita : Peso (gr.) \_\_\_\_\_ LT (cm) \_\_\_\_\_ CC (cm) \_\_\_\_\_

A 36 settimane postconcezionali : Peso (gr.) \_\_\_\_\_ LT (cm) \_\_\_\_\_ CC (cm) \_\_\_\_\_

A 1800 grammi : età (gg) \_\_\_\_\_ Peso (gr.) \_\_\_\_\_ LT (cm) \_\_\_\_\_ CC (cm) \_\_\_\_\_

## SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO ED USCITA DALLO STUDIO

Durante il 1° Ciclo ; Età (gg) \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_

Durante il 2° Ciclo ; Età (gg) \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_

## COMPLICAZIONI

CLD a 28 giorni di vita : No  Sì

CLD a 36 settimane postconcezionali : No  Sì

Decesso : No  Sì ; Età (gg) \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_

Durata delle degenza (gg) \_\_\_\_\_

IVH No  Sì  grado \_\_\_\_\_

LPV No  Sì

PDA trattato farmacologicamente : No  Sì : Ibuprofene  : gg di terapia \_\_\_\_\_

Indometacina  : gg di terapia \_\_\_\_\_

trattato chirurgicamente : No  Sì

PNX : No  Sì

ROP : No  Sì  Grado \_\_\_\_\_

NEC : No  Sì  Grado \_\_\_\_\_

#### NOTE

---

---

---

---

### PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL CLD DEL NEONATO PRETERMINE CON METILPREDNISOLONE

*Scheda Raccolta Dati (2): Outcome neurologico e cognitivo a 20-28 mesi*

---

Sigla del paziente \_\_\_\_\_ Trattamento Iniziale : A  B

Data di nascita \_\_\_\_\_ PN (gr.) \_\_\_\_\_ E.G. (sett.) \_\_\_\_\_

-Non presentato al Follow-up : No  Sì  ; Causa \_\_\_\_\_

**-Decesso post-dimissione :** No  Sì  ; Et  (gg) \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_

---

**Outcome Neurologico:**

Normale : No  S 

Anormale : No  S 

Diplegia Spastica : No  S 

Quadriplegia spastica : No  S 

Emiplegia : No  S 

Ipotonia : No  S 

Anomali Minori : No  S  ; Quali \_\_\_\_\_

---

**Outcome dello Sviluppo, dell'Udito e della Visione**

Sviluppo Normale : No  S 

Sviluppo Anormale : No  S 

Anomalie Lievi : No  S 

Anomalie Gravi : No  S 

Difetti visivi : No  S   ; Occhiali  Strabismo  Cecit 

Sordit  : No  S   ; Correzione

**NOTE**

---

---

---

---