

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (1° parte)

PARMAPEDIATRIA2022

Reazioni avverse a farmaci in età pediatrica e formazione del personale: uno studio di coorte osservazionale

Chiara Del Bono ¹, Claudia Balsamo ², Gennaro Pagano ¹, Valentina Valastro ³, Chiara Ghizzi ², Francesca Lombardi ²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria – Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia

2. Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Dipartimento Materno Infantile, AUSL Bologna, Italia

3. Dipartimento di Farmacologia, AUSL Bologna, Italia

Obiettivo

Le reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR, Adverse Drug Reactions) in età pediatrica rappresentano una rilevante questione di salute pubblica, spesso sottostimata, anche a causa della paucità di dati in letteratura e della scarsità numeraria dei campioni oggetto di studio [1,2]. Ciononostante, il frequente uso di farmaci off-label, l'uso di forme farmaceutiche talora inadatte ai bambini e la necessità di adeguare la dose al peso o alla superficie corporea aumentano il rischio di errori terapeutici nei pazienti pediatrici [1]. Questo studio ha lo scopo di descrivere le ADR registrate nella popolazione pediatrica dell'AUSL di Bologna e di condividere le misure messe in atto dal nostro gruppo di lavoro per implementare l'attività di farmacovigilanza; inoltre, dimostra che un attento training e una sensibilizzazione del personale sanitario contribuirebbero a migliorare la diagnosi e la gestione degli effetti indesiderati da farmaci e vaccini.

Metodi

Dopo adeguata sensibilizzazione del personale sanitario in merito alle ADR, è stata reclutata una coorte prospettica di 127 pazienti dal 1° luglio 2016 al 30 giugno 2019 e confrontata con una coorte retrospettiva di 78 pazienti arruolati dal 2013 al 2016. Le reazioni avverse raccolte sono state segnalate mediante apposito modulo online e categorizzate secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC); i farmaci sono stati classificati secondo il sistema Anatomico, Terapeutico e Chimico (ATC). Le ADR sono state definite gravi o aventi esito non favorevole, in accordo con le definizioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Risultati

La prevalenza di reazioni avverse a farmaci e vaccini in età pediatrica è stata del 7.9%. In entrambi i periodi, la maggior parte delle ADR segnalate erano non gravi (68.8%) e appartenevano alla categoria SOC 'disturbi generali e del sito di somministrazione' (Figura 1). Nel primo triennio, la causa più frequente di ADR sono state le vaccinazioni (83.3%, $p < 0.0001$) e i principali segnalatori sono stati gli operatori sanitari non medici (84.6%), come mostrato in Tabella 1. Al contrario nel secondo periodo, i medici sono divenuti i principali segnalatori (65.4%, $p < 0.0001$), le segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini sono significativamente diminuite (55.1%, $p < 0.0001$) e il numero di categorie di farmaci segnalate è risultato superiore a quello del triennio precedente (24 vs 8). I farmaci maggiormente coinvolti sono stati

Figura 1. Reazioni avverse classificate secondo il sistema di classificazione per Sistemi e Organi (SOC): confronto tra i due trienni

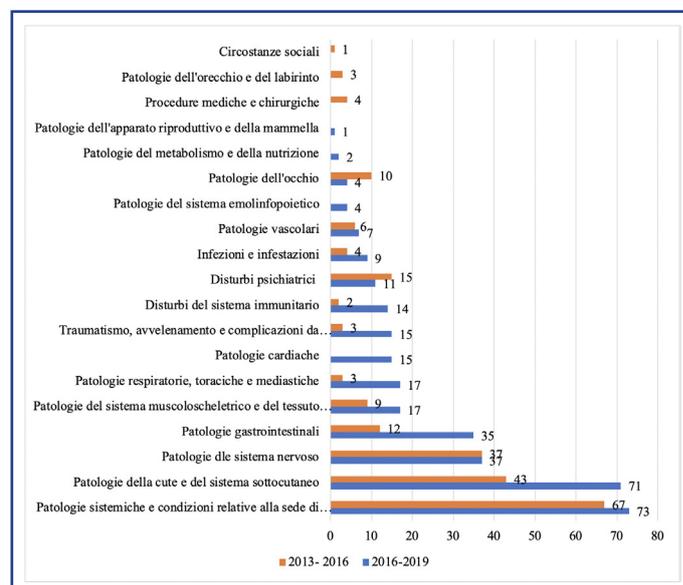


Tabella 1. Dati demografici e clinici: confronto tra i due trienni.

I dati mancanti non sono stati considerati per l'analisi statistica.

*NS, non significativo; †OSNM operatore sanitario non medico

	Totale	2013-2016	2016-2019	p-value
Sesso				
:: M	96	39	57	
:: F	107	38	69	NS*
:: Dato mancante	2	1	1	
Età				
:: < 28 giorni	5	0	5	
:: 28 giorni – 2 anni	79	42	37	0.001
:: 2-12 anni	67	17	50	
:: > 12 anni	54	1	35	
Segnalatori				
:: Medico Chirurgo	90	7	83	
:: OSNM†	87	66	21	0.0001
:: Farmacista	3	2	1	
:: Cittadino	23	3	20	
:: Avvocato	2	0	2	
Causa				
:: Vaccino	135	65	70	0.0001
:: Farmaco	70	12	57	
Gravità				
:: Grave	62	20	42	
:: Non grave	137	54	83	NS*
:: Dato mancante	6	4	2	
Esito				
:: Favorevole	111	50	61	0.05
:: Non favorevole	94	28	66	
:: Dato mancante	46	10	36	

quelli attivi sul sistema nervoso centrale nel primo triennio e gli antibiotici nel secondo triennio. I pazienti con reazioni avverse dovute a vaccinazioni hanno presentato più frequentemente un esito favorevole (63%, $p < 0.0001$).

Conclusioni

Il nostro studio mostra una prevalenza generale di ADR in linea con i dati disponibili in letteratura [3,4], nonostante i tassi di incidenza di ADR riportati nei pazienti pediatrici siano estremamente difficili da confrontare, poiché i diversi studi differiscono per contesto clinico, caratteristiche del campione e farmaci inclusi. Tra i principali limiti dello studio, vi è la mancata applicazione sistematica dell'algoritmo di Naranjo, per valutare l'imputabilità di un'ADR ad un dato farmaco. In conclusione, questo studio dimostra che la farmacovigilanza attiva e la sensibilizzazione del personale sanitario migliorano il rilevamento delle ADR, fornendo preziose informazioni sul profilo di sicurezza dei farmaci e dei vaccini nei pazienti pediatrici.

Bibliografia

1. Bouquet É., Star K., Jonville-Béra A.P., et al. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73(2):171-180.
2. Du W., Lehr V.T., Lieh-Lai M., Koo W., et al. An algorithm to detect adverse drug reactions 283 in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):87-95.
3. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A., et al. Incidence of adverse drug 278 reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):77-83.
4. Star K., Noren G.N., Nordin K., et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf*. 2011;34(5):415-28.

Dexmedetomidina di salvataggio

Alice Cangiani

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

Caso clinico

Bruno è un bambino di 1 anno e due mesi affetto da Sindrome di Sturge-Weber con glaucoma congenito, per il quale ha eseguito, nel giugno dello scorso anno, un intervento di trabeculectomia. La diagnosi di glaucoma, avvenuta all'età di 5 mesi, e i successivi monitoraggi della pressione intraoculare, hanno richiesto una serie di tonometrie oculari, che dovevano essere eseguite in sedazione. Bruno è sempre stato un paziente con accessi venosi molto difficili da reperire, i numerosi tentativi di posizionamento di CVP, necessari per l'infusione di farmaci sedativi, non hanno sempre avuto successo e questo si è dimostrato ovviamente essere un serio problema, sia sul momento, sia nella prospettiva della sua frequente necessità di essere sottoposto a sedazione farmacologica. L'ancora di salvataggio di questa circostanza è stata la dexmedetomidina, somministrata per via intramuscolare, che ci ha permesso di raggiungere una sedazione adeguata senza l'utilizzo di farmaci per via endovenosa. In entrambi i casi in cui è stata utilizzata, è stata eseguita una pre-medicazione con midazolam per os o per via intranasale a un dosaggio di 0.5 mg/kg. Non si sono presentate complicanze procedurali.

Discussione

La dexmedetomidina agisce a livello centrale come un agonista altamente selettivo del recettore adrenergico α_2 producendo un effetto sedativo e ansiolitico, senza causare depressione respiratoria, e senza influire sulla morfologia o dinamica delle prime vie

respiratorie durante la sedazione. Può essere somministrata per via endovenosa, intramuscolare ed intranasale [1]. La dose intramuscolare di dexmedetomidina varia da 1 a 4 mcg/kg, l'effetto sedativo inizia circa 15 minuti dopo e dura comunemente 60-90 minuti. Il tasso di successo della sedazione è vicino al 100%. La dexmedetomidina ha però ridottissime proprietà analgesiche, pertanto, in caso di procedure dolorose, è necessario garantire un'adeguata analgesia attraverso l'associazione con altri farmaci. L'effetto indesiderato più comune riportato con l'uso della dexmedetomidina è la variabilità emodinamica transitoria, con ipertensione iniziale, seguita da ipotensione e bradicardia. Un altro effetto collaterale comune è la secchezza delle fauci. Di solito non sono necessarie cure mediche.

Conclusioni

La sedazione pediatrica effettuata da non-anestesisti si sta imponendo sempre di più nell'ambito di procedure che richiedono l'immobilità e l'utilizzo della dexmedetomidina, in pazienti con accessi venosi non reperibili, per questioni anatomiche o di agitazione psicomotoria [2], può essere una ragionevole soluzione. Una revisione del 2016 di oltre 13.000 casi in cui era stata utilizzata la dexmedetomidina in corso di sedazione procedurale ha evidenziato un profilo di sicurezza del farmaco ottimale, con un ridottissimo numero di eventi avversi gravi, anche se utilizzato da medici non anestesisti (4.026 casi) [3]. Non meno importante è la possibilità di utilizzare, per procedure non dolorose, la dexmedetomidina come sedativo adiuvante o alternativa alla ketamina, che come sappiamo è in genere ben tollerata, ma non è priva di eventi collaterali preoccupanti tra cui ipertensione, vomito, comparsa di fenomeni dissociativi, agitazione psicomotoria, e la rara ma grave complicanza del laringospasmo.

Bibliografia

1. Cozzi G, Norbedo S, Barbi E. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children, a Suitable Alternative to Chloral Hydrate. *Paediatr Drugs*. aprile 2017;19(2):107-11.
2. Carlone G, Trombetta A, Amoroso S, et al. Intramuscular Dexmedetomidine, a Feasible Option for Children With Autism Spectrum Disorders Needing Urgent Procedural Sedation. *Pediatric Emergency Care*. giugno 2019;35(6):e116.
3. Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research Consortium. *Hosp Pediatr* 2016;6(9): 536-44.

Come un granello di sabbia in un polmone

Elena Ghirigato

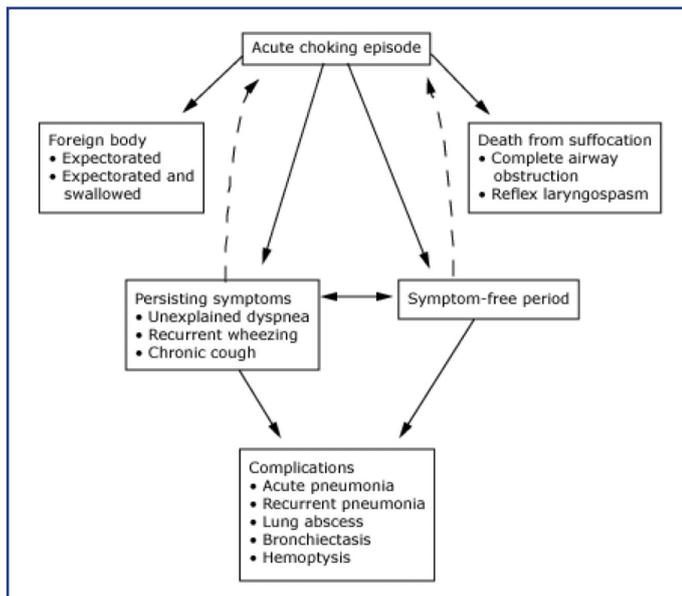
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

Caso clinico

Herman è un bambino di 4 anni che giunge per la prima volta in Pronto Soccorso per la comparsa di febbre, dolore addominale e tosse produttiva. Nel sospetto di polmonite veniva avviata terapia antibiotica con amoxicillina. Dopo un'iniziale risposta, alla precoce sospensione dell'antibiotico si ripresentava nuovamente in Pronto Soccorso per febbre e tosse, veniva quindi eseguita una radiografia del torace che mostrava un addensamento basale sinistro senza tuttavia segni di complicanze. Proseguiva dunque la terapia antibiotica per 7 giorni con risoluzione del quadro. La

Figura 2. Pattern di presentazione di inalazione di corpo estraneo.

Da Blazer S, Naveh Y, Friedman A, Foreign body in the airway. A review of 200 cases. *Am J Dis Child.* 1980;134(1):68



storia di Herman però non finisce qui. Un mese dopo accede nuovamente in PS per febbre, tosse e dolore addominale, veniva ripetuta la radiografia che confermava il precedente addensamento e veniva avviato un trattamento con amoxicillina-acido clavulanico per 15 giorni nel sospetto di bronchite batterica protratta. Due mesi dopo presentava un nuovo episodio con febbre, tosse e rinite con reperto di crepitii al campo medio-basale di sinistra. In anamnesi i genitori inizialmente negavano una storia di possibile inalazione; dopo il terzo episodio, interrogata ulteriormente, la madre ci racconta di una probabile inalazione di sabbia avvenuta mentre il bambino era al mare l'estate precedente, prima del verificarsi di tutti gli episodi. Considerando la storia di polmonite recidivante nella medesima sede nell'arco di pochi mesi e la persistenza della tosse nei periodi intercritici, nel sospetto di polmonite da corpo estraneo si decideva di fare una TC del torace con mezzo di contrasto. La TC ha mostrato la presenza di "una banda parenchimale triangolariforme a livello del segmento anteriore del lobo inferiore di sinistra e nel cui contesto spiccano strutture bronchiali ectasiche". Valorizzando la storia di sospetta inalazione e la presenza di bronchiectasie alla TC, viene avviato un breve ciclo di terapia con corticosteroidi e terapia con azitromicina per 3 giorni a settimana durante i mesi invernali. Attualmente il bambino sta bene e non ha presentato nuovi episodi di polmonite.

Discussione

La diagnosi di inalazione è spesso tardiva ed è importante riconoscerla in quanto può portare a complicanze quali una polmonite da corpo estraneo e bronchiectasie (Figura 2) [1]. Di fronte a una polmonite recidivante è importante chiedere sempre in anamnesi se vi è stata una possibile storia di inalazione, tenere alto l'indice di sospetto e fare una TC del torace per escludere esiti flogistici, quali delle bronchiectasie. La terapia con glucocorticoidi [2] e macrolidi a lungo termine, può essere utilizzata per ridurre l'infiammazione cronica e le possibili riacutizzazioni future in pazienti con bronchiectasia associata, per quanto l'impiego di tali agenti sia ancora dibattuto [2,3].

Bibliografia

- Altuntaş B, Aydin Y, Eroğlu A. Complications of tracheobronchial foreign bodies. *Turk J Med Sci.* 2016 Apr 19;46(3):795-800.
- Pagán Rivera BL, Anselmi FJ, Torres Mdel M, et al, Usefulness Of Glucocorticoids In The Management Of Foreign Body Aspiration. *Bol Asoc Med P R.* 2015 Jul-Sep;107(3):24-7.
- Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al, Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1260-7.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al, Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):660

Guardare gli alberi e perder di vista la foresta: ragazzo con tosse notturna e difficoltà respiratoria sotto sforzo

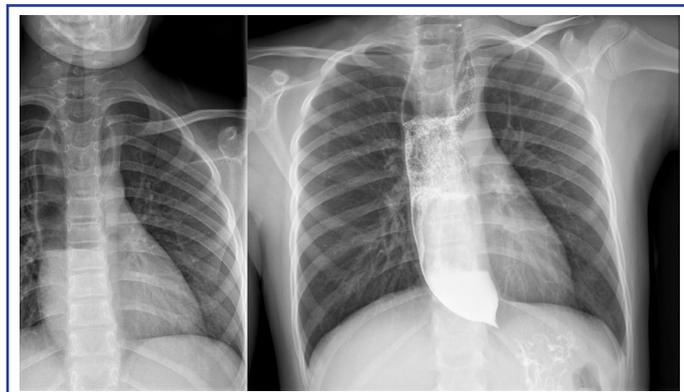
Silvia Fattori ¹, Alessandro Boscarelli ², Daniela Codrich ², Lydie Ammar ³, Claudio Granata ³, Jürgen Schlee ²

- Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Trieste
- Dipartimento di Chirurgia e Urologia Pediatrica, IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste
- Dipartimento di Radiologia, IRCSS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste

Caso clinico

Ziyad, 12 anni, giunge all'attenzione del servizio di Allergologia per tosse persistente e difficoltà respiratoria da sforzo. La dispnea, iniziata mesi addietro, viene descritta in concomitanza dello sforzo fisico per poi recedere col riposo, non accompagnata da sibili espiratori. La tosse, presente da circa tre mesi, compare invece prevalentemente durante la notte con una frequenza di 3-4 volte a settimana, accompagnata in alcune occasioni da vomiti alimentari. Ziyad ci riferisce, inoltre, prurito nasale. Durante il colloquio emerge che il paziente soffre di disfagia da circa 6 mesi, percepita soprattutto per i cibi solidi, associata ad una sensazione di intoppo toracico localizzata a livello presternale, senza concomitante calo ponderale. Alla visita Ziyad appare in buone condizioni generali, con obiettività toracica nella norma. I Prick Test eseguiti evidenziano una sensibilizzazione all'acaro della polvere, mentre la spirometria, pur viziata da scarsa compliance, documenta una dubbia possibile ostruzione (FEV1 47%) non reversibile al test di broncodilatazione. Dalla misurazione dell'ossido nitrico esalato si ottiene un risultato compatibile con una lieve flogosi eosinofila delle vie aeree. Riconsiderando il caso alla luce della sintomatologia disfagica, nel sospetto di acalasia si decide di eseguire una radiografia (Figura 3) con pasto baritato, la quale documenta uno slargamento mediastinico correlato ad una importante dilatazione dell'esofago, con riconoscimento di un livello idroaereo nel suo terzo medio-distale, con bolla gastrica assente. La somministrazione della soluzione di mezzo di contrasto baritato evidenzia invece una grave ectasia esofagea, seguita da un brusco restringimento del cardias conformato "a coda di topo", con un'antriorizzazione tracheale alla proiezione laterale [1]. L'indagine conferma quindi il sospetto clinico di acalasia esofagea. Dopo discussione collegiale con l'equipe chirurgica, viene eseguita una manometria esofagea ad alta risoluzione con impedenzometria (Figura 4); dall'esame emerge un quadro com-

Figura 3. Radiografia toracica: l'intero esofago appare disteso, con livello aereo (sinistra); Esofagogramma: il mezzo di contrasto deglutito è accumulato nel lume esofageo, e il cardias appare conformato "a coda di topo" (destra)



patibile con un'acalasia di tipo I/II secondo la classificazione di Chicago v3.0 [2]. Ziyad viene infine sottoposto, in anestesia generale, a una dilatazione pneumatica, cui seguirà un follow-up per la valutazione della sintomatologia residua.

Discussione

L'acalasia è un raro disturbo esofageo di natura neuromuscolare, caratterizzato da una peristalsi aberrante, incompleto rilascio dello sfintere esofageo inferiore (LES) che spesso presenta un aumento del tono, cui segue un transito rallentato o assente del bolo nello stomaco. La diagnosi in età pediatrica si pone generalmente tra i 7 e 15 anni, con incidenza stimata di 0.1-0.18/100.000 bambini l'anno [1-3]. I sintomi più comuni sono vomito, disfagia e perdita di peso; una manifestazione atipica da considerare è la tosse notturna, determinata dal refluire durante la posizione supina del cibo non digerito rimasto bloccato nel lume esofageo [3,4]. La diagnosi si avvale tipicamente dell'endoscopia, della radiografia con pasto baritato e della manometria esofagea [1,3]. La dilatazione pneumatica e la miotomia secondo Heller sono ad oggi considerate le migliori opzioni terapeutiche [1,3].

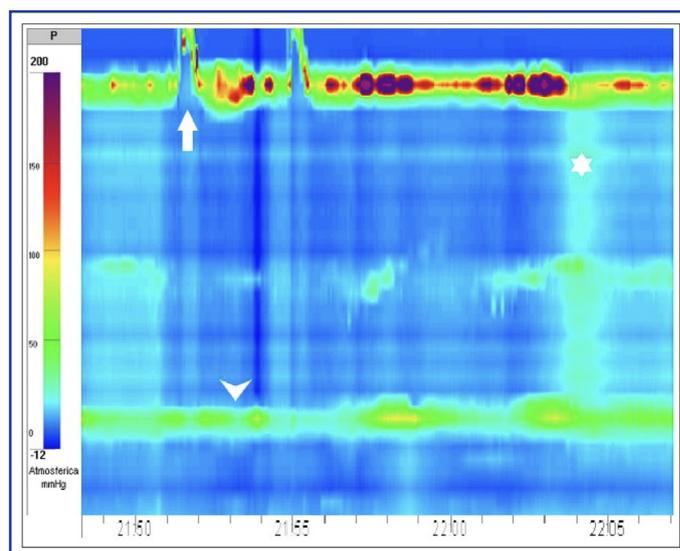
Conclusioni

Questo caso è un ottimo esempio che dimostra come, per effettuare la corretta diagnosi, sia importante non soffermarsi sui primi sintomi riferiti e i dettagli, ma mantenere sempre una visione di insieme: non guardare gli alberi e perder di vista la foresta!

Bibliografia

1. Sharp NE, St Peter SD. Treatment of Idiopathic Achalasia in the Pediatric Population: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg.* 2016 Apr;26(2):143-149. doi: 10.1055/s-0035-1544174. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643252.
2. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020 Sep;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731. PMID: 32773454.
3. van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;12(4):391-404. doi: 10.1080/17474124.2018.1441023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29439587.
4. Woodhull S, Raja Segar D. Pediatric Achalasia. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):e64. doi: 10.1056/NEJMicm2108193. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34677918.

Figura 4. Manometria esofagea ad alta risoluzione con impedenzometria



Esey, un bimbo con lo stomaco sottosopra

Veronica Lazzaretto ¹, Maria Rita Caputo ², Daniela Codrich ³

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste
2. Scuola di Specializzazione in Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova
3. S.C. Chirurgia ed Urologia Pediatrica, Ospedale materno-infantile IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Caso clinico

Esey, 6 anni, giungeva alla nostra attenzione per disfagia ingravescente in ritardo psicomotorio da ipossia intrauterina, con ipotonia e progressiva difficoltà di alimentazione. Il bambino non ha mai raggiunto il sostegno del capo né la posizione seduta. Si alimentava con cibi frullati, deglutiva senza masticare, effettuava pasti lunghi e tossiva dopo ingestione di liquidi. All'esame obiettivo del torace si evidenziava ingresso d'aria abolito ai campi medio-basali dell'emitorace sinistro. Peso 11.8 kg (<3°pc), altezza 112 cm (50°-75° pc). In vista del quadro clinico si effettuavano inoltre radiografia del torace che mostrava un'opacità medio-basale e posteriore all'emitorace di sinistra e TC torace che confermava la presenza di stomaco ed anse intestinali in emitorace sinistro, che erniavano attraverso una breccia diaframmatica di circa 3.5 cm con conseguente atelettasia dei campi polmonari inferiori sinistri come da compressione. Per meglio definire tali reperti e per studiare lo svuotamento del tratto gastrointestinale veniva eseguito uno studio del transito digerente con mezzo di contrasto che evidenziava un esofago dilatato e scoliotico, la presenza dello stomaco in emitorace sinistro con aspetto convoluto e fondo caudalizzato, con duodeno e anse digiunali in addome. La presenza di una comunicazione tra addome e torace in presenza o meno di contenuto addominale in cavità toracica, viene definita ernia addominale. Tale difetto può presentarsi in varie localizzazioni: paraesofageo, retrosternale, posterolaterale o iatale, come nel caso di Esey. La prognosi di tale patologia dipende sia dalla sede che dalla presenza di anomalie associate. Nel caso clinico riportato, l'erniazione di visceri addominali comportava la compressione e la conseguente atelettasia del polmone sini-

stro, stato che alla lunga avrebbe potuto implicare lo sviluppo di ipertensione polmonare persistente, prima causa di decesso nei pazienti con ernia diaframmatica. Il trattamento di tale patologia è la correzione chirurgica, pertanto, alla luce di quanto emerso agli esami di imaging, in seguito a sospensione dell'alimentazione per os e a inizio di nutrizione per via parenterale tramite CVC, Esey veniva sottoposto a laparoscopia esplorativa durante la quale si confermava la presenza di un difetto ampio circa 4-5 cm a livello dei pilastri diaframmatici con risalita in torace di tutto lo stomaco e di parte del colon. Si procedeva quindi a iatoplastica e funduplicatio secondo Nissen e gastrostomia per via endoscopica. Nel postoperatorio si sospendeva gradatamente la NPT, mediante shift ad alimentazione per os con cibi frullati con integrazione calorica mediante alimentazione enterale continua notturna tramite PEG con graduale miglioramento del quadro clinico e incremento ponderale.

Conclusioni

In un bambino con un'opacità polmonare visibile alla radiografia del torace e con clinica compatibile, considerare sempre la possibile presenza di un'ernia diaframmatica.

Il polmone che fischia, il cuore che corre: un batticuore da salbutamolo

Lucia Corso ¹, Andrea Greco ¹, Martina Buttera ¹, Francesca Lami ², Alessandro De Fanti ³, Lorenzo Iughetti ^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

3. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

Introduzione

La terapia dell'asma bronchiale vede come protagonisti i β 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria ed in particolare il salbutamolo, variamente associato ad altri farmaci a seconda della severità delle manifestazioni cliniche [1]. Alte dosi di SABA possono aumentare l'incidenza di aritmie, tra cui la tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV). I meccanismi tramite i quali il salbutamolo può provocare tachicardia sono vari: stimolazione cardiaca riflessa alla vasodilatazione periferica, stimolazione diretta dei recettori β 2 atriali e ad alte dosi anche di quelli β 1 miocardici. Oltre all'effetto tachicardizzante, il salbutamolo tende ad incrementare l'ingresso di potassio nelle cellule muscolari scheletriche il che può condurre ad ipokaliemia, ulteriore fattore pro-aritmico unitamente alla tachicardia [2]. L'incidenza di tale evento ed i fattori di rischio sono ad oggi poco conosciuti [3].

Caso clinico

X.Y., 1 anno e 5 mesi, peso 10.5 kg. In anamnesi frequenti episodi di broncospasmo; non allergie note. Il piccolo giungeva in Accettazione Pediatrica per difficoltà respiratoria da 12 ore; tosse e rinite da due giorni. A domicilio eseguito aerosol con 4 gocce di salbutamolo. All'ingresso si rilevavano i seguenti parametri: TC 36° C, FC 250 bpm, SpO₂ 96% in aria ambiente, FR 60 apm. Al torace MV trasmesso su tutti i campi, rantoli e sibili espiratori

diffusi; bilancia toraco-addominale. Al cuore toni puri, tachicardici. Restante obiettività negativa. Nel sospetto di TPSV veniva effettuato ECG in urgenza, con conferma della diagnosi (Figura 5); si eseguiva quindi diving reflex (Figura 6) (Box) applicando ghiaccio sul volto per 15 secondi, con rapido ripristino del ritmo sinusale a 160-180 bpm durante il pianto. Nel dubbio che la tachiaritmia fosse stata scatenata dal salbutamolo somministrato a domicilio, si optava per l'uso di Ipratropio Bromuro per via inalatoria e corticosteroide per os. A sei ore dall'accesso in PS, per peggioramento del distress respiratorio con SpO₂ 90% in aa, si avviava supporto respiratorio con ossigeno in nasocannule, si somministrava magnesio solfato per via endovenosa e si ricoverava. In seconda giornata di ricovero, per persistenza di distress e broncospasmo, si tentava somministrazione di salbutamolo 6 gocce per via inalatoria sotto monitoraggio cardio-respiratorio. Subito dopo la somministrazione ricompariva TPSV, trattata nuovamente con diving reflex con successo. Nel sospetto di possibile ipersensibilità del piccolo al salbutamolo, se ne sospendeva l'uso per tutta la degenza. Alla dimissione veniva prescritta terapia inalatoria di fondo con steroide per la prevenzione di ulteriori episodi di broncospasmo acuto, terapia

Figura 5. Tracciato ECG in corso di TPSV: si può notare l'assenza dell'onda P e la presenza di complessi QRS stretti ad intervalli regolari, con frequenza cardiaca > 200 bpm

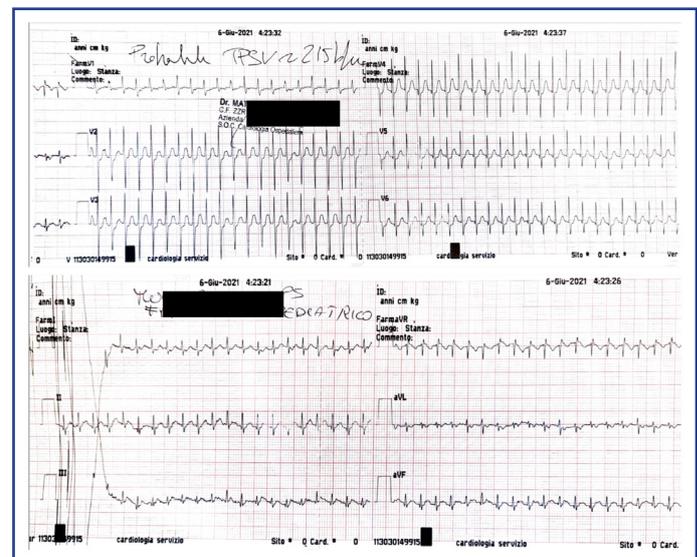


Figura 6. Manovra del Diving Reflex



Box

Manovra del Diving Reflex

L'attivazione vagale è stimolata dalle efferenze trigeminali. La manovra va effettuata stimolando le branche trigeminali preferibilmente bilateralmente, usando 2 borse di acqua fredda/ghiaccio e comunque senza occludere naso e bocca, creando una sorta di "nose sandwich". In caso di inefficacia è utile tentare di stimolare contemporaneamente tutte e tre le branche trigeminali utilizzando 3 borse di ghiaccio. Più bassa è la temperatura del materiale che si applica sul volto, maggiore è l'effetto bradicardizzante (Diving and exercise: the interaction of trigeminal receptors and muscle metaboreceptors on muscle sympathetic nerve activity in humans, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Mar 1;308(5):H367-75. doi: 10.1152/ajpheart.00728.2014)

antiaritmica (Flecainide 3.2 mg/kg/die in 2 somministrazioni) e follow-up cardiologico pediatrico.

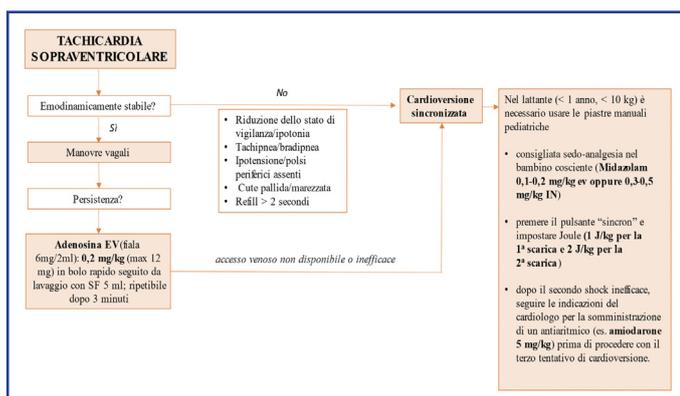
Conclusioni

La TPSV è la più frequente tachiaritmia nei bambini, le manovre vagali rappresentano la terapia di prima linea e sono spesso sufficienti a risolvere l'evento. Seppure non sia ad oggi disponibile una stima precisa dell'incidenza di TPSV a seguito della somministrazione di salbutamolo per via inalatoria in età pediatrica, è sempre bene considerare tale possibilità e tenersi pronti all'esecuzione delle manovre vagali a seconda dell'età del piccolo [2] ed all'eventuale somministrazione di adenosina EV al dosaggio di 0.2 mg/kg in bolo rapido, sotto stretto monitoraggio ECG e dopo confronto con i colleghi cardiologi (Figura 7) [2,4]. La terapia dell'attacco asmatico in questi casi andrà proseguita rifacendosi eventualmente ai farmaci di seconda linea.

Bibliografia

1. Licari Amelia, Ciprandi Giorgio, Marseglia Gian Luigi et al. Asthma in children and adolescents: the ControL'Asma project. *Acta Biomed.* 2020 Sep 15;91(11-S): e2020002.
2. Woodward Stephanie, Mundorff Michael, Weng Cindy et al. Incidence of supraventricular tachycardia after inhaled short-acting beta agonist treatment in children. *J Asthma.* 2021 Apr;58(4):471-480.
3. Przybylski Robert, Michelson Kenneth, Neuman Mark et al. Care of Children with Supraventricular Tachycardia in the Emergency Department. *Pediatr Cardiol.* 2021 Mar;42(3):569-577.
4. Manole Mioara, Saladino Richard. Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, *Pediatr Emerg Care* 2007;23(3):176-85.

Figura 7. Algoritmo terapeutico TPSV (modificato da: Manole Mioara, Saladino Richard. Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, *Pediatr Emerg Care* 2007;23(3):176-85)



ment of the pediatric patient with supraventricular tachycardia, *Pediatr Emerg Care* 2007;23(3):176-85.

Anakinra e MIS-C: una scelta "di cuore"

Ilaria Bianchedi ¹, Andrea Uva ², Alessandra Iacono ², Lorenzo Mambelli ², Giuliana Turlà ², Anna Chiara Nuzzo ³, Lorenzo Iughetti ¹, Federico Marchetti ²

1. Scuola di specializzazione in pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, Dipartimento Salute Donna, Infanzia e Adolescenza, AUSL della Romagna
3. UOC di Cardiologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Introduzione

Dopo 2-6 settimane dall'infezione da SARS-CoV2, in alcuni bambini si manifesta una sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) caratterizzata da febbre persistente e coinvolgimento di diversi organi ed apparati tra cui il cuore (nel 50% dei casi) (Tabella 2). Alcune raccomandazioni [1] ed evidenze su singoli casi [2] suggeriscono l'impiego di Anakinra, antagonista recettoriale di IL-1, nei pazienti con forme gravi, dopo il fallimento dei farmaci di prima linea (immunoglobuline (IgG) e glucocorticoidi).

Obiettivo

Descrivere il trattamento con Anakinra di un bambino affetto da MIS-C con coinvolgimento cardiaco e definire le condizioni in cui è ragionevole il suo utilizzo in prima o seconda istanza.

Caso clinico

Bambino di 10 anni con febbre persistente, malessere, astenia ed eruzione maculo-papulare insorti dopo circa 4 settimane da un episodio di flogosi delle alte vie; presentava inoltre congiuntivite, iperemia faringea, cheilite e toni cardiaci parafonici. Sospettata una MIS-C si eseguivano esami ematochimici che mostravano elevazione degli indici di flogosi (PCR 222 mg/L, VES 140 mm/1h), GB 9.830/mmc con relativa neutrofilia (8.810/mmc), iperfibrinogenemia (fibrinogeno 724 mg/L), D dimero 4.401 microg/L, iperferritinemia (1.289 ng/L) e lieve incremento delle transaminasi (ALT 95 U/L). Tampone molecolare per SARS-CoV2, negativo; la sierologia era diagnostica per una recente in-

Tabella 2. Segni e sintomi della MIS-C

CUORE *in caso di dilatazione delle coronarie si raccomanda di utilizzare i criteri dell' <i>American Heart Association</i> per la loro definizione	Ipotensione Shock (possono essere presenti i segni della <i>capillary leak</i> o dello shock cardiogeno) Miocardite (anche solo elevazione degli enzimi cardiaci in assenza di chiari segni ecocardiografici) Insufficienza valvolare Insufficienza cardiaca, alterazione delle coronarie (iper-riflettenza, aumento delle dimensioni)
RESPIRATORIO	Congestione nasale, faringodinia e/o iperemia faringea Tosse, dolore toracico Segni di distress respiratorio, insufficienza respiratoria acuta
CUTE E MUCOSE	Rash polimorfo/ eritema perineale Eritema palmo-plantare/edema del dorso della mano e del piede Cheilite/lingua a fragola Congiuntivite bulbare non secretiva Linfoadenopatia
RENE	Insufficienza renale, oliguria/anuria, edemi declivi
GASTRO-INTESTINALE	Dolore addominale severo, diarrea, nausea e/o vomito Ittero, epalite, idrope della colecisti
MUSCOLO-SCHELETRICO	Artralgie, mialgie, artrite
SNC	Cefalea, irritabilità, meningismo, confusione mentale, crisi convulsive

fezione. Riscontrato inoltre aumento della troponina (78 ng/l) e del proBNP (3.497 ng/l). All'ECG segni di sovraccarico sinistro. L'ecocardiografia confermava la disfunzione ventricolare con ipocinesia della parete infero-laterale medio-basale del setto inferiore e più accentuata della parete inferiore in toto; Frazione di Eiezione, FE: 45%. All'Rx non segni di versamento pleurico. Si iniziava terapia con IgG ev (2 gr/kg in 16 ore visto l'iniziale scompenso cardiaco) e metilprednisolone ev (inizialmente alla dose di 2 mg/kg/die) associata a terapia diuretica e profilassi antitrombotica. A distanza di 72 ore le condizioni cliniche erano solo lievemente migliorate ma con peggioramento dei valori pressori. Vista la non risposta clinica anche al bolo di steroide, iniziava terapia con Anakinra (200 mg/die in due dosi, pari a 5 mg/kg/die) con rapido miglioramento delle condizioni generali e dell'interessamento cardiaco (incremento della FE al 55% a 24 ore dall'inizio della terapia). A distanza di 2 mesi la funzionalità cardiaca si è completamente normalizzata.

Conclusioni

La MIS-C rappresenta uno stato "iperinfiammatorio" dovuto ad immunodisregolazione e attivazione di tempesta citochinica. L'IL-1 svolge un ruolo peculiare nella patogenesi della malattia e nella disfunzione miocardica in corso di miocardio/pericardite [3]. Recentemente è stato proposto uno score di gravità della MIS-C che fa riferimento alla FE cardiaca, all'incremento o meno della troponina e del pro-BNP e ai livelli di ferritinemia [4]. Nei casi con FE <35% e/o segni di ipotensione/shock, l'Anakinra andrebbe utilizzata in prima istanza, in associazione ai boli di steroide, alla dose di 5-10 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni (sc o preferibilmente ev). È ragionevole utilizzarlo prontamente, anche in presenza di una FE tra il 35-50% nei casi che non rispondono alla terapia di prima linea. Futuri studi prospettici dovranno confermare l'efficacia di questo approccio nel migliorare l'outcome in termini di durata dell'ospedalizzazione, ricorso a misure di supporto in terapia intensiva e funzionalità cardiaca a distanza.

Bibliografia

1. Esposito S., Marchetti F., Lanari M. et al. Gruppo di Lavoro su Covid-19 in Pediatria della Regione Emilia-Romagna (RE-CO-PED). Gestione del Covid-19 in età pediatrica: documento di consenso. *Medico e Bambino* 2021;40(2):85-101
2. Della Paolera S, Valencic E, et al. Case Report: use of anakinra in multisystem inflammatory syndrome during COVID-19 pandemic. *Front Pediatr* 2021;8:624248.
3. Noji Y. Anakinra in Fulminant Myocarditis: targeting Interleukin-1 and the inflammasome formation. *Critical Care Medicine* 2016; 44:1630-31
4. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front. Pediatr.* 2021;9:783745.

Un caso insolito di addominalgia

Gianni Giuliana ¹, Lato Francesca ¹, Petrucci Irene ¹, Ruberto Claudio ², Esposito Susanna ¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;

2. UOC Pediatria Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso clinico

A.C., 9 anni, giungeva alla nostra attenzione per vomiti, addominalgia crampiforme, alvo stitico e ipoessia. In anamnesi scarso accrescimento staturo-ponderale, ipoalimentazione cronica. L'addome era meteorico con guazzamenti diffusi, senza segni di addome chirurgico; all'ecografia addominale, non evidenti alterazioni di organi e vasi, esami ematici nella norma; l'RX torace e diretta addome mostravano sovradistensione aerea di anse intestinali, senza livelli idroaerei. Dopo la scomparsa di vomito e dolore addominale, ripresa dell'alimentazione e canalizzazione dell'alvo, A.C. veniva dimessa a domicilio con diagnosi di gastroenterite, ma tornava la notte successiva per riacutizzazione della sintomatologia. L'ecografia addominale ripetuta riscontrava anse intestinali distese da fluido e peristalsi aumentata. Nel sospetto di un'anomalia di rotazione/fissazione intestinale, per l'aumento degli indici di flogosi e persistenza della sintomatologia intestinale, veniva ripetuta RX diretto addome e prime vie digestive, con evidente distensione aerea delle anse intestinali e livelli idroaerei. Al clisma opaco eseguito, veniva evidenziata una distensione del colon sinistro fino alla flessura splenica, con anomala progressione a livello del colon destro, identificando l'assenza di fissazione del colon a livello della flessura epatica, associata a dolicocolon trasverso ptosico e sbandierante (**Figura 8**).

Figura 8. Clisma opaco



A.C., data la mancanza completa della normale fissità anatomica del colon e la presenza di volvolo segmentario intermittente del trasverso, veniva pertanto sottoposta a intervento di colectomia parziale in laparotomia con asportazione di circa 1 metro di intestino crasso. Durante il post-operatorio, agli esami di laboratorio veniva riscontrata piastrinosi (PLT = 1.394×10^3 /ul). Veniva quindi richiesta ecografia addome, che evidenziava milza ptotica, parzialmente ruotata, disomogenea e di dimensioni ridotte; alla visualizzazione diretta, il viscere era tenacemente barriera da omento, ruotato posteriormente, con torsione multipla dell'ilo vascolare; per questo veniva eseguita una splenectomia. Il successivo follow-up chirurgico evidenziava buone condizioni generali, in assenza di ripresentazione di sintomatologia algica ed emetica, e recupero ponderale della paziente.

Discussione

Tra le malformazioni congenite dell'apparato digerente, i difetti di rotazione intestinale sono un'eventualità tutt'altro che rara [1]. La diagnosi è spesso formulata nell'infanzia e presenta un'incidenza di 1 su 2.500 nati vivi [2,3]. Circa l'80% dei pazienti presenta sintomi e segni entro il primo mese di vita, mentre nei bambini di età più avanzata e negli adulti può rimanere asintomatica o presentarsi con sintomi aspecifici intermittenti [4] (Tabella 3). Il caso clinico riportato evidenzia il polimorfismo della clinica e la complessità del management delle malformazioni intestinali congenite. L'interpretazione corretta di segni e sintomi, il supporto dato dalle indagini radiologiche e l'approccio chirurgico laparoscopico/laparotomico esplorativo potrà condurre il paziente a un intervento chirurgico che, a differenza di quando eseguito in condizioni di urgenza, potrà essere meno invasivo e demolitivo sulle strutture anatomiche [1].

Bibliografia

1. Salvi PF, Schillaci F, Stagnitti F, Puziovio A, Keinan FM, Chirletti P. Le malformazioni intestinali congenite: inquadramento clinico e trattamento delle complicanze. Caso clinico e revisione della letteratura [Congenital intestinal malformations: clinical evaluation and specific treatment. Case report and literature review]. *Ann Ital Chir.* 2006 May-Jun;77(3):263-8.
2. Dekonenko C, Sujka JA, Weaver K, Sharp SW, Gonzalez K, St Peter SD. The identification and treatment of intestinal malrotation in older children. *Pediatr Surg Int.* 2019 Jun;35(6):665-671.
3. Dekonenko C, Sujka JA, Weaver K, Sharp SW, Gonzalez K, St Peter SD. The identification and treatment of intestinal malrotation in older children. *Pediatr Surg Int.* 2019 Jun;35(6):665-671.
4. Adams SD, Stanton MP: "Malrotation and intestinal atresias". *Early Hum Dev.* 2014; 90(12):921-925

Tabella 3. Andamento degli indici di flogosi e dell'emoglobina durante la degenza

	1-2 anni (%)	3-5 anni (%)	6-11 anni (%)	12-18 anni (%)	19-21 anni (%)
Reflusso	48	0	12	4	0
Dolore addominale	17	58	59	92	1
Vomito	70	83	59	67	0
Vomito biliare	17	33	6	17	0
Dolore addominale cronico	0	17	24	38	0
Precedenti episodi (ricorrenza)	70	58	41	54	0

Ernia diaframmatica congenita: il ritorno

Chiara Caporilli ¹, Pier Luigi Diana ¹, Marco Tornesello ¹, Roberto Grandinetti ¹, Alberto Scarpa ², Valentina Fainardi ¹, Susanna Esposito ¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
2. U.O. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso clinico

S., bimbo di 1 anno e 4 mesi, nato pretermine (35+3 settimane di gestazione) da taglio cesareo in gravidanza gemellare bicoriale biamniotica, caratterizzata da diagnosi prenatale di ernia diaframmatica sinistra. Alla nascita veniva trasferito presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale e sottoposto ad assistenza ventilatoria. All'obiettività clinica presentava MV ipotrasmeso ai campi medio-basali di sinistra con rumori umidi sparsi e addome a barca. La radiografia toraco-addominale confermava il sospetto prenatale di ernia diaframmatica sinistra con dislocazione mediastinica destra ed erniazione dei visceri addominali in torace. In quarta giornata di vita veniva eseguita riduzione dei visceri addominali erniati in addome e posizionamento di patch diaframmatico in goretex. Gli RX torace di controllo mostravano esiti regolari di correzione chirurgica, con presenza di ipoplasia del parenchima polmonare di sinistra e falda di pneumotorace residuo. Ad 1 anno di vita S. accedeva presso la nostra accettazione pediatrica per tumefazione dell'emitorace sinistro comparsa dopo crisi di pianto prolungato, per cui si eseguiva RX torace e TC torace che mostravano recidiva di ernia diaframmatica sinistra in sede postero-laterale, dislocazione mediastinica verso destra, milza anteriorizzata e medializzata in cavità addominale, anse intestinali erniate in torace. Veniva quindi programmata correzione chirurgica con riparazione del difetto con apposizione combinata di un nuovo patch in goretex. Undici giorni dopo l'intervento, S. presentava vomito biliare. Venivano eseguiti RX e RMN torace e addome urgente e, nel sospetto di recidiva, si procedeva a toracosopia in narcosi che non mostrava evidenze di recidiva di ernia diaframmatica né deiscenza delle suture (Figura 9). Veniva posizionato drenaggio pleurico intercostale 12Ch e posto in osservazione intensiva. L'ecografia del torace di controllo mostrava sliding pleurico conservato in tutti i campi polmonari. Si procedeva a weaning respiratorio con estubazione, con progressivo miglioramento clinico e rimozione dell'O₂-terapia con buona tolleranza. Al controllo radiografico, piccolo addensamento in sede paracardiaca destra e basale sinistra e oblitterazione del seno costofrenico laterale sinistro, correlabile ad esito dell'intervento chirurgico. Il paziente veniva quindi dimesso con indicazione a proseguire il follow-up clinico-strumentale.

Conclusioni

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) ha prevalenza di 1 su 3.000 nati vivi; è caratterizzata da un difetto nello sviluppo del diaframma con conseguente erniazione intratoracica di organi addominali [1,2]. La diagnosi di CDH può essere fatta in epoca prenatale tramite ecografia [1]. Il management post-natale è complesso e multidisciplinare [3]. Le nuove tecniche nella gestione dell'ernia diaframmatica congenita hanno aumentato il tasso di sopravvivenza globale al 70-90% nei pazienti non sot-

toposti ad ECMO e al 50% nei pazienti che hanno necessitato di tale supporto [3]. Rimane tuttavia alto il tasso di comorbidità: infezioni respiratorie ricorrenti, reflusso gastroesofageo, ritardo di crescita e deformità toraciche; per tale motivo è fondamentale un follow-up multidisciplinare a lungo termine [4].

Bibliografia

1. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Perinatol.* 2005; 29:69-76
2. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017 Mar 11;3:6.
3. Snoek KG, Raiss IK, Greenough A et al, CDH Euro Consortium. Standardizzate post-natal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH Euro Consortium consensus-2015 update. *Neonatology* 2016, 110(1)66-74
4. Janssen S, Heiwegen K, van Rooij IA, Scharbatke H, Roukema J, de Blaauw I, Botden SM. Factors related to long-term surgical morbidity in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg.* 2018 Mar;53(3):508-512.

Figura 9. Rx toraco-addominale

