

rivista italiana di

pediatria

ospedaliera

Vol. 5 n. 2 dicembre 2018

Magazine della SIPO · Società Italiana di Pediatria Ospedaliera



SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

▣ **Presidente**

Alberto Chiara

▣ **Vice Presidente**

Roberto Antonucci

▣ **Tesoriere**

Domenico Perri

▣ **Consiglieri**

Dario Alario
Massimo Barbagallo
Loreto Bevilacqua
Carlo Cioffi
Anastasia Cirisano
Raffaele Domenici
Ahmad Kantar
Luciana Parola

▣ **Revisori dei conti**

Goffredo Parisi

RIVISTA ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

ORGANO UFFICIALE della SOCIETÀ ITALIANA di PEDIATRIA OSPEDALIERA

▣ **DIRETTORE SCIENTIFICO**

Roberto Antonucci

▣ **COMITATO SCIENTIFICO**

Rino Agostiniani, Dario Alario, Massimo Barbagallo,
Luca Bernardo, Loreto Bevilacqua, Nicola Cassata,
Alberto Chiara, Carlo Cioffi, Anastasia Cirisano,
Maria Grazia Clemente, Giovanni Corsello,
Antonio Del Vecchio, Raffaele Domenici,
Raffaele Falsaperla, Vassilios Fanos, Ahmad Kantar,
Gianluigi Marseglia, Piermichele Paolillo,
Goffredo Parisi, Luciana Parola, Domenico Perri,
Luca Antonio Ramenghi, Nicola Romeo, Mauro Stronati,
Chryssoula Tziolla, Nadia Vacca, Maria Vendemmia,
Salvatore Vendemmia, Alberto Villani

▣ **DIRETTORE RESPONSABILE**

Maria Laura Alberti

Periodico quadrimestale di informazione scientifica
Luogo di pubblicazione: Cagliari
Editore: Kassiopea Group s.r.l.
via Stamira, 10 - 09134 Cagliari - P.I. IT 02416170922

ISSN 2611-8769
Registro stampa del Tribunale di Cagliari n. 8 del 17.09.2018
Finito di Stampare nel mese di dicembre del 2018

Occhio al riflesso rosso! Importanza del test per lo screening neonatale delle patologie oculari Lucia Daniela Bianchi, Chiara Bertone, Cristina Arpa, Paolo Emilio Bianchi, Alberto Chiara	5
Utilizzo del protossido d'azoto nella analgesedazione procedurale nel bambino Paola Perotti, Viviana Alloni, Maria Luisa Magnani, Susana Mabel Dorati, Alberto Chiara	13
Giochi d'ombra in pediatria Laura Tonani	19
Come interpretare i sintomi delle reazioni ai beta-lattamici nei pazienti pediatrici Silvia Caimmi e Davide Caimmi	25
Approccio diagnostico e terapeutico alle cardiopatie congenite critiche in età neonatale Domenico Antonio Agostino, Raphaël Thomasset, Annachiara Toscano, Ambrogio Di Paolo	32
Norme editoriali	40



HiPP
Combiotic®

Scienza e natura insieme

Francesca, 6 mesi

Da 50 anni dedichiamo tutta la nostra esperienza alla produzione di latti formulati. Quando il latte materno manca o non è sufficiente, HiPP 2 Combiotic® contiene tutti i nutrienti necessari e la **combinazione unica** di **fermenti lattici vivi** e **fibre alimentari prebiotiche**. Il tutto, naturalmente, nella **migliore qualità biologica**.

- ✓ Fermenti lattici vivi *L. fermentum hereditum*
- ✓ Fibre alimentari prebiotiche GOS
- ✓ Vitamine A, C e D



AVVISO IMPORTANTE: Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante e va offerto fino a quando possibile anche durante lo svezzamento e oltre l'anno. Se manca o non è sufficiente, dopo il 6° mese compiuto, si può passare all'uso di un latte di proseguimento solo dietro consiglio del Pediatra. HiPP 2 Combiotic® non deve essere utilizzato come sostituto del latte materno nei primi 6 mesi di vita ed è da intendersi come parte di un'alimentazione diversificata.



[facebook.com/HiPPBiologico](https://www.facebook.com/HiPPBiologico)

www.hipp.it

Occhio al riflesso rosso! Importanza del test per lo screening neonatale delle patologie oculari

Importance of the red reflex test for the screening at birth of ocular pathologies

Lucia Daniela Bianchi¹, Chiara Bertone², Cristina Arpa², Paolo Emilio Bianchi², Alberto Chiara¹

¹Pediatrics Department, ASST di Pavia, Italy

²Department of Ophthalmology, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Parole chiave: riflesso rosso, screening, neonato, leucocoria, retinoblastoma

Key words: red reflex, screening, newborn, leukocoria, retinoblastoma

Riassunto

In Italia gli individui ipovedenti sono circa 4.5 ogni 1000 abitanti e l'esordio è infantile nel 4% dei casi. Il riconoscimento tempestivo della patologia sottostante ed il conseguente precoce approccio terapeutico possono sensibilmente modificare l'outcome clinico e funzionale del paziente. Per tale motivo il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha considerato utile l'introduzione dello screening oftalmologico effettuato mediante la prova del riflesso rosso in tutti i punti nascita, prima della dimissione del neonato. La valutazione del riflesso rosso retinico nel neonato e nel bambino è di fondamentale importanza per la diagnosi precoce di patologie gravi potenzialmente in grado di compromettere la vista o, nel caso del retinoblastoma, mettere in pericolo la vita dell'individuo affetto; molte di queste condizioni sono comunque curabili e l'outcome dipende essenzialmente dalla precocità del trattamento. Per osservare correttamente il riflesso occorre ottenere un'adeguata midriasi, sia fisiologica esaminando il bambino in un ambiente con luce soffusa, sia farmacologica; la dilatazione con gocce di tropicamide o ciclopentolato 15-20 minuti prima dell'esame consente, in estrema sicurezza, di aumentare la sensibilità e la specificità del test. In condizioni di normalità il riflesso apparirà rosso, uguale per chiarezza ed intensità in entrambi gli occhi. Qualora si osservasse un'anomalia del riflesso rosso intesa come macchie scure, riflesso ridotto o asimmetrico o leucocoria, si raccomanda una rivalutazione dopo midriasi farmacologica ed in caso di conferma l'invio all'oftalmologo pediatrico.

Abstract

In Italy, the low vision rate is 4.5/1,000 inhabitants and the onset in childhood accounts for the 4%. The early diagnosis of the underlying ocular pathology and the relative precocious treatment sensibly improve patient's clinical and functional outcome. For this reason, the National Prevention Plan of 2014-2018 recommended the use of the red reflex test for the ophthalmological screening at birth. The evaluation of this test is fundamental to the early diagnosis of some ocular pathologies that impair the visual function and even life threaten, such as retinoblastoma. Many of these conditions are treatable and the outcome depends on the precociousness of the diagnosis. In order to observe the reflex correctly, an adequate mydriasis is mandatory which can be reached either physiologically, examining the child in a dark room, or better using mydriatic drugs such as tropicamide or cyclopentolate drops which safely dilate the pupils thus increasing the sensitivity and specificity of the test. A reflex which appears red and equivalent in color intensity and clarity in both eyes is considered normal. On the contrary, dark spots, reduced or asymmetric reflex or leukocoria are considered abnormal and require further ophthalmological evaluation.

Autore corrispondente:

Dott.ssa Lucia Daniela Bianchi

Dipartimento Materno Infantile, ASST Pavia

Viale Repubblica 34, 27100 Pavia

Tel. +39 0383 695771

e-mail: lucia_bianchi@asst-pavia.it

Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel mondo vi sono circa 258 milioni di persone con deficit visivo grave e di queste circa 19 milioni sono bambini, di cui 1,4 milioni non vedenti. Dalle indagini ISTAT emerge che in Italia circa 4.5 persone ogni 1000 abitanti sono ipovedenti ed il 4% del totale ha avuto un esordio infantile. La precoce individuazione delle cause sottostanti l'ipovisione favorisce un trattamento tempestivo, un adeguato intervento riabilitativo ed una prognosi funzionale migliore.

In considerazione della rilevanza sociale dell'ipovisione e della cecità, il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha previsto l'introduzione dello screening oftalmologico in tutti i punti nascita, mediante la prova del riflesso rosso.

L'analisi del riflesso rosso pupillare (red reflex, Bruckner test) è attualmente una componente essenziale della valutazione clinica del neonato, del lattante e del bambino e rappresenta un test di screening sensibile, affidabile, di facile esecuzione e di basso costo [1]. Tale test si è rivelato utile per il precoce riconoscimento di patologie oculari severe e potenzialmente in grado di mettere in pericolo non solo la vista ma soprattutto la vita del bambino (tabella 1).

Sviluppo della visione

Alla nascita, il sistema visivo del bambino, pur essendo già funzionante grazie ad uno sviluppo prenatale, è ancora funzionalmente immaturo; risente in maniera notevole dell'influenza ambientale che può fortemente condizionare la matura-

zione strutturale geneticamente predeterminata. L'input sensoriale contribuisce a strutturare la funzione visiva e se il sistema visivo viene privato lo sviluppo si arresta.

Tabella 1. Patologie individuabili con la prova del riflesso rosso.

Cataratta congenita
Glaucoma congenito
Opacità corneali, disgenesia del segmento anteriore
Retinoblastoma
Ampi colobomi corio-retinici
Gravi difetti di rifrazione
Anomalie vitreo-retiniche
Infezioni retiniche (CMV, toxocarasi)

Tale sviluppo inizia precocemente e si completa ai 6-7 anni di vita [2]. La maturazione del sistema visivo nei primi mesi di vita è sia anatomica che funzionale: alla nascita il bambino usa unicamente la via extragenicolata poi durante i primi mesi di vita avviene una riorganizzazione anatomica delle connessioni all'interno della corteccia visiva contemporanea allo sviluppo ed alla maturazione della fovea e della via visiva genicolata. Questo sviluppo dipende in gran parte dall'esperienza visiva esplicita dal soggetto durante un breve periodo di plasticità chiamato "periodo critico" che corrisponde alle 17 settimane di Drummond. L'esperienza visiva agisce modulando il livello e la conformazione dell'attività neuronale. Questo periodo di plasticità gioca un ruolo cruciale nel rinforzare, rimodellare ed eliminare i circuiti sinaptici (potatura) costituendo un sistema visivo integrato la cui strutturazione sarà quella definitiva dell'adulto [3]. Questo periodo di accrescimento neurologico e di sviluppo funzionale è anche un periodo di particolare fragilità, durante il quale un deficit mono o binoculare è in grado di provocare un particolare tipo di danno funzionale chiamato ambliopia [4]. Attenzione: un ostacolo alla normale maturazione dell'apparato visivo entro i primi sei mesi crea un arresto di sviluppo cui conseguono danni gravissimi e spesso irreversibili; un ostacolo dopo i primi sei mesi di vita crea una estinzione o regressione di una potenzialità acquisita e un trattamento tempestivo e adeguato darà risultati soddisfacenti.

Cos'è il riflesso rosso

In condizioni di normalità la luce dell'oftalmoscopio attraversa i mezzi diottrici dell'occhio (film lacrimale, cornea, umor acqueo, cristallino e vitreo) e raggiunto il fondo oculare (retina e coroide) viene poi riflessa percorrendo il percorso inverso fino a raggiungere l'occhio dell'esaminatore. Se non vi sono impedimenti alla trasmissione della luce (mezzi diottrici trasparenti), il campo pupillare apparirà di colore rosso (come il colore dei vasi sanguigni coroideali), uguale per omogeneità ed intensità in entrambi gli occhi.

La valutazione del riflesso rosso retinico del bambino è di fondamentale importanza per la diagnosi precoce di patologie gravi ma molto spesso curabili, il cui outcome dipende essenzialmente dalla precocità di trattamento [5]. Si definisce leucocoria la presenza in campo pupillare di un riflesso bianco o bianco giallastro; la leucocoria può essere evidente anche all'osservazione ad occhio nudo [6].

Le cause di leucocoria sono da ricercare tra patologie a carico principalmente di quattro strutture oculari:

1. Cornea: glaucoma congenito, sclerocornea
2. Cristallino: cataratta congenita
3. Corpo vitreo: patologie infettive o vitreo primitivo iperplastico
4. Retina: retinoblastoma, distacco di retina, ROP IV-V stadio, malattia di Eals Coats, infezioni (es. retinite da CMV)

Nel 2008, l'American Academy of Pediatrics (AAP) [1] ha rivisto le raccomandazioni riguardo all'esecuzione del test del riflesso rosso nei neonati, lattanti e bambini. Essenzialmente la novità consiste nel fatto che viene posto l'accento sull'importanza di eseguire la prima valutazione del riflesso rosso nelle nursery entro la dimissione dal punto nascita e periodicamente durante le successive visite di controllo. Inoltre, nel caso di riflesso rosso "anomalo" raccomanda al pediatra di prendere personalmente contatto con l'oftalmologo (possibilmente un oftalmologo pediatra) per comunicare i propri dubbi ed avere la certezza che l'opportuna valutazione oftalmologica venga effettuata.

Tecnica d'esecuzione

Per aumentare la sensibilità e specificità del test del riflesso rosso è necessario conoscere correttamente la tecnica d'esecuzione e i suoi limiti [7]. Per prima cosa occorre utilizzare un oftalmoscopio diretto (posizione zero sulla ghiera) o in alternativa un otoscopio, con l'accortezza di escludere la lente d'ingrandimento durante la valutazione. Condizione essenziale per osservare bene il riflesso è la presenza di midriasi, pertanto è bene eseguire l'esame in un ambiente con luce soffusa ed attendere qualche minuto prima di iniziare la valutazione per ottenere una midriasi fisiologica. L'operatore deve porsi di fronte al bambino, a circa 50-60 cm di distanza, osservando attraverso l'oftalmoscopio il campo pupillare illuminato; la luce dello strumento deve essere proiettata prima su un occhio e poi sull'altro e la distanza dell'esaminatore consente di vedere e comparare i riflessi di entrambi gli occhi. L'ideale sarebbe che il bambino venisse tenuto in braccio dal genitore e che tenesse le palpebre aperte in modo spontaneo, così da evitare misure coercitive. È possibile poi avvicinarsi al paziente per una migliore visualizzazione di uno dei due occhi [8].

La visibilità del riflesso rosso dipende:

- dalla midriasi adeguata
- dall'intensità del fascio di luce illuminante
- dall'angolo tra direzione del fascio di luce incidente e asse visivo dell'osservatore

L'importanza della dilatazione pupillare

Eseguire il test del riflesso rosso nel neonato è sicuramente più arduo in quanto fisiologicamente la pupilla del neonato si presenta miotica, l'apertura spontanea della rima palpebrale avviene per un periodo di tempo limitato e l'avvicinare la fonte luminosa all'occhio provoca ulteriore miosi riflessa. È stato dimostrato che la percentuale di successo nell'individuazione di retinoblastomi di piccole dimensioni o situati in periferia triplica quando il test del riflesso rosso viene eseguito in midriasi (35% vs 95%) [9].

Pertanto, per eseguire correttamente la manovra, raccomandiamo di istillare circa 15-20 minuti prima dell'esame 1 goccia di collirio midriatico per 1-2 volte. Gli effetti collaterali che la letteratura, ormai datata, riporta (ipertensione, tachicardia e aritmia) sono essenzialmente legati ai colliri che contengono

anche fenilefrina (Visumidriatic fenilefrina coll[®] 10%) e possono essere ridotti diluendo il farmaco al 2,5% o in miscele. Il ciclopentolato (es. Ciclolux coll[®]) e la tropicamide (es. Visumidriatic coll[®] 0,5% o 1%) pur essendo meno efficaci ad ottenere la midriasi massimale possono considerarsi sicuri [10-12].

Il fatto che questi farmaci vengano quotidianamente utilizzati sia negli ambulatori di oftalmologia pediatrica, per l'esame completo del bambino, che nelle unità di terapia intensiva neonatale, per la diagnosi precoce della retinopatia del prematuro, senza che vengano registrate complicanze significative, rende più rassicurante l'utilizzo dei midriatici, soprattutto in un ambiente protetto come può essere il reparto di neonatologia o l'ambulatorio del pediatra di libera scelta.

Tra le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics viene comunque suggerito di raccogliere un consenso scritto alla dilatazione farmacologica dopo aver informato i genitori sull'importanza della manovra e sui possibili effetti della midriasi indotta farmacologicamente [1].

Interpretazione del riflesso rosso

Come abbiamo detto, in condizioni di normalità il riflesso apparirà rosso, di chiarezza ed intensità equiparabili nei due occhi (figura 1).

Esistono tuttavia variazioni fisiologiche: un epitelio retinico pigmentato

Figura 1. Riflesso rosso normale.



molto rappresentato (come in individui di pelle scura) può causare una riduzione di intensità del riflesso ma non per questo deve essere considerato patologico, viceversa un epitelio pigmentato poco rappresentato o assente (fenotipo chiaro, albinici) darà un riflesso più intenso [5].

Talvolta si possono apprezzare transitorie opacità che derivano dalla presenza di muco sul film lacrimale o di altri corpi estranei; un semplice ammiccamento o un delicato massaggio sulla palpebra nei più piccoli consentiranno di eliminare questo effetto.

Un'anomalia del riflesso rosso può dipendere da patologie importanti che provocano opacità dei mezzi diottrici, da alterazioni dell'iride che compromettono l'apertura pupillare e da anomalie retiniche tra cui tumori e colobomi corio-retinici [1].

A volte inoltre la comparazione dei riflessi può evidenziare differenze di luminosità che possono dipendere da difetti refrattivi asimmetrici o da strabismo.

Diagnosi differenziale

Cataratta congenita: prima causa di ipovisione grave e cecità infantile al mondo, è responsabile di circa il 15% dei casi di cecità nell'infanzia, ha un'incidenza di 1-6 su 10.000 nati vivi ed è bilaterale nei 2/3 dei casi. Una cataratta

completa, se non trattata tempestivamente, comporta un danno visivo profondo ed irreversibile. Può essere monolaterale o bilaterale: mentre la maggior parte delle forme monolaterali è sporadica e isolata, la cataratta bilaterale può essere associata a patologie sistemiche genetiche quali la sindrome di Down, metaboliche quali la galattosemia o infettive prenatali del gruppo TORCH; circa un terzo delle cataratte congenite è ereditaria, a trasmissione autosomica dominante [13]. La terapia della cataratta congenita è chirurgica e consiste nell'asportazione del cristallino opaco [14,15]; la prognosi dipende dalla mono o bilateralità, dal tipo di cataratta e dalla tempestività della diagnosi e del successivo trattamento riabilitativo (figura 2).



Figura 2. Cataratta congenita.

Glaucoma congenito: più raro, ha un'incidenza di circa 1 su 10.000 nati vivi ed è bilaterale nel 75% dei casi. Si sviluppa a causa di una anomalia morfologica dell'angolo irido-corneale con conseguente alterazione nel drenaggio di umor acqueo [16]. Sono stati identificati dei geni responsabili della malattia anche se spesso l'insorgenza è sporadica. Elementi caratteristici sono la presenza di buftalmo (aumento delle dimensioni oculari), megalocornea (aumento dei diametri corneali) ed edema corneale (cornea opaca, non trasparente, con conseguente attenuazione del riflesso rosso retinico). Tra i sintomi spiccano epifora (lacrimazione senza secrezione), fotofobia e blefarospasmo. Il glaucoma congenito è una patologia grave che spesso provoca ipovisione severa a causa del danno recato al nervo ottico dall'elevato tono oculare e dalla deprivazione di adeguate afferenze visive (immagini sfuocate). La terapia del glaucoma congenito è chirurgica più o meno associata alla terapia medica. Tanto più precoce sarà la diagnosi e l'intervento, migliore sarà la prognosi visiva [17].

Retinoblastoma: più frequente neoplasia intraoculare maligna dell'età pediatrica; ha un'incidenza di 1 su 20.000 nati vivi e colpisce maggiormente la fascia di età 0-3 anni. Nel 90% dei casi è sporadico, nel 10% dei casi si tratta di forme familiari. Le manifestazioni più caratteristiche sono rappresentate da leucocoria e strabismo. Il tumore può manifestarsi nelle zone più periferiche del fondo oculare pertanto solo l'osservazione del riflesso rosso in midriasi consentirà di rilevarlo [18]. La diagnosi tempestiva del tumore condiziona la prognosi quoad vitam, quoad valetudinem e functionem del bambino [9]. Inoltre la mono o bilateralità, il tipo di tumore e le dimensioni determinano la scelta del trattamento (chemioterapia, radioterapia e/o enucleazione) e la prognosi (figura 3).

Raccomandazioni

L'osservazione di un riflesso rosso anomalo (macchie scure, riflesso ridotto o asimmetrico, leucocoria) dovrebbe essere seguito da:

1. rivalutazione del riflesso dopo midriasi farmacologica (tropicamide 0.5 o 1%);
2. se l'anomala osservazione si conferma, invio tempestivo del bambino presso un oftalmologo pediatrico.

Un riflesso rosso normale non esclude tutte le patologie oculari; un buon esame oftalmologico inizia dall'anamnesi. Una storia familiare positiva per gravi malattie oculari (cataratta congenita, retinoblastoma, glaucoma, malformazioni), l'anamnesi pre, peri e post natale positiva per infezioni, prematurità grave, traumi peri e post natali sono indicazioni per una valutazione oculistica pediatrica precoce a prescindere dalla normalità del test di Bruckner.

Figura 3. Retinoblastoma bilaterale.



Inoltre un riflesso rosso normale alla nascita può nel tempo modificarsi nelle epoche successive di vita: secondo le raccomandazioni dell'AAP del 2008 il test dovrebbe essere eseguito alla nascita e ripetuto ad ogni visita di controllo di salute fino ai 3 anni d'età [1].

Negli Stati Uniti l'80% dei casi di leucocoria è diagnosticato dai genitori tanto che esiste una campagna di sensibilizzazione a loro rivolta finalizzata ad istruirli nel cogliere anomalie oculari (figura 4). Risulta pertanto fondamentale non trascurare le informazioni o i segnali d'allarme che provengono da chi osserva il bambino quotidianamente. Uno strumento utile a questo scopo può essere la valutazione delle fotografie scattate con il flash: quel fastidioso colore rosso delle pupille coincide con il riflesso che il pediatra dovrebbe osservare. Se il

rosso delle pupille del bambino nelle foto è attenuato, asimmetrico o assente bisogna porre particolare attenzione durante il test del riflesso rosso e in caso di dubbio inviare il bambino all'osservazione dell'oftalmologo.

Figura 4. Campagna di sensibilizzazione americana.

HOW-TO DETECT "THE GLOW"

80% of the time parents or family members are the first to notice "The Glow".

1 Find several photos of your child that are:

- UNCORRECTED:** If the photo is red-eye retouched, existing Leukocoria may not be visible.
- HEAD-ON:** Find photos where your child is looking directly at the camera.
- FLASH PHOTOS:** Choose photos taken using flash photography.

2 Review photos for "The Glow."
Look for either a white or golden yellow pupil. Look to see "The Glow" consistently in one eye. The glimmer of Leukocoria can sometimes look like a cat's eye reflection.

3 If you see "The Glow" once, be alert. If you see it twice, be active.
Early detection and parental action can help save your child's sight. For more information visit www.knowtheglow.org.

KNOW THE GLOW™

Bibliografia

- 1 American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children. *Pediatrics* 2008;122(6):1401-1404.
- 2 Wiesel TN. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 1982;299:583-591.
- 3 Huttenlocher PR, De Courten C, Garey LJ, Van Der Loos H. Synaptogenesis in human visual cortex. Evidence for synapse elimination during development. *Neurosci Lett.* 1982 Dec 13;33(3):247-252.
- 4 Lorenz B, Moore AT. *Essentials in Ophthalmology: Pediatric ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics.* Springer: Berlino, 2006.
- 5 Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J* 2010;12:259-261.
- 6 Patel N, Salchow DJ, Materin M. Differentials and approach to leukocoria. *Conn Med.* 2013;77:133-140.
- 7 Mussavi M, Asadollahi K, Janbaz F, Mansoori E, Abbasi N. The evaluation of red reflex sensitivity and specificity test among neonates in different conditions. *Iran J Pediatr* 2014;24:697-702.
- 8 Robbins SL et al. Vision testing in the pediatric population; *Ophthalmol Clin N Am.* 2003;16:253-267.
- 9 Li J, coats DK, Fung D, et al: the detection of simulated retinoblastoma by using red-reflex testing. *Pediatrics* 2010;126(1):202-207.
- 10 Oğüt MS, Bozkurt N, Ozek E, Birgen H, Kazakoğlu H, Oğüt M. Effects and side effects of mydriatic eyedrops in neonates. *Eur J Ophthalmol.* 1996;6(2):192-196.
- 11 Fraunfelder FT. Pupil dilation using phenylephrine alone or in combination with tropicamide. *Ophthalmology* 1999;106(1):4.
- 12 Gaynes BI. Monitoring drug safety: cardiac events in routine mydriasis. *Optom Vis Sci.* 1998;75(4):245- 246.
- 13 Gillespie R. L., O'Sullivan J., Ashworth J., Bhaskar S., Williams S., Biswas S. et al. Personalized diagnosis and management of congenital cataract by next-generation sequencing. *Ophthalmology* 2014;121:2124-2137.
- 14 Kim DH, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Long-term results of bilateral congenital cataract treated with early cataract surgery, aphakic glasses and secondary IOL implantation. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):231-236.
- 15 Lambert SR, Lynn MJ, DuBois LG, Cotsonis GA, Hartmann EE, Wilson ME; Infant Aphakia Treatment Study Groups. Axial elongation following cataract surgery during the first year of life in the infant Aphakia Treatment Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7539-6545.
- 16 Perry LP, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Newborn primary congenital glaucoma: histopathologic features of the anterior chamber filtration angle. *JAAPOS* 2012; 16:565-568.
- 17 Chen X, Chen Y, Wang L, et al. Genotype influences the phenotype in primary congenital glaucoma and surgical treatment. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:246-251.
- 18 Khan AO, Al-Mesfer S. Lack of efficacy of dilated screening for retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:205-210.

Tutto il bene della **Vitamina D**, in un **Puff**.



DPuff

La prima **Vitamina D**, in spray orale.

DPuff è un innovativo integratore-spray che offre fino a 3 mesi di corretta supplementazione di Vitamina D.

Pratico da utilizzare in ogni situazione, permette una somministrazione facile, veloce e allo stesso tempo accurata e sicura, grazie allo spray di tipo farmaceutico.

Ogni puff garantisce un dosaggio calibrato di Vitamina D, con la precisione di un monodose, evitando rischi di sovradosaggio e sprechi.

DPuff. Scelta all'avanguardia per il medico e la mamma.



bioprojet

Utilizzo del protossido d'azoto nella analgosedazione procedurale nel bambino

Use of nitrous oxide for procedural sedation and analgesia in children

Paola Perotti, Viviana Alloni, Maria Luisa Magnani, Susana Mabel Dorati, Alberto Chiara

Pediatrics Department, ASST di Pavia, Italy

Parole chiave: dolore da procedura, bambino, protossido d'azoto, effetto ansiolitico, analgesia

Key words: procedural pain, child, nitrous oxide, anxiolytic effect, analgesia

Riassunto

In ambito pediatrico la prevenzione e il controllo del dolore da procedura devono includere non solo una adeguata analgesia ma anche ridurre la sofferenza causata dalla paura. È di fondamentale importanza prestare particolare attenzione ad eliminare dolore e paura fin dalle prime esperienze dolorose del bambino anche in occasioni di procedure invasive minori quali il prelievo venoso. Il protossido di azoto premiscelato al 50% con ossigeno risulta essere efficace e sicuro e assomma l'effetto analgesico all'effetto ansiolitico, alla rapidità di azione ed alla maneggevolezza per la pratica clinica quotidiana.

Abstract

In paediatrics, the prevention and control of procedural pain not only have to include adequate analgesia, but have also to reduce the distress caused by fear. It is of fundamental importance to pay particular attention to eliminate pain and fear from the very first painful experiences of the child also during minor invasive procedures such as the drawing of a blood sample.

A mixture of 50% nitrous oxide/oxygen has been found to be effective and safe, combining the analgesic and the anxiolytic effects with rapid action and manageability for routine clinical practice.

Autore corrispondente:

dott. Alberto Chiara

Dipartimento Materno Infantile, ASST di Pavia

Viale Repubblica 34, 27100 Pavia

0383-695770

e-mail: alberto_chiara@asst-pavia.it

Introduzione

L'ossido di diazoto, noto come protossido d'azoto, è naturalmente presente nell'atmosfera. Gas liposolubile a basso peso molecolare, attraversa rapidamente la membrana cellulare e diffonde attraverso il sangue. Agisce senza essere metabolizzato, a temperatura e pressione ambientale, è incolore e non infiammabile [1-3]. È utilizzato in medicina per le sue proprietà sedative, ansiolitiche e moderatamente analgesiche e amnesiche. La storia del protossido d'azoto come gas anestetico è nota nella pratica clinica da più di duecento anni. Più recente è il suo utilizzo per le pratiche di sedoanalgesia sotto forma di miscele di gas equimolare con l'ossigeno. Pioniere di questa applicazione è stata la Francia (Agence Française de Sécurité des Produits de Santé), che nel 1998 ha deliberato una licenza nazionale per l'impiego del protossido d'azoto al di fuori delle sale operatorie, estendendo la possibilità di utilizzo anche a personale non medico adeguatamente formato.

Come supportato dalla letteratura e come avveniva già in altri paesi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel 2014, anche grazie a esplicita richiesta della Società Italiana di Medicina d'Urgenza Pediatrica (SIMEUP), ha regolamentato l'utilizzo di questo gas nelle strutture sanitarie che, per permettere al medico non anestesista di poter somministrare il protossido in sicurezza, devono prevedere protocolli specifici e redatti con la partecipazione di uno specialista in anestesia e rianimazione [4] (tabella 1).

Il gas viene somministrato per via inalatoria, miscelato con l'ossigeno in diverse concentrazioni (protossido al 70%, 50%, 30%). Mentre gli anestesisti, per gli interventi, utilizzano il gas in concentrazioni elevate (miscele con 70% di protossido e 30% di ossigeno), l'utilizzo del gas fuori dalla sala operatoria ed in ambiente extra-anestesiologico prevede la somministrazione di una miscela al 50% con l'ossigeno. A questa concentrazione, il gas si è dimostrato essere efficace, sicuro ed in grado di ottenere un buon effetto analgesico ed ansiolitico nel caso del dolore da procedura.

Meccanismo d'azione e modalità di somministrazione

Si ritiene che l'effetto anestetico/analgesico derivi dal rilascio di oppioidi endogeni, dall'inibizione degli impulsi dolorosi sia a livello del SNC che spinale,

dalla stimolazione di recettori, con interferenza con le vie di conduzione del dolore. L'effetto ansiolitico dipende dall'azione sui recettori delle benzodiazepine [1-2].

L'inalazione di questa miscela induce uno stato di sedazione durante il quale il paziente conserva la capacità di respirare autonomamente, i riflessi protettivi delle vie aeree e la risposta a stimoli verbali.

Tabella 1. Personale autorizzato alla somministrazione di protossido d'azoto.

Specialisti in anestesia e rianimazione
Specialisti in pediatria adeguatamente addestrati
Personale infermieristico che abbia ricevuto una formazione adeguata sui principi della sedazione mediante protossido di azoto, incluso l'utilizzo del dispositivo specifico di somministrazione del protossido d'azoto, sotto la supervisione di un medico dotato di formazione adeguata

Il gas è somministrato preferenzialmente attraverso una maschera facciale di misura adeguata, ma è anche possibile la somministrazione mediante cannule nasali in caso di piccoli interventi al cavo orale. La maschera è presidio monouso, è dotata di valvola *on demand* e, per l'erogazione in dose adeguata, è sufficiente che il paziente respiri tranquillamente durante la procedura. Il volume corrente inspirato consente infatti l'inalazione di un'adeguata quantità di gas. Se, come può accadere nel bambino piccolo, il volume corrente non è sufficiente ad attivare la valvola *on demand*, è possibile collegare la bombola di protossido ad un circuito "va e vieni" (figura 1).

Figura 1. Il protossido di azoto si somministra attraverso una maschera con valvola *on demand*.



La sedazione compare rapidamente: gli effetti del gas iniziano dopo 2-3 minuti dall'inizio della somministrazione e rapidamente scompaiono dopo la sospensione. Da questa breve durata d'azione consegue che il gas debba essere somministrato durante tutta la procedura [6-8].

Le procedure nelle quali può essere presa in considerazione la somministrazione di N_2O/O_2 sono elencate in tabella 2.

In un recente articolo [12], è stato segnalato che la somministrazione di una miscela di protossido d'azoto e ossigeno è stata utilizzata con successo per

la sedazione procedurale domiciliare di un bambino di 4 anni affetto da epidermolisi bollosa.

L'eliminazione esclusivamente per via respiratoria del gas ne permette l'utilizzo anche nei pazienti con insufficienza renale o epatica [1,2,5,6].

Non sono documentati rischi specifici per l'operatore, e le ipotetiche conseguenze come infertilità, poliabortività ed effetti sul midollo osseo e sul Sistema Nervoso Centrale, sono legate all'esposizione cronica al gas. È tuttavia imperativo, ad ulteriore protezione del personale sanitario, che la macchina erogatrice sia dotata di un sistema di eliminazione dell'esalato e che la maschera sia di misura adeguata per il paziente onde evitare dispersione di gas nell'ambiente, il quale deve comunque essere sempre ben ventilato [1,6,8].

Posizionamento di apparecchi gessati
Sutura di ferite
Rimozione di punti nel bambino non collaborante (patologie dello spettro autistico)
Medicazioni di ustioni/ferite o cambi di medicazione
Riduzione di fratture scomposte
Riduzione della pronazione dolorosa del gomito e riduzioni di lussazioni in genere
Puntura lombare e agos aspirato midollare
Incisione e drenaggio di ascessi
Posizionamento di sondino naso-gastrico o cateterizzazione vescicale
Rimozione di corpo estraneo
Artrocentesi (artrite reumatoide giovanile)
Broncoscopie con apparecchio flessibile
Gastroscopie
Posizionamento di catetere venoso periferico, prelievo venoso difficoltoso
Cure dentali

Tabella 2. Utilizzo della miscela di protossido d'azoto e ossigeno in ambiente pediatrico.

Il protossido viene utilizzato da solo, per la sedazione procedurale, nel caso di manovre moderatamente dolorose come cateterizzazione, suture di ferite, medicazioni di ustioni, rachicentesi, aspirati midollari, procedure dentarie etc... Nel caso di procedure particolarmente dolorose, dato il modesto effetto analgesico del gas, è utile associare all'inalazione del protossido altre modalità di controllo del dolore come l'anestesia loco/regionale. È prevista in letteratura l'associazione con il fentanile per la riduzione di fratture ossee, o con il midazolam nei pazienti pediatrici nel caso di brevi procedure [1,6,7]. Le controindicazioni all'utilizzo del gas sono limitate e sono richiamate in tabella 3.

È stata segnalata un'interferenza con i meccanismi d'azione della vitamina B12, ma solo nel caso di un uso cronico del gas.

Quali gli effetti collaterali?

Fermo restando il principio che nessuna procedura è a rischio zero, gli eventi avversi del protossido d'azoto segnalati sono sempre stati correlati all'erogazione di miscele con elevate concentrazioni di protossido (superiori al 70%), e i rari effetti collaterali sono reversibili alla sospensione della erogazione [1,2,6,8].

Effetti collaterali maggiori si sono verificati nello 0.3% dei casi e comprendono: desaturazione, apnea, ostruzione delle vie aeree, bradicardia, perdita del contatto verbale. Importanti effetti indesiderati si sono verificati nei

pazienti che avevano ricevuto oltre al protossido anche l'associazione di benzodiazepine e oppiacei [8,9,10], mentre nessun effetto collaterale è stato segnalato nei pazienti che avevano assunto, oltre al gas, solo una delle due categorie di farmaci (o benzodiazepine o oppiacei).

Un altro fattore di rischio, seppure non confermato in tutti i lavori, è l'età inferiore all'anno [7].

Tabella 3. Controindicazioni all'utilizzo del protossido d'azoto.

Neonato
Ipertensione endocranica
Traumi cranici
Paziente incosciente
Pneumotorace e/o tutte le condizioni in cui vi sia l'accumulo di gas in aree chiuse del corpo (es. ileo paralitico)
Sinusite
Otite media acuta (rischio di perforazione)
Ipertensione polmonare (rischio di peggioramento)
L'uso cronico del gas può interferire con la Vitamina B12

Più comuni (5% delle procedure) sono gli effetti collaterali minori come euforia, nausea, vomito, vertigini, parestesie e sudorazione [7-9].

Pur non esistendo antagonisti specifici del protossido in grado di controllare gli effetti collaterali, data la sua rapida eliminazione, qualsiasi effetto collaterale si esaurisce nell'arco di pochi minuti dalla sospensione del protossido stesso [7-9].

I pazienti che ricevono il protossido per un tempo compreso tra 15 e 30 minuti, o superiore a 30 minuti, hanno una maggiore probabilità di mostrare effetti collaterali rispetto ai soggetti nei quali il gas viene somministrato per un tempo inferiore ai 15 minuti [1,6].

Modello operativo

La nostra Divisione di Pediatria ha stilato un Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) condiviso con i Colleghi Rianimatori e si è munita di un'informativa da consegnare ai genitori prima della raccolta del consenso scritto, e di una scheda di somministrazione del gas ove annotare i dati anagrafici del paziente e i parametri vitali in corso di somministrazione.

Per garantire una procedura sicura, abbiamo adottato il seguente modello di comportamento:

1. La bombola e i dispositivi per inalazione vengono controllati prima di ogni utilizzo.
2. La bombola viene usata in sala medica dedicata al Pronto Soccorso ove è sempre disponibile una ulteriore fonte di ossigeno e il carrello delle urgenze.
3. Vengono valutati: il livello di coscienza, l'appropriatezza dell'uso del gas in base alla procedura da eseguire, la presenza di eventuali controindicazioni. La recente assunzione di cibo non è considerata una controindicazione.
4. Spiegazione della modalità operativa mediante informativa scritta che viene consegnata ai genitori; anche al bambino si dice ciò che verrà fatto, con modalità adeguate all'età, per ottenere la maggior collaborazione possibile.
5. Monitoraggio continuo della SatO₂ e della FC mediante pulsossimetro.
6. Monitoraggio clinico durante l'inalazione, che prevede l'impiego di

un'apposita scheda nella quale annotare i parametri vitali del paziente. La scheda fa parte integrante della cartella del paziente.

7. A fine procedura, dopo l'interruzione della somministrazione del gas, monitoraggio del paziente fino a scomparsa di qualsiasi effetto indesiderato eventualmente manifestatosi, e sempre fino al ritorno allo stato di vigilanza precedente al trattamento.

Conclusioni

Il protossido d'azoto, gas con effetto sia analgesico che ansiolitico, può essere utilizzato anche in pediatria per la facilità di somministrazione, la maneggevolezza e i rari effetti collaterali, peraltro rapidamente reversibili alla sospensione dell'erogazione. Recentemente l'AIFA ha consentito l'utilizzo della miscela (protossido d'azoto 50% e ossigeno 50%) anche da parte del pediatra, purchè la procedura sia regolamentata e condivisa con lo specialista in Anestesia e Rianimazione.

Bibliografia

- 1 Tobias JD. Applications of nitrous oxide for procedural sedation in pediatric population. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(2):245-68.
- 2 Duarte L.T., Duval Neto G.F., Mendes F.F., Nitrous oxide use in children. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62(3):451-67.
- 3 Recommandations de bonne pratique: prise en charge medicamenteuse de la douleur aigue et chronique chez l'enfant (Partie 1: prise en charge de la douleur en milieu hospitalier et situations particulieres en ville) Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, juillet 2009, pag 54-55.
- 4 Barbi E., Marchetti F., La normativa prescrittiva dell'AIFA sull'uso del protossido di azoto: una richiesta di revisione. *Medico e Bambino* 2014; 33(5):286.
- 5 Babl FE, Oakley E., Seaman C. High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics* 2008;121(3):e528-32.
- 6 Benelli E., Nider S., Norbedo S., Barbi E., L'uso del protossido d'azoto per la sedazione procedurale. *Medico e Bambino* 2015;33(5):196 *Medico e Bambino* 2015;34:196-197.
- 7 Zier JL, Liu M. Safety of high-concentration nitrous oxide by nasal mask for pediatric procedural sedation: experience with 7802 cases. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(12):1107-12.
- 8 Hennequin M, Collado V, et al. A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix in general practice. *Clin Oral Investig*. 2012;16(2):633-42.
- 9 Gall O., Annequin D., Benoit G. et al Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet* 2011; 358:11514-5.
- 10 Jiménez A., Blazquez D, Cruz J, et al. Use of combined transmucosal fentanyl, nitrous oxide, and hematoma block for fracture reduction in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(7):676-9.
- 11 Heinrich M, Menzel C, Hoffmann F, Berger M, Schweinitz Dv. Self administred procedural analgesia using nitrous oxide/oxygen (50:50) in pediatric surgery emergency room: effectiveness and limitations. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(3):250-6. doi: 10.1055/s-0034-1371716. Epub 2014 May 12.
- 12 Ingelmo P, Wei A, Rivera G.. Nitrous oxide for procedural analgesia at home in a child with epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(7):776-778. doi: 10.1111/pan.13150. Epub 2017 May 11.

Giochi d'ombra in pediatria

Plays of shadows in a pediatric ward

Laura Tonani

Pittrice e artista terapeuta, docente e Coordinatrice del Corso Biennale in Teoria

e Pratica della Terapeutica Artistica, Accademia di Brera, Milano

Parole chiave: ombra, arte terapeutica, umanizzazione
Key words: shadow, therapeutic art, humanization

Riassunto

Favole d'ombra - Aprile-Giugno 2018. È il titolo di un progetto nato dalla collaborazione fra l'Accademia di Belle Arti di Brera, Biennio in Teoria e Pratica della Terapeutica Artistica, e l'ASST di Pavia. La realizzazione di un laboratorio di arte terapeutica presso l'UOC di Pediatria e Nido dell'Ospedale Civile di Voghera, ha visto come protagonisti i piccoli pazienti e i loro parenti, coadiuvati da un gruppo di tirocinanti dell'Accademia milanese, il tutto condotto dalla tesista Letizia Huancahuari Tueros e coordinato dalla Prof.ssa Laura Tonani, Accademia di Brera, e dal Dott. Alberto Chiara, Direttore del Dipartimento Materno Infantile di ASST di Pavia nonché Direttore dell'UOC di Pediatria e Nido. Il murale realizzato, di circa 40 metri quadrati, è un'opera condivisa, risultato del lavoro congiunto di più persone. Nel suo sviluppo, fino alla sua ultima, definitiva espressione artistica, l'opera ha contribuito all'umanizzazione dello spazio ospedaliero ed ha dimostrato, ancora una volta, il potere terapeutico dell'arte.

Abstract

Tales of Shadows - April-June 2018. It is the title of a project born from the collaboration between the Academy of Fine Arts of Brera, two-year course in Theory and Practice of the Artistic Therapeutic, and the ASST of Pavia. The realization of a laboratory of Art Therapeutic inside the UOC of Paediatric and Nursery Ward of the Municipal Hospital of Voghera, saw as protagonists both the little patients and their parents, assisted by a group of trainees of the Milanese Academy, all of them lead by the final year undergraduate Letizia Huancahuari Tueros and coordinated by Professor Laura Tonani - Academy of Brera - and by Doctor Alberto Chiara - director in charge of the Children and Maternal Department of the ASST of Pavia, and also Director UOC of the Paediatrics and Nursery Ward.

The wall painting realized, measures about 40 square meters, and it is a shared work; the result of a several people's joined work. In its developing, and till its final, definite artistic expression, this work has contributed to the humanization of a hospital ward and has once more proved the therapeutic power of art.

Autore corrispondente:

Prof.ssa Laura Tonani

Laboratorio di Terapeutica Artistica

UOC di Pediatria

Ospedale Civile di Voghera, ASST di Pavia

e-mail: lauratonani01@gmail.com

Introduzione

Solitamente i reparti di pediatria sono gli spazi ospedalieri più colorati, spesso con esiti non propriamente felici, frutto di spontanei tentativi di abbellimento di luoghi medicalizzati, destinati ad accogliere i piccoli pazienti che rappresentano un'utenza delicata, fragile, intorno alla quale le attenzioni e le premure del personale medico convergono. Nell'immaginario degli adulti il mondo dell'infanzia è popolato da personaggi graziosi, ambientati in leggiadri paesaggi fioriti. Così, a volte, i muri dei reparti, tinteggiati con colori pastello, si popolano di paperini e topolini, realizzati da adulti volenterosi e motivati. Quando abbiamo proposto di operare all'interno della Pediatria di Voghera, coinvolgendo i giovanissimi ospiti, ci siamo da subito mossi considerando non tanto un bozzetto iniziale che sarebbe stato riportato su muro, piuttosto un metodo che partisse da un tema comune e si sviluppasse seguendo il flusso delle immagini create dai partecipanti.

Il compito della Terapeutica Artistica è quello di strutturare un progetto calato nel contesto in oggetto, prestando un'attenzione sensibile alle dinamiche del luogo, alle vibrazioni emotive, il tutto tradotto in un'esperienza creativa, artistica, capace di convogliare l'energia dei partecipanti verso un'opera condivisa, in grado di trasformare lo spazio e i soggetti operanti.

L'inizio

Il muro bianco, appositamente trattato per accogliere il nuovo murale, appariva in tutta la sua dimensione di "vuoto", creando dinamiche di attesa, ansia di prestazione da parte del gruppo di Brera.

Dipingere sul muro, a differenza di ogni altra superficie rimovibile, desta preoccupazioni, ancor più importanti quando ad essere presi in esame sono spazi ospedalieri, connotati ovviamente da esigenze particolari.

Il tutto, inoltre, avveniva in un reparto attivo, fra il via e vai di personale medico, visite dei parenti ai piccoli pazienti, orari di somministrazione di terapie etc...

Una certa tensione aleggiava intorno a noi. Come avrebbero reagito alla novità? Che ricadute avrebbe avuto il nostro intervento all'interno del reparto, inteso nella sua completezza, cioè spazio e suoi abitanti? Nonostante la lunga fase di progettazione in Accademia, alcuni dubbi e una diffusa incertezza contaminava l'entusiasmo dei giovani tirocinanti, artisti terapeuti in formazione. Una delle capacità che i tirocini testano è quella relativa alla gestione dell'imprevisto che un pensiero creativo è in grado di accogliere addirittura come stimolo. In tal senso, l'artista terapeuta è in grado di modellare il suo progetto secondo le nuove direzioni che gli eventi indicano ed è in questa fluidità che libera creatività, incontrandosi con il metodo, genera l'opera. Nessuno può, in fondo, pre-vedere l'esito finale.

A rompere il ghiaccio, come sempre durante la mia lunga esperienza di artista terapeuta, ha contribuito il "fare insieme", capace di coinvolgere a poco a poco anche i soggetti più reticenti. Così in pochi giorni i piccoli pazienti, unitamente ai genitori e parenti, nonché il personale stesso del reparto, hanno prestato, a fasi alterne o con una certa continuità, la loro opera al grande progetto.

Il laboratorio

Le fasi del laboratorio, durante la giornata, alternavano momenti dedicati alla pittura sui muri a momenti di intensa realizzazione dei teatrini, creati con assemblaggi di marionette, personaggi formati dai partecipanti con pezzi di cartoncino e materiali vari. Al calar della sera, le ombre del teatrino proiettate sul muro, formavano uno spettacolo affascinante agli occhi degli spettatori. Nascevano fabulazioni spontanee, trame surreali di fiabe raccontate a staffetta e opportunamente registrate dai conduttori. Nei racconti i personaggi rappresentavano spesso i vissuti dei bambini, catalizzando e trasformando le loro ansie in nuove forme espressive, testimonianza della dimensione terapeutica dell'arte ormai universalmente riconosciuta. Ricalcate sull'intonaco, le ombre costituivano le nuove tracce segniche per la mattina successiva, durante la quale si sarebbero trasformate in colorate immagini dialoganti con le precedenti parti dipinte.

Dopo alcuni giorni di lavoro, oltre al grande dipinto sulle pareti, si tracciava la trama di una fiaba, frutto delle narrazioni spontanee di tanti bambini coinvolti nel laboratorio. Il colore restituiva corpo alle delicate e sfuggenti ombre, e trasformava decisamente il reparto in uno spazio di calde risonanze cromatiche, accese, luminose, scelte dai giovani protagonisti dell'opera. La nostra presenza non è più stata percepita come elemento di disturbo anzi, la convivenza fra artisti e personale ospedaliero ha avuto ovviamente una ricaduta terapeutica anche su quest'ultimo.

L'arte si è presa cura di tutti i soggetti partecipanti. La sinergia fra Arte e Cura ha, nello spazio ospedaliero, un effetto straordinario che difficilmente è dimostrabile attraverso criteri di misurazione statistica, indicatori di efficacia, ma segue altre vie, quelle del pensiero creativo, dell'emozione estetica.

Il tema e il contesto terapeutico

L'infanzia non è solo il felice momento della nostra vita, anzi spesso è un "tempo" popolato da ombre, angosciose presenze anonime che popolano l'immaginario ricchissimo dei bambini.

Le fiabe ci hanno insegnato che attraverso il processo di simbolizzazione tali ombre prendono corpo in personaggi temibili, streghe, lupi, draghi ... immagini che nei racconti sfidano la luce, in un'eterna lotta fra bene e male, bello e brutto, buono e cattivo. L'happy end ristabilisce l'ordine e l'armonia fra gli eventi destini e il tutto assume un aspetto catartico, educativo e terapeutico.

La lettura della fiaba stimola inoltre le capacità immaginative del fanciullo; il passaggio dalla parola all'immagine è un processo straordinario. Nella nostra infanzia il ricordo di immagini che accompagnavano il racconto di una favola è rimasto in alcuni di noi molto vivo. È appunto da una "favola", mito di fondazione della pittura, che Plinio il Vecchio, nella *Naturalis Historia*, ci racconta di come la figlia del vasaio Butade contornò l'ombra del suo amato proiettata sul muro. L'ombra assume qui un'accezione positiva, è illusione consolatoria, possibilità di elaborare un lutto dovuto alla separazione dall'amato: la giovane fanciulla trattiene con sé l'immagine, una presenza nell'assenza. L'arte ha dunque un ruolo trasformativo e terapeutico. L'ombra propria, restituisce inoltre volume alla bidimensionalità del disegno creando plasticità, tridimensionalità e dunque corpo all'immagine.

L'ombra è sempre rapportata a una fonte di luce, rappresenta una polarità negativa alla quale ne corrisponde sempre una positiva. Così nel nostro laboratorio artistico un antico gesto, quello di contornare l'ombra sul muro, catturando il suo sfuggente contorno, ha ripreso vita ed ha trasformato l'ombra della malattia, della separazione dalla famiglia, dalla propria casa, in un acceso racconto cromatico condiviso. Ricordiamo che il potere fantastico che il bambino esprime nel gioco ha la capacità di ribaltare il lutto della separazione, in quanto grazie ad esso il fanciullo può circoscrivere il vuoto e governarne magicamente il tempo. L'assenza dall'ambiente familiare, l'angoscia vissuta viene appunto trasformata attraverso il gioco pittorico che riempie di nuovo senso il "vuoto" del muro.

L'ombra ha riconquistato il suo potere magico, affine al sentire del fanciullo, ed è tornata a manifestare la sua capacità di suscitare uno dei sentimenti più importanti per l'essere umano: la Meraviglia. L'opera ultimata ha meravigliato tutti i partecipanti, adulti compresi, sollevando domande importanti alle quali ognuno ha elaborato una propria risposta che comunque si trova espressa in tutta la sua potenza metaforica, evocativa, nel testo finale relativo alla fabulazione dei bambini e accompagnata dalle immagini in un video prodotto a termine del laboratorio. In una scena, ombre di bimbi giocano proiettate sul muro del reparto; lottano scherzosamente a "colpi di foglia"; si sentono le loro risa e alcune frasi sussurrate. Sembrano danzare leggere. Ci meraviglia pensare che tutto ciò possa essere accaduto in un ospedale, luogo così lontano dalla leggerezza del gioco, dalla bellezza dell'arte. Eppure è stato possibile. La bellezza, la poesia possono nascere ovunque.

Di seguito, sono riportate alcune immagini dell'attività descritta. In particolare: esempio di "marionette" per il teatrino d'ombra (figura 1), la proiezione sul muro (figura 2), la fase d'intervento pittorico e il murale ultimato (figure 3a, 3b e 3c).

Figura 1. Esempio di marionette per il teatrino d'ombra.





Figura 2. La proiezione sul muro.



Figure 3a, 3b e 3c. La fase di intervento pittorico e il murale ultimato.



Bibliografia

- 1 Stoichita VI, Breve storia dell'ombra - Dalle origini della pittura alla Pop Art, il Saggiatore, Milano 2015.
- 2 Trevi M, Romano A, Studi sull'ombra, Raffaello Cortina Editore, Milano 2009.
- 3 Zotti LM, Il rigore del nero - Silhouette e teatri d'ombre, catalogo Museo del Pre-cinema, Matteoni stampatore, Padova 2007.

Come interpretare i sintomi delle reazioni ai beta-lattamici nei pazienti pediatrici

How to interpret the symptoms of beta-lactam reactions in children

Silvia Caimmi¹ e Davide Caimmi²⁻³

¹Dirigente medico presso Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. S.C. Pediatria. Pavia

²Dirigente medico presso Unité d'allergologie, Département de Pneumologie et Addictologie, University Hospital of Montpellier, CHU de Montpellier, France

³PhD Student Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases Department (EPAR), Sorbonne Université, UPMC Paris 06 University, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Saint-Antoine Medical School, Paris, France

Parole chiave: Beta-lattamici, penicillina, ipersensibilità a farmaci, anamnesi, allergia
Key words: Beta-lactams, penicillin, drug hypersensitivity, medical history, allergy

Riassunto

I beta-lattamici sono gli antibiotici più usati per le comuni infezioni e sono ancora il trattamento di scelta per numerose infezioni. Essi costituiscono la principale causa di reazioni allergiche ai farmaci, con manifestazioni immediate e non immediate. L'allergia alla penicillina è la più comune allergia a farmaci riportata negli Stati Uniti. Sebbene molti pazienti si dichiarino allergici alla penicillina, in realtà l'80%- 90% di essi dimostrano di tollerarla, se sottoposti a test diagnostici. Per tale motivo, i soggetti falsamente allergici potrebbero essere sottoposti inutilmente a terapie con antibiotici ad ampio spettro. La maggior parte dei medici evita di prescrivere penicillina o beta-lattamici in pazienti con sospetta allergia alla penicillina. L'uso di antibiotici alternativi porta ad aumentare i rischi di sviluppo di microrganismi resistenti agli antibiotici e ad aumentare la spesa per la sanità pubblica. La valutazione e la gestione corretta dell'allergia ai beta-lattamici potrebbero migliorare significativamente la qualità e il valore dell'assistenza sanitaria per i singoli pazienti. La diagnosi è ben standardizzata, basata su test cutanei e test di provocazione al farmaco, ma molto impegnativa e alla portata di pochi centri. L'anamnesi è parte integrante della valutazione di un paziente allergico ai beta-lattamici e deve essere raccolta minuziosamente, pur non essendo sufficiente per porre diagnosi di allergia e sostituire una valutazione convenzionale completa.

Abstract

Beta-lactams are the most widely used antibiotics for common infections and are still the treatment of choice for many infections. Beta-lactam antibiotics represent the main cause of allergic reactions to drugs, inducing both immediate and non-immediate allergies. Penicillin allergy is the most commonly reported drug allergy in the United States. Although penicillin allergy is widely reported, 80% to 90% of individuals with penicillin allergy are actually able to tolerate penicillins when they are evaluated for penicillin allergy. Because most patients with self-reported beta-lactams allergy will have subsequent negative allergy testing result and tolerate penicillins, they may be unnecessarily exposed to broader-spectrum antibiotics.

Currently, most health care providers avoid prescribing penicillin or related beta-lactam antibiotics in patients with self-reported penicillin allergy. The use of alternative antibiotics leads to increase the risk of developing antibiotic resistant microorganisms and to incur higher health care utilization costs. Beta-lactam allergy evaluation and management should be a key component of antibiotic stewardship and can significantly improve health care quality and value for individual patients and health care systems as well as the public at large. The diagnosis is well established, usually based on skin tests and drug provocation tests, but cumbersome. Patient history is integral to the evaluation of a beta-lactam allergic patient, but it is unable to accurately predict beta-lactam allergy and replace a conventional allergy evaluation for suspected beta-lactam allergy.

Autore corrispondente:

Dott.ssa Silvia Caimmi

Dirigente medico presso Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. S.C. Pediatria. Pavia
 E-mail: s.caimmi@smatteo.pv.it.
 Tel. +39 0382 502878

Introduzione

L'allergia a farmaci costituisce un problema di sanità pubblica ed è avvertito sempre di più dai pazienti, che lo riportano in anamnesi, senza che sia stato confermato da una corretta diagnosi. Ciò determina scelte mediche non realmente necessarie e soprattutto non le più corrette terapie per curare determinate patologie. Tutto questo ha una ripercussione economica da una parte, una non idonea gestione dei singoli casi clinici dall'altra, a cui si aggiunge un'eredità psicologica nel paziente stesso.

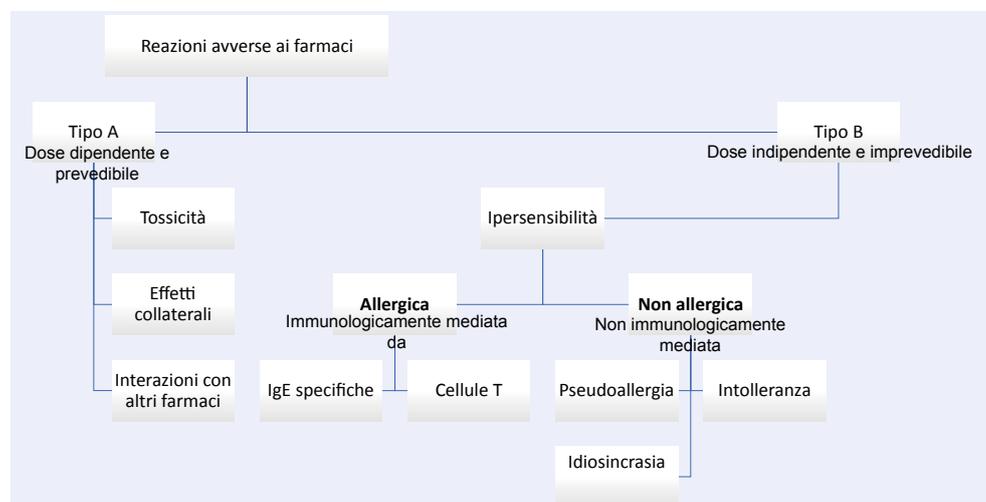
In una tale realtà, che fa parte della vita quotidiana della nostra attività lavorativa, tant'è vero che al triage di ogni pronto soccorso si chiede a ogni singolo paziente se presenti allergia a farmaci, è necessario che il medico sia il più possibile preparato nella gestione delle allergie a farmaci per potersi orientare nella propria condotta terapeutica, con trattamenti appropriati o eventuali misure preventive certe.

È importante per il clinico usare correttamente la terminologia per qualsiasi tipo di manifestazione clinica legata all'uso di farmaci. Nella figura 1 è riportata la classificazione delle reazioni avverse ai farmaci [1].

Circa il 10-25% dei pazienti che arrivano in un ambulatorio di allergologia riportano allergia a un farmaco, di questi il 5-10% è realmente allergico [2]. I dati sulla prevalenza e incidenza delle reazioni di ipersensibilità a farmaci sono scarsi, specialmente in età pediatrica, e variano nei diversi con-

tinenti [3], tuttavia circa il 10% dei genitori riferisce che il proprio figlio è allergico a un farmaco [4]. In studi prospettici condotti su bambini e adolescenti, il tasso di reazione avversa a farmaci è del 10,9% nei pazienti ospedalizzati, l'1% nei pazienti ambulatoriali e il tasso di ospedalizzazione per reazioni avverse a farmaci è dell'1,8% [5].

Figura 1. Classificazione delle reazioni avverse a farmaci.



Nei pazienti pediatrici, le reazioni più comuni comprendono forme moderate di reazioni cutanee ritardate tipo maculo-papulari nel 20-80% dei casi e forme immediate di orticaria/angioedema nel 20-30% dei casi. L'anafilassi e le reazioni cutanee severe sono rare, sebbene interessino il 10% dei pazienti che hanno un sospetto di reazione allergica [6]. La reazione da siero è una forma allergica meno comune, interessa lo 0,02-0,2% dei pazienti pediatrici ed è correlata principalmente alle cefalosporine di prima generazione [7]. Nel caso dei beta-lattamici, Zambonino et al. riportano che tra 783 bambini con una storia clinica suggestiva per ipersensibilità ai beta-lattamici, solo 62 (7,9%) avevano una allergia dimostrata con test allergologici nei confronti dei beta-lattamici [8]. In un ampio studio retrospettivo di Ponvert et al, il 16% dei bambini sottoposti a test erano allergici ai beta-lattamici [9], mentre solo il 6,8% di 88 pazienti arruolati nello studio di Caubet et al. erano positivi a test di provocazione [10].

Allergia agli antibiotici nei pazienti pediatrici

Le reazioni ai beta-lattamici si possono presentare a qualsiasi età. Si trovano spesso riportate nei quaderni dei pediatri di libera scelta o nelle cartelle cliniche come "allergia alla penicillina". In realtà la percentuale dei pazienti realmente allergici alla molecola incriminata è molto bassa e variabile a seconda degli studi.

Tutti i beta-lattamici possono essere associati a reazioni di ipersensibilità allergica, ma la maggior parte dei pazienti riporta una storia clinica associata all'assunzione di Amoxicillina, di Amoxicillina/acido clavulanico, di ampicillina o di una cefalosporina. Queste molecole risultano le più allergizzanti principalmente perché sono quelle più prescritte in medicina rispetto agli altri antibiotici. Se la comparsa di una reazione, più spesso cutanea, porta a etichettare il paziente come allergico alle penicilline, va considerato il contesto in cui la reazione compare: i pazienti consumano questi farmaci quando sono malati. Gli agenti infettivi, soprattutto i virus, ma anche i batteri, possono dare delle reazioni cutanee associate ad altre manifestazioni

sistemiche più tipiche di infezione. In più si sa che un soggetto con infezione batterica ha spesso delle sovra-infezioni virali o batteriche concomitanti. In questo contesto è facile comprendere il motivo per cui gli antibiotici non sono spesso le vere cause di comparsa di sintomi così definiti allergici. Nella figura 2 è riportata la flow chart da seguire in caso di sospetta reazione allergica agli antibiotici [11]. Come si vede dalla figura, la clinica risulta fondamentale per distinguere la base immunitaria della reazione e quindi procedere con la diagnostica. Non esistono differenze cliniche nelle manifestazioni allergiche tra pazienti pediatriche e pazienti adulti [12].

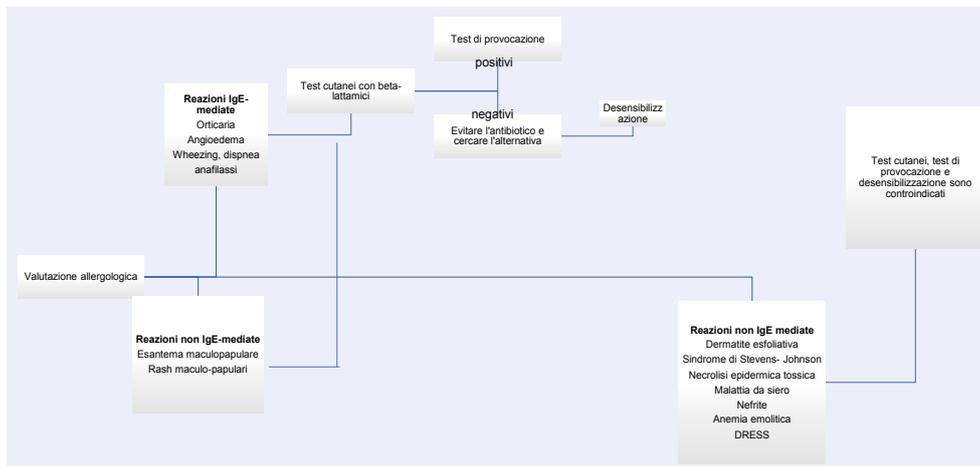


Figura 2. Come comportarsi in caso di sospetta reazione allergica nei confronti dei farmaci. Adattata da Gonzalez Estrada A. et al. 2015 [3].

Si ritiene che il medico di famiglia o il pediatra che per primo vede il paziente si debba porre delle domande:

I) Ha già assunto l'antibiotico?

Prima di manifestare una reazione allergica all'antibiotico in teoria il paziente deve averlo già assunto. La fase di esposizione e di sensibilizzazione è una condizione molto importante nella quale il paziente si sensibilizza a un allergene e sviluppa degli anticorpi diretti contro la molecola o una parte di quella. Ci sono tuttavia dei casi riportati in letteratura in cui la reazione si manifesta alla prima assunzione del farmaco e per tale motivo si ipotizza una precedente sensibilizzazione o in utero, se la madre ne ha assunti in gravidanza, o tramite alimenti carnei. Va anche chiesto se l'antibiotico è stato assunto nuovamente a distanza senza la comparsa di sintomi, in tal caso con la raccolta anamnestica si esclude l'ipersensibilità al farmaco e non sono necessari ulteriori accertamenti diagnostici.

II) Dopo quale dose ha presentato la reazione?

La cronologia della reazione va bene definita, in modo tale da comprendere se la reazione è immediata o ritardata. Per tale motivo va chiesto al paziente in quale giornata di trattamento ha presentato i primi sintomi. Le reazioni IgE mediate avvengono in prima giornata, le ritardate dopo almeno 48 ore dall'inizio della terapia.

III) Dopo quanto tempo ha reagito?

Non sempre il paziente si ricorda con precisione il tempo intercorso tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dei sintomi, tuttavia nella raccolta anamnestica l'interrogatorio deve insistere per conoscere con precisione l'intervallo tra l'assunzione del prodotto e la reazione. Si discriminano così

le forme immediate, così definite, che avvengono entro l'ora dall'assunzione e forme ritardate che avvengono oltre un'ora dall'assunzione del farmaco [13].

IV) Quali segni clinici presenta?

La clinica dell'allergia ai farmaci è tipica a seconda della reazione immunologica sottostante e si ripete ogni volta che il farmaco viene assunto dallo stesso soggetto.

Il paziente può presentare orticaria, angioedema, anafilassi dopo qualche minuto fino a un'ora dall'assunzione. L'esantema maculo-papulare compare tra 2 e 14 giorni dall'inizio del trattamento. Nei bambini, la comparsa di esantemi durante l'assunzione di un ciclo di antibiotico-terapia può essere difficile da valutare. Eruzioni maculopapulari, e quindi per definizione non pruriginose, si verificano nel 3-7% dei bambini che assumono ampicillina; queste reazioni tendono a comparire nel corso della terapia e solo raramente a seguito del termine della stessa [14]. Questi esantemi sono quasi certamente non di natura allergica e il meccanismo che causa la loro comparsa non è mai stato esaustivamente studiato. Tuttavia, occorre tenere presente che la risposta immunitaria che un paziente sviluppa per una infezione virale può alterare la risposta immunitaria ad un antibiotico, il che può anche portare a scatenare una reazione di tipo allergico nei confronti del detto antibiotico, ma limitata a quella determinata interazione con lo specifico agente infettivo e in quel contesto di stress cellulare; tale reazione quindi è altamente improbabile che si ripeta in caso di nuova esposizione allo stesso agente farmacologico [15,16].

L'esantema pigmentato fisso si presenta dopo 1-4 giorni dall'inizio della terapia. Presenta un colorito bruno-violaceo. Le macchie si ripresentano nella stessa posizione alla nuova assunzione del farmaco in causa. Più raro per i beta-lattamici, più tipico per gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) e per gli antiretrovirali.

Gli esantemi bollosi, quali sindrome di Stevens Johnson e sindrome di Lyell sono rari, ma sono gravi quadri cutanei, associati ad alta mortalità, caratterizzati da ampie zone di necrosi cutanea, lesioni bollose e interessamento delle mucose. Compaiono 1- 3 settimane dopo l'inizio di una terapia antibiotica.

La pustolosi esantematosa acuta generalizzata è una rara manifestazione cutanea caratterizzata da pustole sterili disseminate. Generalmente la pustolosi inizia al viso e alle aree flessorie delle pieghe, diventando rapidamente diffusa e complicandosi con febbre e neutrofilia massiva. Solitamente è una forma benigna, che compare dopo 24- 48 ore dall'inizio del trattamento e tende alla risoluzione.

Sono possibili manifestazioni rare come casi di meningite asettica, caratterizzata da febbre, dolori addominali, artralgie, rash cutanei e polmoniti da ipersensibilità, caratterizzate da tosse, febbre, infiltrati polmonari, eosinofilia ematica.

V) Ha assunto in concomitanza altri farmaci?

Sebbene i beta-lattamici siano più frequentemente in causa come responsabili delle reazioni di ipersensibilità, anche altri farmaci, come i FANS possono dare reazioni cliniche analoghe a quelle causate dagli antibiotici.

Va pertanto esclusa la possibilità di un altro agente causale.

VI) È compatibile con un meccanismo immunologico?

Le reazioni di immunità di tipo allergico sono quelle per cui si può manifestare un meccanismo immunitario, che giustifica la comparsa dei sintomi. Secondo la classificazione di Gell & Coombs, riadattata per i farmaci, ci sono 4 tipi diversi di reazioni immunitarie: di tipo I, principalmente mediate dagli anticorpi IgE, di cronologia immediata; di tipo II, mediate dagli anticorpi IgM o IgG e/o il complemento, ritardate e associate a citopenie; di tipo III, mediate dalla formazione di complessi, ritardate e caratterizzate da interessamento d'organo o da malattia da siero; di tipo IV, mediate da linfociti T e associate a più forme di ipersensibilità ritardata, a seconda delle cellule implicate nel meccanismo immunitario (CD4 Th1, CD4 Th2, CD4 Th17 o CD8 citotossici).

Le forme più classiche sono le reazioni di tipo I e di tipo IV. Le prime sono le reazioni immediate, che appaiono più spesso entro la prima ora che segue l'assunzione del farmaco. Le manifestazioni cliniche includono principalmente l'orticaria e l'angioedema, la rinocongiuntivite, il broncospasmo, fino all'anafilassi e lo shock anafilattico. Tra le forme ritardate che appaiono oltre un'ora dall'assunzione del farmaco, l'esantema maculo-papulare è la forma più comune.

VII) Quali alternative si possono proporre?

Sebbene le vere allergie ai beta-lattamici siano relativamente rare, è importante consigliare ai pazienti di sottoporsi ad una valutazione allergologica, considerando l'importanza di questa classe di farmaci. La diagnostica va realizzata in centri specializzati, che assicurano condizioni di sicurezza. Le forme di tipo II o III e le forme severe di tipo IV (tipo la sindrome di Stevens Johnson e di Lyell), secondo la classificazione di Gell & Coombs, non vengono investigate con test in vivo.

Se la valutazione risulta essere negativa, il paziente potrà utilizzare qualsiasi beta-lattamico in futuro; se invece è positiva, e quindi si è potuto dimostrare un meccanismo immuno-allergico alla base dei sintomi presentati dal paziente, è essenziale cercare un'alternativa per assicurare al paziente la possibilità di beneficiare di un antibiotico della classe dei beta-lattamici, qualora ne avesse bisogno. In generale, è sempre possibile trovare un beta-lattamico alternativo che possa essere tollerato dal paziente, sottoponendolo a un test di provocazione in ambiente protetto. Nei rari casi in cui non lo si identifichi, e in caso di necessità specifica di questa classe di farmaci a cui il paziente è allergico, è possibile attuare un protocollo di desensibilizzazione.

La desensibilizzazione è l'induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto noto per essere responsabile di reazioni di ipersensibilità [17], che si raggiunge con la somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti fino ad ottenere una dose cumulativa terapeutica in più ore ovvero in più giorni. Durante la procedura, i pazienti sono a rischio di sviluppare delle reazioni allergiche, che possono essere anche gravi. Vanno quindi rispettate alcune regole di sicurezza [18]:

- essere vicini al materiale d'urgenza;
- interrompere i beta-bloccanti 48 ore prima del test;
- somministrare preventivamente antistaminici;
- non sottoporre a desensibilizzazione i soggetti che hanno presentato reazioni di tipo necrosi epidermica tossica, S. di Stevens - Johnson/ S. di Lyell, citopenia, anemia autoimmune.

Alcune reazioni avverse al farmaco sono d'ipersensibilità mediate da mastociti; un sottoinsieme delle stesse avviene attraverso un meccanismo IgE-dipendente: si parla quindi di allergie vere. Pazienti IgE sensibilizzati possono presentare un test cutaneo positivo per il farmaco, indicando che i mastociti (probabilmente attraverso IgE-farmaco-specifiche) sono le principali cellule responsabili di tali reazioni. Nella prima fase di attivazione dei mastociti, il rilascio di mediatori dai granuli è rapidamente seguito da un aumento della sintesi di acido arachidonico dalla membrana, con formazione di prostaglandine e di leucotrieni. Durante la fase tardiva di attivazione dei mastociti, si ha il rilascio di citochine come TNF α e IL-6, insieme a chemochine e ad altri fattori.

La desensibilizzazione consente, in un tempo relativamente breve e in modo efficace e sicuro, con il minimo pericolo per il paziente, che si stabilisca una temporanea tolleranza clinica, che si perderà se il farmaco non verrà somministrato continuativamente.

CONCLUSIONI

Ciò che è importante, quando si considera una probabile allergia a un farmaco, è che occorre procedere il più possibile con le indicazioni di standardizzazione consigliate dall'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) e dell'European Network for Drug Allergy (ENDA). Nel caso dei beta-lattamici, è necessario porre diagnosi di allergia o piuttosto escluderla, in quanto una falsa allergia comporta un potenziale aumento della morbilità e un aumento della spesa sanitaria. È necessaria una anamnesi la più accurata possibile, tuttavia essa, da sola, non è sempre sufficiente a discriminare le false ipersensibilità.

È stato recentemente dimostrato che la sensibilità, specificità e valore predittivo positivo e negativo dell'anamnesi risultano essere bassi [19], confrontati con un *work up* diagnostico completo. Per tale motivo, i pazienti devono poi essere inviati in centri specialistici per completare la diagnostica con test cutanei (prick test e intradermoreazioni) a dosi standardizzate e, in caso di loro negatività, anche col test di provocazione con l'antibiotico. In caso di positività, sarà sempre compito dei centri trovare un'alternativa utile nell'ambito della classe di beta-lattamici, che possa essere prescritta successivamente al paziente, o desensibilizzarlo nei casi in cui proprio quella molecola serve a debellare un'infezione.

Bibliografia

- 1 Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, Torres MJ. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:16.
- 2 Pongdee T, Li JT. Evaluation and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Pro* 2018; 93(1):101-7.
- 3 Macy E, Romano A, Khan DJ. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:577-86.
- 4 Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet JC, Terreehorst I, ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149-61.
- 5 Clavenna A, Bonari M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94:724-8.
- 6 Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2011;42:123-30.
- 7 Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther*. 2005;18:160-75.
- 8 Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, Urda A, Blanca M, Torres MJ. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
- 9 Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
- 10 Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fallay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
- 11 Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5): 295-300.
- 12 Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
- 13 Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International consensus on Drug Allergy.. *Allergy* 2014;69(4):420-37.
- 14 Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med*. 1966;275:1115-25.
- 15 Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Aminoglycoside. Drug allergy. Uppsala: Pharmacia & Upjohn Diagnostics; 1959:55-7.
- 16 Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-93.
- 17 Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General consideration on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*.2010;65(11):1357-66.
- 18 Greengrger PA. Drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998; 18(4):759-72.
- 19 Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, Demoly P. Designing predictive models for beta-lactam allergy using the drug allergy and hypersensitivity database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:139-48.

Approccio diagnostico e terapeutico alle cardiopatie congenite critiche in età neonatale

Diagnostic and therapeutic approach to congenital heart disease of neonates in clinical practice

Domenico Antonio Agostino¹, Raphaël Thomasset², Annachiara Toscano¹, Ambrogio Di Paolo¹

¹UOC di Neonatologia con TIN, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma

²Specializzando in Ginecologia e Ostetricia, Università Tor Vergata, Roma

Parole chiave: cardiopatie congenite, screening neonatale, pulsossimetria, esame clinico, cianosi

Key words: congenital heart disease, neonatal screening, pulse oximetry, clinical examination, cyanosis

Autore corrispondente:

Dott. Domenico Antonio Agostino

UOC di Neonatologia con TIN

Ospedale San Giovanni Addolorata - Roma

Tel. +39 32869772243

e-mail: daagostino@hsangiogiovanni.roma.it

Riassunto

Le cardiopatie congenite (CHD) sono il gruppo più frequente tra le malformazioni alla nascita ed una delle principali cause di morte infantile nei paesi sviluppati. La diagnosi precoce delle principali CHD, che causano morte o richiedono un intervento invasivo prima di 1 anno di età, può migliorarne l'esito. L'attuale screening di routine comprende un'ecografia del secondo trimestre di gravidanza ed un esame clinico postnatale associato alla pulsossimetria. La diagnosi precoce ed il tempestivo riferimento a un centro di terzo livello con esperienza nelle CHD, permette la stabilizzazione del neonato critico mediante terapia medica, procedura emodinamica interventistica o cardio-chirurgica, determinando un effetto incisivo sulla riduzione della morbilità e della mortalità.

Abstract

Congenital heart defects (CHDs) are the most common group of congenital malformations and one of the leading causes of infant death in the developed world. Early detection of major CHDs, which cause death or require invasive intervention before 1 year of age, may improve outcome. Current routine screening relies on a mid-trimester anomaly ultrasound scan in pregnant women, and a postnatal clinical examination implemented with pulse oximetry screening. The early diagnosis and the timely referral to a tertiary center with expertise in CHD allow the stabilization of the critical newborn with medical therapy, endo-vascular or cardio-surgical technique, determining an incisive effect on the reduction of morbidity and mortality.

Introduzione

Le cardiopatie congenite (CHD) sono le malformazioni più frequenti nei neonati [1-3]. Sono definite cardiopatie congenite critiche quelle che richiedono un intervento chirurgico o una procedura emodinamica interventistica nel primo anno di vita, e rappresentano 1/4 di tutte le cardiopatie [4]. Malgrado molti neonati con CHD siano sintomatici e quindi identificati presto alla nascita, in altri la diagnosi avviene soltanto dopo la dimissione [5-7]. In questi neonati, il ritardo nella diagnosi ne aumenta significativamente la mortalità [8-9].

Le cardiopatie congenite possono essere raggruppate in tre categorie principali: *cianogene*, *dotto dipendenti* e *critiche*.

Vengono definite *cianogene* quelle che determinano un flusso di sangue con ossigenazione ridotta nel circolo sistemico attraverso uno shunt intra- o extra-cardiaco; *dotto dipendenti* quelle che necessitano di un dotto arterioso pervio per mantenere una adeguata perfusione polmonare o sistemica, o un adeguato mixing tra le circolazioni in parallelo. Sono definite cardiopatie congenite *critiche* quelle che richiedono un intervento chirurgico o una procedura emodinamica interventistica entro il primo anno di vita. In questa categoria sono comprese le cardiopatie dotto dipendenti e cianogene, ma anche forme minori come ampi difetti interventricolari che non necessitano di un intervento d'urgenza alla nascita ma una correzione chirurgica entro l'anno di vita.

La prevalenza delle cardiopatie congenite alla nascita si attesta tra 6 e 13 per 1000 nati vivi [10,11]. La cardiopatia congenita più frequente è la valvola aortica bicuspidale, stimata tra 0,5 e 2%, seguita dai difetti interventricolari ed interatriali [12-14]. La tetralogia di Fallot (TOF) è la più comune cardiopatia congenita cianogena [10-15]. Sono fattori di rischio per cardiopatia congenita la prematurità, la familiarità, le sindromi genetiche e le anomalie extra-cardiache, i fattori materni, la procreazione medicalmente assistita, le infezioni congenite [16].

DIAGNOSI

La diagnosi può essere prenatale o post-natale. L'ecocardiografia fetale è in grado di diagnosticare la maggior parte delle cardiopatie congenite [17].

Già nell'esame ecografico di screening del secondo trimestre è obbligatorio eseguire la proiezione 4 camere e le proiezioni per la valutazione dell'efflusso destro e sinistro [18]. Soltanto in caso di sospetto clinico o in presenza di fattori di rischio materni per patologia cardiaca fetale è indicato eseguire un esame ecocardiografico fetale [19,20]. Alla nascita, i neonati affetti da cardiopatia critica possono presentare una sintomatologia tale da richiedere un intervento immediato, in altri casi i sintomi possono manifestarsi soltanto dopo la dimissione [21]. Il timing della presentazione dei vari sintomi dipende dalla pervietà del dotto arterioso. Prima dell'avvento dello screening con la pulsossimetria venivano dimessi senza diagnosi sino al 30% dei neonati con CHD critiche [22]. Le patologie per le quali si osserva un ritardo diagnostico maggiore sono: coartazione aortica (COA), interruzione dell'arco aortico, stenosi aortica, cuore sinistro ipoplasico (HLHS), trasposizione delle grandi arterie (TGA), stenosi valvolare polmonare critica e tetralogia di Fallot [22-23]. Nonostante la tecnica pulsossimetrica sia all'avanguardia, la sua sensibilità diagnostica non va oltre il 75-80% [24].

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi che caratterizzano la maggior parte dei neonati con CHD alla nascita sono: *shock*, *cianosi*, *tachipnea* e/o sintomi legati all'edema polmonare; in associazione a questi possiamo anche trovare irritabilità, sonnolenza, scarsa crescita, sudorazione eccessiva durante l'allattamento [25].

Lo *shock* neonatale è uno stato patologico instabile e dinamico caratterizzato da inadeguata perfusione tissutale ed ipossia. Lo shock compare come sintomo principale nelle seguenti cardiopatie: HLHS, stenosi valvolare aortica critica, COA, interruzione dell'arco aortico. La mancata risposta all'idratazione acuta aiuta a differenziare lo shock cardiogeno da quello settico [26].

La *cianosi* ha un importante significato nelle CHD; quest'ultima è causata infatti dall'aumento dell'emoglobina deossigenata che raggiunge circa 3-5 g/dl. La cianosi può essere mascherata dall'anemia severa e dall'aumentata pigmentazione della pelle rendendo la diagnosi più difficoltosa, in questi casi la pulsossimetria è di fondamentale aiuto [27]. Le cardiopatie congenite cianogene possono essere divise in dotto dipendenti e non dotto dipendenti. L'anomalia di Ebstein, le cardiopatie ostruttive del cuore destro, del cuore sinistro e quelle con circolazione sistemica e polmonare in parallelo sono definite dotto dipendenti. Le CHD non dotto dipendenti con cianosi sono il ritorno venoso anomalo polmonare totale (TAPVC), il truncus arterioso e la tetralogia di Fallot.

La cianosi si può presentare soltanto nella parte inferiore del corpo in presenza di COA, interruzione dell'arco aortico, stenosi critica della valvola aortica ma anche nell'ipertensione polmonare con cuore strutturalmente normale.

In presenza di TGA associata a coartazione aortica o ipertensione polmonare si ha il fenomeno della cianosi inversa, in quanto il sangue ossigenato segue la via preferenziale del dotto arterioso e perfonde la parte inferiore del corpo facendo sì che il neonato sia cianotico soltanto nell'emisoma superiore.

I *sintomi respiratori* si manifestano prevalentemente con tachipnea (FR>50/min), difficoltà alla suzione, aumentato lavoro respiratorio dovuti all'edema polmonare determinato dall'iperafflusso. Queste condizioni sono maggiormente presenti nel truncus arterioso, nel TAPVC e nella pervietà del dotto arterioso nel prematuro [25].

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Il neonato con CHD può anche non essere sintomatico; in caso di sospetto diagnostico, è utile eseguire le seguenti valutazioni:

Esame clinico: la visita del neonato deve essere volta alla ricerca di palpitazioni, tachicardia-bradicardia, soffi cardiaci, epatomegalia (fegato debordante oltre 3cm dal margine costale inferiore), ipo-asfigmia agli arti inferiori.

Pressione arteriosa: la misurazione della pressione, oltre che alla valutazione dello stato globale del sistema cardiovascolare, è finalizzata alla ricerca di un gradiente tra arti superiori ed inferiori maggiore di 10 mmHg.

Pulsossimetria: lo screening pulsossimetrico è riconosciuto come elemento diagnostico chiave dalle maggiori società scientifiche; nonostante permetta di valutare la saturazione pre-post duttale, alcune CHD non cianogene come la TOF (con minima stenosi polmonare) ed alcune patologie cardiache con lieve ostruzione sinistra possono non essere diagnosticate (figura 1).

Rx del torace: la radiografia è utile nella diagnosi differenziale tra condizioni patologiche cardiache (cardiomegalia, destrocardia, anomalie della silhouette cardiaca: TOF, TGA, etc) e quelle polmonari (pneumotorace, ipoplasia polmonare, ernia diaframmatica, versamento pleurico, etc.) (tabella 1).

Elettrocardiogramma: malgrado l'ECG possa presentarsi normale anche in presenza di CHD, si possono visualizzare determinate alterazioni elettrocardiografiche (tabella 1).

Test all'iperossia: con l'avvento della pulsossimetria questo test è passato in seconda linea, ma trova ancora il suo spazio soprattutto nei casi in cui l'ecocardiografia non è disponibile nell'immediato. Il test si esegue somministrando ossigeno al 100% per 10 minuti e successivamente viene effettuato un'emogas-analisi dall'arteria brachiale destra (pre-duttale) per valutare la PaO₂ (test positivo per CHD se PaO₂<150 mmHg).

Ecocardiografia: l'ecocardiogramma color-doppler permette la diagnosi definitiva di una cardiopatia ma anche di un'eventuale patologia extra-cardiaca come l'ipertensione polmonare che può complicare il quadro clinico.

Anomalie extra-cardiache: le CHD spesso sono associate a malformazioni extracardiache, specialmente quelle scheletriche che riguardano le mani e gli arti superiori. In questi casi è utile anche un approfondimento genetico/cromosomico che possa mettere in evidenza eventuali sindromi.

È quindi raccomandato, ogni volta che vi sia un sospetto di CHD, consultare un cardiologo pediatra per valutare il percorso diagnostico-terapeutico.

MANAGEMENT

Il management iniziale del neonato con CHD cianogena richiede una valutazione globale cardio-respiratoria finalizzata a mantenere una adeguata perfusione e ossigenazione tissutale.

In presenza di una compromissione respiratoria è necessario quindi instaurare una terapia di supporto con ossigeno (non è ben chiaro il target ottimale di saturazione da tenere durante il periodo di stabilizzazione tra l'ospedale e il centro di riferimento) ed eventualmente con la ventilazione meccanica.

Un capillare monitoraggio dei segni vitali ed un accesso venoso sono di fondamentale importanza nella gestione del neonato cardiopatico critico. Si preferisce la via ombelicale sia per il monitoraggio metabolico che per l'infusione di farmaci in quanto la vena ombelicale nelle prime ore dopo la nascita è facilmente accessibile. Agenti inotropi come la dopamina e la

dobutamina possono essere utili per correggere l'ipotensione grave aiutando il cuore nella sua funzione di pompa. Al presentarsi di un neonato cianotico è bene tenere in considerazione nella diagnosi differenziale la sepsi, la quale si può manifestare anche soltanto con cianosi e disfunzione ventricolare sinistra e/o associata a patologia polmonare. Nell'incertezza diagnostica e in mancanza del cardiologo pediatra in urgenza, è raccomandato somministrare antibiotici a largo spettro avendo però prelevato anticipatamente i campioni di sangue per gli esami emocolturali.

Nella certezza o nel sospetto di CHD dotto-dipendente è raccomandato somministrare PGE1 (alprostadil) [28]. La dose iniziale è variabile in

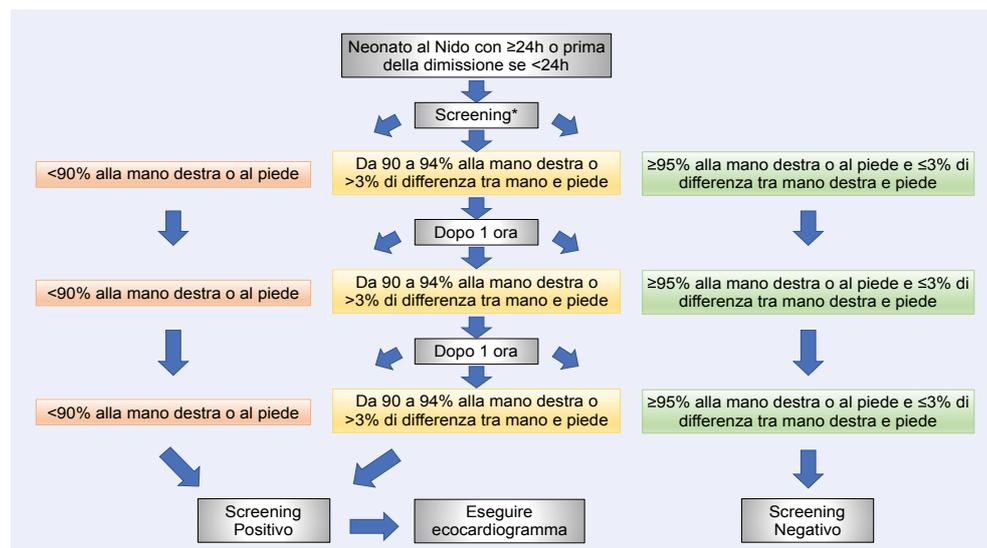


Figura 1. Protocollo di screening pulsossimetrico delle cardiopatie congenite critiche [flow chart adattata da: Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. Pediatrics 2011;128:e1259].

*La saturazione può essere misurata alla mano destra (preduttale) e ai piedi (postduttale) anche non simultaneamente.

base alla condizione clinica. Se il dotto è restrittivo, o il suo stato non è noto, la dose standard è 0,05 mcg/kg/min da mantenere anche durante il trasferimento al centro con esperienza di CHD. In presenza di dotto ampio confermato ecograficamente, la dose raccomandata è 0,01 mcg/kg/min. Gli effetti collaterali principali dell'alprostadil sono ipotensione, tachicardia e apnea. Proprio per quest'ultima complicanza è importante intubare il neonato garantendo una adeguata ventilazione polmonare soprattutto in caso di trasporto [29]. Se si assiste ad un peggioramento della clinica con l'infusione di PGE1 bisogna sospettare la presenza di una rara CHD con ostruzione venosa polmonare o atriale sinistra. Il neonato potrebbe avere un ritorno venoso anomalo totale ostruito (tipicamente infra-diaframmatico) o una patologia associata ad un setto atriale restrittivo (sindrome del cuore sinistro ipoplasico, cor triatriatum, stenosi mitralica severa o TGA con shunt interatriale restrittivo) [30].

Nell'urgenza cardiologica neonatale, può essere effettuata l'atrio-settostomia secondo Rashkind, procedura di emodinamica interventistica normalmente eseguita dal cardiologo pediatra. Questa tecnica consiste nella disostruzione interatriale tramite un palloncino che viene gonfiato in atrio sinistro e retratto in atrio destro, danneggiando il setto interatriale ma aumentando al tempo stesso lo shunt. La TGA è la CHD che si giova per eccellenza di questa procedura in urgenza, quando non è sufficiente l'uso della PGE1 [31].

In conclusione, essendo le cardiopatie le patologie più frequenti alla nascita, la loro diagnosi, sia prenatale che postnatale, è di fondamentale importanza

Tabella 1. Reperti elettrocardiografici e radiografici riscontrati in alcune cardiopatie congenite [dal report del New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980;65:375].

La tabella elenca le alterazioni caratteristiche di ogni cardiopatia. Differenti manifestazioni possono presentarsi in ogni singolo paziente.

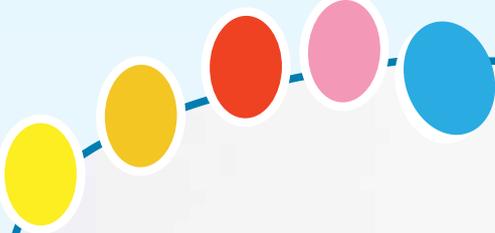
Diagnosi	Elettrocardiogramma		Radiografia del torace			Incidenza (per 100.000 nati vivi)*
	Ipertrofia	Asse QRS	Dimensioni cardiache	Flusso polmonare	Prevalenza arco aortico destro (%)	
Trasposizioni grandi arterie	Nella norma	Da 90° a 150°	Aumentate	Aumentato	4	21
Tetralogia di Fallot	Nella norma	Da 90° a 150°	A stivale	Ridotto	20	Da 20 a 26
Sindrome del cuore sinistro ipoplasico	Riduzione potenziali VS	Da 90° a 150°	Aumentate	Congestione venosa		16
Atresia polmonare a setto intatto	Ipertrofia VS, dilatazione AD	Da 30° a 90°	Molto aumentate	Ridotto		7
Stenosi polmonare	Ipertrofia VD, dilatazione AD	Da 30° a 90°	Aumentate	Ridotto		7
Ritorno venoso anomalo polmonare totale	dilatazione AD	Da 90° a 150°	Nella norma o aumentate	Ridotto, congestione venosa		6
Atresia della tricuspide	Ipertrofia VS, dilatazione AD	Da -30° a -90°	Aumentate	Ridotto		6
Tronco arterioso	Nella norma	Da 90° a 150°	Aumentate	Aumentato	30	3
Anomalia di Ebstein	dilatazione AD	Da 90° a 150°	Molto aumentate	Ridotto		1

nella gestione del neonato. Il sospetto di una cardiopatia congenita da parte del neonatologo, già in sala parto, può determinare in modo incisivo l'outcome del nuovo nato. La figura del cardiologo pediatra, nell'ospedale di primo livello, svolge il ruolo di fulcro tra i neonatologi ed il centro cardiocirurgico di riferimento per la diagnosi definitiva e la stabilizzazione del neonato cardiopatico. Anche a livello ambulatoriale, lo screening elettrocardiografico associato eventualmente all'ecocardiografia, quando indicato, permette la diagnosi di quelle patologie cardiache che sono sfuggite nel percorso di assistenza alla nascita intraospedaliero. Si auspica quindi che le maggiori società scientifiche sviluppino percorsi di screening cardiologici che, partendo dalla nascita, permettano un continuum assistenziale sino all'età adolescenziale.

Bibliografia

- 1 Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010;375(9715):649-56.
- 2 Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, Tilford JM, Robbins JM. National rates of birth defects among hospitalized newborns. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2006;76(11):762-9.
- 3 Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2006;76(11):747-56.
- 4 Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502-8.
- 5 Gregory J, Emslie A, Wyllie J, Wren C. Examination for cardiac malformations at six weeks of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(1).
- 6 Šamánek M, Slavík Z, Zbořilová B, Hroboňová V, Voříšková M, Škovránek J. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: A prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol*. 1989;10(4):205-11.
- 7 Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Olney RS, Cassell CH, Fixler DE, Carmichael SL, Shaw GM, Gilboa SM. Late detection of critical congenital heart disease among us infants stimulation of the potential impact of proposed universal screening using pulse oximetry. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):361-70.
- 8 Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):516-20.
- 9 Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to Diagnose Congenital Heart Disease in Infancy. *Pediatrics*. 1999;103(4):743-7.
- 10 Ferencz C, Rubin JD, Mccarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: Prevalence at livebirth: The baltimore-washington infant study. *Am J Epidemiol*. 1985;121(1):31-6.
- 11 Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008;153(6):807-13.
- 12 Duijnhouwer AL, Van den Bosch AE. Bicuspid Aortic Valve. In: *Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome: SMAD3 Gene Mutations*. 2016. p. 73-88.
- 13 Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G, De Dominicis E. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):661-3.
- 14 Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *J Pediatr*. 2010;157(3):445-9.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects - United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;54(51):1301-5
- 16 Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge - A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115(23):2995-3014.
- 17 Irshaid LW, Elfky N, Ahmed B. Prenatal detection of critical congenital heart disease. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;10(2):131-5.
- 18 The International Society of Ultrasound in Obstetrics. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):348-59.
- 19 Quartermain MD, Pasquali SK, Hill KD, Goldberg DJ, Huhta JC, Jacobs JP, Jacobs ML, Kim S, Ungerleider RM. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(2):e378-85.
- 20 Hill GD, Block JR, Tanem JB, Frommelt MA. Disparities in the prenatal detection of critical congenital heart disease. *Prenat Diagn*. 2015;35(9):859-63.
- 21 Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin AC, Jouannic JM, Magnier S, Delezoid AL, Magny JF, Rambaud C, Bonnet D, Goffinet F. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: A population-based study. *Heart*. 2012;98(22):1667-73.

- 22 Hoffman JI. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology*. 2011;99(1):1-9.
- 23 Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, Sekhavat S, Markenson GR, Anderka M. Delayed Diagnosis of Critical Congenital Heart Defects: Trends and Associated Factors. *Pediatrics*. 2014;134(2):e373-81.
- 24 Valmari P. Should pulse oximetry be used to screen for congenital heart disease? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F219-24.
- 25 Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SJ, eds. *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1998.
- 26 Pickert CB, Moss MM, Fiser DH. Differentiation of systemic infection and congenital obstructive left heart disease in the very young infant. *Pediatr Emerg Care*. 1998;14(4):263-7.
- 27 Lees MH. Cyanosis of the newborn infant. Recognition and clinical evaluation. *J Pediatr*. 1970;77(3):484-98.
- 28 Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
- 29 Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circulation*. 1981;64(5):893-8.
- 30 Marino BS, Bird GL, Wernovsky G. Diagnosis and management of the newborn with suspected congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001;28(1):91-136.
- 31 McQuillen PS, Hamrick SEG, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, Teitel D, Miller SP. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006;113(2):280-5.



A, B... PediaComplexX® Semplice come l'alfabeto.

Tutto in **1ml** di prodotto al giorno!

La scelta dell'integratore di **Vitamine** e **Minerali** è sempre importante soprattutto se il consumatore è un bambino. **PediaComplexX®** è l'integratore alimentare di Vitamine e Minerali più completo di Pediatrica Specialist®.

PediaComplexX® propone la formula *All in one* per garantire l'assunzione di tutti i micronutrienti necessari dalla nascita, anche pretermine, in poi. La sua formulazione modulabile permette la somministrazione calibrata ed equilibrata su ogni bambino assicurandogli il mix perfetto.



Norme editoriali

Gli articoli devono essere originali, ossia non precedentemente pubblicati in tutto o in parte.

Testo dell'articolo

Il testo deve essere sottomesso alla Rivista sotto forma di file di **Word**.

Utilizzare il carattere **Times New Roman, 11 pt** (non usare caratteri in grassetto o sottolineati)

Utilizzare i caratteri in **corsivo** (italics) solo per i termini tecnici o le parole in lingua straniera.

Utilizzare le virgolette solo in caso di citazioni.

Tutti gli acronimi riportati nel testo devono essere citati per esteso alla loro prima menzione, facendo seguire l'abbreviazione tra parentesi.

Utilizzare la seguente formattazione dei paragrafi: **giustificato**.

Dividere il testo in paragrafi, assegnando a ciascuno un titolo.

La lunghezza dell'articolo non dovrà superare di norma i **25.000 caratteri, spazi inclusi**, comprendendo nel conteggio le voci bibliografiche.

Pagina del titolo

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una prima pagina** (pagina del titolo), nella quale andrà riportato, come indicato nel fac-simile allegato, quanto segue: (a) titolo dell'articolo in lingua Italiana; (b) titolo dell'articolo in lingua inglese; (c) nome e cognome di tutti gli autori, indicando l'affiliazione di ciascuno di essi; (d) nome e cognome, affiliazione e contatti dell'autore corrispondente; (e) titolo breve dell'articolo di lunghezza non superiore ai 50 caratteri, spazi inclusi; (f) 5 parole chiave in lingua Italiana; (g) 5 parole chiave in lingua inglese.

Abstract e parole chiave

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una seconda pagina**, nella quale andrà riportato:

- **abstract** in lingua italiana di non oltre **250 parole**
- **abstract** in lingua Inglese di non oltre **250 parole**

La correttezza formale del testo in lingua inglese dovrà essere verificata da una figura con comprovate competenze linguistiche in tale lingua.

Figure e tabelle

Figure (flow-chart, grafici, illustrazioni e fotografie) e tabelle devono essere sottomesse separatamente dal file di testo dell'articolo:

- **Grafici:** usare files di Excel;
- **Flow-chart:** usare files di Excel o PowerPoint;
- **Fotografie e illustrazioni:** usare files JPEG, TIFF, PNG o PowerPoint;
- **Tabelle:** usare files di Excel o Word.

Nelle figure usare solo il carattere **Arial**.

Gli autori devono menzionare tabelle e figure nel testo e numerarle in ordine di comparsa nel testo. Ciascuna tabella e figura deve essere accompagnata da una breve didascalia. Tabelle e Figure devono essere **originali**. È ammesso per la pubblicazione un numero massimo di **3 figure** e di **3 tabelle**.

Voci bibliografiche (references)

1. Voci bibliografiche all'interno del testo

All'interno del testo dell'articolo, le voci bibliografiche devono essere espresse come **numeri tra parentesi quadre**, i quali devono essere abbinati ai rispettivi articoli riportati in ordine di citazione nell'elenco delle voci bibliografiche.

Esempi.

Gli studi di Smith [14] e di Windus [15] hanno documentato che ...

Come segnalato da diversi Autori [16,17], ...

2. Elenco delle voci bibliografiche

Le voci bibliografiche devono essere elencate in ordine di citazione nel testo e numerate di conseguenza. Per ciascuna voce bibliografica, indicare con precisione i seguenti dati: nomi di tutti gli autori, titolo dell'articolo (o del libro) e anno di pubblicazione. Inoltre:

- Per gli articoli pubblicati su rivista: indicare titolo della rivista, volume, fascicolo, prima ed ultima pagina dell'articolo;
- Per i siti web: indicare la data dell'ultimo accesso;
- Per i libri: indicare la casa editrice del libro e la città in cui ha sede. Se si intende citare un capitolo all'interno di un libro, andranno aggiunte le informazioni relative al capitolo (titolo ed autori).

Esempi:

- **articolo (vedi Pub Med):** Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. Arch Intern Med. 2012;172(14):1057-69.
- **libro:** Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **capitolo di un libro:** Rezvani I. Metabolic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **Sito web:** <http://guidance.nice.org.uk/CG54>, last access: April 2015.

Checklist per la sottomissione dell'articolo

Si richiede agli autori di verificare che la sottomissione dell'articolo alla rivista sia conforme a tutti i punti di seguito riportati:

1. L'articolo sottomesso non è stato precedentemente pubblicato, nè si trova attualmente in fase di sottomissione presso altre riviste.
2. Tutti coloro che vengono citati come autori devono soddisfare i seguenti criteri: a) aver dato un sostanziale contributo al concepimento e alla progettazione del lavoro, all'acquisizione dei dati, o all'analisi e all'interpretazione degli stessi; b) aver contribuito alla stesura dell'articolo o alla sua revisione critica; c) aver dato la propria approvazione finale alla versione dell'articolo da pubblicare.
3. Tutti coloro che, pur avendo contribuito alla realizzazione dell'articolo non soddisfano i criteri richiesti per poter essere considerati autori, devono essere elencati nella sezione Ringraziamenti, situata al termine dell'articolo. Nella medesima sezione dovranno essere dichiarati anche eventuali supporti materiali e finanziari.
4. Non esiste alcun conflitto di interesse o esso viene esplicitamente indicato al termine dell'articolo.

5. Il testo dell'articolo è conforme ai requisiti stilistici e bibliografici previsti nelle Istruzioni per gli Autori.
6. Il trattamento dei propri dati personali deve essere autorizzato secondo quanto previsto dal Decreto Legislativo n° 196/2003.

ALLEGATO

FAC-SIMILE DELLA 1a PAGINA (Title Page)

Terapia materna con fenitoina ed effetti avversi in un infante allattato al seno

Maternal phenytoin therapy and adverse effects in a breastfed infant

Mario Rossi¹, Giovanni Moretti², Anna Maria Verdi¹

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale, Università di Milano

² Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Firenze

Autore corrispondente:

Prof. Mario Rossi

Clinica Pediatrica

Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale

Università di Milano

Tel. +39 02 22883

e-mail: mario_rossi@gmail.com

Titolo breve (non oltre 50 caratteri, spazi inclusi): Terapia materna con fenitoina e allattamento

Parole chiave: fenitoina, allattamento al seno, effetti avversi, infante

Key words: phenytoin, breastfeeding, adverse effects, infant



L'integrazione naturale per alleviare un disturbo fisiologico.

Le coliche gassose colpiscono circa il 20% dei lattanti nei primi mesi di vita e sono frequenti sia nel neonato allattato al seno sia in quello allattato con latte formulato. Si manifestano con attacchi di dolore improvvisi e crisi di pianto ininterrotto.

Un recente studio clinico¹ ha dimostrato che la somministrazione di un integratore alimentare a base estratti di camomilla, melissa e *L. acidophilus* (HA122) tindalizzato è significativamente più efficace dell'impiego di farmaci a base di simeticone nel migliorare i sintomi delle coliche.

COLIMIL® è un integratore alimentare di **Humana** a base di estratti fitoterapici titolati e standardizzati di camomilla (*Matricaria chamomilla* L.) e melissa (*Melissa officinalis* L.) con probiotici tindalizzati (*Lactobacillus acidophilus* HA122).



¹ «Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndalized *Lactobacillus acidophilus* (HA122) in infantile colic: An open randomized controlled trial» *Neurogastroenterology and Motility* 2017 Dec;29(12).

