

ALTE / BRUE

Dott.ssa **Chiara Astori**, Specializzanda di pediatria Università di Firenze



DEFINIZIONI ED EPIDEMIOLOGIA

Il termine **ALTE** è l'acronimo di "Apparent Life Threatening Event" ed indica un episodio che si verifica in un lattante (età inferiore ad 1 anno) e che è caratterizzato da una combinazione di: apnea (centrale od ostruttiva); cambiamento del colorito cutaneo (cianosi, pallore o eritrosi); marcato cambiamento del tono muscolare (ipotonìa o ipertonìa); apparenza di soffocamento; vomito. Gli episodi che si identificano con il termine ALTE generano ansia nell'osservatore, tanto che in alcuni casi portano a pensare che il lattante sia morto.

Nelle ultime linee guida AAP (American Academy of Pediatrics - 2016) è stato proposto un nuovo termine **BRUE**, acronimo di "Brief Resolved Unexplained Event". BRUE descrive un episodio che riguarda un lattante (età inferiore ad 1 anno) e che è caratterizzato da una combinazione di: cianosi o pallore (NON eritrosi); respiro assente, ridotto o irregolare; alterazione del tono muscolare (ipotonìa o ipertonìa); alterato livello di reattività. L'episodio deve essere di breve durata (<1 minuto) e deve essersi già risolto al momento dell'osservazione medica.

Nelle linee guida AAP del 2016 è stato proposto di sostituire completamente il termine ALTE con il termine BRUE, per tutti i casi ad alto e basso rischio.

Nella stesura delle ultime linee guida italiane (2017), invece, è stato deciso di mantenere l'acronimo ALTE per i casi ad alto rischio e di utilizzare l'acronimo BRUE solo per i casi idiopatici a basso rischio. Infatti, definire gli eventi apparentemente più gravi come "brevi e a rapida risoluzione" sembrava una contraddizione in termini.

La presente newsletter è basata principalmente sulle linee guida italiane (Piumelli R., *Ital J Pediatr.* 2017).

Da studi europei l'incidenza di questi eventi è stimata tra 0.58 e 2.46/1000 nati vivi. Secondo una stima AAP, accettata anche nelle linee guida italiane, essi rappresentano lo 0.6-0.8% delle cause di accesso in pronto soccorso per i lattanti.

EZIOPATOGENESI

Il termine ALTE può essere il motivo di accesso in pronto soccorso, ma non è una diagnosi di dimissione: in alcuni casi l'insieme di anamnesi, esame obiettivo ed eventuali esami di approfondimento permetterà di identificare una causa per l'evento e quindi di formulare una diagnosi precisa; nei restanti casi la diagnosi di dimissione sarà ALTE idiopatici (IALTE) oppure BRUE.

Episodi identificati inizialmente come ALTE possono essere causati dalle seguenti patologie:

- **MALATTIE GASTROINTESTINALI (40-50%):** le malattie del sistema gastrointestinale e principalmente il **reflusso gastroesofageo** sono stati a lungo considerati un'importante causa di ALTE (fino a spiegare il 40-50% dei casi). Il ruolo effettivo del reflusso gastroesofageo è però ancora controverso. Se un singolo episodio identificato come ALTE/BRUE è associato ad un rigurgito NON sono necessari né esami diagnostici né terapia per GERD. Approfondimenti sono raccomandati solo nel caso di ALTE ricorrenti e gravi. In questi casi sarebbe opportuno, se possibile, eseguire pH-metria e pH-impedenzometria (gold standard per il riscontro di reflussi acidi e non acidi e per stabilire una correlazione temporale con i sintomi). Esami ecografici **NON** sono raccomandati. Un'alternativa agli esami strumentali può essere un tentativo terapeutico con alginato per os somministrato dopo i pasti per 2-4 settimane.
- **MALATTIE NEUROLOGICHE (9-30%):** una **convulsione** (*isolata o causata da emorragia, idrocefalo, danno ipossico-ischemico*) può spiegare un ALTE. In caso di un esordio di epilessia, solitamente il tempo che trascorre tra il primo ALTE ed altri episodi convulsivi è breve (spesso entro un mese). Altre cause neurologiche alla base di ALTE possono essere *infezioni al SNC, ipertensione endocranica, malformazioni e malattie neuromuscolari*. L'anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali per sospettare un disordine neurologico e proseguire quindi con una valutazione neurologica e con gli accertamenti clinico-strumentali adeguati (EEG e video-EEG, eco-transfontanellare, esame del fundus oculi, RM encefalo, rachicentesi, potenziali evocati).
- **MALATTIE INFETTIVE (8-15%):** per quanto riguarda le **infezioni del tratto respiratorio**, i microrganismi più coinvolti sono Bordetella pertussis, Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, virus influenzale e parainfluenzali. Anche le **infezioni delle vie urinarie** (IVU) possono essere una causa di ALTE, fino all'1% dei casi; mentre più raramente la causa può essere una **sepsi** od una **meningite**. Nel caso si sospetti una causa infettiva gli esami iniziali da fare comprendono emocromo con formula, dosaggio della Proteina C reattiva (PCR) ed esame urine. In caso di segni e sintomi compatibili con infezione delle vie aeree sono raccomandati test almeno per la ricerca del virus respiratorio sinciziale (VRS) e B. pertussis. Altri esami (RX torace, rachicentesi, emocoltura, coprocoltura, urinocoltura, coltura su aspirato nasofaringeo) sono da valutare in base alle condizioni cliniche.
- **MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO NON INFETTIVE (4-10%):** alcuni disturbi respiratori del sonno si manifestano con episodi compatibili con ALTE. Nei primi mesi di vita si possono verificare episodi di **apnea durante il sonno**. Questi possono essere ostruttivi (per es. in associazione con infezioni respiratorie o con retrognazia mandibolare) ma possono essere anche idiopatici, soprattutto nei nati pretermine. Nei disturbi respiratori, durante il sonno si può manifestare un respiro paradossale con asincronia toraco-addominale. Nel caso si sospetti un disturbo respiratorio del sonno alla base dell'ALTE, sono indicati una polisonnografia ed eventualmente una visita otorinolaringoiatrica.

Gli ALTE possono essere causati anche da *Breath Holding Spells* (7%). Gli spasmi affettivi sono in genere preceduti da un pianto prolungato o da uno stimolo doloroso. In genere sono episodi che si risolvono spontaneamente durante la prima infanzia. Unico consiglio è quello di controllare emocromo ed assetto marziale perché, seppur raramente, gli spasmi affettivi si possono associare ad anemia ferro-carenziale.

In casi rarissimi un ALTE può rappresentare l'esordio della **Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita** (CCHS) o **Sindrome di Ondine**, caratterizzata da una depressione respiratoria profonda durante il sonno a causa di un'alterazione del sistema nervoso autonomo (i pazienti "si dimenticano di respirare" mentre dormono). In questo caso la polisonnografia può dimostrare l'ipoventilazione nel sonno ed in seguito test genetici (es. mutazione di PHOX-2B) possono confermare la diagnosi.

- **MALATTIE METABOLICHE ED ENDOCRINE (2-5%):** una malattia metabolica dovrebbe essere sospettata in caso di lattanti con storia di ALTE ricorrenti e/o con storia di morte improvvisa in famiglia. In questo caso, in accordo con uno specialista di malattie metaboliche, sono raccomandati i seguenti esami: equilibrio acido-base, glicemia, ammonio, acido lattico, acidi organici urinari, amminoacidi plasmatici e acilcarnitine plasmatiche.
- **MALATTIE CARDIOVASCOLARI (0.8-3%):** *anomalie del ritmo cardiaco* come Wolf-Parkinson-White (WPW) e Sindrome del QT lungo e più raramente **malformazioni cardiache congenite, miocarditi e cardiomiopatie** possono essere causa di ALTE. L'elettrocardiogramma (ECG) è raccomandato in tutti i casi di ALTE.
- **ALTRE:** nel sospetto di **un'intossicazione** è indicato eseguire uno screening tossicologico. Nel caso si sospetti un **abuso** da parte dei caregiver è indicato mantenere il paziente in osservazione. In caso di sospette **reazioni anafilattiche** è opportuno indagare introduzione di nuovi cibi/farmaci ed eventualmente somministrare la terapia adeguata.

IALTE E BRUE

Quando non è possibile attribuire l'evento ad una specifica e ben definita patologia, si parla di **IALTE** *per eventi a più alto rischio*, oppure di **BRUE** *per eventi a più basso rischio*.

Le basi fisiopatologiche rimangono ancora in parte sconosciute. Alcuni aspetti che potrebbero avere un ruolo sono: alterazioni del drive respiratorio (ad es. immaturità del drive respiratorio, ridotta risposta ad ipossia/ipercapnia, apnee del pretermine, periodismi respiratori), alterazioni della funzione respiratoria (ad es. ridotta conduttanza delle vie aeree, ridotto flusso respiratorio massimo, aumento degli episodi ipossici nel sonno), alterazioni dell'architettura del sonno (ad es. alterazioni della soglia del risveglio, frammentazione del sonno non-REM), alterazioni anatomiche (ad es. sindromi craniofaciali, laringomalacia, ridotto sviluppo mandibolare), alterazioni del sistema nervoso autonomo, alterazioni genetiche (ad es. del gene che codifica per il trasportatore della serotonina, di cui si sospetta il coinvolgimento anche in alcuni casi di SIDS).

APPROCCIO AL PAZIENTE

ANAMNESI

Il **racconto preciso dell'evento** è fondamentale, in quanto il lattante viene portato ad osservazione medica in pronto soccorso quando l'evento si è già concluso. I testimoni solitamente sono molto spaventati, quindi è opportuno, dopo una prima valutazione, chiedere nuovamente di raccontare l'evento anche ad alcune ore di distanza.

Gli elementi da indagare sono:

- **Stato del lattante durante l'evento:** sveglio o addormentato;
- **Colorito:** pallido, cianotico o eritrosico;
- **Tono muscolare:** ipotonia o ipertonia;
- **Respirazione:** apnea (assenza di movimenti toracici), segni di distress, gasping o respiro rumoroso;
- **Posizione:** supino, prono, di lato, in braccio;
- **Sintomi associati:** rigurgito, vomito, pianto atipico;
- **Condizioni ambientali:** fumo di sigaretta, temperatura, abiti indossati, coperte della culla, presenza di fornelli a gas o stufa a legna o camino;
- **Abitudini del sonno:** rooming-in, bed-sharing, tipo di superficie su cui dorme;
- **Interventi di rianimazione:** non necessari; necessaria solo minima stimolazione tattile; necessaria rianimazione cardiopolmonare eseguita da osservatori o da personale dell'emergenza territoriale;
- **Durata dell'evento:** questa può essere difficile da stimare da parte di un genitore spaventato, per cui talvolta è necessario aiutarlo nella stima del tempo (ad es. proporre termini di paragone come "Da quando abbiamo iniziato a parlare sono passati 60 secondi: le sembra che l'evento sia durato di più o di meno?").

È importante indagare anche **le 24 ore precedenti all'episodio**: presenza di febbre, rinite o tosse, vomito o diarrea o altri segni di patologia infettiva; vaccinazioni che potrebbero associarsi a reazione vagale al dolore dell'iniezione; introduzione di nuovi cibi in corso di svezzamento o di nuovi farmaci che potrebbero far pensare a reazione anafilattica; difficoltà di alimentazione che potrebbero essere trigger di una ipoglicemia, soprattutto in caso di disordini metabolici; farmaci assunti dalla madre in caso di allattamento materno; farmaci somministrati per sbaglio o intenzionalmente al bambino.

In **anamnesi familiare**, va considerata la familiarità per episodi di ALTE/BRUE o per morte improvvisa, che potrebbero essere una spia per malattie respiratorie, cardiache o metaboliche.

In **anamnesi perinatale** porre una particolare attenzione all'età gestazionale e al peso alla nascita.

In presenza di **patologie note**, è importante capire se queste patologie possono essere alla base dell'episodio e se pongono il paziente a maggior rischio di ricorrenza degli episodi o di morte improvvisa.

ESAME OBIETTIVO

È fondamentale eseguire un **esame obiettivo completo**. Le linee guida consigliano di eseguire l'esame obiettivo due volte, con alcune ore di intervallo, per valutare eventuali segni e/o sintomi indicativi di un quadro evolutivo.

È importante prestare attenzione soprattutto a parametri vitali, stato neurologico, segni di infezione, segni di abuso ed eventuali dismorfismi.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ED INDAGINI DI APPROFONDIMENTO

Se sono presenti **uno o più di questi fattori** l'evento si classifica come **ad ALTO RISCHIO**:

- Età inferiore a 60 giorni;
- Prematurità (età alla nascita <32 settimane di età gestazionale) ed età corretta inferiore a 43 settimane di età gestazionale (45 settimane secondo linee guida AAP);
- Storia familiare di morte improvvisa ed inaspettata nel primo anno di vita (**SUDI** - *Sudden Unexpected Deaths in Infancy* o **SIDS** - *Sudden Infant Death Syndrome*);
- Segni di instabilità clinica;
- Evento non correlato all'alimentazione (a distanza di oltre 30 minuti dal pasto);
- Evento verificatosi durante il sonno;
- Episodi ricorrenti;
- Necessità di rianimazione, soprattutto se eseguita da personale sanitario;
- Scarsa compliance familiare.

Negli studi condotti dal 2016 in poi sembra che i pazienti con criteri per essere definiti ad alto rischio siano il 77.5-95% dei casi.

Se l'evento viene definito ad alto rischio è indicato **ricoverare** il paziente per 24-72 ore, durante le quali si prosegue l'osservazione clinica e vengono eseguiti alcuni **esami di approfondimento di primo livello**: esami ematici (emocromo con formula leucocitaria, elettroliti, glicemia, emogasanalisi, PCR), esame urine, monitoraggio cardiosaturimetrico per almeno 24 ore (in assenza di cardiomonitor, utilizzare solo il pulsossimetro), ECC, eventualmente test per B. pertussis e VRS.

La presenza di tutti i seguenti fattori è necessaria per definire l'evento come a BASSO RISCHIO:

- Età superiore a 60 giorni;
- Età gestazionale alla nascita >32 settimane;
- Età corretta >43 settimane di età gestazionale (45 settimane secondo linee guida AAP);
- Anamnesi familiare negativa;
- Esame obiettivo e parametri vitali nella norma;

- Anamnesi remota negativa (non indicativa per patologie croniche, violenze, abusi o esposizione a droghe);
- Primo episodio;
- Durata < 1 minuto;
- Non necessità di rianimazione cardiopolmonare.

In questo caso è consigliato eseguire un monitoraggio saturimetrico per 2-4 ore, un ECG ed eventualmente un test rapido per B. pertussis e VRS. Se gli accertamenti sono negativi è possibile dimettere il paziente con diagnosi di BRUE.

Nel caso in cui l'anamnesi e l'esame obiettivo orientino verso patologie specifiche, dovranno essere eseguiti **eventuali esami di secondo livello** specifici a seconda del sospetto clinico (vedi paragrafo "eziopatogenesi").

NOTA BENE: L'età per definire un paziente ad alto o basso rischio rimane un problema aperto. Infatti, se in alcuni studi i pazienti con età superiore a 60 giorni vengono considerati a più basso rischio, in altri studi sembra che i pazienti con più di 60 giorni presentino una probabilità maggiore di avere eventi correlati ad una patologia sottostante. Anche i lattanti con più di 60 giorni meritano quindi un'attenta valutazione clinica.

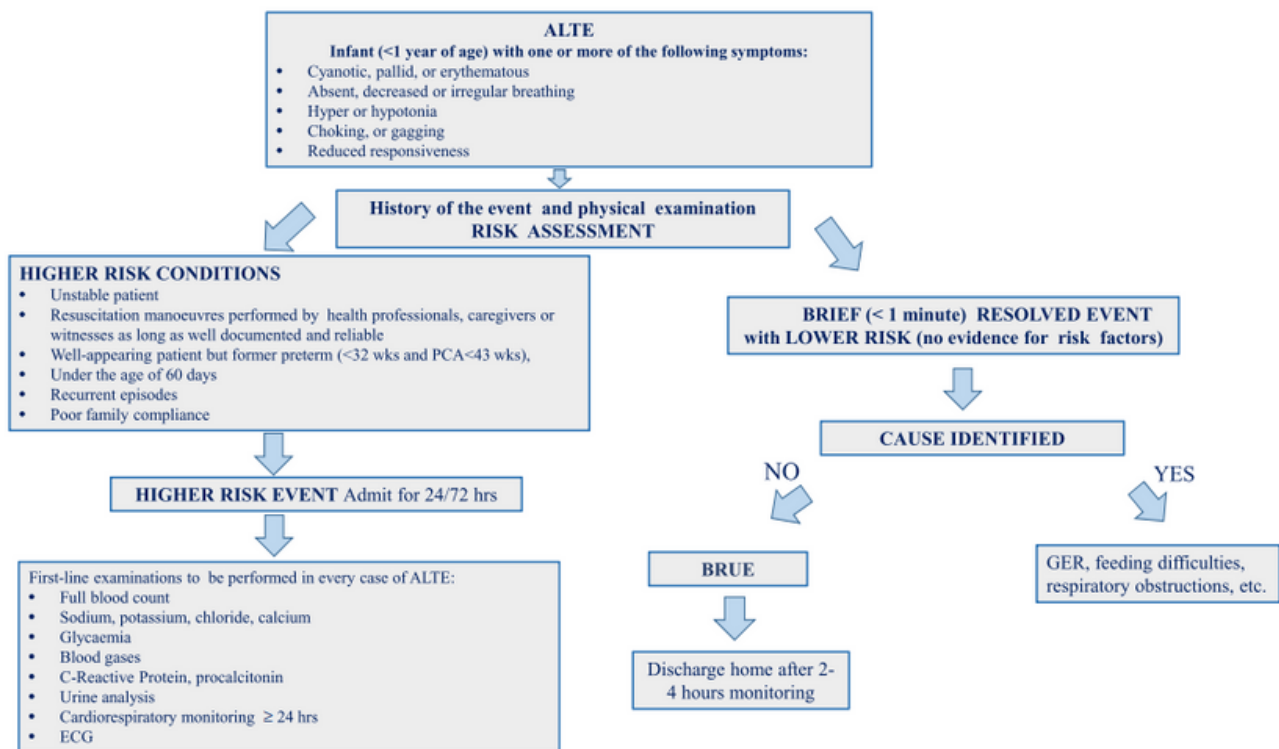


Figura 1. Flowchart gestione iniziale ed esami di primo livello (Piumelli, Ital J Pediatr. 2017)

DIAGNOSTIC HYPOTHESIS (Based on the history, physical examination and first-approach investigations)	INVESTIGATIONS
GASTROESOPHAGEAL REFLUX	<ul style="list-style-type: none"> • 24-hour oesophageal pH-metry • Esophageal pH-impedance monitoring • Digestive tract imaging
NEUROLOGICAL DISEASES	<p>In case of recurrent ALTE or physical examination suggesting a neurological disease:</p> <p>FIRST PHASE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurological examination • EEG • Head ultrasound scan • Fundoscopic examination <p>SECOND PHASE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evoked potentials • Brain NMR • EEG video • Head CT scan • Lumbar puncture
INFECTIOUS DISEASES	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratory tests: full blood count, phlogosis indices • Culture and urine analysis • Chest X-ray • Lumbar puncture • RSV and Bordetella pertussis tests • Virological and/or bacteriological tests (nasopharyngeal aspirate, haemoculture, urine culture, stool culture)
INFECTIOUS DISEASES	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratory tests: full blood count, phlogosis indices • Culture and urine analysis • Chest X-ray • Lumbar puncture • RSV and Bordetella pertussis tests • Virological and/or bacteriological tests (nasopharyngeal aspirate, haemoculture, urine culture, stool culture)
RESPIRATORY DISEASES	<p>In case of suspected OSAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polysomnography • ENT examination with nasal endoscopy and laryngoscopy • Bronchoscopy <p>In case of suspected BHS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blood iron levels
METABOLIC DISEASES	<ul style="list-style-type: none"> • Blood gases • Glycaemia • Ammonia level • Metabolic screening
HEART DISEASES	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiogram • Echocardiogram • Holter ECG
INTOXICATION/ABUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicological tests • Hidden video-surveillance

Figura 2. Flowchart esami di secondo livello per alte (Piumelli, Ital J Pediatr. 2017)

[EEG – electroencephalogram, NMR - nuclear magnetic resonance, CT - computed tomography, RSV - Respiratory Syncytial Virus, OSAS - Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, ENT - ear, nose and throat, BHS - Breath Holding Spells]

FOLLOW-UP E PROGNOSI

Un singolo episodio non è predittivo di patologia cronica. Episodi ricorrenti sono invece più spesso dovuti a patologie organiche e la prognosi del paziente dipende dalla causa sottostante.

Dopo gli episodi più gravi è necessario un follow-up, possibilmente eseguito in centri dove è possibile una valutazione multidisciplinare.

Il monitoraggio cardiosaturimetrico domiciliare dopo la dimissione è indicato nel caso di episodi gravi o ricorrenti e nei pretermine. Il monitoraggio dovrebbe avere una durata minima di 6 settimane, periodo in cui il rischio di recidiva è maggiore (fino al 2.5% dei pazienti che sono stati ricoverati per un episodio severo presenta un nuovo episodio entro 30 giorni dalla dimissione). Nel caso dei pretermine il monitoraggio va mantenuto almeno fino al raggiungimento di 43 settimane di età corretta (età di maturazione del drive respiratorio), ma se a questa data i lattanti presentano ancora segni o sintomi di instabilità respiratoria il monitoraggio andrà poi prolungato per almeno altre 6 settimane e fino a completa remissione dei sintomi.

Il follow-up clinico dopo la dimissione può permettere anche di riconoscere eventuali abusi e di valutare le condizioni generali nel tempo, lo stato neurologico del paziente e la necessità di ulteriori accertamenti.

Un altro vantaggio del follow-up è la possibilità di fornire supporto psicologico ai genitori.

Un episodio identificato come ALTE o BRUE non sembra essere un fattore di rischio per SIDS.

In uno studio europeo retrospettivo, sembra che il 10% dei casi di SIDS sia preceduto da un ALTE ma d'altra parte sembra che una percentuale <1% dei lattanti che vengono valutati per ALTE presenti poi SIDS. I due fenomeni hanno fattori di rischio comuni (esposizione a fumo, sesso maschile, very low birth weight - VLBW e prematurità) ma la SIDS ha anche fattori di rischio peculiari, tanto che le campagne di prevenzione hanno effettivamente ridotto l'incidenza di SIDS mentre non hanno modificato l'incidenza di ALTE. Inoltre, gli episodi di ALTE si manifestano più frequentemente entro il primo mese di vita, mentre la SIDS ha un picco di incidenza tra secondo e quarto mese. Quindi, al momento della dimissione, se da un lato è bene ribadire alla famiglia le regole del sonno sicuro, dall'altro si può rassicurare sul fatto che gli episodi di ALTE, anche se spaventosi per l'osservatore, solitamente non sono predittivi di SIDS.

In ogni caso, per estrema prudenza ed in accordo con le linee guida, è opportuno consigliare ai genitori con lattanti che hanno presentato un episodio di ALTE o di BRUE di seguire un corso di rianimazione cardiopolmonare.

BIBLIOGRAFIA

- Piumelli R. et al. *Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines*. Ital J Pediatr. 2017 Dec 12;43(1):111
- Tieder JS et al. *Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants*. Pediatrics. 2016 May;137(5):e20160590
- Tate C, Sunley R. *Brief resolved unexplained events (formerly apparent life-threatening events) and evaluation of lower-risk infants*. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2018 Apr;103(2):95-98
- Nama N. et al., *Brief Resolved Unexplained Event Research and Quality Improvement Network. Risk Prediction After a Brief Resolved Unexplained Event*. Hosp Pediatr. 2022 Sep 1;12(9):772-785.
- Piumelli R, et al. *Percorso multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e il follow-up del bambino affetto da ALTE/BRUE*; PDTA di IRCCS Meyer. 2022 Jan.

Revisionata da Dott. Niccolò Nassi, Pediatra Responsabile Centro Disturbi Respiratori nel Sonno e Centro SIDS AOU Meyer - **Marzo 2023**

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione