

# FANS in gravidanza e ipertensione polmonare nel neonato: una questione di dotto

Diana Wrona<sup>1,2</sup>, Alice Falcioni<sup>1,3</sup>,  
 Enrico Cocchi<sup>4</sup>, Melodie O. Aricò<sup>1</sup>,  
 Patrizia Limonetti<sup>5</sup>, Enrico Valletta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

<sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara

<sup>4</sup>UO Pediatria e TIN-TIP, Ospedale M. Bufalini, AUSL Romagna, Cesena

<sup>5</sup>UO Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL Romagna, Forlì

L'associazione tra ipertensione polmonare neonatale (PPHN) persistente per chiusura prematura del dotto arterioso di Botallo (DA) e l'assunzione di FANS nel terzo trimestre di gravidanza è nota in letteratura. Presentiamo il caso di un neonato a termine con PPHN e ipertrofia ventricolare destra per chiusura precoce del DA in seguito al trattamento materno a 32 e 37 settimane di gravidanza con ripetute dosi di ketorolac.

*The association between persistent neonatal pulmonary hypertension (PPHN) due to premature closure of the ductus arteriosus of Botallo (DA) and NSAIDs intake in the third trimester of pregnancy is known in the literature. We describe the case of a full-term newborn with PPHN and right ventricular hypertrophy due to early DA closure following maternal treatment at 32 and 37 weeks of pregnancy with repeated doses of ketorolac.*

Durante la vita fetale il fisiologico shunt destro-sinistro è garantito dalla presenza del dotto arterioso (DA) e del forame ovale (FO). Il dotto arterioso consente a circa il 75% del sangue delle sezioni destre di bypassare il letto vascolare polmonare, deviandolo direttamente dall'arteria polmonare all'aorta discendente. La pervietà del DA in utero è garantita principalmente da alti livelli di prostaglandina E<sub>2</sub> circolante e di prostaglandina E<sub>1</sub> prodotta localmente, in sinergia con l'ossido nitrico (NO) [1-4].

Alla nascita, l'improvvisa esposizione ad alte pressioni parziali di ossigeno induce il calo repentino delle resistenze polmonari e la costrizione del DA mentre il clampaggio del cordone provoca un aumento delle resistenze sistemiche. L'insieme di questi cambiamenti determina un'inversione del gradiente pressorio (pressione delle sezioni sinistre maggiore di quella nelle sezioni destre) con chiusura funzionale del FO [5].

La chiusura prematura del DA in epoca fetale, elimina il percorso fisiologico della maggior parte della gittata cardiaca destra, aumentando l'afflusso attraverso il letto vascolare polmonare ancora immaturo e determinando un rimodellamento della tonaca media dei vasi rendendoli più rigidi e ispessiti. Alla nascita, questo rimodellamento inibisce la caduta delle resistenze vascolari polmonari, favorisce la persistenza dello shunt destro-sinistro attraverso il FO e la conseguente riduzione dell'afflusso polmonare con importante ipossimemia [5]. Si configura così il quadro dell'ipertensione polmonare neonatale persistente (Persistent Pulmonary Hypertension in Neonate, PPHN).

La PPHN si verifica tipicamente in neonati a termine o late-preterm senza altre anomalie cardiologiche, che sviluppano un quadro di insufficienza respiratoria anche grave entro pochi minuti o ore dalla nascita. La PPHN è associata a una importante morbilità con possibile necessità di ventilazione meccanica e trattamento con NO, oltre a essere correlata con elevata mortalità.

## Il caso clinico

Un neonato di 37 settimane e 6 giorni nasce da parto cesareo urgente eseguito per colica renale materna da grave idronefrosi monolaterale, non responsiva alla terapia antidolorifica. Alla nascita il neonato presentava un Apgar di 8 a 1 minuto di vita, frequenza cardiaca adeguata, pianto valido, adeguata

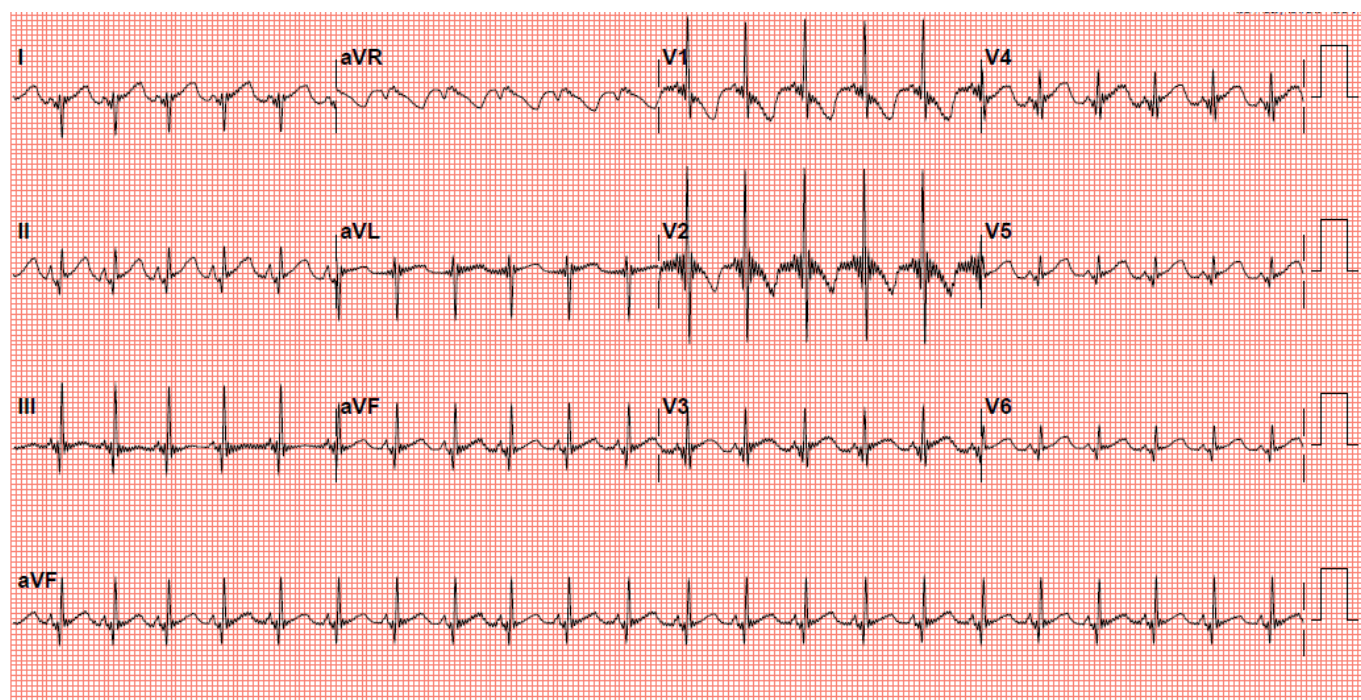


Figura 1. ECG in prima giornata di vita (vedi testo).

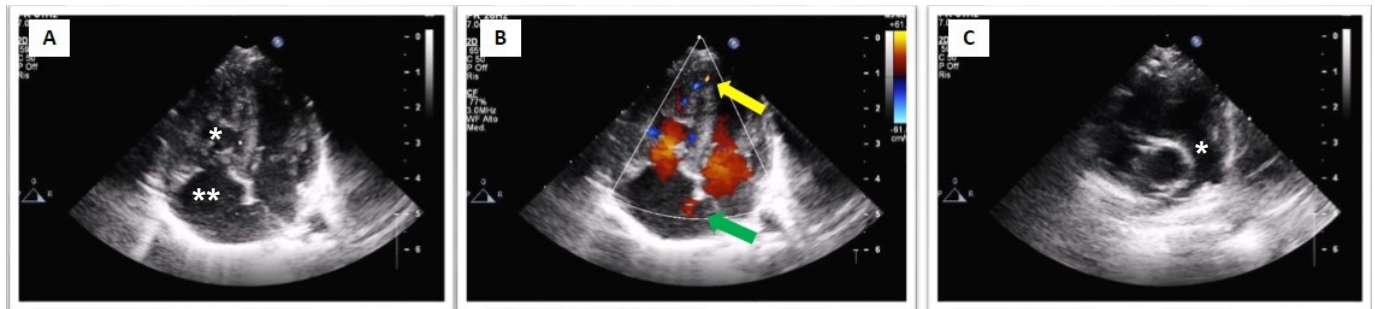


Figura 2. Ecocolor Doppler cardiaco. A) proiezione apicale 4C: marcata ipertrofia ventricolare destra (\*) e dilatazione atriale destra (\*\*); B) proiezione apicale 4C color: piccolo difetto interventricolare a livello del setto apicale inferiore con shunt destro-sinistro (freccia gialla) e forame ovale pervio con shunt destro-sinistro (freccia verde); C) proiezione parasternale asse corto basale: non presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare destro con tronco polmonare di normali dimensioni (\*).

motilità e reattività, ma persistenza di cianosi con saturazione di O<sub>2</sub> (satO<sub>2</sub>) insoddisfacente. È stato avviato supporto ventilatorio mediante pressione positiva continua (CPAP) con FiO<sub>2</sub> iniziale al 30%.

A 5 minuti di vita l'Apgar era 8, ma la satO<sub>2</sub> si manteneva inferiore all'80%, il neonato era ancora cianotico e compariva una lieve tachipnea senza evidente distress respiratorio; solo l'aumento della FiO<sub>2</sub> al 40% ha permesso di raggiungere satO<sub>2</sub> adeguate (96-97%). In neonatologia è stato proseguito il supporto respiratorio con CPAP e la supplementazione di O<sub>2</sub> con buon compenso emogasanalitico. La radiografia del torace mostrava solo una ridotta espansione polmonare. L'ECG segnalava un possibile ingrandimento atriale destro e una probabile ipertrofia ventricolare destra con un QT ai limiti superiori di norma [Figura 1]. Per il persistente fabbisogno di O<sub>2</sub>, a 22 ore di vita sono stati eseguiti gli esami ematici e una nuova radiografia del torace risultati nella norma, permettendo così di escludere pneumotorace, polmonite e sepsi a esordio precoce.

L'ecocardiografia ha evidenziato un DA chiuso con marcata ipertrofia ventricolare destra in assenza di evidente ostruzione all'efflusso, un minimo difetto del setto interventricolare muscolare (DIV) con localizzazione apicale e uno shunt destro-sinistro attraverso il DIV e il FO pervio [Figura 2].

Alla luce del quadro respiratorio persistente, il paziente è stato trasferito in terapia intensiva neonatale dove è stato proseguito il supporto respiratorio con i medesimi parametri. A 4 giorni di vita è stato eseguito un nuovo controllo ecocardiografico che ha evidenziato segni indiretti di PPHN. A 6 giorni di vita il neonato ha presentato una crisi ipossica con necessità di ulteriore supplementazione di O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> del 100%) per circa 2 ore. La CPAP è stata proseguita fino all'11° giorno di vita e la supplementazione di O<sub>2</sub> fino al 15° giorno.

Al 14° giorno di vita, l'ecocardiografia di controllo ha evidenziato un aneurisma del setto interatriale con minimo shunt sinistro-destro, la persistenza del piccolo DIV apicale con shunt sinistro-destro, la chiusura del DA e l'ipertrofia del ventricolo destro con normale cinesia cardiaca. Gli accertamenti eseguiti per escludere un eventuale danno d'organo (renale, cerebrale ed ematologico) correlato alla prematura chiusura del DA sono risultati nella norma.

Alla luce della storia clinica, è stata approfondita l'anamnesi gravidica ed è emerso che a 32 settimane di gestazione, la madre è stata ricoverata per colica renale con grave idronefrosi destra trattata inizialmente con paracetamolo senza successo, poi con ketorolac per via endovenosa (30 mg/die) per 3 giorni.

A 37 settimane di età gestazionale la madre ha presentato una recidiva della colica renale per cui è stata trattata nuovamente con ketorolac per via endovenosa per altri 3 giorni. A causa del fallimento terapeutico, si è poi proceduto al parto cesareo urgente.

### Discussione

In letteratura è ben nota la correlazione tra l'uso in gravidanza di FANS come ibuprofene, ketoprofene e indometacina e la chiusura intrauterina prematura del DA che rappresenta un importante fattore di rischio sia per PPHN sia per morte neonatale. Tuttavia, non sono segnalati casi connessi al trattamento con ketorolac che nel neonato da noi descritto appare essere l'unico fattore di rischio compatibile con il quadro clinico alla nascita.

Il rischio di PPHN nel neonato è particolarmente elevato quando il trattamento con FANS avviene durante il terzo trimestre di gravidanza a causa della maggiore sensibilità del DA agli inibitori delle prostaglandine nelle fasi tardive della gestazione [3,6-8]. Numerosi studi hanno dimostrato che i FANS diffondono molto bene attraverso la placenta determinando svariati effetti collaterali quali la riduzione del diametro del DA (già dopo 4 ore dalla somministrazione per il ketorolac) fino alla sua completa chiusura, danno renale, oligoie drammios, enterocolite necrotizzante, emorragia intracranica e morte neonatale [6-8]. Gli inibitori selettivi di COX-1 e COX-2 determinano gli stessi effetti degli inibitori non selettivi [4]. D'altra parte, non è chiaro se la sospensione dei FANS durante la gravidanza possa consentire la riapertura del dotto; in qualunque caso, la vasocostrizione cui va incontro il DA provocherebbe un danno endoteliale che lo renderebbe, alla nascita, meno sensibile all'aumento della pressione parziale di O<sub>2</sub> [7]. Il 28% dei neonati esposti a FANS nel corso della gravidanza e nei quali si era verificata una chiusura prematura del DA ha sviluppato PPHN, mentre il 10-18% è deceduto in utero o poco dopo la nascita [1,7]. Il 40% dei neonati che hanno sviluppato PPHN ha richiesto ventilazione meccanica e un terzo di loro ha richiesto anche trattamento con NO [2]. Quanto più precoce è l'esposizione al farmaco – e quindi la chiusura del DA – tanto più grave sarà la PPHN [6]. L'uso dei FANS nel terzo trimestre di gravidanza (in particolare dopo la 32<sup>a</sup> settimana, o in modo più prudentemente, dopo la 28<sup>a</sup> settimana) è, pertanto, sconsigliato [7]. La Food and Drug Administration raccomanda addirittura di evitare l'uso di FANS oltre le 20 settimane di età gestazionale, a eccezione dell'aspirina a basso dosaggio [9].

In letteratura non sono segnalati casi di chiusura fetale del DA correlata alla somministrazione materna di ketorolac ed è noto che in una percentuale di casi variabile tra il 17% e il 65% la chiusura del DA può essere idiopatica [4,9]. Tuttavia, appartenendo il ketorolac alla categoria farmacologica dei FANS, è ragionevole ipotizzare che la sua somministrazione in due occasioni possa essere stata la principale causa della chiusura del DA nel nostro neonato. Inoltre, l'ecocardiografia eseguita a 24 ore di vita aveva mostrato una marcata ipertrofia del ventricolo destro che si era probabilmente sviluppata in utero durante le 5 settimane successive al primo ciclo di terapia con alte dosi di ketorolac. Lo shunt attraverso il forame ovale e il minimo

difetto interventricolare apicale durante la vita fetale potrebbero aver mitigato l'effetto della chiusura prematura del DA, prevenendo l'eccessivo sovraccarico sul ventricolo e la conseguente insufficienza ventricolare destra. Questo ha probabilmente consentito la gestione del supporto respiratorio con il solo utilizzo della CPAP senza la necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica, al NO e agli inotropi come supporto alla funzione cardiaca.

### Conclusioni

Livelli di saturazione di O<sub>2</sub> persistentemente bassi in un neonato a termine, in assenza di una cardiopatia nota, dovrebbero suggerire l'ipotesi di PPHN dovuta al fallimento della normale transizione della circolazione fetoneonatale. È essenziale che il pediatra ottenga un'accurata anamnesi cercando di individuare i potenziali fattori di rischio per la chiusura prematura del DA. Tra questi, l'esposizione ai FANS durante il terzo trimestre è evento non raro i cui effetti sul feto sono forse sottovalutati. Non è ancora accertato, infatti, da quale settimana gestazionale e con quale posologia e durata di esposizione al farmaco ci sia un incremento del rischio e se alcuni FANS comportino un rischio maggiore rispetto ad altri [3,10]. ■

### Bibliografia

1. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: A systematic literature review. *Cardiol Young*. 2017 May;27(4):634-638.
2. Ndour DD. Maternal use of non-steroidal antiinflammatory drugs and closure of the ductus arteriosus. *Pan Afr Med J*. 2016 Dec 21;25:251.

3. Dathe K, Hultzsich S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1347-1353.
4. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, et al. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2006 Mar;79(1-2):34-42.
5. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):79-87.
6. Ishida H, Inamura N, Kawazu Y, Kayatani F. Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis*. 2011 Jan-Feb;6(1):51-56.
7. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*. 2013 May;116(5):1063-1075.
8. Tanaka S, Kanagawa T, Momma K, et al. Prediction of sustained fetal toxicity induced by ketoprofen based on PK/PD analysis using human placental perfusion and rat toxicity data. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;83(11):2503-2516.
9. [www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-has-reviewed-possible-risks-pain-medicine-use-during-pregnancy](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-has-reviewed-possible-risks-pain-medicine-use-during-pregnancy).
10. Dathe K, Frank J, Padberg S, et al. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Aug 26;22(1):666.

*enrico.valletta@auslromagna.it*

## blister

### Ricercare la violenza domestica nel pronto soccorso pediatrico

La violenza domestica è un'espressione che descrive tutti gli atti di violenza fisica, sessuale, psicologica o economica che si verificano all'interno della famiglia o del nucleo familiare o tra attuali o precedenti coniugi o partner, indipendentemente dal fatto che l'autore di tali atti condivida o abbia condiviso la stessa residenza con la vittima. Per violenza assistita intrafamiliare si intende l'esperire da parte della/del bambina/o e adolescente di qualsiasi forma di maltrattamento compiuto attraverso atti di violenza fisica, verbale, psicologica, sessuale, economica e atti persecutori (cd. stalking) su figure di riferimento o su altre figure affettivamente significative, adulte o minorenni. Secondo l'ISTAT quasi 7 milioni di donne in Italia hanno avuto esperienza di violenza domestica e il 41% di queste ha o ha avuto figli che vivevano in famiglia al momento delle violenze: bambini e adolescenti che non solo hanno esperienza di violenza assistita, ma che nel 30-60% dei casi sono anche maltrattati fisicamente.

Uno studio osservazionale condotto a Trieste tra febbraio 2020 e gennaio 2021 ha dato una dimensione concreta a questa drammatica realtà. Alle mamme che accompagnavano il bambino al pronto soccorso del Burlo Garofolo è stato somministrato il WAST (Woman Abuse Screening Tool), un questionario di screening sulla violenza domestica che indaga 8 sottocategorie di abuso fisico e psicologico della madre. Tutte le 212 madri eleggibili allo studio (il disegno di studio prevedeva la presenza dello psicologo alla somministrazione del questionario) hanno accettato di partecipare e i 2/3 di loro alla fine del questionario ha messo per iscritto l'apprezzamento per questo intervento. Il WAST ha rilevato un punteggio positivo per violenza domestica in 93 madri (43,9%), un valore oltre il doppio dell'atteso, ma non sorprendente in quanto nei mesi da marzo a ottobre del 2020 le telefonate ai centri di accoglienza per violenza domestica erano aumentate del 71%. Dai dati demografici raccolti non si è evidenziato significatività nello stato maritale, nell'età della donna e nel numero di figli, mentre era presente una significatività statistica nella scolarità e nello stato occupazionale, con un maggior rischio di violenza domestica nelle donne meno scolarizzate e disoccupate o a impiego part-time. Inoltre le donne positive al WAST lamentavano più disturbi fisici oltre a disturbi del sonno, depressione e ansietà [1].

Altri studi hanno rilevato che le madri sottoposte a violenza domestica hanno riferito di essersi rivolte al pronto soccorso per il proprio figlio con una frequenza doppia rispetto a quella per i propri problemi di salute. Pertanto l'opportunità offerta dall'ambiente pediatrico per effettuare uno screening per violenza domestica in occasione del lockdown quando il bambino poteva essere accompagnato in ospedale da un solo genitore ha creato le condizioni ideali per raccogliere questi dati importanti e allo stesso tempo drammatica spia delle condizioni delle famiglie italiane.

1. Anastasia F, Wiel LC, Giangreco M, et al. Prevalence of children witnessed violence in a pediatric emergency department. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2695-2703.