La newsletter di SIMYoung

newsletter 2023

raccolta

Indice

- Chetoacidosi diabetica (gennaio 2023)
- TPSV (febbraio 2023)
- Intossicazione da paracetamolo (marzo 2023)
- Morso di animale (aprile 2023)
- Intossicazione da organofosforici (maggio 2023)
- Lettura rapida dell’emogasanalisi (giugno 2023)
- ALTE / BRUE (luglio 2023)
- Dolore toracico (settembre 2023)
- Anafilassi (ottobre 2023)
- Rachicentesi (novembre 2023)
- Iperammoniniemia (dicembre 2023)

La newsletter di SIMYoung

Gennaio 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Chetoacidosi diabetica

*Dott. **Antonio Scarcella**, Medico Specializzando Università di Firenze*
*Dott.ssa **Laura Nanni**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer*

DEFINIZIONE

- **Iperglicemia > 200 mg/dL (> 11 mmol/L)**
- **pH venoso < 7,3** OPPURE **HCO3- < 15 mmol/L**
- **Chetonemia (≥ 3 mmol/L)**

GRAVITÀ

- **LIEVE: pH < 7,3** oppure **HCO3- < 15 mEq/L**
- **MODERATA: pH < 7,2** oppure **HCO3- < 10 mEq/L**
- **GRAVE: pH < 7,1** oppure **HCO3- < 5 mEq/L**

CLINICA

- **Poliuria, polidipsia**
- **Alito acetonemico**
- **Disidratazione** iperosmolare (con sodiemia N/bassa per compenso dell'iperglicemia)
- Tachicardia, tachipnea
- **Nausea**, **vomito**, **dolore addominale** (2-3% ha addome acuto!) causati dai corpi chetonici circolanti
- **Confusione**, **sonnolenza**, obnubilamento del sensorio, perdita di coscienza, coma
- **Respiro di Kussmaul** (atti respiratori lenti con inspirazione profonda e rumorosa seguita da breve apnea inspiratoria, breve espirazione gemente e pausa post-espiratoria prolungata). *NB: la saturazione periferica d'ossigeno (SpO2) è normale*
- **Oligo-anuria** (se disidratazione > 10%)
- Astenia, crampi, ipotonia muscolare (dovuti a ipokaliemia intracellulare)

GESTIONE DEL PAZIENTE CON CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA, DIABETIC KETOACIDOSIS)

TRIAGE

- Parametri vitali
- Glicemia capillare e chetonemia capillare
- Peso e altezza

NB: Se disidratazione grave, la glicemia capillare può essere più bassa di quella reale.

VALUTAZIONE CLINICA SECONDO ABCDE

- **Airway**
  - Assicurare la pervietà delle vie aeree nel paziente incosciente o obnubilato
  - Considerare il sondino nasogastrico (SNG) nel paziente incosciente o obnubilato per prevenire l'inalazione
  - Evitare l'intubazione se possibile: un aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica (pCO2) durante o dopo tale procedura (rispetto ai livelli mantenuti dal paziente) può provocare una riduzione del pH nel liquor e aggravare l'edema cerebrale

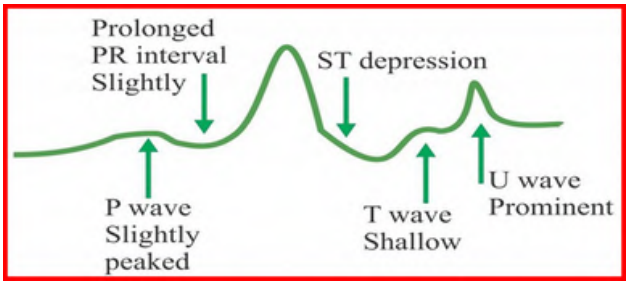
- **Breathing**
  - **Somministrare ossigenoterapia (O2) solo se SHOCK!** L'iperventilazione è un meccanismo di compenso dell'acidosi metabolica; contrastarlo favorisce il peggioramento dell'acidosi stessa

- **Circulation**
  - Valutare grado di disidratazione:
    - 5%: tempo di refill capillare allungato, cute ipoelastica
    - 10%: occhi infossati, pianto senza lacrime, mucose asciutte, estremità fredde
    - 15-20%: ipotensione, oliguria, polsi periferici deboli o assenti, shock

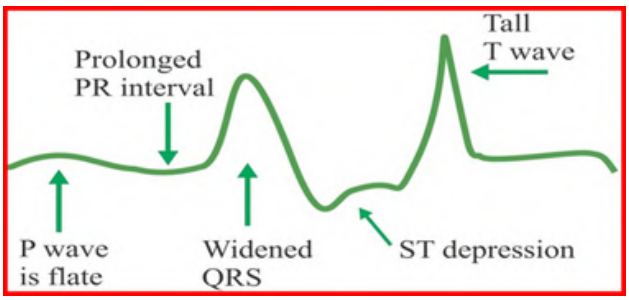
Dato che la stima della disidratazione è spesso soggettiva e quindi inaccurata:
- **se DKA moderata, considerare una disidratazione del 5-7%**
- **se DKA grave, considerare una disidratazione del 7-10%**

  - posizionare cardiomonitor ed eseguire ECG per individuare alterazioni compatibili con:

    - **Ipokaliemia**



    - **Iperkaliemia**



- **Reperire 2 accessi venosi** (se dispnonibile un solo accesso venoso, utilizzare un rubinetto a 3 vie)
- Prelevare **esami ematici** (profilo diabete all'esordio URGENZE + ROUTINE) prima di infondere insulina:
  - URGENZE: **1 verde + 1 viola + 1 EGA** (glicemia, urea, creatinina, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, albumina, AST, ALT, amilasi, PCR, CK, LDH, emocromo con formula, EGA)
  - ROUTINE: **1 rossa + 1 verde + 1 gialla + 1 viola** (insulina, peptide C, Ab anti-insulina [IAA], Ab anti-GAD, Ab anti tirosin fosfatasi [IA2], HbA1C, fT4, TSH)

NB: la provetta dell'insulinemia deve essere CENTRIFUGATA

- **Disability**
  - Glasgow Coma Scale

- **Exposure**
  - Temperatura corporea: la febbre non è di per sé un segno di chetoacidosi diabetica e, qualora presente, indica un'infezione sottostante.

MONITORAGGIO

- Parametri vitali (PA, FC, SpO2) ⟶ ogni 60 min o secondo condizioni cliniche
- GCS ⟶ ogni 60 min
- Glicemia capillare ⟶ ogni 60 min
- Chetonemia ⟶ ogni 2-4 ore
- Na, K, Cl, Ca, P, Mg, EGA ⟶ ogni 2-4 ore

TRATTAMENTO

Prima di avviare la terapia, ***eseguire i seguenti calcoli***:

- **SUPERFICIE CORPOREA:**

$$\sqrt{\frac{\text{P (Kg) x h (in cm)}}{3600}} \quad \textit{oppure} \quad \frac{\text{7 + (peso in kg x 4)}}{\text{peso in kg + 90}}$$

- **Na+ CORRETTO:**

Na (mEq/l) + 0.016 x [glicemia (mg/dl) -100]

- **K+ CORRETTO:**

sottrarre 0,6 per ogni 0,1 di pH (se pH < 7,2) dal valore di K dosato in laboratorio

Prime due ore di terapia

- **Reidratazione endovenosa con soluzione fisiologica (NaCl 0,9%):**
  - *5 ml/kg/h* se disidratazione 5%
  - *7 ml/kg/h* se disidratazione 10%
  - *10 ml/kg/h* se shock
  - *MAX 300 ml/h*

- **Se Na+ corretto > 150 mEq/L,** utilizzare soluzione emifisiologica (NaCl 0,45%)

- **Se anomalie ECG suggestive di ipokaliemia** e/o K+ corretto < 2,5 mEq/L, supplementare potassio a una concentrazione di 40 mEq/L

50% K-fosfato + 50% K-aspartato

MAI SOLO K-cloruro !!! Peggiora ipercloremia

Dalla terza ora in poi di terapia

→ *PRIMA VIA ENDOVENOSA*

- **Soluzione fisiologica:**
  - *mantenimento* delle 24 h (a cui sottrarre il volume somministrato nelle prime 2 h) calcolato in base al peso:
    - ≤ 10 kg: 100 ml/kg in 24 ore
    - 11 - 20 kg: 1000 ml + 50 ml/kg (per ogni kg fra 11 e 20) in 24 ore
    - ≥ 20 kg: 1500 ml + 20 ml/kg (per ogni kg oltre 20) in 24 ore
  - *perdite* (grado di disidratazione) da reintegrare in 48 h

- **Potassio** (50% K-fosfato + 50% K-aspartato): 0,1 - 0,5 mEq/Kg/h

SE DIURESI CONSERVATA, iniziare SEMPRE infusione di potassio (anche in caso di iperkaliemia) in concomitanza con l'avvio dell'infusione di insulina.
SE DIURESI ASSENTE e K+ corretto > 5 mEq/L, ritardare la supplementazione di potassio fino a che il paziente non urina.

→ *SECONDA VIA ENDOVENOSA*

Insulina umana regolare (Humulin R, Insuman Rapid), in pompa siringa: 50 UI = 0.5 ml di insulina + 49,5 ml di soluzione fisiologica)

- *< 6 anni (o < 30 kg):*
  - 0,025 UI/kg/h se pH > 7,2
  - 0,05 UI/kg/h se pH < 7,2
- *> 6 anni (o > 30 kg):*
  - 0,05 UI/kg/h se pH > 7,2
  - 0,1 UI/kg/h se pH < 7,2

→ *TERZA VIA ENDOVENOSA*

Quando la glicemia è ≤ 250-300 mg/dl o se la glicemia scende a velocità ≥ 100 mg/dl/h, aggiungere:

- **Soluzione glucosata 10%:** 1 ml/kg/h
- **Potassio**: 0,1 - 0,5 mEq/Kg/h

NB:

- Rispettare il volume totale di liquidi da infondere e ricalcolare la velocità di infusione della 1° via endovenosa;
- Mantenere la tonicità complessiva dei liquidi infusi non inferiore all'emifisiologica (NaCl 0,45%);
- Il potassio infuso in totale fra 1° e 3° via deve essere sempre pari a 0,1 – 0,5 mEq/kg/h

Adeguare la velocità di infusione di insulina in base ai controlli glicemici orari:

- Se > 350 mg/dl aumentare la velocità del 40%
- Se > 250 mg/dl aumentare la velocità del 20%
- Se 150 - 250 mg/dl, proseguire alla medesima velocità
- Se < 150 mg/dl, ridurre la velocità di infusione del 20%
- Se < 80 mg/dl, stop infusione

Passare a reidratazione per os e insulina sottocute se:

- Paziente vigile, non nausea
- Chetonemia < 1 mmol/L
- Glicemia < 250 mg/dl
- pH > 7,3 e HCO3- > 15 mmol/L
- Elettroliti nella norma

BICARBONATO

- Utilizzare il bicarbonato SOLO SE acidosi severa resistente e persistente (pH < 6,85 e/o HCO3- < 5 mmol/L) eventualmente associata a compromissione della contrattilità cardiaca o iperkaliemia che mette a rischio la vita del paziente;
- *DOSAGGIO*: 1-2 mEq/kg in infusione endovenosa in 1-2 ore (da diluire in soluzione fisiologica).

COMPLICANZA PRINCIPALE DELLA DKA: EDEMA CEREBRALE

Si sviluppa in genere fra 4 e 12 ore dopo l'inizio del trattamento, ma può talvolta avvenire sin da subito o anche dopo 24-48 ore

Fattori di rischio:

- DKA all'esordio di diabete mellito di tipo 1 (DM1)
- Giovane età del paziente
- Lunga durata dei sintomi
- ↑ **ipocapnia** alla presentazione
- ↑ **acidosi** alla presentazione
- Precoce e marcata riduzione dell'osmolarità plasmatica durante il trattamento
- Ridotto incremento del Na+ durante il trattamento
- Elevati volumi di liquidi somministrati nelle prime 4 ore
- Somministrazione di insulina nella prima ora

QUANDO SOSPETTARE EDEMA CEREBRALE:

- **Cefalea** comparsa o progressivamente peggiorata dopo l'inizio del trattamento
- **Cambiamento dello status neurologico** (irritabilità, confusione, incontinenza, incapacità di alzarsi)
- **Segni neurologici focali** (paralisi dei nervi cranici, papilledema)
- **Triade di Cushing** (bradicardia, ipertensione, depressione respiratoria) in genere tardiva
- **Riduzione SpO2**

DIAGNOSI DI EDEMA CEREBRALE

1 CRITERIO DIAGNOSTICO

oppure

2 CRITERI MAGGIORI

oppure

1 CRITERIO MAGGIORE
+ 2 CRITERI MINORI

Criteri diagnostici

- Risposta motoria o verbale anomala al dolore
- Postura decorticata o decerebrata
- Paralisi di un nervo cranico (specialmente III, IV e VI)
- Pattern respiratorio anomalo neurogenico (tachipnea, respiro di Cheyne-Stokes, apnea)

Criteri maggiori

- Confusione, alterazione dello stato mentale, livello di coscienza fluttuante
- Riduzione sostenuta della FC (> 20 bpm) non attribuibile a ↑ volume intravascolare o al sonno
- Incontinenza inappropriata per l'età del bambino

Criteri minori

- Vomito
- Cefalea
- Letargia o difficoltà al risveglio
- PAS > 90 mmHg
- Età < 5 anni

Trattamento dell'edema cerebrale

- **Mannitolo, 0,5 – 1 g/kg ev** in 10 – 15 minuti
  - Comparsa effetto dopo circa 15 minuti
  - Durata effetto circa 120 minuti
  - Ripetibile dopo 30 minuti se mancata risposta
- **Ridurre di 1/3 la quantità di liquidi** somministrata
- **Elevare la testa del letto** di circa 30°
- **Soluzione salina ipertonica 3%**, 2,5 – 5 ml/kg in 10 – 15 minuti
  - In alternativa al mannitolo
  - In aggiunta al mannitolo in caso di scarsa risposta
- **Intubare** se necessario (insufficienza respiratoria imminente dovuta a deterioramento neurologico)

ESEMPIO PRATICO DI GESTIONE DI UN PAZIENTE CON DKA

Presentiamo il caso clinico di un paziente di età 12 mesi, peso 10 kg, lunghezza 75 cm, con i seguenti valori:

- pH 7,05
- HCO3- 7 mEq/L
- Glicemia capillare: 713 mg/dl
- Chetonemia capillare: 4,5 mmol/L
- Na+ 132 mEq/L
- K+ 4,8 mEq/L
- Stick urine: glicosuria 4+, chetonuria 3+

→ **DKA GRAVE**

Calcoli prima della terapia

- **Superficie corporea** = √[(10 x 75) / 3600] = 0,456 m2
- **Na+ corretto** = 132 + [(713 – 100) x 0.016] = 142 mEq/L
- **K+ corretto** = 4,8 – 0,6 x [(7,2 – 7,05) x 10] = 3,9 mEq/L

Prime due ore di terapia

- DKA grave quindi considerare **disidratazione 10%**: 7 ml/kg/h di soluzione fisiologica = 140 ml in 2 ore
- NON infondere emifisiologica (NaCl 0,45%) perché Na+ corretto < 150 mEq/L
- NON infondere supplementazione di K+ nelle prime 2 ore perchè K+ corretto > 2,5 mEq/L

Dalla terza ora in poi

→ ***PRIMA VIA ENDOVENOSA***

- **Soluzione fisiologica (SF):**
  - *Mantenimento*: 100 ml/kg = 1000 ml (nelle 24 ore) – 140 ml (infusi nelle prime 2 ore) = 860 ml
  - *Perdite:* 10% del peso = 1000 ml (da reintegrare in 48 ore)

Pertanto: (860 ml / 22 h) + (1000 ml / 48 h) = 39,09 ml/h + 20,83 ml/h = 59,92 ml/h ≈ 60 ml/h

- **Potassio** (50% K-fosfato + 50% K-aspartato): 0,1 mEq/kg/h = 1 mEq/h

Come preparare la soluzione:

- Un flacone da 250 ml di SF alla velocità di 60 ml/h durerà circa 4 ore

Volume della SF x mEq/h di K+ da infondere/velocità di infusione = mEq di K+ da mettere nella SF (250 ml x 1/60 = 4 mEq di K)

  - 2 mEq (pari a 1 ml) di K fosfato (fiale da 2 mEq/ml)
  - 2 mEq (pari a 2 ml) di K aspartato (fiale da 10 mEq/10 ml)

→ ***SECONDA VIA ENDOVENOSA***

Paziente < 6 anni (< 30 kg) e pH < 7,2

- **Insulina regolare** (es. Insuman Rapid)
  - 0,05 UI/kg/h = **0,5 UI/h**

Come preparare la soluzione:

- 50 UI (pari 0,5 ml) di Insuman Rapid (100 UI/ml)
- 49,5 ml di SF in pompa siringa

La soluzione così composta contiene 1 UI/ml di insulina regolare: 0,5 UI/h pari a 0,5 ml/h della soluzione

TERZA VIA ENDOVENOSA

- **Soluzione glucosata 10%**: 1 ml/kg/h = 10 ml/h
- **Potassio** (50% K aspartato+ 50% K fosfato)

Come preparare la soluzione:

- Un flacone da 250 ml di soluzione glucosata 10%
- Per mantenere invariata la quantità totale di potassio infusa fra 1° e 3° via, è necessario preparare nella terza via una soluzione con la medesima concentrazione di potassio di quella della 1° via. Aggiungere quindi al flacone da 250 ml di soluzione glucosata 10%:
  - 2 mEq (pari a 1 ml) di K-fosfato (fiale da 2 mEq/ml)
  - 2 mEq (pari a 2 ml) di K-aspartato (soluzione da 10mEq/10ml)

Modificare la velocità di infusione della prima via per mantenere invariato il volume totale di liquidi infuso:
60 – 10 = 50 ml/h

BIBLIOGRAFIA

- Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica SIEDP. *Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica*, Acta Biomed 2015; Vol. 86, Quaderno 1.
- Wolfsdorf JI et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.* Pediatr Diabetes. 2018 Oct;19 Suppl 27:155-177.

Revisionata dal** Dott. **Lorenzo Lenzi**, Pediatra Diabetologo AOU Meyer - **dicembre 2022

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

La newsletter di SIMYoung

Febbraio 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Tachicardia parossistica sopraventricolare

*Dott.ssa **Susanna Morelli**, Medico Specializzando Università di Firenze*
*Dott.ssa **Serena Marchetto**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer*

DEFINIZIONE

La tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV) è l'aritmia ipercinetica più comune in età pediatrica. La sua incidenza è stimata tra 1/250 e 1/1000 pazienti fra 0 e 5 anni e il 90% dei casi si manifesta entro il primo anno di vita; il 30% di questi pazienti avrà una recidiva nella seconda infanzia. Circa il 75% dei bambini che presenta una TPSV ha un cuore strutturalmente normale.

Nel 90% dei casi il meccanismo eziopatogenetico è rappresentato dal **rientro**, causato dalla presenza di un fascio accessorio (*fascio di Kent*) con proprietà elettrofisiologiche di facilitazione dell'impulso elettrico sia in senso anterogrado che retrogrado, che quindi costituisce un by-pass atrio-ventricolare (AV). Sono pertanto presenti due vie di conduzione atrio-ventricolare con velocità diverse. Se un extrastimolo blocca la conduzione anterograda inducendo quella retrograda sull'altra via, si genera un meccanismo di rientro che tende ad automantenersi. I farmaci che rallentano la velocità di conduzione sul nodo AV (adenosina) o sulla via accessoria (flecainide) possono essere usati per interrompere l'aritmia.

Il secondo meccanismo è rappresentato da un **alterato automatismo** dato da un abnorme e prematuro raggiungimento della soglia di depolarizzazione in un gruppo di cellule situato nel miocardio atriale, più frequentemente in atrio sinistro, intorno alle vene polmonari. Questo tipo di aritmia, detta ***tachicardia atriale automatica***, è resistente alla terapia farmacologica con adenosina, che agisce bloccando il nodo AV (non coinvolto nella genesi di questa forma di aritmia). *La mancata risposta alla terapia farmacologica con adenosina può essere considerato un criterio di diagnosi differenziale fra i due meccanismi eziopatogenetici.*

CLINICA

Comunemente il lattante presenta una sintomatologia aspecifica: affaticamento durante i pasti, vomito, irritabilità alternata a letargia, tosse, pallore, dispnea, cianosi.

Può essere tollerata, senza causare manifestazioni cliniche evidenti, anche per 24 ore, ma entro 48 ore il 50% dei lattanti che presentano TPSV manifesta segni di scompenso cardiaco. I bambini più grandi non sviluppano in genere un'insufficienza cardiaca essendo in grado di descrivere precocemente i loro sintomi (cardiopalmo, dolore toracico, dispnea).

APPROCCIO AL PAZIENTE SECONDO LA SEQUENZA ABCDE

- **Airway**
  - Pervie oppure a rischio in caso di ridotto stato di coscienza ⟶ **ATTENZIONE:** segno di insufficienza circolatoria scompensata!

- **Breathing**
  - Frequente riscontro di tachipnea
  - Non segni di aumento del lavoro respiratorio
  - All'auscultazione murmure vescicolare normotrasmesso senza rumori aggiunti; **ATTENZIONE** se riscontro di rantoli crepitanti alle basi, sospettare uno scompenso cardiaco conclamato!
  - La Saturazione periferica d'ossigeno (SpO2) può essere ridotta per scarsa perfusione periferica.

- **Circulation**
  - Tachicardia (*vedi paragrafo Diagnosi Differenziali*)
  - Polsi periferici iposfigmici e tachicardici
  - Tempo di refill normale o allungato
  - **ATTENZIONE** se presenti segni di precarico il paziente è in scompenso cardiaco!
  - **ATTENZIONE** se presente ipotensione arteriosa la TPSV è scompensata!

- **Disability:**
  - Valutazione dello stato di coscienza: **ATTENZIONE** se il paziente presenta alterato stato di coscienza, significa che la TPSV è scompensata
  - Pupille isocoriche isocicliche
  - Glicemia

- **Exposure:**
  - Temperatura corporea nella norma
  - Non rash cutanei
  - Il paziente può presentare colorito pallido per vasocostrizione periferica in caso di paziente instabile

DIAGNOSI DIFFERENZIALE (DD)

La DD si effettua soprattutto con la ben più comune tachicardia sinusale, in quanto entrambe presentano all'elettrocardiogramma (ECG) QRS stretti.

	TACHICARDIA SINUSALE	TPSV	TACHICARDIA ATRIALE AUTOMATICA
ECG	Onde P presenti Intervallo R-R' variabile	Onde P assenti o retrograde Intervallo R-R' fisso	Onde P ectopiche che precedono il QRS Intervallo R-R' fisso
FREQUENZA CARDIACA	Lattante < 220 bpm Bambino <180 bpm	Lattante >220 bpm Bambino > 180 bpm	180-200 bpm (fino a 250 -300 bpm)
CAUSE	Cause identificabili (febbre, pianto, dolore, ecc.)	Meccanismo da rientro	Meccanismo da alterato automatismo delle cellule del miocardio atriale

GESTIONE DELLA TPSV IN PAZIENTE STABILE

In caso di TPSV in paziente senza segni di scompenso quali alterato stato di coscienza e/o ipotensione e/o segni di edema polmonare (*vedi Flowchart sulla gestione del paziente pediatrico con TPSV*):

1. Fornire ossigeno fino ad ottenere una SpO2 94-98%;

2. Posizionare elettrodi ed eseguire **monitoraggio cardiaco**:

a. Eseguire un ECG con 12 derivazioni in continuo.
b. Potrebbe essere necessario accelerare il ritmo della carta per aiutare a distinguere le onde P (in particolare nei più piccoli che possono avere una frequenza cardiaca molto elevata).
c. Registrare un tracciato lungo sia prima, sia dopo e sia durante le manovre e le terapie effettuate.

3. Eseguire manovre vagali

- Solo nel lattante è possibile sfruttare il "diving reflex" ottenuto mediante l'applicazione di ghiaccio sul viso per circa 10-15 secondi;
- Nel bambino più grande, la manovra di Valsalva può essere combinata al massaggio monolaterale del seno carotideo. La manovra di Valsalva può essere ottenuta con diverse modalità:
  - Far soffiare energicamente il paziente in una cannuccia parzialmente occlusa
  - Far soffiare energicamente il paziente dentro ad una siringa senza ago
  - Oppure far eseguire la manovra del ponzamento spontaneamente oppure premendo con la mano sull'addome chiedere al paziente di fare una contro-resistenza.

4. Reperire un accesso periferico

- È necessario reperire un accesso venoso a livello degli arti superiori, possibilmente il sinistro e il più possibile vicino al cuore in considerazione della brevissima emivita dell'adenosina (circa 10-20 secondi);
- Nel caso si debba ricorrere ad un accesso intraosseo, è consigliato privilegiare come sede di inserimento l'omero sinistro; tuttavia sul suo utilizzo ci sono tuttora pochi dati in letteratura e va quindi considerata una seconda scelta.

5. Somministrazione di adenosina per via endovenosa

Dosaggio:

Le linee guida ERC 2021 consigliano una dose di 0,1-0,2 mg/kg (max 6 mg) nei bambini. Invece nei lattanti è preferibile iniziare con una dose di 0,15 mg/kg (max 6 mg), perchè nei bambini più piccoli c'è una maggiore probabilità di forme di TPSV refrattarie all'adenosina. In caso di mancata risposta, dopo almeno 1 minuto, somministrare una seconda dose a 0.3 mg/Kg (max 12-18 mg). In assenza di risposta il cardiologo potrà decidere di incrementare ulteriormente il dosaggio fino a 0.5 mg/kg.

TPSV refrattarie all'adenosina: sembrano essere più frequenti nei lattanti. Al riguardo sono stati ipotizzati diversi meccanismi eziopatogenetici (catetere venoso piccolo o accesso vascolare lontano dal sistema di conduzione; resistenza relativa del Nodo AV all'adenosina nei lattanti; presentazione in media più tardiva alla valutazione medica). Il motivo di refrattarietà potrebbe essere legato alla presenza di una *tachicardia automatica*: in questo caso l'adenosina indurrà solo un fugace rallentamento della frequenza e all'ECG si evidenzieranno atriogrammi dissociati dai ventricologrammi (criterio diagnostico).

In presenza di una TPSV refrattaria, se possibile dopo valutazione congiunta con lo specialista cardiologo, si può utilizzare la *flecainide ev* (1-2 mg/kg, massimo 150 mg, in bolo lento 60 minuti) ma solo se la funzione ventricolare è conservata. In alternativa alla flecainide, una terapia di seconda scelta è il propafenone ev al dosaggio di 1-2 mg/kg.

In presenza di una disfunzione della contrattilità, un'alternativa possibile da valutare è l'*amiodarone* (5-15 mcg/kg/min in soluzione glucosata al 5%) oppure un beta-bloccante (ad esempio esmololo ev).

Modalità di somministrazione dell'adenosina:

In considerazione della breve emivita del farmaco, è necessario utilizzare un rubinetto a tre vie per permettere l'infusione di adenosina in bolo rapido seguito da un flash di soluzione fisiologica di circa 5-10 ml (*vedi Figura 1*).

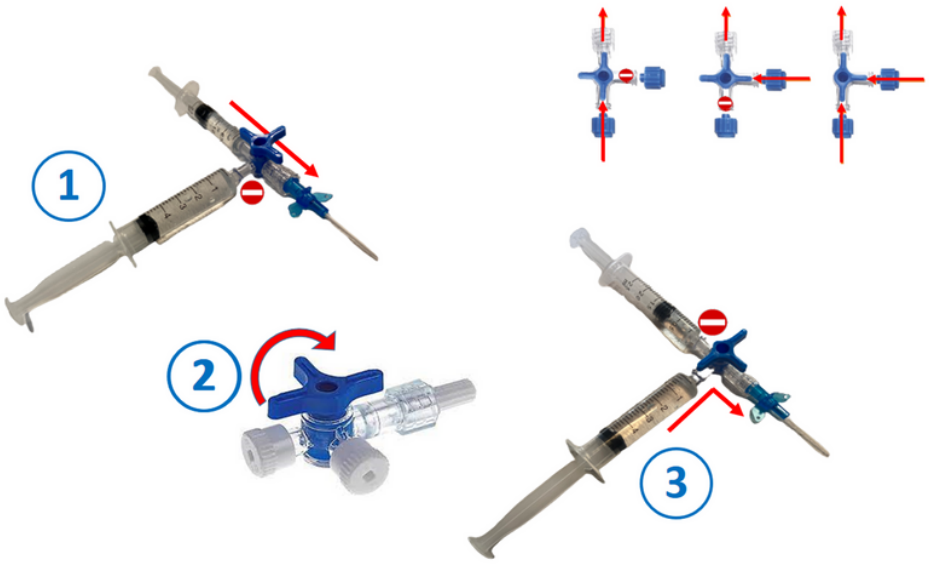


FIGURA 1. Modalità di utilizzo del rubinetto a 3 vie per eseguire bolo rapido di adenosina

GESTIONE DELLA TPSV IN PAZIENTE INSTABILE

In caso di TPSV in paziente con segni di scompenso quali alterato stato di coscienza e/o ipotensione e/o segni di edema polmonare è indicato effettuare il prima possibile la ***cardioversione elettrica sincronizzata*** (*vedi Flowchart sulla gestione del paziente pediatrico con TPSV*).

Cardioversione elettrica sincronizzata

Nella cardioversione elettrica il defibrillatore libera una scarica in modo sincrono con l'onda R del complesso QRS.
Le linee guida ERC 2021 raccomandano di utilizzare una dose di energia pari a 1 J/Kg per la prima scarica, 2 J/Kg per la seconda scarica, se necessarie ulteriori scariche è possibile aumentare il voltaggio fino a massimo 4 J/kg.

ATTENZIONE:

- Prima di ogni scarica, attivare la sincronizzazione con il tasto SYNC.
- Al momento della scarica, tenere premuto il tasto di "SCARICA" per dare il tempo al defibrillatore di riconoscere e agganciare l'onda R.

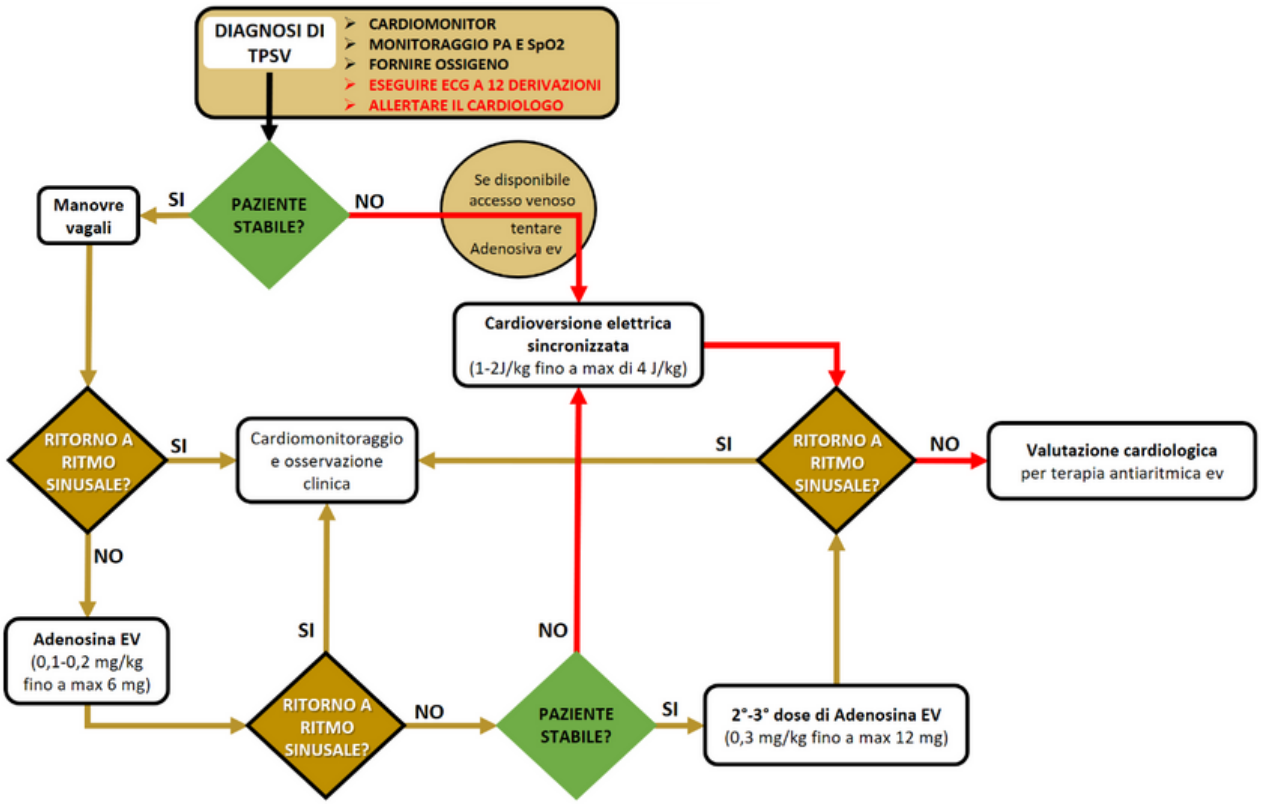
***NOTA BENE*:**

- In caso il paziente sia ancora cosciente, effettuare un'adeguata *sedazione*, secondo protocolli aziendali ospedalieri interni.
- Nelle forme automatiche la cardioversione elettrica può risultare inefficace; quindi, in accordo con il cardiologo, è consigliabile prima la somministrazione di amiodarone ev, che migliora la percentuale di successo della cardioversione elettrica.

FOLLOW UP

La gestione del paziente dopo la risoluzione dell'episodio acuto dipende da diversi fattori e viene generalmente concordata con lo specialista cardiologo. È generalmente raccomandato il ricovero ospedaliero dopo una cardioversione elettrica e un'osservazione di almeno 6 ore dopo una cardioversione farmacologica. Va inoltre valutata la necessità di ricovero in presenza di ulteriori fattori di rischio come l'età (< 6 anni, con particolare attenzione nei neonati e lattanti), la presenza di comorbidità o alterazioni elettrolitiche e la scarsa affidabilità dei caregivers.

FLOWCHART SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE PEDIATRICO CON TPSV



BIBLIOGRAFIA

- Bronzetti G et al. *Le tachicardie sopraventricolari in età pediatrica*. G Ital Cardiol 2013; 14: 597-612.
- *BET 1: Intraosseous adenosine for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia in children.* Emerg Med J. 2014 Jul; 31(7):604-605.
- Quail MA et al. *Question 3 Does a higher initial dose of adenosine improve cardioversion rates in supraventricular tachycardia?* Arch Dis Child. 2012 Feb; 97(2):177-9.
- Doniger SJ, Sharieff GQ. *Pediatric dysrhythmias.* Pediatr Clin North Am. 2006 Feb;53(1):85-105
- Chang PM et al. *Amiodarone versus procainamide for the acute treatment of recurrent supraventricular tachycardia in pediatric patients*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Apr; 3(2):134-40.
- Saul JP, LaPage MJ. *Is it time to tell the emperor he has no clothes?: Intravenous amiodarone for supraventricular arrhythmias in children*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Apr; 3(2):115-7.
- Maconochie IK et al. *Paediatric life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 6.* Paediatric life support. Resuscitation. 2015 Oct; 95:223-48.
- Van de Voorde P et al. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support.* Resuscitation. 2021 Apr;161:327-387
- Lewis J et al. *Acute Management of Refractory and Unstable Pediatric Supraventricular Tachycardia.* J Pediatr. 2017 Feb; 181:177-182.e2.

Revisionata dal** Dott. **Luciano De Simone,** Cardiologo AOU Meyer - **dicembre 2022
Revisionata dal** Dott. **Giulio Porcedda,** Cardiologo Pediatra AOU Meyer - **dicembre 2022

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

La newsletter di SIMYoung

Marzo 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Intossicazione da paracetamolo

*Dott.ssa **Federica Rossi**, Medico Specializzando Università di Firenze*
*Dott.ssa **Patrizia Botarelli**, Pediatra Pronto soccorso AOU Meyer*

COSA È IL PARACETAMOLO?

Il paracetamolo (N-acetil-para-amminofenolo o acetominofene, *vedi figura 1*) è un farmaco largamente utilizzato in età pediatrica. Presenta effetti analgesici/antipiretici simili all'acido acetil-salicilico, ma esercita solo lievi effetti antinfiammatori. Agisce prevalentemente a livello centrale: il suo meccanismo d'azione è dovuto al rapido attraversamento della barriera emato-encefalica e successiva inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello cerebrale andando a bloccare la via di COX.

Comunemente assunto per via orale, impiega dai 30 ai 60 minuti per agire a seconda delle diverse formulazioni (gocce/sciroppo/compresse). La velocità di assorbimento può essere ridotta dal cibo, in particolar modo se ricco di carboidrati. Per quanto riguarda la via di somministrazione rettale, il tempo di assorbimento è poco prevedibile (può variare dai 108 ai 271 minuti). L'assorbimento del farmaco non sembra differire significativamente tra neonati, bambini più grandi o adulti.

Una volta raggiunto il circolo sistemico, si lega debolmente ed in modo variabile alle proteine plasmatiche (10-20%), presenta basso volume di distribuzione ed ha un'emivita plasmatica di 1-2 ore, prolungata nei neonati, in particolare nei prematuri.

Il metabolismo è prevalentemente epatico mediante processi di glucurono-coniugazione. Una piccola parte subisce una N-idrossilazione tramite la via del citocromo p450 con produzione di un metabolita tossico altamente reattivo, l'N-acetil-para-benzochinoneimina (NAPQI) il quale viene coniugato ed inattivato dal glutatione ridotto (GSH) ed infine eliminato con le urine sotto forma di acido mercapturico.

L'eliminazione renale è una via importante per l'eliminazione del farmaco: la secrezione e il riassorbimento tubulare raggiungono la maturità durante il primo anno di vita eguagliando le capacità adulte.

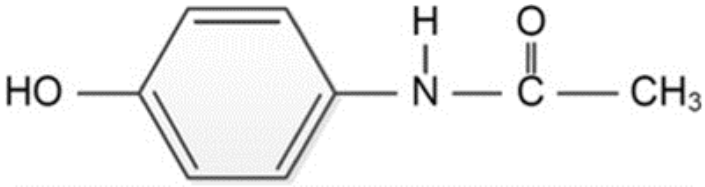


Figura 1. Struttura chimica dell'acetaminofene

DOSAGGI TERAPEUTICI		
PESO	**DOSE** *ripetibile ogni 4-6 ore, max 4 volte/die*	**DOSE MASSIMA** **in 24 ore**
< 10 Kg	7,5 mg/Kg	30 mg/Kg/die
10-50 Kg	15 mg/Kg	60 mg/Kg/die
> 50 Kg	1 g	4 g

Tabella 1. Dosaggi terapeutici del paracetamolo

SOVRADOSAGGIO-INTOSSICAZIONE

Il paracetamolo in genere è ben tollerato e si associa ad una bassa incidenza di effetti collaterali. Tuttavia, non sono rari i casi di sovradosaggio/intossicazione da paracetamolo osservati presso i Dipartimenti di Emergenza pediatrica: in primo luogo, essendo un farmaco da banco, è di facile accesso alla popolazione senza necessità di prescrizione medica; è un farmaco percepito sicuro dai genitori; sono comuni inoltre gli errori di dosaggio, talvolta a causa della diversa concentrazione delle formulazioni [vedi **sciroppo (24 mg/ml)** vs. **gocce (100 mg/ml)**].

Le ingestioni accidentali sono più comuni nella fascia d'età compresa tra 1 e 5 anni. Nei bambini più grandi l'abuso di farmaci è più spesso associata a tentativi di suicidio.

La maggior parte delle ingestioni, tuttavia, è accidentale, avviene in ambiente domestico e non provoca tossicità o la causa in forma lieve. Solo in una minoranza dei casi è fatale.

In caso di assunzione di una quantità elevata di paracetamolo, si può creare una condizione per cui a livello epatico la quantità di glutatione è insufficiente per la detossificazione da NAPQI il quale può causare una necrosi epatica acuta potenzialmente fatale, necrosi tubulare renale e/o coma ipoglicemico. In particolare, i meccanismi di solfo-glucuronoconiugazione epatici si saturano e maggiori quantità di farmaco subiscono la N-idrossilazione con produzione di NAPQI. NAPQI viene coniugato con il glutatione ridotto, metabolizzato ad acido mercaptico ed escreto con le urine. Quando i livelli di glutatione ridotto epatico si esauriscono rapidamente, NAPQI si lega covalentemente alle macromolecole cellulari causando disfunzioni strutturali/enzimatiche/metaboliche. Inoltre la deplezione di GSH intracellulare rende gli epatociti suscettibili allo stress ossidativo e all'apoptosi.

Si definiscono:

INTOSSICAZIONE ACUTA

- dose singola > 150 mg/kg
- dose singola > 100 mg/ kg in pazienti con fattori di rischio (per es. epatopatie, infezioni virali, diabete non controllato, anoressia, utilizzo di altri farmaci).

INTOSSICAZIONE CRONICA O DA DOSI SOVRATERAPEUTICHE RIPETUTE

Si tratta di un'assunzione ripetuta nel tempo di dosi superiori a quelle terapeutiche.

- Per bambini di età > 6 anni:
  - > 200 mg/kg o 10 g nelle precedenti 24 ore;
  - > 150 mg/kg/24 h o 6 g nelle precedenti 48 ore;
  - > 100 mg/kg o > 4 g/die in paziente a rischio (vedi sopra).
- Per bambini di età < 6 anni:
  - > 200 mg/kg per singolo periodo di 24 ore;
  - > 150 mg/kg/24h nelle precedenti 48 ore;
  - > 100 mg/kg/24 h nelle precedenti 72 ore.

FASE 1 (0,5-24 ore)	• Asintomatica • Malessere generale, anoressia, nausea, vomito • Rialzo delle transaminasi > 16 ore
FASE 2 (24-72 ore)	• Dolore in ipocondrio destro • Rialzo di transaminasi e bilirubina • Allungamento PT • Possibile alterazione della funzione renale e acidosi
FASE 3 (72-96 ore)	• Peggioramento insufficienza epatica, renale e compromissione cardiaca → ittero, ipotensione, tachicardia, aritmie • Alterazioni della coagulazione • Encefalopatia • Exitus
FASE 4 (4-14 giorni)	• Se il paziente sopravvive → progressiva risoluzione del quadro clinico

Tabella 2. Iter clinico evolutivo del paziente con intossicazione da paracetamolo

DIAGNOSI

- Anamnesi (dose assunta, tipo di formulazione, tempo trascorso dall'assunzione, sintomi dopo l'assunzione, patologie di base, co-assunzione di induttori del citocromo p-450 come antiepilettici o alcool).
- Esame obiettivo.
- Esami di laboratorio: emocromo, ammoniemia, acido lattico, glicemia, elettroliti, funzionalità renale ed epatica, proteine totali, assetto coagulativo (PT, aPTT, INR, fibrinogeno), EGA.
- Dosaggio paracetamolo plasmatico: ci serve per valutare, nell'intossicazione acuta, in base al nomogramma di Rumack-Matthew (*vedi figura 2*), l'indicazione alla detossificazione con NAC (N-acetil-cisteina).

APPROCCIO AL PAZIENTE (*vedi tabella 3*)

1. **Valutazione ABCDE** e controllo esami ematici:
   - monitoraggio glicemia, funzionalità epatica e renale, bilancio idrico per eventuale oliguria.
2. **Terapia di supporto** delle funzioni vitali.
3. Contattare il **Centro Antiveleni (CAV)** dopo aver raccolto tutte le informazioni [Who, What, Where, When (Timer), Why].
4. **Decontaminazione gastrica** con carbone vegetale attivo (1 g/kg per os, max 50 gr) da eseguire entro 2 ore dall'ingestione, per diminuire l'assorbimento del 50-90%. ***DA NON SOMMINISTRARE*** se si pensa di utilizzare antidoti per via orale.
   - Lavanda gastrica entro 2 ore è indicata in caso di ingestione di grosse quantità (> adolescente con ideazione suicidaria) in accordo con il CAV.
5. **Antidoto N-acetil-cisteina** (NAC: Fluimucil fiale 300 mg/3 ml; Hidonac flacone 5 gr/25 ml per via endovenosa o orale) → indicato in caso di rischio di danno epatico. Massima efficacia se somministrata entro 8 ore dall'ingestione del paracetamolo: agisce detossificando NAPQI convertendolo in mercapto-coniugati non tossici e cisteina.
6. Contattare centro trapianti → insufficienza epatica fulminante è un'indicazione al trapianto se il paziente sviluppa grave epatopatia acuta nonostante terapia con NAC.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON NAC

1. Ingestione acuta di dose tossica se non possibile dosaggio della paracetamolemia entro 8 ore (dose singola di 150 mg/kg oppure 100 mg/kg in paziente a rischio).
2. Evidenza di danno epatico con aumento di ALT (severa tossicità > 1000 UI/L) indipendentemente dalla paracetamolemia nel sospetto di intossicazione.
3. Livello di paracetamolemia predittivo di danno epatico (vedi nomogramma in caso di intossicazione acuta).
4. Paracetamolemia ai valori superiori di quella terapeutica (> 20 microgr/ml) se intossicazione cronica.

SCHEMI DI TRATTAMENTO: DUE FASI o TWO BAGS

- **PRIMA SACCA**: NAC 200 mg/kg (max 22 g) in 7 ml/kg di SG 5% oppure NaCl 0,9% (max 500 ml) in 4 ore.
- **SECONDA SACCA:** NAC 100 mg/kg (max 11 g) in 14 ml/kg di SG 5% o NaCl 0,9% (max 1000 ml) in 16 ore.
- **INFUSIONI SUCCESSIVE** (fino a riduzione della paracetamolemia < 10 mg/l e ALT < 50 U/l): NAC 150 mg/kg, in 500 ml di SG 5% o NaCl 0,9% ogni 12 ore.

Eventuali variazioni sul dosaggio di NAC o sulla durata della terapia per casi particolari verranno gestiti in base alle indicazioni fornite dal CAV.

NB L'infusione deve essere eseguita lentamente per rischio di reazioni anafilattoidi!

COME PREVENIRE?

1. Per la prevenzione degli avvelenamenti è necessaria l'educazione dei genitori in merito alla custodia sicura dei farmaci e delle sostanze tossiche in ambiente domestico. Consigliare due armadietti distinti per adulto e bambino.
2. Non farsi vedere assumere farmaci (i bambini agiscono per imitazione).
3. Comportamento in caso di bambino che abbia ingerito un veleno:
   - Chiamare subito il centro antiveleni di riferimento (consultabile su internet).
   - Non indurre vomito.
   - Portare la confezione del farmaco in pronto soccorso.

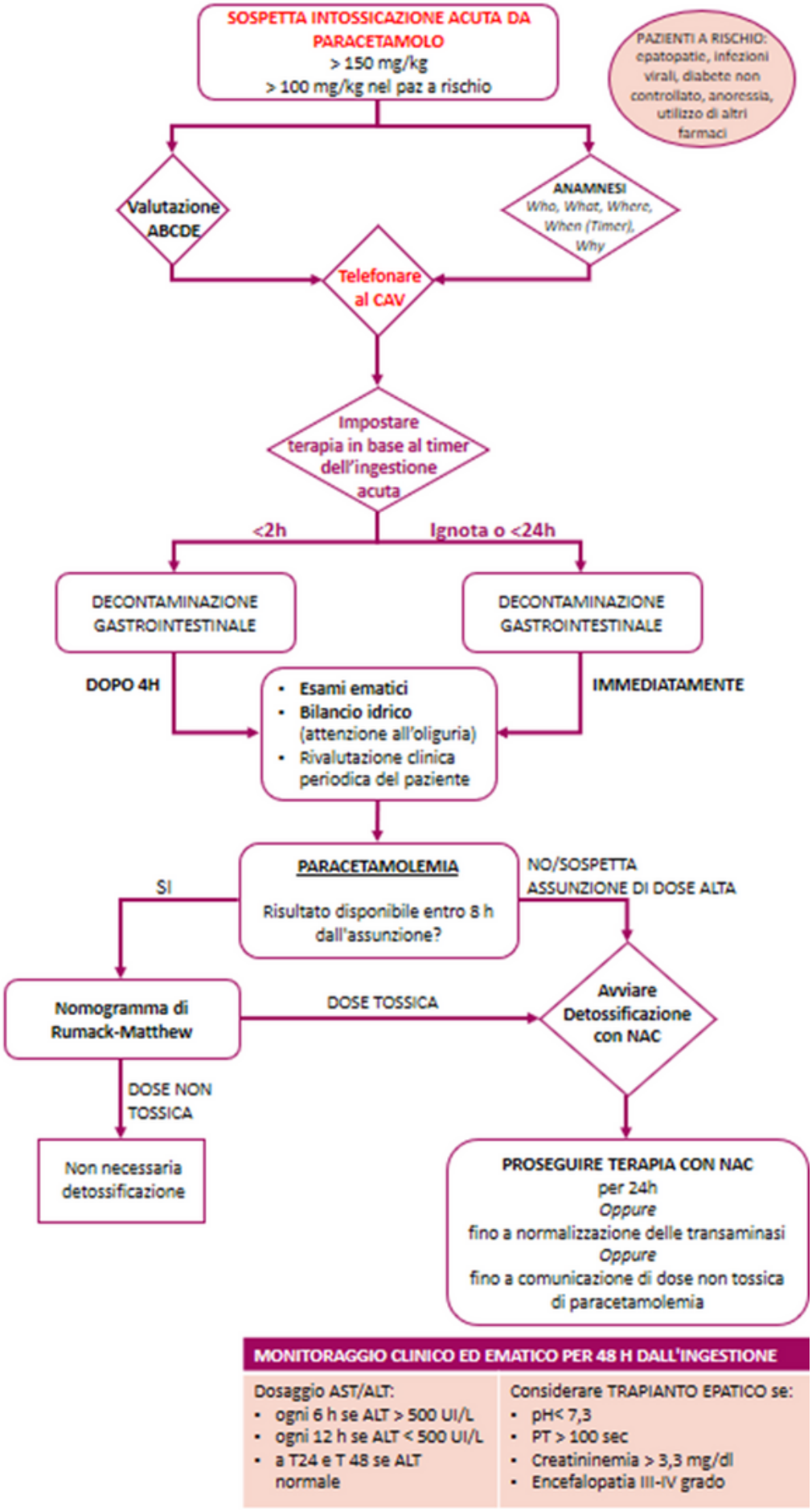


Tabella 3. Flowchart sulla gestione del paziente con intossicazione acuta da paracetamolo

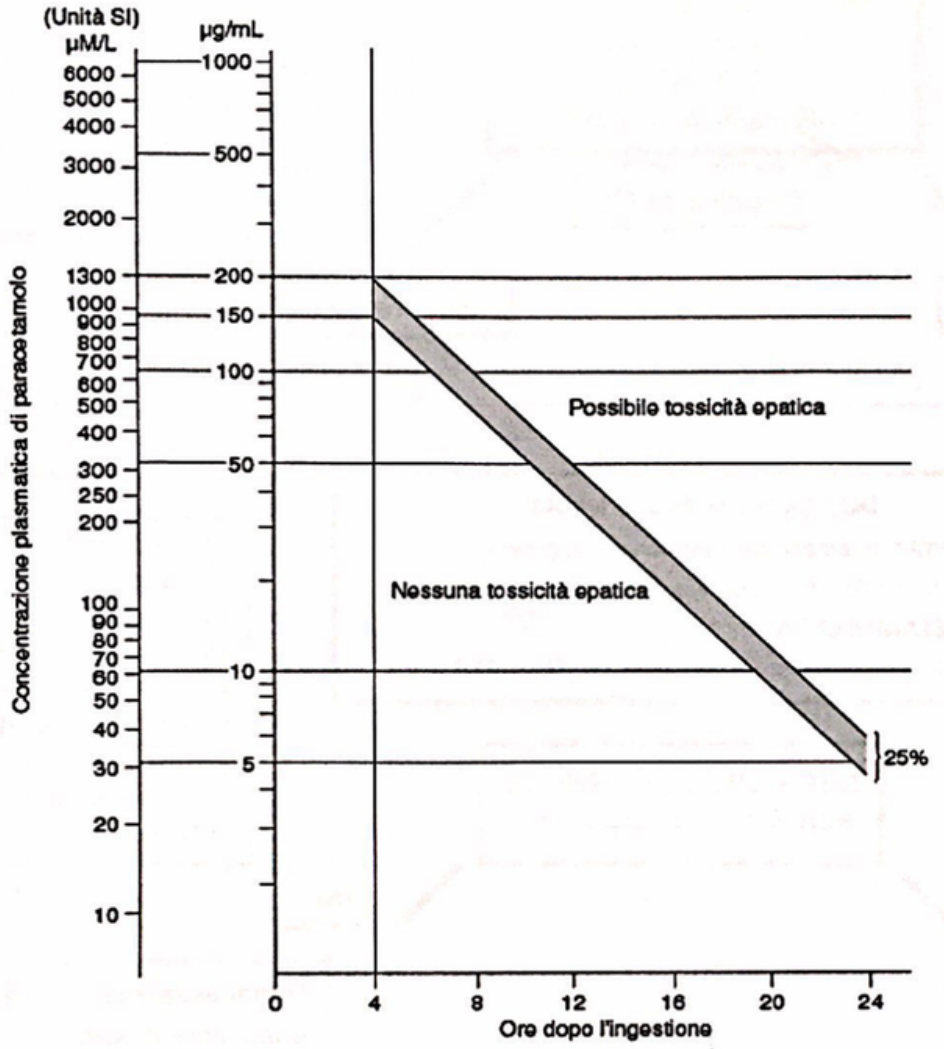


Figura 2. Nomogramma di Rumack-Matthew (Mund ME, 2015)

BIBLIOGRAFIA

- Marcdante K.J. et al. *Nelson, Manuale di Pediatria, sesta edizione.* Editore: Elsevier. 2012.
- Godman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale.* Editore McGraw-Hill Education, 2012.
- Ponticiello E, et al. *Manuale di Tossicologia clinica per il pediatra.* Editore: Cuzzolin. 2018.
- Chiew AL et al. *Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand.* Med J Aust. 2020 Mar; 212(4):175-183.
- Mund ME, et al. *Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries.* J Occup Med Toxicol. 2015;10:43.

Revisionata da *Dott.* ***Andrea Missanelli****, Specialista in Tossicologia Medica AOU Careggi -* ***gennaio 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

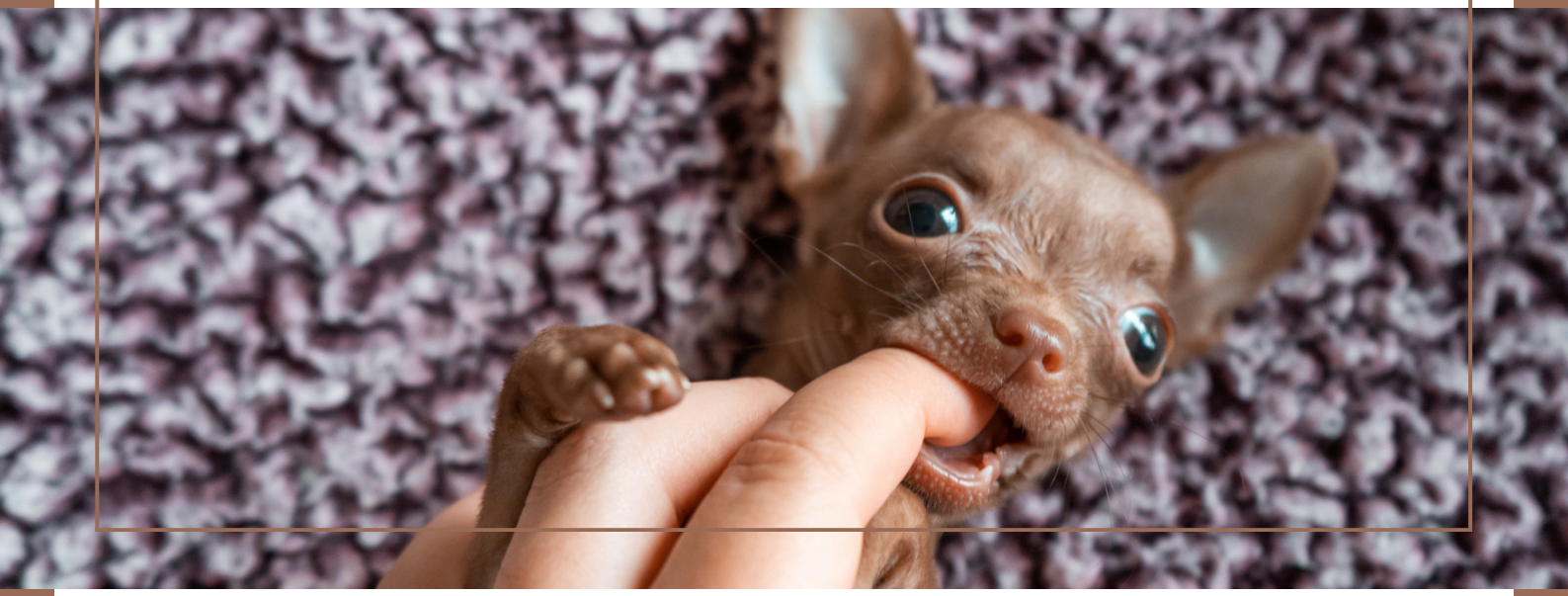
La newsletter di SIMYoung

Aprile 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Morso di animale

*Dott.ssa **Eleonora Fusco**, Medico Specializzando Università di Firenze*



I morsi di animale rappresentano una comune causa di accesso in Pronto Soccorso in età pediatrica: quasi tutti sono dovuti a cani o gatti (quelli di cane sono sei volte più comuni), mentre morsi umani, di roditori o di altri animali costituiscono meno dell'1-2% dei casi.
Il rischio di infezione dopo un morso è molto variabile, va dal 5-20% per il morso di cane o umano fino al 50-80% per il morso di gatto: quest'ultimo si associa infatti ad un particolare rischio infettivo a causa del tipo di lesione (da punta), della localizzazione (frequentemente alle mani) e dell'elevata frequenza di *Pasteurella multocida* all'interno del cavo orale del gatto.
Tale evenienza può essere ridotta al minimo con una precoce e adeguata *cura delle ferite* e con un'attenta *valutazione dei fattori di rischio infettivo*, che aiuterà a stabilire la necessità di immunoprofilassi e/o terapia antibiotica.

Nell'inquadramento del paziente con morso di animale, è necessario valutare l'esecuzione di:

- **Esame colturale su tampone della ferita** (ricerca germi aerobi e anaerobi): da effettuare SOLO in presenza di segni di infezione;
- **Imaging**: in caso di ferite penetranti che coinvolgono osso o articolazioni / corpi estranei.

Sulla lesione si eseguono:

- **Pulizia della ferita**: al fine di rimuovere materiale estraneo, da effettuare con acqua o soluzione fisiologica (se la ferita è profonda, irrigare a pressione moderata); se la ferita è contaminata, utilizzare soluzioni contenenti iodopovidone 1% o cloruro di benzalconio 1%;
- **Debridement**: rimozione del tessuto devitalizzato insieme al materiale estraneo;
- **Chiusura chirurgica**: è sempre raccomandata per i morsi a livello del volto, subito oppure dopo un ciclo di terapia antibiotica; per le altre sedi generalmente non è raccomandata, ma ne andrà comunque valutata l'indicazione in base al tipo di ferita.

Nota bene: ogni morso di animale deve essere segnalato all'Ufficio di Igiene Pubblica Locale.

Per tutti i vaccini eseguiti in Pronto Soccorso deve essere rilasciato il relativo certificato di avvenuta vaccinazione, al fine di poterla registrare presso la ASL territorialmente competente o l'ambulatorio del Pediatra di famiglia / Medico di medicina generale.

Oltre al rischio di infezione batterica, per il morso di animale è necessario considerare il rischio di tetano e rabbia; per il morso umano, invece, è opportuno valutare il rischio di HBV e HIV.

INFEZIONI BATTERICHE

Microrganismi potenzialmente coinvolti:

- **ANIMALI:** Pasteurella spp, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp, anaerobi, Capnocytophaga spp, Moraxella spp, Corynebacterium spp, Neisseria spp, Bartonella henselae, Streptobacillus moniliformis, Spirillo minus;
- **UOMO:** Streptococcus spp, Staphylococcus aureus, anaerobi, Eiknella corrodens.

Indicazioni alla terapia antibiotica:

- Morsi moderati-severi, soprattutto in caso di edema perilesionale
- Ferite penetranti, soprattutto se sono coinvolti osso, tendini, articolazioni
- Morsi faciali profondi e/o in caso di chiusura chirurgica
- Morsi su mani, piedi ed area genitale
- Ferite in pazienti immunocompromessi o asplenici
- Ferite con segni di infezione
- Morso di gatto

Durata della terapia antibiotica:

In assenza di segni di infezione, a scopo preventivo, la durata della terapia è di 3-5 giorni, mentre è di 5 giorni in caso di infezione localizzata dei tessuti molli; da prolungare ulteriormente in caso di ferite con coinvolgimento osseo o di infezioni più estese.
Nell'impostazione della terapia antibiotica empirica (*vedi Tabella 1*), è necessario tener conto di casi noti di colonizzazione da S. aureus meticillino-resistente (MRSA); inoltre, la copertura per MRSA dovrebbe essere considerata nei casi di infezione grave, in attesa del risultato delle colture.
In caso di infezione documentata, la terapia iniziale dovrà essere modificata sulla base dell'antibiogramma.

INDICAZIONE	ANTIBIOTICO	DOSAGGIO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE
PRIMA SCELTA	**AMOXICILLINA/ ACIDO CLAVULANICO**	75-100 mg/Kg/die calcolato su amoxicillina (dose singola max 875/125 mg)	PER OS, in 2-3 dosi
OSPEDALIZZAZIONE E/O FERITE SEVERE E PENETRANTI (con esposizione di tendini e ossa)	**AMPICILLINA/ SULBACTAM**	100-200 mg/kg/die calcolato sull'ampicillina (dose singola max 2 g)	EV, in 4 dosi
	in alternativa **PIPERACILLINA/ TAZOBACTAM**	300 mg/kg/die (dose singola max 4g)	EV, in 4 dosi
	in alternativa **CLINDAMICINA** + **AMPICILLINA**	30–60 mg/kg/die (max dose singola 900 mg) 100-200 mg/kg/die	EV, in 3 dosi EV, in 3 dosi
	oppure **CEFTRIAXONE**	50-100 mg/kg/die	EV, in 1 o 2 dosi
ALTERNATIVE E/O ALLERGIA ALLE PENICILLINE	**CLINDAMICINA** + **TRIMETOPRIM/ SULFAMETOSSAZOLO**	30 mg/kg/die (max dose singola 450 mg) 30–60 mg/kg/die (max dose singola 900 mg) 8-10 mg/kg/die, calcolato sul trimetoprim	PER OS, in 3-4 dosi EV, in 3 dosi PER OS/EV, in 2 dosi
	oppure **CEFPODOXIME**	10 mg/kg/die (max dose singola 200 mg)	PER OS, in 2 dosi
	oppure **DOXICICLINA**	4 mg/kg/die il 1° giorno, poi 2 mg/kg/die (dose singola max 100 mg), solo se ≥ 8 anni	PER OS, in 2 dosi il primo giorno, poi in 1 o 2 dosi

Tabella 1. Terapia antibiotica empirica morso di animale o umano (adattata da Red book 2021-2024 e Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 2018, American Academy of Pediatrics)

TETANO

Per stabilire l'indicazione all'immunizzazione attiva (vaccinazione) e passiva (somministrazione di immunoglobuline antitetano), si considerano due aspetti (*vedi Tabella 2*):

1. **Tipo di ferita:**
   - Ferite non a rischio: ferite minori e pulite;
   - Ferite a rischio elevato: ferite contaminate (con sporcizia, terreno, feci o saliva), profonde, penetranti, con tessuto necrotico/gangrenoso, punture, exeresi, avulsioni dentarie, ferite da proiettili, ferite da schiacciamento, ustioni e congelamento, fratture esposte.
2. **Status vaccinale del soggetto:** in termini di numero di dosi ricevute e del tempo trascorso dall'ultima dose (sotto i 6 mesi di età, si considera anche lo status vaccinale della madre).

Situazione vaccinale		Ferita NON a rischio		Ferita a rischio	
N° dosi ricevute	Ultima dose	VACCINO	IG TETANO	VACCINO	IG TETANO
3 o più	< 5 anni	NO	NO	NO*	NO
3 o più	5-10 anni	SI	NO	SI	NO
3 o più	> 10 anni	SI	NO	SI	SI**
Nessuna, < 3 o stato vaccinale incerto		SI	NO	SI	SI

** si esegue una dose di richiamo solo in presenza di rischio di infezione particolarmente alto.*
*** solo in soggetti che si presentano > 24 ore dalla ferita o in stato di shock*
***NOTA BENE:** In caso di immunodeficienza grave, se la ferita è contaminata, è necessario somministrare le IG antitetano, indipendentemente dallo stato vaccinale.*

Tabella 2: Indicazioni all'immunoprofilassi attiva e passiva antitetano (Allegato A "Calendario vaccinale Regione Toscana e direttive in materia di vaccinazioni", aggiornamento 2022)

Immunoglobuline antitetano: da somministrare per via intramuscolare al dosaggio di **250 UI**, indipendentemente dall'età o dal peso; la dose può essere incrementata a 500 UI nei casi di ferita infetta non sottoposta ad adeguato trattamento chirurgico entro 24 ore, ferita profonda o contaminata con danno tissutale e ridotto apporto di ossigeno, ferita da corpo estraneo (es. arma da fuoco).

Nel caso di indisponibilità delle immunoglobuline *specifiche* per via intramuscolare, è raccomandata la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG).

Quando necessarie, le immunoglobuline specifiche non devono mai essere somministrate da sole, bensì devono essere **sempre associate al vaccino**, utilizzando sito di somministrazione e siringa differenti; se il vaccino non è disponibile, può essere somministrato anche successivamente alle immunoglobuline antitetano, ma comunque entro i giorni immediatamente successivi.

La profilassi passiva deve essere somministrata il prima possibile, preferibilmente **entro le 72 ore** dal potenziale contagio.

Vaccinazione: si somministrano:

- **DTPa** (antidifterite-tetano-pertosse): in bambini < 7 anni
- **dTpa** (con difterite e pertosse a componente ridotta): in bambini ≥ 7 anni

È preferibile utilizzare vaccini contenenti anche la polio (DTPa-polio, dTpa-polio, esavalente): il calendario vaccinale prevede infatti tale vaccinazione in occasione di tutti i richiami previsti fino al 12°-18° anno di età.

In caso di indisponibilità di immunoglobuline antitetano, seppur indicate, si può procedere comunque alla vaccinazione isolata, preferibilmente **entro le 72 ore** dall'evento traumatico.

RABBIA

La profilassi post-esposizione antirabbica (**Rabies PEP: PostExposure Prophylaxis**) consiste nella vaccinazione +/- somministrazione intradermica delle **immunoglobuline specifiche anti-rabbia** (**RIG**) e va eseguita preferibilmente **entro 24 ore** a seconda dell'**animale**, del dato di eventuale **immunizzazione pregressa per rabbia** e della **categoria di rischio** (*vedi Tabella 3*); può essere proposta anche nelle settimane o nei mesi successivi al morso, se ritenuto opportuno in base alla valutazione del rischio.

La profilassi antirabbica solitamente **NON è necessaria in caso di morso di piccoli roditori** (topo, ratto, scoiattolo, porcellino d'India, ecc.): in questi casi, essa è da prendere in considerazione solo se il paziente proviene da aree endemiche per rabbia. A prescindere dal tipo di lesione o dalla necessità o meno di immunoprofilassi, tutte le ferite devono essere accuratamente **lavate con acqua e sapone e disinfettate** con un prodotto a base di alcol o di iodio.

<table>
<tr><th>Tipo animale
(solo mammiferi)</th><th>Immunizzazione pregressa per rabbia</th><th>CATEGORIA 1
(toccare o nutrire l'animale; lambitura di pelle integra)</th><th>CATEGORIA 2
(morsicatura leggera di pelle scoperta, graffiature minori o abrasioni senza sanguinamento; lambitura di pelle abrasa)</th><th>CATEGORIA 3
(morsicature o graffiature transdermiche singole o multiple; contaminazione delle mucose con saliva)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Animale domestico
(cani, gatti, bestiame)
identificato, ritenuto sano, che si può osservare per 10 giorni</td><td>NO</td><td rowspan="2">Non necessaria</td><td colspan="2" rowspan="2">Eseguire la PEP solo se l'animale, durante l'osservazione, presenta sintomatologia rabica</td></tr>
<tr><td>SÌ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Animale domestico sospetto rabico,
comunque disponibile per l'osservazione</td><td>NO</td><td rowspan="2">Non necessaria</td><td>Vaccinazione*
(4 dosi)</td><td>Vaccinazione*
(4 dosi) + RIG</td></tr>
<tr><td>SÌ</td><td colspan="2">Vaccinazione (2 dosi) *</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Animale domestico rabico o
che NON è possibile osservare</td><td>NO</td><td rowspan="2">Non necessaria</td><td colspan="2">Vaccinazione (4 dosi) + RIG</td></tr>
<tr><td>SÌ</td><td colspan="2">Vaccinazione (2 dosi)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Animale selvatico (volpi, tassi, pipistrelli, puzzole, caprioli ecc..) da considerare rabico fino a prova contraria</td><td>NO</td><td rowspan="2">Non necessaria</td><td colspan="2">Vaccinazione (4 dosi) + RIG</td></tr>
<tr><td>SÌ</td><td colspan="2">Vaccinazione (2 dosi)</td></tr>
</table>

**Si può sospendere il trattamento se l'animale durante l'osservazione si mantiene sano oppure se viene soppresso e risulta negativo per rabbia.*

Tabella 3: Immunoprofilassi antirabbica (adattata da: Rabies vaccines: WHO position paper 2018; Protocollo operativo ISS per la profilassi antirabbica post esposizione, 2008)

Immunoglobuline anti-rabbia (hRIG):

- Dosaggio: **20 UI/Kg**, indipendentemente dall'età;
- Da effettuare il prima possibile, **entro 7 giorni dalla prima dose di vaccino** post-esposizione;
- Da somministrare **per via intradermica** intorno alla ferita, cercando di mantenersi **il più vicino possibile** alla lesione al fine di neutralizzare il virus; se disponibile un quantitativo eccedente, iniettare il volume rimanente per via intramuscolare in una sede differente dal vaccino.

Vaccinazione:

- Somministrare 1 ml (1 fiala) per via intramuscolo, a livello del deltoide in adulti e bambini con almeno 2 anni di età o a livello anterolaterale della coscia < 2 anni (mai eseguirla a livello gluteo);
- In assenza di immunizzazione pregressa: **somministrare 4 dosi, al giorno 0, 3, 7 e tra il 14° e il 28° post-esposizione** oppure somministrare una dose doppia (su 2 siti differenti) al giorno 0 e una dose singola al giorno 7 e una al giorno 21;
- Se immunizzazione pregressa: somministrare 2 dosi, una al giorno 0 e una al giorno 3 post-esposizione.

BIBLIOGRAFIA

- Red book 2021-2024: American Academy of Pediatrics. [Bite Wounds] In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021; pag:169-175
- Bradley JS, Nelson JD, et al., *2018 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*, 24th Edition. American Academy of Pediatrics.
- Delibera Regione Toscana n.1500 del 19-12-2022. *Allegato A: Calendario vaccinale della Regione Toscana e direttive in materia di vaccinazioni. Aggiornamento 2022*
- WHO 2018. *Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Weekly epidemiological record*, No 16, 2018, 93, 201–220
- Protocollo operativo ISS per la profilassi anti-rabbica post esposizione: https://www.epicentro.iss.it/rabbia/pdf/protocollo-operativo_profilassi.pdf

Revisionata da *Dott.ssa* ***Leila Bianchi****, Pediatra infettivologa 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

La newsletter di SIMYoung
Maggio 2023

Intossicazione da organofosforici

*Dott. **Federico Rubera**, specializzando Università di Firenze*
*Dott.ssa **Patrizia Botarelli**, Pediatra Pronto soccorso AOU Meyer*

INTRODUZIONE

Gli **organofosfati** (OP) e i carbammati sono gli insetticidi più frequentemente utilizzati in tutto il mondo. Questi composti causano l'80% delle esposizioni tossiche segnalate agli insetticidi e producono una sindrome clinica che può essere efficacemente trattata se riconosciuta precocemente. La sindrome clinica muscarinica tipicamente descritta negli adulti spesso non si verifica nei bambini piccoli, che invece hanno maggiori probabilità di presentare livelli alterati di coscienza. Gli organofosforici sono stati scoperti più di 150 anni fa; tuttavia, il loro uso diffuso iniziò in Germania nel 1920, quando furono impiegati per la prima volta come insetticidi e agenti di guerra chimica. L'interesse per gli effetti di questi composti sull'uomo è aumentato negli ultimi anni a causa del loro potenziale uso come armi di distruzione di massa.

EPIDEMIOLOGIA

L'intossicazione avviene prevalentemente per contatto non intenzionale con il composto. Nella maggioranza dei casi l'esposizione è lieve ed il paziente non giunge all'attenzione del medico. In una minoranza di casi negli adulti l'avvelenamento è intenzionale a scopo suicidiario. Nonostante queste premesse, in tutto il mondo, gli avvelenamenti da pesticidi causano circa 20.000 morti e più di un milione di sequele gravi ogni anno. Non sono riportate differenze razziali nella mortalità o morbilità e non sono note differenze negli effetti clinici tra i sessi. I bambini sono a rischio significativamente aumentato, in particolare in Africa e in altri Paesi in via di sviluppo, dove la diffusa disponibilità di organofosfati e la mancanza di regolamentazione rendono quantomai più probabile il rischio di esposizione.

MECCANISMO DI AZIONE

Gli OP sono altamente liposolubili e sono ben assorbiti dalla pelle, dalle mucose, dalla congiuntiva, dal sistema gastrointestinale e dal sistema respiratorio. Essi formano un legame inizialmente reversibile con l'enzima acetilcolinesterasi. Il legame organofosfato-colinesterasi può degradarsi spontaneamente, con riattivazione dell'enzima, o può subire un processo chiamato invecchiamento. Il processo di invecchiamento provoca un'inattivazione enzimatica irreversibile ed è tanto più probabile quanto più tardivamente si interviene con la terapia.

La colinesterasi si trova in due forme: una all'interno dei globuli rossi, che è conosciuta come **vera colinesterasi**, e una forma plasmatica, che è conosciuta come **pseudocolinesterasi**. Il suo ruolo è idrolizzare rapidamente il neurotrasmettitore acetilcolina (Ach) in frammenti inattivi. L'acetilcolina si trova nei gangli simpatici e parasimpatici, nelle terminazioni nervose terminali dei nervi parasimpatici postgangliari e alle piastre terminali motorie dei nervi nel muscolo scheletrico (*vedi figura 1*). L'inattivazione dell'enzima dunque provoca un accumulo di acetilcolina nella sinapsi, portando dapprima a sovrastimolazione dei recettori dell'acetilcolina e poi a interruzione degli impulsi nervosi.
La depolarizzazione e le fascicolazioni muscolo-scheletriche si verificano secondariamente alla stimolazione dei recettori nicotinici della giunzione neuromuscolare (**effetto nicotinico**).
Gli **effetti muscarinici** invece si verificano nelle sinapsi parasimpatiche postgangliari, causando contrazioni muscolari lisce di vari organi tra cui il tratto gastrointestinale, la vescica e le ghiandole secretorie. Si può verificare riduzione dell'automatismo del nodo seno-atriale e ritardo di conduzione atrioventricolare. Le disaritmie sono frequentemente riportate: in genere, esse includono bradicardia, ma può verificarsi anche tachicardia.
Nel corso della intossicazione da organofosforici i sintomi riguardanti il sistema nervoso centrale (*vedi paragrafo "Presentazione clinica"*) sono soprattutto non specifici e molto probabilmente non dovuti a diretta attivazione dei recettori colinergici neuronali. Generalmente sono assenti nei bambini per le dosi assunte accidentalmente.

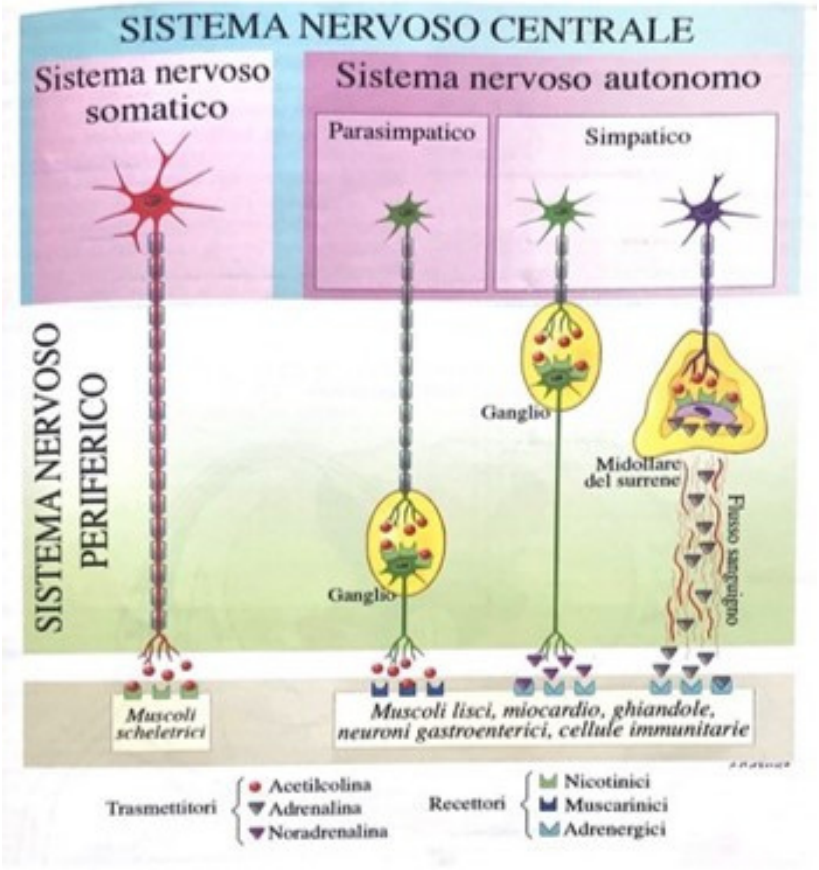


Figura 1. Sistema nervoso centrale e periferico (Atlante di anatomia; G.Grasso)

PRESENTAZIONE CLINICA

L'avvelenamento acuto da OP porta a tre principali sindromi cliniche:

- **Sindrome colinergica acuta**;
- **Neuropatia ritardata indotta da OP,** che insorge 1-3 settimane dopo l'esposizione;
- **Sindrome intermedia** (**IMS**), complicanza comune responsabile di buona parte della morbilità e mortalità nell'avvelenamento da OP. Essa è stata descritta per la prima volta come *sindrome da paralisi* che si verifica 1-4 giorni dopo la risoluzione della sindrome colinergica acuta, anche se lavori recenti suggeriscono che l'IMS si verifichi molto prima. La debolezza colpisce prevalentemente i muscoli degli arti e la muscolatura respiratoria e si ipotizza che la causa sia un persistente eccesso di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare. Pertanto, gli interventi mirati alla giunzione neuromuscolare potrebbero produrre buoni risultati nel mitigare la tossicità dell'OP.

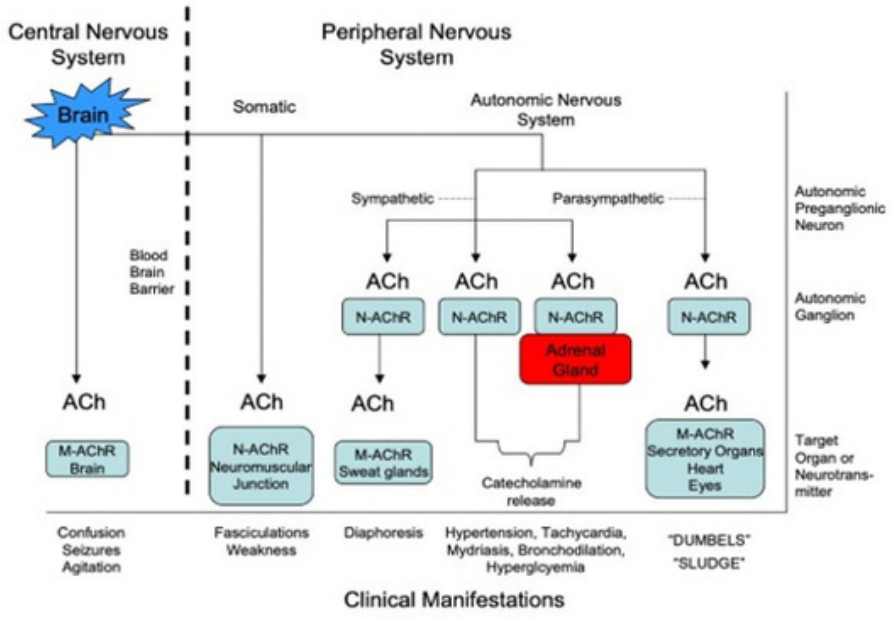


Figura 2. Effetti del sistema colinergico (Barthold C. et al. *Organic Phosporous Compounds-Nerve Agents*)

La **sindrome colinergica acuta**, in cui l'inizio dei sintomi può variare sulla base del tipo di assorbimento, dal grado di esposizione e dalla sostanza coinvolta, si compone di 3 effetti diversi:

- Muscarinico;
- Nicotinico;
- Sistema nervoso centrale (SNC).

I **sintomi muscarinici** possono includere i seguenti:

- Dal punto di vista **respiratorio** → respiro sibilante e/o broncococostrizione, edema polmonare, aumento delle secrezioni;
- Dal punto di vista **cardio-vascolare** → bradicardia;
- Dal punto di vista **gastrointestinale** → crampi addominali e ipermotilità con vomito e diarrea;
- Dal punto di vista **nervoso** → miosi, diaforesi, lacrimazione e ipersalivazione;
- Dal punto di vista **urologico** → perdita di urine per contrazione vescicale.

Esistono due acronimi per ricordare gli effetti muscarinici sul SNC (vedi figura 2):

- **DUMBELS**: **D**iaforesi e **D**iarrea, perdita di **U**rine, **M**iosi, **B**radicardia, **B**roncorrea, **B**roncospasmo, **E**mesi, **L**acrimazione e **S**alivazione;
- **SLUDGE**: **S**alivation, **L**acrimation, **U**rination, **D**efecation/**D**iaforesis, **G**astrointestinal **E**mesis.

I **sintomi nicotinici** possono includere:

- Fascicolazioni muscolari
- Affaticamento
- Paralisi
- Debolezza muscolare generalizzata
- Tachicardia.

I **sintomi a livello di SNC** possono includere:

- Ansia
- Irrequietezza
- Confusione
- Visione offuscata
- Cefalea
- Linguaggio confuso
- Atassia
- Convulsioni (potrebbero essere dovute ad ipossia secondaria alla tossicità colinergica)
- Coma
- Paralisi respiratoria centrale
- Livello alterato di coscienza
- Ipotonia

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnostica differenziale nei bambini con possibile tossicità da organofosforici include la tossicità dovuta a vari veleni, come *agenti nervini* (che agiscono con lo stesso meccanismo di azione), *carbammati* (che però legano reversibilmente l'enzima acetilcolinesterasi), *fosgene*, *paraquat*. Pertanto tali sostanze possono causare sintomi simili a quelli precedentemente descritti.

DIAGNOSI

L'**approccio diagnostico** al paziente con sospetto avvelenamento da organofosforici prevede:

- **Emocromo**, per escludere cause infettive, elettroliti;
- **Emogasanalisi** (EGA) per valutare eventuale presenza di acidosi respiratoria;
- **Dosaggio colinesterasi cellulare**: sia la colinesterasi sierica (*pseudocolinesterasi*) che quella contenuta nei globuli rossi (*colinesterasi vera*), possono essere dosate. Solo il valore della colinesterasi contenuta nei globuli rossi è specifico per l'avvelenamento da organofosfati, ma non viene dosata da tutti i laboratori. Una storia di esposizione associata ad una diminuzione di acetilcolinesterasi plasmatica del 50% o superiore al di sotto del valore di riferimento (4.2-14.3 U/mL) o pre-esposizione è compatibile con l'avvelenamento da organofosfati. I livelli di acetilcolinesterasi negli eritrociti rappresentano un fattore prognostico per la sopravvivenza del paziente, mentre quelli sierici possono essere utilizzati unicamente a scopo diagnostico;
- **Radiografia del torace** per valutare la presenza di edema polmonare;
- **Tomografia computerizzata** (TC) **cranio** in caso di stato mentale alterato;
- **Elettrocardiogramma** (ECG) per valutare le aritmie cardiache.

PRIMO SOCCORSO E TERAPIA SPECIFICA

- Procedere secondo lo schema **ABCDE e contattare il Centro AntiVeleni:**
  - Garantire il supporto e la ventilazione delle vie aeree, aspirare frequentemente con sondino naso-gastrico (SNG) e, se necessario, procedere con l'intubazione endotracheale in pazienti con insufficienza respiratoria.
  - Supporto circolatorio con accesso endovenoso (IV), fluidi e monitoraggio cardiaco e pulsossimetrico.
  - Controllo della temperatura corporea e della glicemia.
  - Se il paziente è stabile, la decontaminazione è una priorità per ridurre al minimo l'assorbimento e quindi il peggioramento dei sintomi del paziente. La decontaminazione cutanea comporta la rimozione di tutti gli indumenti del paziente e il lavaggio con acqua e sapone. Visto il buon assorbimento cutaneo ed inalatorio di queste sostanze (soprattutto in forma liquida) particolare attenzione andrà posta alla **protezione degli operatori**.
  - Descrivendo la scena, gli odori prevalenti o altre vittime, è possibile fornire importanti informazioni sulla sospetta esposizione da OP.

- **ATROPINA (terapia di prima scelta)**
  - **Meccanismo di azione:** antagonista degli effetti muscarinici da iperstimolazione colinergica provocata dagli OP.
  - **Dosaggio e modalità di somministrazione:** iniezione per via endovenosa, intramuscolare o endotracheale (in assenza di approccio venoso) di 1-2 mg (**0.05-0.1 mg/kg nei bambini**) ripetuti ogni 15 minuti fino alla riduzione delle secrezioni polmonari e al miglioramento della saturazione periferica di ossigeno (SpO2). Tali dosaggi sono puramente indicativi: in esposizioni massive possono essere impiegati dosaggi anche centinaia di volte superiori senza un limite preciso. In tali casi è opportuno istituire un'infusione continua.

- **PRADILOSSIMA** (da valutare in base alle indicazioni del Centro Anti Veleni)
  - **Meccanismo d'azione:** la pradilossima (2-PAM) è un riattivatore delle colinesterasi inibite dagli OP che agisce rimuovendo il fosforo dalla molecola di Ach. È in grado, inoltre, di legarsi alla molecola di OP impedendo che questa inibisca l'enzima. Antagonizza gli effetti nicotinici e muscarinici degli OP, ma per la scarsa penetrazione nel SNC non è molto efficace per trattare i disturbi neurologici centrali.
  - **Dosaggio e modalità di somministrazione:** endovena (intramuscolo se la via venosa non è disponibile) alla dose di **20-40 mg/kg** (massimo 1 g) in soluzione salina o glucosata 5% infondendo in circa 30 minuti. Successivamente somministrare in infusione continua a velocità 10-20 mg/kg/h per 48 ore. Somministrare 2-PAM il prima possibile perché la sua efficacia diminuisce con l'esposizione prolungata a causa dell'invecchiamento del legame organofosfato-colinesterasi.

Trattare le **convulsioni** che non rispondono a 2-PAM e benzodiazepine: nei modelli sperimentali, il midazolam è stato utilizzato efficacemente nelle convulsioni causate da organofosfati; tuttavia, l'efficacia delle benzodiazepine diminuisce quando questi farmaci vengono somministrati 30 minuti, o più, dopo l'esposizione agli organofosfati o dall'insorgenza di convulsioni.
In bambini con avvelenamento acuto da organofosforici che non risponde ai trattamenti standard, è stato riportato un trattamento di successo con *emodiafiltrazione venovenosa continua ad alto volume e scambio plasmatico terapeutico combinato con infusione lipidica.*

DIMISSIONE

I pazienti con sintomi minori o assenti di tossicità dopo esposizione agli organofosfati possono essere dimessi dal pronto soccorso dopo 6 ore di osservazione. I pazienti dimessi di solito non richiedono farmaci ambulatoriali.

BIBLIOGRAFIA

- Freudenthal W et al. *Pediatric Organophosphates Toxicity.* Medscape. Updated Feb 2022
- Jørs E et al. *Pesticide Poisonings in Low- and Middle-Income Countries.* Environ Health Insights. 2018 Jan.
- Hulse EJ et al. *Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient*. British journal of anaesthesia, 2019
- Bird S et al. *Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2016
- Barthold CL et al. *Organic phosphorus compounds-nerve agents.* Critical care clinics, 2005
- Mortensen ML et al. *Management of acute childhood poisonings caused by selected insecticides and herbicides.* Pediatric clinics of North America, 1986
- Brahmi N et al. *Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning.* The American journal of emergency medicine, 2006
- Eddleston M et al. *Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new.* British journal of clinical pharmacology, 2016
- Amend N et al. *Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning-current status and future developments.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2020
- Burillo-Putze G et al. *Late administration of pralidoxime in organophosphate (fenitrothion) poisoning.* The American journal of emergency medicine, 2004
- Yesilbas O et al. *Acute severe organophosphate poisoning in a child who was successfully treated with therapeutic plasma exchange, high-volume hemodiafiltration, and lipid infusion.* Journal of clinical apheresis, 2016
- Reddy SD et al. *Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication - A pharmacotherapeutic appraisal.* Epilepsia, 2015

Revisionata da** Dott. **Andrea Missanelli**, Specialista in Tossicologia Medica AOU Careggi - **febbraio 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

La newsletter di SIMYoung

Giugno 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Lettura rapida dell'emogasanalisi

*Dott.ssa **Camilla De Cillia**, Specializzanda Università di Firenze*
*Dott.ssa **Giulia Fissi**, Specializzanda Università di Firenze*
*Dott. **Giordano Palmas**, Pediatra AOU Meyer*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'**emogasanalisi** (EGA) come l'esame con il miglior rapporto costo/benefici; fornisce infatti importanti informazioni su:

- Equilibrio acido-base
- Gas respiratori
- Elettroliti (sodio, potassio, calcio, cloro)
- Perfusione tissutale (lattati)
- Emoglobina
- Glicemia
- Bilirubina

Un approccio pratico alla lettura dell'EGA è quello di procedere a gradini:

1. Valutare la concentrazione idrogenionica (pH): pH < 7.35 acidosi, pH > 7.45 alcalosi
2. Valutare PCO2 e HCO3-, considerando i compensi attesi
3. Valutare lo stato di ossigenazione (PaO2, rapporto P/F)
4. Valutare lo stato elettrolitico
5. Calcolare il gap anionico in caso di acidosi
6. Valutazione dei lattati (**Lac**)

L'interpretazione dei singoli valori, tuttavia, va sempre correlata con il tipo di campione ematico, la storia e la clinica del paziente.

CAMPIONE ARTERIOSO, CAPILLARE O VENOSO

L'EGA è un esame che può essere eseguito su diversi tipi di campione ematico.

Il ***prelievo capillare*** trova il suo più frequente utilizzo in epoca neonatale (*vedi paragrafo "Emogasanalisi nel neonato"*).

Il *prelievo arterioso e venoso* (da vasi periferici o centrali) può essere eseguito in tutte le età. Per una corretta interpretazione dei risultati, tuttavia, è importante conoscere se l'origine del campione sia arteriosa o venosa. Tale dato è solitamente riportato nell'intestazione del referto (*vedi figura 1*), ma in caso di dubbio, può essere derivato dai valori di saturazione di ossigeno (**sO2**) e della pressione parziale di O2 (**pO2**): nel prelievo capillare/venoso la sO2 è solitamente molto più bassa rispetto alla saturazione periferica d'ossigeno (SpO2), come anche la pO2 è più bassa rispetto al valore atteso per la patologia del paziente.

ATTENZIONE: in caso di ossigenoterapia tali valori potrebbero essere elevati anche nel campione venoso (soprattutto la sO2).

Per decidere su quale campione ematico richiedere l'EGA, va tenuto conto delle seguenti ulteriori differenze tra sangue arterioso e venoso.

La differenza tra **pH arterioso e pH venoso** è minima (0.02-0.05 unità pH), come anche quella tra bicarbonati arteriosi e venosi (circa 2 mEq/L). Pertanto, ai fini della valutazione di patologie del metabolismo è considerata appropriata la valutazione di entrambi i tipi di campione.

REFERTO PAZIENTE	Siringa - S 195uL	14.00 Campione	22/02/2023 13339	
Identificazioni				
ID paziente				
Cognome paziente				
Nome paziente				
Reparto (Paz.)	PS Medico			
Tipo di campione	Arterioso			
T	37.0 °C			
$FO_2(I)$	%			
Valori gas ematici				
pH		[7.350 - 7.450]		
pCO_2	mmHg	[32.0 - 45.0]		
pO_2	mmHg	[83.0 - 108]		
Valori ossimetrici				
ctHb	g/dL	[12.0 - 17.5]		
Hct,c	%			
sO_2	%	[95.0 - 99.0]		
FO_2Hb	%			
*F*COHb	%	[0.0 - 0.8]		
*F*HHb	%			
*F*MetHb	%	[0.2 - 0.6]		
ctBil	mg/dL			
*m*Osm,c	mmol/kg			
Valori elettroliti				
cNa^+	mmol/L	[136 - 146]		
cK^+	mmol/L	[3.5 - 5.0]		
cCa^{++}	mg/dL	[4.61 - 5.17]		
cCl^-	mmol/L	[98 - 107]		
Valori metaboliti				
cGlu	mg/dL			
cLac	mg/dL	[4,5 – 19.8]	[0.5 – 2.2 mmol/L]	
Valori corretti con la temperatura				
pH(*T*)				
$pCO_2(T)$	mmHg			
$pO_2(T)$	mmHg			
Stato di ossigenazione				
ctO_2,c	Vol%			
*p*50,c	mmHg			
Stato Acido Base				
cBase(Ecf),c	mmol/L			
$cHCO_3^-$(P,st),c	mmol/L	[22 – 26]		
ABE,c	mmol/L	[-2 - +2]		
SBE,c	mmol/L	[-2 - +2]		
Valori calcolati				
*m*Osm,c	mmol/kg			
Note				
↑	Valore/i sopra l'intervallo di riferimento			
↓	Valore/i sotto l'intervallo di riferimento			
,c	Valore/i calcolato/i			

Figura 1. Esempio "vuoto" di emogasanalisi con i valori di riferimento

La differenza di ossigenazione (sO2 e pO2) del campione arterioso rispetto a quello venoso è solitamente elevata. Pertanto, in caso di *patologia respiratoria* in cui si voglia conoscere il valore di pO2 o calcolare il **rapporto P/F** (rapporto tra pO2 e FiO2, ossia frazione inspirata di O2), sarà necessario reperire un campione arterioso. La pressione parziale di anidride carbonica (**pCO2**) arteriosa rispetto a quella venosa, invece, differisce mediamente di 5-10 mmHg, per cui potrà essere valutata su entrambi i campioni.

I valori discussi di seguito fanno riferimento al campione arterioso, tranne dove specificato.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Il funzionamento del nostro organismo si basa sul mantenimento di un equilibrio tra acidi e basi, attestato da un pH che fisiologicamente può variare tra 7.35 e 7.45. Si definisce "acida" una sostanza che dona ioni idrogeno, mentre "basica" una sostanza che riceve ioni idrogeno. Tra gli acidi, si distinguono quelli *volatili*, come l'anidride carbonica, che può essere scambiata attraverso la ventilazione, e quelli *fissi*, tra cui l'acido lattico e i corpi chetonici, che possono essere smaltiti soltanto a livello renale.

Tale equilibrio, pertanto, si basa sulla gestione degli ioni idrogeno e viene assicurato da:

- **Sistemi tampone intra ed extracellulari**: il sistema tampone principale a livello extracellulare è costituito dal bicarbonato; agiscono nell'immediato;
- **Polmone**: scambio della CO2 attraverso la ventilazione; agisce nell'arco di alcuni minuti; durata dell'effetto, breve;
- **Reni**: riassorbimento di bicarbonati (**HCO3-**) filtrato nei glomeruli, escrezione di H+ nelle urine e produzione di nuovo HCO3-; agiscono nell'arco di ore-giorni; durata dell'effetto, lunga.

In pratica, i processi metabolici producono continuamente acidi e, in misura minore, basi; la maggior parte degli acidi deriva dal metabolismo di carboidrati e lipidi.
Un modello semplificato è quello incentrato sull'acido carbonico che si viene a produrre sia dalla CO2 disciolta nel torrente ematico che dagli ioni idrogeno tamponati (*vedi Figura 2*): l'acido carbonico ha due vie di eliminazione, una rapida attraverso i polmoni (trasformandosi in CO2 che viene eliminata in pochi minuti) e una più lenta, ritrasformandosi in idrogenioni, i quali vengono eliminati con il rene (sotto forma di acqua, di fosfati o di ammonio) e bicarbonati, che vengono riassorbiti e tornano in circolo,

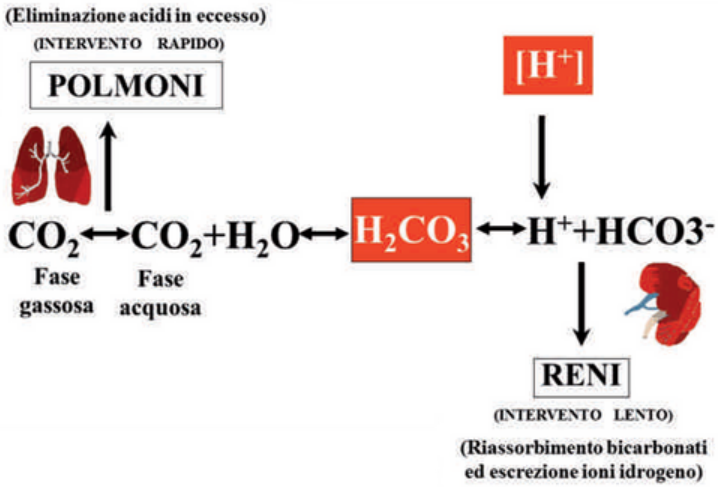


Figura 2. Schema generale dell'equilibrio acido-base *(Sgambato, 2017)*

I disturbi primari dell'equilibrio acido-base sono definiti come:

- **Respiratori**, se determinati da un aumento (acidosi) o da una diminuzione (alcalosi) della PCO2;
- **Metabolici**, se determinati da un aumento (alcalosi) o da una diminuzione (acidosi) dei HCO3-.

I ***disturbi semplici*** sono contraddistinti da un solo disturbo primario, a cui si associa una risposta compensatoria (compenso atteso soddisfatto) che va nello stesso senso del parametro primitivamente alterato (*vedi Tabella 1*).

COMPENSO RENALE E RESPIRATORIO AI DISTURBI PRIMARI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE NELL'UOMO

DISORDINE	ALTERAZIONE PRIMITIVA	RISPOSTA COMPENSATORIA PREVISTA	LIMITI
Acidosi metabolica	↓ $[HCO_3^-]$	Diminuzione di 1,2 mmHg della pCO_2 per ogni mEq/l di caduta dei bicarbonati $[HCO_3^-]$	10-15 mmHg
Alcalosi metabolica	↑ $[HCO_3^-]$	Aumento di 0,7 mmHg della pCO_2 per ogni mEq/l di aumento dei bicarbonati $[HCO_3^-]$	55 mmHg
Acidosi respiratoria	↑ pCO_2		
- Acuta		Aumento di 1 mEq/l dei bicarbonati $[HCO_3^-]$ per ogni 10 mmHg di aumento della pCO_2	30 mEq/l
- Cronica		Aumento di 3,5 mEq/l dei bicarbonati $[HCO_3^-]$ per ogni 10 mmHg di aumento della pCO_2	45 mEq/l
Alcalosi respiratoria	↓ pCO_2		
- Acuta		Riduzione di 2 mEq/l dei bicarbonati $[HCO_3^-]$ per ogni 10 mmHg di diminuzione della pCO_2	18 mEq/l
- Cronica		Riduzione di 5 mEq/l dei bicarbonati $[HCO_3^-]$ per ogni 10 mmHg di diminuzione della pCO_2	12-15 mEq/l

Tabella 1. Meccanismi di compenso in caso di disturbi primari dell'equilibrio acido-base (*Sgambato, 2017*)

I ***disturbi misti*** sono caratterizzati dalla coesistenza di due o più disturbi primari. In questi casi, i valori possono essere ingannevolmente normali. Pertanto, è importante determinare se i cambiamenti in HCO3– e pCO2 mostrano la compensazione prevista: va sospettato un disturbo misto se HCO3– e pCO2 si muovono in direzioni opposte.

ECCESSO BASI

L'eccesso basi (**BE**, tecnicamente: "eccesso" quando è positivo, "difetto" quando è negativo) rappresenta la quantità di basi del sistema tampone che servirebbero per riportare il pH in asse (in un sistema a temperatura ambiente, con pCO2 e Hb nella norma). Pertanto, assieme al bicarbonato rappresenta la componente non-respiratoria dei disturbi acido-base, aiutando a definire l'acidosi metabolica (eccesso basi negativo, o difetto di basi) e l'alcalosi metabolica (eccesso basi positivo).

ESPEDIENTI PER UNA LETTURA RAPIDA DELL'EGA:

- Se pH e pCO2 si muovono in senso opposto ➔ ***disturbo respiratorio***
- Se pH e pCO2 si muovono nello stesso senso ➔ ***disturbo metabolico***
- pCO2 > 40 e HCO3- < 24 ➔ ***acidosi mista***
- pCO2 < 40 e HCO3- > 24 ➔ ***alcalosi mista***

Ricordare l'acronimo ROME:
Respiratory Opposite, Metabolic Equal

SCAMBIO DEI GAS: OSSIGENAZIONE E VENTILAZIONE

La pO2 ed il P/F descrivono *lo stato di ossigenazione*: in particolare, la **pO2** è espressione della quota di ossigeno fisicamente disciolta nel plasma (rappresentata dal 2%, mentre il restante 98% è invece legato all'emoglobina). In assenza di emoglobine patologiche (carbossi- o meta-emoglobina) la pO2 correla con il contenuto di ossigeno dell'organismo. Il range di normalità nel campione arterioso oscilla tra gli 80 ed i 100 mmHg (lo stato di *insufficienza respiratoria* è definita da una pO2 <60 mmHg in aria ambiente).
Il **P/F** si calcola dividendo la pO2 (in mmHg) per la FiO2 (in decimale); ad esempio se un soggetto ha una pO2 di 90 mmHg in aria ambiente, avremo P/F = 90 / 0.21 = 428. La valutazione di tale rapporto può essere utile per definire e seguire nel tempo il grado di insufficienza respiratoria:

- P/F 200-300 ➔ insufficienza respiratoria *lieve*
- P/F 100-200 ➔ insufficienza respiratoria *moderata*
- P/F < 100 ➔ insufficienza respiratoria *grave*

La pCO2, invece, descrive la *ventilazione alveolare* ed ha un range di normalità di 35-45 mmHg.
Nel contesto di un'insufficienza respiratoria progressiva, l'esaurimento muscolare (e conseguente ipoventilazione) determinerà un progressivo aumento dei valori della pCO2.
Tuttavia, come già descritto, l'impatto della ventilazione (ovvero del compenso polmonare) sui valori di pCO2 è rapido e di breve durata. Pertanto, bisogna fare attenzione a valori falsamente ridotti o falsamente normali. Un esempio è il *pianto del neonato/lattante* durante il prelievo (con conseguente iperventilazione), che potrebbe determinare una riduzione della pCO2. Un altro esempio è quello della sospetta *ipercapnia cronica*: mentre la pCO2 potrebbe risultare falsamente nella norma, sarà cruciale osservare il valore dei HCO3– (compenso renale, più lento ad intervenire, ma di maggiore durata), che risulterà elevato.

ELETTROLITI E GAP ANIONICO

L'EGA fornisce anche il valore dei principali **elettroliti**: *sodio, potassio, cloro e calcio ione*.
Tali dati sono essenziali per il calcolo del **gap anionico**, utile nella diagnosi differenziale delle alterazioni nell'equilibrio acido-base. Inoltre, assieme al glucosio vanno a costituire l'osmolalità ematica, ovvero la misura della concentrazione di soluti nel sangue. Il funzionamento del nostro organismo non si fonda solo sull'equilibrio acido-base, ma anche sul mantenimento dell'*elettroneutralità*, ossia la somma dei cationi deve essere uguale alla somma degli anioni. I principali anioni sono il HCO3- ed il cloro, come illustrato nello ionogramma di Gamble (*vedi Figura 2*).

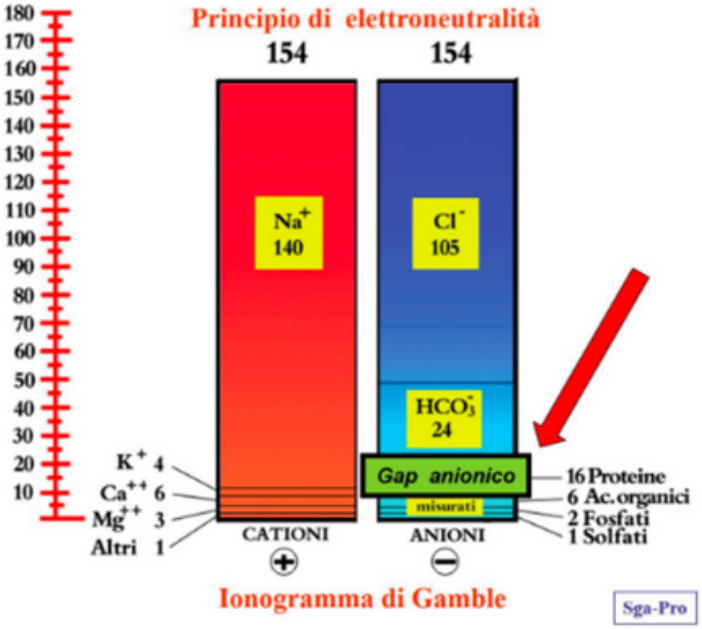


Figura 2. Esemplificazione grafica del gap anionico "normale" (vedi freccia) *(Sgambato, 2017)*

Per mantenere l'equilibrio, se uno dei due anioni aumenta, l'altro si riduce.

Per quanto riguarda i cationi, il 94% di quelli presenti nel liquido extracellulare è costituito da sodio e potassio, che pertanto sono i più frequentemente dosati nella pratica clinica.

La somma di tutti i cationi misurati (Na+ e K+) è sempre superiore alla somma degli anioni misurati (Cl– e HCO3-) e la loro differenza esprime una quota importante degli altri anioni presenti ma non comunemente misurati: il cosiddetto *gap anionico*. Il calcolo del gap anionico plasmatico risulta quindi il seguente:

(Na + K) - (Cl + HCO3) = 15 ± 3

(140 + 4) - (105 + 24) = 15 ± 3

94% **84%**

Il calcolo del gap anionico in un'acidosi metabolica aiuta a distinguerne la causa:

- **Gap anionico *aumentato***: l'acidosi è secondaria ad accumulo di sostanze acide nel sangue, che legandosi al bicarbonato ne determinano il consumo; esempi sono l'*acidosi lattica* e la *chetoacidosi diabetica* (accumulo di acido acetoacetico e acido beta-idrossibutirrico).
- **Gap anionico *normale***: l'acidosi è causata dalla perdita di bicarbonati, che viene compensata dal rene attraverso l'aumento della produzione di cloruri (acidosi metabolica ipercloremica); la *diarrea* determina questo tipo di acidosi.

LATTATO

È un valore importante nella valutazione dell'EGA in quanto il suo accumulo può essere spia di situazioni critiche. **Il range di normalità è 0.5 - 2.2 mmol/L** (pari a 4.5 -19.8 mg/dl, ovvero circa 9 volte il valore in mmol/L). Il lattato rappresenta il prodotto della glicolisi anaerobia e viene eliminato per il 50% dal fegato. Il suo accumulo (*acidosi lattica*) può derivare da:

1. Inadeguato apporto di ossigeno (**Tipo A**): eccessiva produzione di lattato da parte dei tessuti per via del maggior ricorso alla glicolisi anaerobia (*vedi tabella 2*);
2. Alterato metabolismo (**Tipo B**): difficoltà da parte del metabolismo epatico a smaltirne grosse quantità (*vedi tabella 2*).

ACIDOSI LATTICA TIPO A	ACIDOSI LATTICA TIPO B
Attività muscolare anaerobica (corsa prolungata, convulsioni generalizzate)	Patologie sottostanti (leucemia, feocromocitoma)
Ipoperfusione tissutale (shock, arresto cardiaco, ischemia mesenterica)	Farmaci (metformina, beta agonisti)
Ridotto rilascio di ossigeno a livello tissutale (anemia)	Errori congeniti del metabolismo (difetti di gluconeogenesi e glicogenolisi)

Tabella 2. Condizioni patologiche che possono determinare acidosi lattica

Un importante esempio di acidosi lattica multifattoriale è la *sepsi* (aumento del metabolismo basale, ipoperfusione, ipossiemia, anemia). Vista la possibile gravità delle cause di iperlattacidemia, è fondamentale contestualizzare il risultato rispetto alla condizione clinica del paziente, valutando l'eventuale necessità di fluidoterapia per ottimizzare la perfusione tissutale.
ATTENZIONE: Nel prelievo difficoltoso e con tempi di processazione prolungati, vi è il rischio che il lattato risulti falsamente aumentato (questi falsi positivi non determinano variazioni del pH).

ACIDOSI METABOLICA

Condizione frequente nei bambini ospedalizzati, la causa principale è rappresentata dalla *diarrea*. Si verifica una perdita degli ioni bicarbonato e conseguente compenso respiratorio attraverso l'aumento della ventilazione per diminuire la concentrazione di anidride carbonica. Altro esempio classico di acidosi è la *chetoacidosi diabetica* (DKA) con compenso respiratorio (respiro di Kussmaul).
Una delle possibili classificazioni è la seguente:

- Eccessiva produzione di acidi fissi (DKA, acidosi lattica)
- Eccessivo introito di acidi esogeni (intossicazione metformina, salicilati)
- Inadeguata eliminazione renale di acidi (acidosi tubulare prossimale e distale)
- Eccessiva perdita di basi o inadeguata produzione (diarrea, vomito biliare)

Un'altra classificazione è quella che fa riferimento al gap anionico:

GAP ANIONICO NORMALE (acidosi metabolica ipercloremica)	GAP ANIONICO AUMENTATO
Perdita HCO3- • Gastrointestinale - diarrea - abuso di lassativi - fistola enterica • Renale - acidosi tubulare renale prossimale (tipo 2) - farmaci	**Acidosi lattica** • Ipoperfusione tissutale - ipovolemia - anemia severa - shock • Disordini mitocondriali • Errori del metabolismo dei carboidrati
Ridotta secrezione H+ • Acidosi tubulare renale distale (tipo 1) • Insufficienza renale in fase precoce	**Chetoacidosi** • Chetoacidosi diabetica • Digiuno prolungato
	Errori congeniti del metabolismo • Acidemia organica • Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi
	Tossici esogeni (etanolo, metanolo, glicole etilenico, metformina, salicilati)
	Insufficienza renale cronica

ALCALOSI METABOLICA

Le cause più frequenti di alcalosi metabolica nei bambini sono il *vomito* e *l'utilizzo di farmaci diuretici*.
Il compenso respiratorio avviene riducendo la ventilazione per aumentare la concentrazione di anidride carbonica. Il vomito determina la perdita di succhi gastrici che sono ricchi di HCl; si avrà quindi una perdita di idrogenioni e di cloruri.

PERDITA DI ACIDI A LIVELLO GASTROINTESTINALE

➔ Vomito (da qualsiasi causa)
Esempio: stenosi ipertrofica del piloro dà alcalosi metabolica ipocloremica
➔ Diarrea congenita cloro-disperdente

PERDITA DI ACIDI A LIVELLO RENALE

➔ Iperaldosteronismo primitivo
➔ Sindrome di Cushing
➔ Eccesso di mineralcorticoidi (esogeni, sindrome di Liddle)
➔ Diuretici tiazidici o dell'ansa, sindrome di Bartter o Gitelman

SOMMINISTRAZIONE DI BASI CON RIDOTTA FUNZIONE RENALE

➔ Sindrome milk-alkali
➔ Somministrazione di bicarbonati

ACIDOSI RESPIRATORIA

L'acidosi respiratoria deriva da un accumulo di anidride carbonica secondario a ipoventilazione. Le cause possono essere sia polmonari che non polmonari.

EZIOLOGIA POLMONARE	EZIOLOGIA EXTRA-POLMONARE
Polmonari • Polmonite • Pneumotorace • Asma • Bronchiolite • Edema polmonare acuto	**Depressione SNC** • Encefalite • Trauma cranico • Sindrome delle apnee centrali • Sindrome di Pickwick • Edema polmonare acuto • Farmaci (narcotici, benzodiazepine, barbiturici, alcool..)
Via aeree superiori • Ostruzione da corpo estraneo • Laringospasmo • Angioedema della glottide • OSAS	**Disturbi neuromuscolari** • Sindrome Guillain-Barrè • Botulismo
	Disturbi osteo-muscolari • Distrofia muscolare • Cifoscoliosi

ALCALOSI RESPIRATORIA

L'alcalosi respiratoria dipende da una riduzione della concentrazione di anidride carbonica legata a iperventilazione. L'ipossia tissutale rappresenta il principale stimolo per l'aumento della ventilazione.

L'eziologia comprende: patologia polmonare primaria, anemia severa, febbre, intossicazione da CO, attacchi di panico.

DISORDINI DEL SNC

➔ Stroke, trauma cerebrale, tumore del SNC
➔ Farmaci stimolanti del SNC (xantine, doxapram)
➔ Attacco d'ansia

CAUSE POLMONARI

➔ Asma
➔ Polmonite
➔ Embolia polmonare
➔ Edema polmonare

CAUSE EXTRA-POLMONARI

➔ Pianto prolungato
➔ Anemia severa
➔ Febbre
➔ Intossicazione da CO
➔ Intossicazione da salicilati

EMOGASANALISI NEL NEONATO

Nel neonato l'EGA può essere eseguito da prelievo capillare, oppure venoso o arterioso.

Il *prelievo capillare* rappresenta il campione di scelta in epoca neonatale per due motivi: la facile esecuzione e la quantità esigua di sangue richiesta per tale determinazione (solo poche gocce). I valori maggiormente valutati su EGA capillare sono la bilirubina, la glicemia e l'osmolarità plasmatica (che ci danno indicazione sulla corretta alimentazione del neonato). Nell'interpretazione, però, va ricordato che la procedura di spremitura per ottenere il campione e l'eventuale emolisi, potrebbero determinare un falso aumento di potassio e lattato.

Alla nascita l'EGA viene invece eseguito sia dall'arteria ombelicale (sangue di provenienza fetale) che dalla vena ombelicale (sangue placentare materno), per avere la certezza della provenienza del campione. I valori di pH, pCO2 e pO2 comparati tra i due campioni possono aiutare a distinguerne la provenienza (in caso di dubbio): nell'arteria ombelicale il pH e la pO2 sono più bassi, mentre la pCO2 è più alta. La valutazione di pH ed BE arterioso è, infatti, più rilevante rispetto a quello venoso, in quanto riflette in modo più accurato lo stato acido-base del feto ed è maggiormente correlato ad eventuali morbilità neonatali (ad esempio l'asfissia neonatale).

I range di riferimento dell'EGA cordonale arterioso sono (5°-95° percentile):

- pH: 7,15 - 7,38
- pCO2: 32 - 68 mmHg
- BE: –8,1 - 0,9 mEq/L
- Bicarbonato (HCO3-): 15,4 - 26,8 mmol/L
- Lattato (Lac): 2,55 – 4,63 mmol/L

Al momento della nascita, oltre all'equilibrio acido-base, va posta attenzione anche all'*emoglobina* (solitamente > 13.5 g/dl) e alla *bilirubina* (solitamente < 3 mg/dl), il cui risultato va interpretato secondo contesto clinico ed eventualmente ripetuto.

BIBLIOGRAFIA

- Kliegman R et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed.* Philadelphia PA: Elsevier; 2020.
- Sgambato et al. *L'emogas analisi - Un esame Salvavita*, Roma; SIMI; 2017
- https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?source=history_widget
- https://litfl.com/acid-base-disorders/
- Riley RJ, Johnson JWC. Collecting and analyzing cord blood gases. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:13

Revisionata da *Dott.ssa* ***Irene Anselmi****, Rianimatore AOU Meyer -* ***Marzo 2023***
Revisionata da *Dott.ssa* ***Elena Sandini,*** *Neonatologa 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

La newsletter di SIMYoung
Luglio 2023

Meyer
Centro di Simulazione

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 (ipotonia o ipertonia); 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 (ipotonia o ipertonia); alterato livello di responsività. 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 viti. 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-impendenzometria (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 paradosso 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%): a*nomalie 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?").

E' importante indagare anche l**e 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 gestazione) 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), ECG, 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.

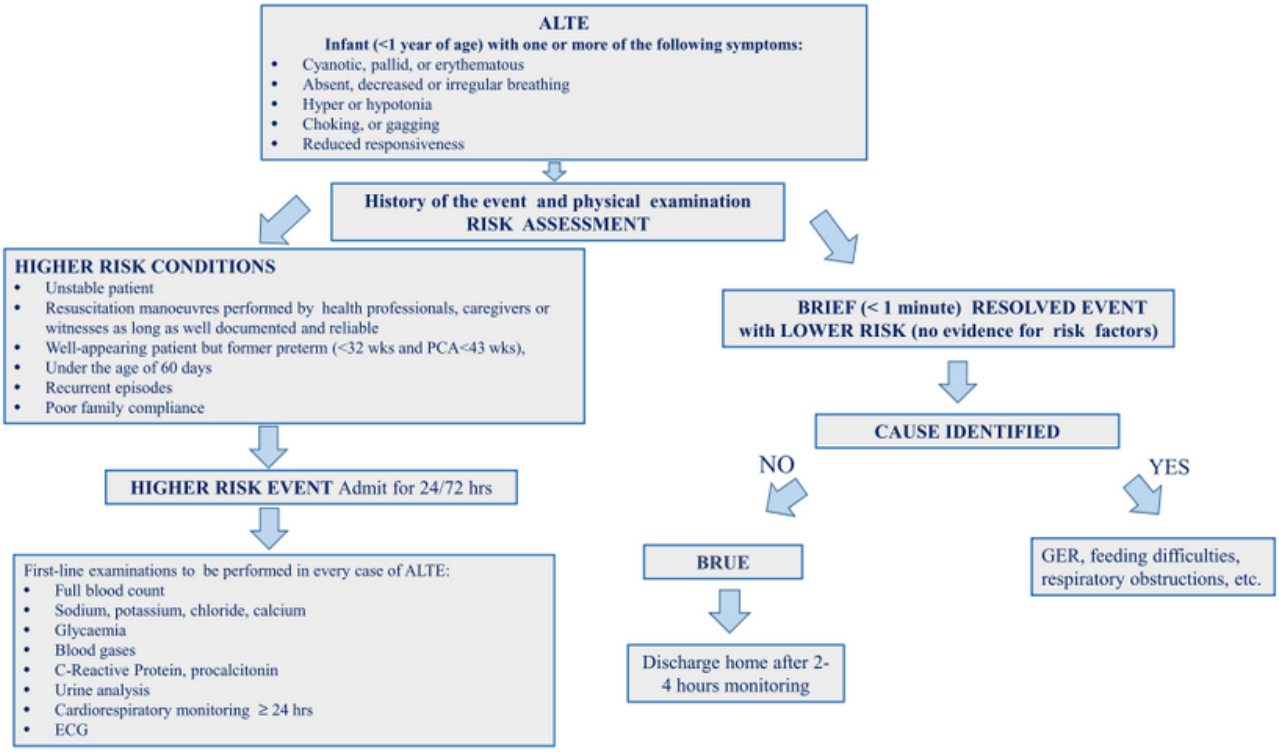


Figura 1. Flowchart gestione iniziale ed esami di primo livello (*Piumelli, Ital J Pediatr. 2017*)

DIAGNOSTIC HYPOTHESIS (Based oh the hystory, physical examination and first-approach investigations)	INVESTIGATIONS
GASTROESOPHAGEAL REFLUX	• 24-hour oesophageal pH-metry • Esophageal pH-impedance monitoring • Digestive tract imaging
NEUROLOGICAL DISEASES	In case of recurrent ALTE or physical examination suggesting a neurological diasease: FIRST PHASE: • Neurological examination • EEG • Head ultrasound scan • Fundoscopic examination SECOND PHASE: • Evoked potentials • Brain NMR • EEG video • Head CT scan • Lumbar puncture
INFECTIOUS DISEASES	• 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	• 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	In case of suspected OSAS: • Polysomnography • ENT examination with nasal endoscopy and laryngoscopy • Bronchoscopy In case of suspected BHS: • Blood iron levels
METABOLIC DISEASES	• Blood gases • Glycaemia • Ammonia level • Metabolic screening
HEART DISEASES	• Electrocardiogram • Echocardiogram • Holter ECG
INTOXICATION/ABUSE	• 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

La newsletter di SIMYoung

Settembre 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Dolore toracico

*Dott.ssa **Martina Cecchetti**, Medico Specializzando di pediatria - Università di Firenze*
*Dott.ssa **Marta Verzieri,** Medico Specializzando di pediatria - Università di Firenze*

Il dolore toracico in età pediatrica costituisce un motivo frequente di accesso in Pronto Soccorso, soprattutto a causa della preoccupazione che suscita nei genitori. Tuttavia, nella maggior parte dei casi si tratta di un sintomo di significato benigno, più frequentemente di natura idiopatica, muscolo-scheletrica e respiratoria, che solo nello 0,5-5% dei casi sottende un'eziologia cardiaca. Il picco di incidenza si attesta tra i 10 e i 14 anni ed è lievemente più interessato il sesso maschile a partire dall'età scolare. Alla luce della numerosità delle possibili cause, cardiologiche e non (*vedi tabella 1*), nella gestione del bambino con dolore toracico in DEA è necessario seguire un algoritmo diagnostico, essenzialmente basato sulla clinica, che permetta di riconoscere e trattare precocemente le cause organiche (alcune delle quali potenzialmente letali), evitando allo stesso tempo l'esecuzione di indagini diagnostiche costose ed inutili nella popolazione con dolore toracico di natura benigna.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE PEDIATRICO CON DOLORE TORACICO

Un'**ANAMNESI** accurata è indispensabile per porre il sospetto diagnostico e talora può rivelarsi sufficiente per la diagnosi definitiva. Nella raccolta dell'anamnesi è fondamentale la ricerca delle ***red flags***, "campanelli d'allarme", che costituiscono possibili spie di patologia organica grave (*vedi Tabella 2*). In particolare, l'anamnesi è finalizzata a definire le caratteristiche del dolore in termini di:

- **Esordio e durata:** la cronicità o la ricorrenza del dolore toracico orientano verso una condizione di natura psicogena o idiopatica, mentre una patologia organica è più probabile in caso di sintomatologia di recente insorgenza (in genere entro le 48 ore precedenti);
- **Localizzazione**: indagare eventuali irradiazioni e dolorabilità alla digitopressione;
- **Tipologia**: dolore oppressivo, trafittivo, urente;

- **Fattori scatenanti**: è cruciale indagare l'associazione temporale della sintomatologia con l'esercizio fisico; in particolare, è suggestiva l'origine cardiaca in caso di insorgenza del dolore toracico *durante* lo sforzo (e non subito dopo). Risulta inoltre utile indagare se il dolore si accentui con i movimenti respiratori o si modifichi con il decubito e valutarne l'associazione con il pasto, eventuali traumi e/o infezioni pregresse o in atto;
- **Segni e sintomi associati**: sintomi cardiaci (sincope, palpitazioni, dispnea) o di altra natura (febbre, astenia, pirosi, rigurgito/vomito).

CAUSE NON CARDIOLOGICHE (95-99%)	CAUSE CARDIOLOGICHE (0-5%)
Muscolo-scheletriche (36%) • Dolore intercostale • Trauma diretto/contusione • Frattura coste • Costocondrite	Patologia coronarica - ischemia/infarto: • Anomalia coronarica • M. di Kawasaki • Diabete Mellito • Uso di cocaina
Respiratorie (7%) • Tosse severa • Asma • Polmonite • Pneumotorace/pneumomediastino • Embolia polmonare	Patologia aritmogena • Tachicardia sopraventricolare (più comune) • Tachicardia ventricolare
Gastrointestinali (3%) • M. da reflusso gastroesofageo • Esofagite da farmaci (tetracicline) • Corpo estraneo esofageo (moneta, batterie)	Anomali cardiache strutturali: • Cardiomiopatia ipertrofica • Stenosi polmonare severa, stenosi valvolare aortica • Aneurisma aorta addominale/coartazione aortica (S. di Marfan) • Prolasso valvola mitrale (raro) (A.familiare, soffio espulsivo all'EO, dolore da sforzo)
Psicologiche • Dolore da stress	Infezioni • Pericardite • Miocardite
Idiopatica (52%)	Farmaci Uso di droghe

Tabella 1. Cause di dolore toracico in età pediatrica
(*modificato da: Friedman et al, Chest Pain and Syncope in Children: A Practical Approach to the Diagnosis of Cardiac Disease. The Journal of Pediatrics, 2013*)

RED FLAGS
Anamnesi patologica prossima • Dolore toracico ± sincope in corso di sforzo fisico • Dolore toracico che si irradia alla schiena, alla mascella, al braccio sinistro o alla spalla sinistra • Dolore toracico che peggiora in posizione supina • Dolore toracico associato a febbre • Uso di contraccettivi orali
Anamnesi patologica remota • Cardiopatia congenita o acquisita • Stato di ipercoagulabilità • Malattie reumatologiche (artriti/vasculiti) • Immobilizzazione
Anamnesi familiare • Morte improvvisa in giovane età • Cardiomiopatie • Stato di ipercoagulabilità
Esame obiettivo • Condizioni generali scadenti • Febbre • Tachipnea • Auscultazione cardiaca anomala (soffi organici, toni cardiaci distanti, galoppo, sfregamento pericardico) • Edema periferico e/o estremità dolenti e tumefatte

Tabella 2: Red flags per patologia cardiaca in un bambino con dolore toracico
(modificato da *Harahsheh AS et al, Pediatric Chest Pain-Low-Probability Referral: A Multi-Institutional Analysis from Standardized Clinical Assessment and Management Plans (SCAMPs®), the Pediatric Health Information Systems Database, and the National Ambulatory Medical Care Survey. Clinical Pediatrics, 2017*)

Risultano inoltre imprescindibili:

- **Anamnesi patologica:** per stabilire la presenza di
  - **Cardiopatie congenite o acquisite:** soggetti con origine/decorso anomali delle coronarie, con cardiopatie associate ad ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (es: stenosi aortica, anche di grado moderato), sottoposti ad intervento chirurgico correttivo per trasposizione dei grossi vasi (TGA), con pregressa malattia di Kawasaki esitata in aneurismi coronarici → rischio di ischemia miocardica;
  - **Patologie reumatologiche, malattia di Crohn, asma, infezioni (TBC), insufficienza renale cronica**: pazienti più soggetti allo sviluppo di pericardite o, nel caso dell'asma, di pneumotorace e polmonite;
  - **Disturbi psichici, disturbi del sonno, fobia scolare, eventi stressanti recenti**: orientano verso un'origine psicologica del dolore;
  - **Drepanocitosi**: rischio di sindrome toracica acuta;

- **Anamnesi familiare**: per ricercare la presenza di familiarità per cardiomiopatia ipertrofica, casi di morte improvvisa in giovane età e/o di diatesi trombotica (mutazione fattore V Leiden, deficit di proteina C o proteina S). Patologie del tessuto connettivo su base genetica come la sindrome di Marfan, la sindrome di Loeys-Dietz e la sindrome di Ehlers-Danlos devono essere indagate in quanto predisponenti alla dissezione aortica;

- **Anamnesi farmacologica**: per indagare assunzione di contraccettivi orali, broncodilatatori, decongestionanti simpaticomimetici e, soprattutto nell'adolescente, di sostanze d'abuso ad azione vasocostrittiva coronarica (ad esempio, cocaina).

L'**ESAME OBIETTIVO** è anzitutto volto a distinguere tra paziente stabile e instabile, attraverso la rilevazione dei parametri vitali ed una rapida osservazione clinica.

Una volta accertata la stabilità del paziente, un esame obiettivo completo deve comprendere:

- **Ispezione generale**: *habitus*, colorito cutaneo, presenza di lesioni e/o eruzioni cutanee;
- **Obiettività toracica**: presenza di ecchimosi, tumefazioni, asimmetrie, segni di distress respiratorio; la palpazione della gabbia toracica permette di evidenziare la presenza di dolorabilità, crepitii, tumefazioni ed enfisema sottocutaneo. *All'auscultazione polmonare:* passaggio dell'aria ed eventuali rumori patologici (crepitii, sibili e sfregamenti pleurici). *All'auscultazione precordiale*: alterazione dei toni cardiaci o sfregamento pericardico;
- **Obiettività addominale**: dolorabilità (soprattutto epigastrica), segni di trauma o di aumento del precarico (epatomegalia);
- **Manovre peggiorative/evocanti la sintomatologia**: torsione del busto, passaggio dalla posizione supina a quella seduta, sollevamento delle braccia o inspirazione profonda.

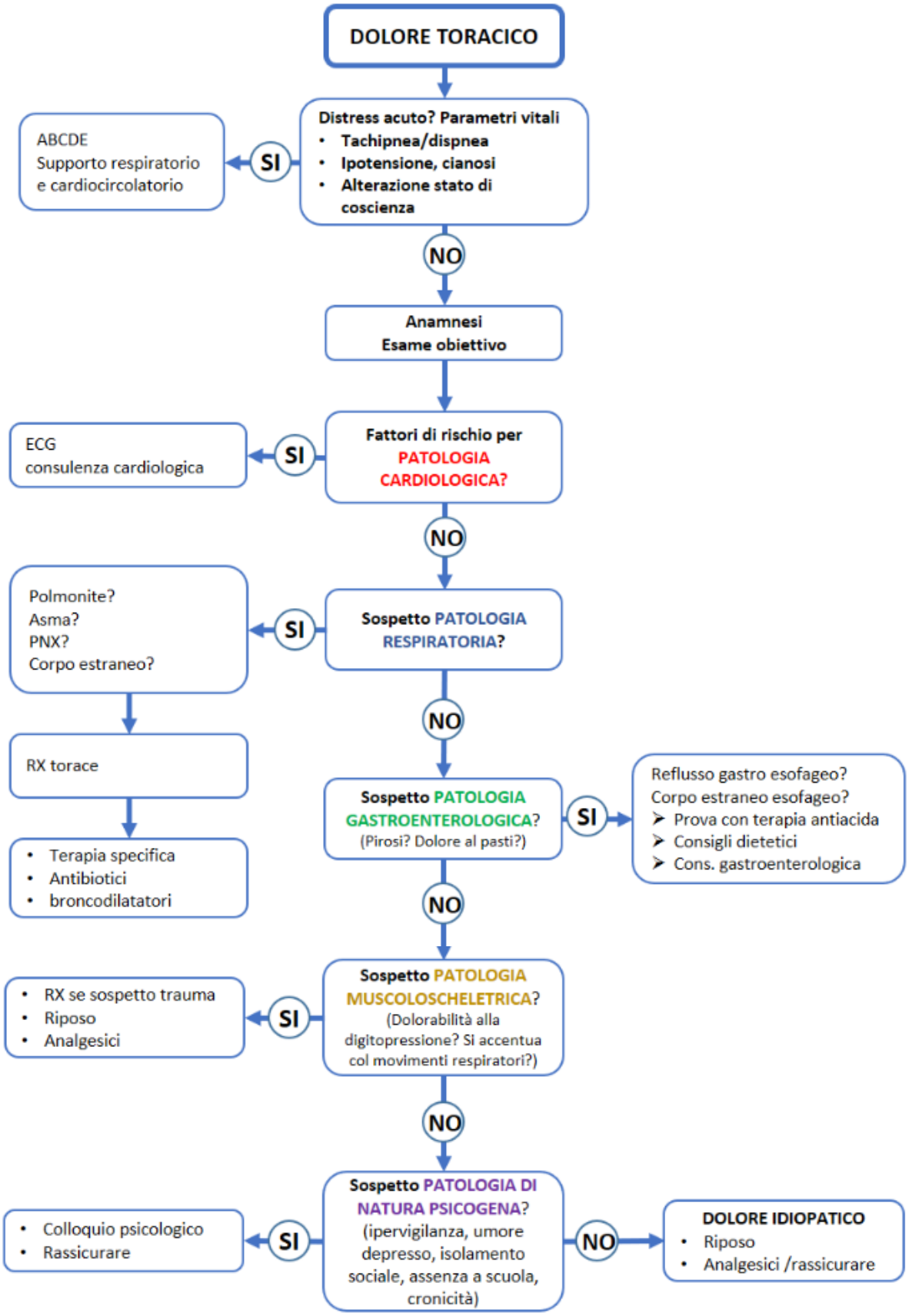
INDAGINI STRUMENTALI

Al fine di ridurre i costi, il tempo di permanenza in pronto soccorso e il disagio e l'ansia per le famiglie, nei pazienti pediatrici con dolore toracico:

- L'elettrocardiogramma (ECG) non dovrebbe essere eseguito di routine: dovrebbe essere richiesto solo in caso di anamnesi e/o clinica suggestive per patologia cardiaca. Segni elettrocardiografici sospetti per cardiopatia sono le alterazioni del tratto ST o dell'onda T, bassi voltaggi diffusi, blocco atrio-ventricolare di II-III grado, battiti ectopici ventricolari, preeccitazione ventricolare.
- L'ecocardiografia ed ulteriori approfondimenti cardiologici vengono eseguiti a discrezione del consulente cardiologo in pazienti selezionati, sulla base di anamnesi, esame obiettivo e reperti ECG.
- Il dosaggio della troponina dovrebbe essere riservato ai casi che, dal punto di vista clinico (febbre) e/o elettrocardiografico, siano suggestivi per miopericardite, sempre previa valutazione cardiologica.

FLOWCHART PER GESTIONE DEL DOLORE TORACICO IN ETA' PEDIATRICA

Tratto da: *Spaziani G, et al, Gestione del dolore toracico in età pediatrica. Giornale italiano cardiologia, 2022*



BIBLIOGRAFIA

- Acra PE, Pérez MT. *The evaluation of adolescent chest pain: a screening ECG or PSC-17?* Curr Opin Pediatr. 2017 Aug;29(4):414-419.
- Spaziani, G, et al. *Gestione del dolore toracico in età pediatrica. Giornale italiano cardiologia*. 2022, 23(3):173-180
- Yeh TK, Yeh J. *Chest Pain in Pediatrics.* Pediatr Ann. 2015 Dec;44(12):e274-8.
- Gesuete V, et al. *Follow-up study of patients admitted to the pediatric emergency department for chest pain.* Eur J Pediatr. 2020 Feb;179(2):303-308.
- Collins SA, et al. *15-minute consultation: a structured approach to the assessment of chest pain in a child.* Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2014 Aug;99(4):122-6.
- Eslick GD. *Epidemiology and risk factors of pediatric chest pain: a systematic review.* Pediatr Clin North Am. 2010 Dec;57(6):1211-9.
- Saleeb SF, et al. *Resource reduction in pediatric chest pain: Standardized clinical assessment and management plan*. Congenit Heart Dis. 2018 Jan;13(1):46-51.
- Harahsheh AS, et al. *Pediatric Chest Pain-Low-Probability Referral: A Multi-Institutional Analysis From Standardized Clinical Assessment and Management Plans (SCAMPs®), the Pediatric Health Information Systems Database, and the National Ambulatory Medical Care Survey.* Clin Pediatr (Phila). 2017 Nov;56(13):1201-1208.
- Mohan S, et al. *Implementation of a Clinical Pathway for Chest Pain in a Pediatric Emergency Department.* Pediatr Emerg Care. 2018 Nov;34(11):778-782.
- Verghese GR, et al. *Resource Utilization Reduction for Evaluation of Chest Pain in Pediatrics Using a Novel Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP).* J Am Heart Assoc. 2012 Apr;1(2):jah3-e000349.
- Friedman KG, et al. *Management of pediatric chest pain using a standardized assessment and management plan*. Pediatrics. 2011 Aug;128(2):239-45.
- Friedman KG, Alexander ME. *Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease*. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):896-901.e1-3.

Revisionata da *Dott.ssa* ***Selene Mantegna****, pediatra Ospedale Umberto I di Enna -* ***febbraio 2023***
Revisionata da *Dott.ssa* ***Gaia Spaziani****, S.O.C. Cardiologia Pediatrica e della Transizione, A.O.U Meyer -* ***febbraio 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

La newsletter di SIMYoung

Ottobre 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Anafilassi

*Dott.ssa **Benedetta Pessina**, Specializzanda di pediatria, Università di Firenze*
*Dott.ssa **Giusy Gaudino**, specializzanda di pediatria, Università degli studi della Campania Vanvitelli, Napoli*
*Dott.ssa **Mariannita Gelsomino**, specializzanda di pediatria, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma*

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

In letteratura non esiste un'univoca definizione di anafilassi. Le più recenti lineeguida la definiscono:

- *European Accademy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2021*: reazione **potenzialmente pericolosa per la vita,** caratterizzata da un **esordio acuto** di sintomi che coinvolgono **differenti sistemi** e richiedono un intervento medico immediato.
- *World Allergy Organization (WAO) 2020:* grave **reazione di ipersensibilità sistemica a rapida insorgenza** e che **può causare morte.** L'anafilassi grave è caratterizzata da manifestazioni cliniche potenzialmente letali a carico delle vie aeree, della respirazione o della circolazione sanguigna, e si può presentare anche in assenza dei tipici segni cutanei o di shock cardiocircolatorio.
- *Resuscitation Council (RC UK) 2021:* reazione di **ipersensibilità sistemica potenzialmente pericolosa per la vita** caratterizzata da: **esordio acuto e progressivo** dei sintomi; sintomi a carico delle **vie aeree, della respirazione e/o cardiovascolari**, che possono presentarsi senza i tipici segni cutanei o lo shock cardiocircolatorio.

L'esatta incidenza e prevalenza di anafilassi in Europa è difficile da stabilire per via della sua diffusa sotto-diagnosi e sotto-segnalazione. Pubblicazioni recenti mostrano un'incidenza globale pari a 50-112 per 100.000 persone/anno, con una prevalenza stimata variabile tra lo 0.3 e il 5.1%. In età pediatrica, l'incidenza è stimata a 1-761 per 100.000 persone/anno. Nonostante il tasso di ospedalizzazioni per anafilassi sia in aumento, la mortalità rimane bassa e pari a circa 0.05-0.51 per milioni di persone/anno per farmaci, 0.03-0.32 per alimenti e 0.09-0.13 per imenotteri.

EZIOLOGIA

La base patogenetica dell'anafilassi è rappresentata dalla liberazione massiva di mediatori da parte di mastociti tissutali e basofili in seguito a un trigger. I trigger principali nello scatenamento dell'anafilassi includono alimenti, farmaci e veleno di insetto, ma fino al 30% degli agenti causali non viene identificato (anafilassi idiopatica). Alcuni esempi di trigger per lo sviluppo di anafilassi sono elencati in *Figura 1* e nel *Box 1*.

La frequenza relativa dei trigger varia secondo l'età e l'area geografica di appartenenza del soggetto colpito.
In età pediatrica le allergie alimentari rappresentano il primo trigger di anafilassi per frequenza e nell'82% dei casi riguardano bambini in età scolare. Nello specifico le allergie a proteine del latte, uova, grano, soia, arachidi, frutta secca, pesce e crostacei rappresentano il 90% delle allergie alimentari. Poli-allergia e asma rappresentano importanti fattori di rischio per anafilassi. Le anafilassi innescate dall'assunzione di farmaci e dalla puntura di imenotteri risultano più frequenti negli adulti che nei bambini.

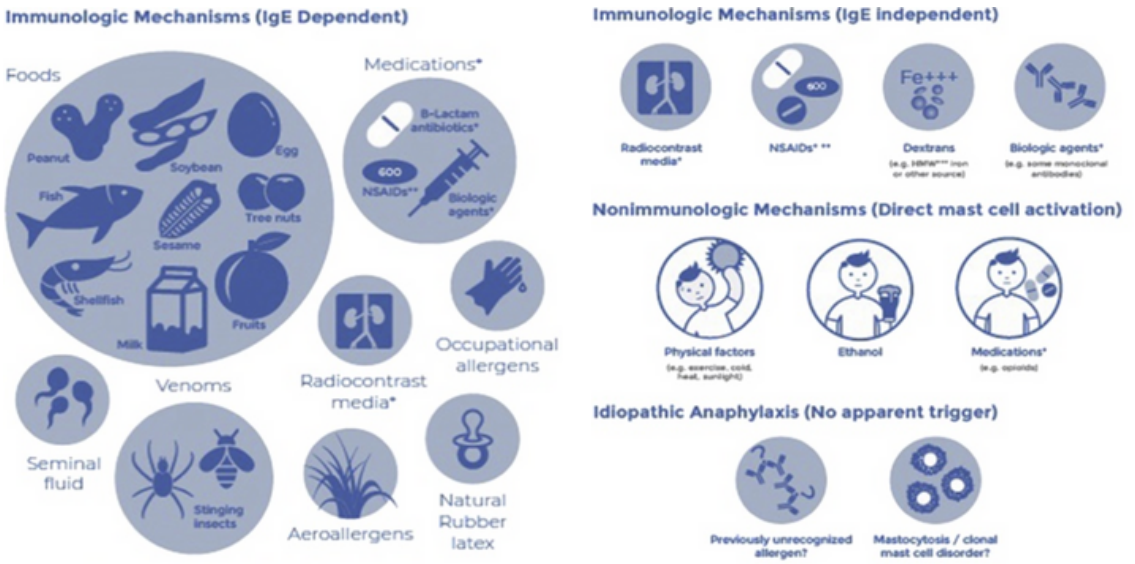


Figura 1. Meccanismi e trigger di anafilassi *(WAO Anaphylaxis Guidance 2020)*

ALIMENTI	IMENOTTERI	FARMACI
Latte	Apidi	Analgesici
Uovo	Vespidi	Antibiotici
Pesca	Formiche	Biologici
Arachide	Tafani	Chemioterapici
Sesamo		Mezzi Di Contrasto
Crostacei		Inibitori Di Pompa Protonica
Frutta A Guscio		
Grano, Grano Saraceno		
(Sedano)		

Box 1. Trigger più comuni di anafilassi

COFATTORI E FATTORI DI RISCHIO

La presenza di cofattori aumenta il rischio del verificarsi di una reazione allergica o talvolta ne aumenta la gravità, ma non sono disponibili dati precisi sull'entità del rischio associato ad ogni singolo fattore. In uno studio prospettico questi sono stati descritti in quasi il 20% delle anafilassi che avvengono in pazienti giovani. Alcuni esempi di fattori di rischio e cofattori per lo sviluppo di anafilassi sono elencati nel *Box 2*. L'anafilassi indotta da esercizio fisico (**EIA**) e cibo-dipendente indotta da esercizio fisico (**FDEIA**) sono più spesso osservate negli adulti che nei bambini; in questi casi, l'associazione con sforzo fisico è fondamentale per l'insorgenza dei sintomi o segni, con un ampio range di intensità in grado di scatenare la reazione.

Stile di vita:	**Esercizio fisico, alcol**
Farmaci:	FANS, ACE-inibitori, beta-bloccanti
Fattori paziente-specifici:	Adolescenza, età avanzata, sesso, stato ormonale, stress psicogeno
Condizioni pre-esistenti:	Asma non controllato e altre patologie IgE-correlate, patologie cardiovascolari, mastocitosi e/o elevati livelli basali di triptasi

Box 2. Esempi di cofattori e fattori di rischio per lo sviluppo di anafilassi

APPROCCIO AL PAZIENTE

In **ANAMNESI** è opportuno indagare:

- Eventuale esposizione a trigger noti
- Eventuali cofattori presenti al momento della reazione
- Il quadro clinico manifestatosi: l'anafilassi può presentarsi con quadri clinici molto eterogenei fra loro, sia per sistemi ed apparati coinvolti, sia per gravità di reazione. È quindi importante valutare:

1. Latenza tra trigger e onset di segni e sintomi: Le manifestazioni cliniche, generalmente, si manifestano entro due ore dall'esposizione ad un trigger. Questo tempo di reazione può però risultare *molto breve* (come dopo esposizione a farmaci somministrati per via endovenosa) oppure *relativamente breve* (come nel caso di punture di imenottero o ad esposizione ad alimenti) oppure, al contrario, *più lungo* (anche fino a quattro ore dall'esposizione al potenziale trigger, per concomitante esecuzione di esercizio fisico). Alla luce di dati ricavati da una grande raccolta di casi di anafilassi fatale, i tempi medi affinchè si determini l'arresto cardio-respiratorio sono di 5 minuti nel caso di farmaci per via endovenosa, 15 minuti per il veleno di imenotteri e 30 minuti nel caso di alimenti.
2. Progressione di segni e sintomi: inizialmente possono essere rappresentati da una sensazione di prurito in gola o periorale, del palmo delle mani o della pianta dei piedi, da prurito e lacrimazione di naso e/o occhi o da una sensazione di calore e arrossamento, alle quali possono rapidamente fare seguito le manifestazioni cliniche. Quanto alla frequenza di segni e sintomi di anafilassi, quelli cutanei sono i più rappresentati (84%) seguiti da quelli cardiovascolari (72%) e quelli respiratori (68%). L'anafilassi può, tuttavia, svilupparsi anche in assenza di manifestazioni cutanee, che possono essere assenti nel 10-20% dei casi. Le manifestazioni cardiovascolari (predominanti negli adulti) e respiratorie (più frequenti nei bambini) rappresentano invece gli interessamenti potenzialmente letali dell'anafilassi. In ultimo, anche segni e sintomi gastrointestinali possono essere manifestazioni cliniche di anafilassi.

All'**ESAME OBIETTIVO** è possibile riscontrare segni e/o sintomi specifici del sistema coinvolto:

- Cute: iperemia, orticaria, angioedema;
- Apparato respiratorio: difficoltà alla deglutizione, raucedine, stridore, disfonia, dispnea, tachipnea, respiro sibilante, cianosi, tosse persistente, edema della lingua;
- Apparato cardiovascolare: tachicardia, ipotensione, confusione, vertigini, sincope;
- Apparato gastrointestinale: nausea e/o vomito.

La **DIAGNOSI** di anafilassi è essenzialmente clinica. I criteri per la diagnosi, indicati nella *Figura 2*, sono dotati di un'ottima efficacia nella sua identificazione, avendo dato prova – in uno studio retrospettivo – di una eccellente sensibilità (96,7%) e di una buona specificità (82,4%).

Un'Anafilassi è altamente probabile quando uno qualsiasi dei seguenti tre criteri è soddisfatto:

1. insorgenza acuta (da minuti a diverse ore) di manifestazioni cutanee, mucose o di entrambe (ad esempio, orticaria generalizzata, prurito o flushing, edema delle labbra-lingua-ugola) e ALMENO UNO DEI SEGUENTI:
a. compromissione respiratoria (ad esempio dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, ridotto picco di flusso espiratorio [PEF], ipossiemia)
b. ridotta pressione sanguigna (PS) o sintomi associati di disfunzione d'organo (ad esempio, ipotonia collasso cardio-circolatorio, sincope, incontinenza)

2. Due o più dei seguenti che si verificano rapidamente dopo l'esposizione a un probabile trigger per quel paziente (da minuti a diverse ore):
a. coinvolgimento di cute-mucose (ad esempio, orticaria generalizzata, prurito o flushing, edema delle labbra-lingua-ugola)
b. compromissione respiratoria (ad esempio dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, ridotto PEF, ipossiemia)
c. ridotta PS o sintomi associati di disfunzione d'organo (ad esempio, ipotonia [collasso], sincope, incontinenza)
d. sintomi gastrointestinali persistenti (ad esempio dolori addominali crampiformi, vomito)

3. Ridotta PS dopo l'esposizione ad un trigger noto per quel paziente (da minuti a diverse ore):
a. Neonati e bambini: bassa PS sistolica (età specifica) o diminuzione della PS sistolica > 30%*
b. Adulti: PS sistolica < 90 mmHg o diminuzione della PS sistolica > 30% rispetto alla PS di base del paziente

*una bassa PS sistolica in età pediatrica è definita come < 70 mmHg da 1 mese a 1 anno, meno di (70 mmHg + [2 * anni]) da 1 a 10 anni e < 90 mmHg da 11 a 17 anni

Figura 2. Criteri clinici per la diagnosi di anafilassi *(adattato da Sampson et al. 2005*)

Le più recenti linee guida EAACI 2021 specificano che per la diagnosi di anafilassi è sufficiente che siano presenti:

- Un esordio rapido;
- Una sintomatologia potenzialmente pericolosa per la vita che coinvolga l'apparato respiratorio o l'apparato cardiovascolare;
- Con o senza coinvolgimento muco-cutaneo o sintomatologia gastrointestinale grave.

Infine, nelle linee guida WAO 2020 è stato aggiunto ***l'edema della glottide isolato (stridore, disfonia) dopo esposizione ad allergene noto o altamente probabile*** come sufficiente per la diagnosi di anafilassi.

MONITORAGGIO DEI PARAMETRI VITALI, ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

- **Monitoraggio dei parametri vitali** con pulsossimetria, rilevazioni di frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e pressione sanguigna;
- **Posizionamento di accesso venoso o intraosseo;**
- **Esami ematici** di base quali emocromo con formula, transaminasi, creatinina, azotemia, emogasanalisi ed ulteriori esami ematici in base allo specifico quadro clinico di presentazione;
- **Dosaggio della triptasi:** la diagnosi di anafilassi può essere supportata retrospettivamente da un'elevazione della triptasi sierica ma la normalità della triptasi non esclude la diagnosi. La triptasi inizia ad aumentare dopo 30 minuti, raggiunge il picco massimo dopo 60-90 minuti e resta elevata per 5 ore; da eseguire quindi **entro 4 ore dall'esordio delle manifestazioni cliniche.** Andrebbe effettuato un secondo prelievo (basale) dopo almeno 24 ore dall'episodio acuto. È considerato significativo per la diagnosi, infatti, anche un aumento maggiore di **2 + 1,2 x livello basale** di triptasi.
- **Elettrocardiogramma** (ECG)

ANAFILASSI?

A = Airways B = Breathing C = Circulation D = Disability E = Exposure

Per la DIAGNOSI ricercare:
- Comparsa improvvisa di segni/sintomi a carico delle vie aeree e/o della respirazione e/o della circolazione
- Possibili rash cutanei

SINTOMI E SEGNI DI IMMINENTE PERICOLO DI VITA:
- Voce roca, stridore
- Aumentato lavoro respiratorio, respiro sibilante, fatica, cianosi, Sat.O2 <94% in aa
- PA bassa, segni di shock, confusione, ridotto stato di coscienza

CHIAMA AIUTO
(ambulanza; rianimatore)

- Rimuovi il trigger se possibile (es. sospendi qualsiasi infusione)
- Lascia il paziente disteso con o senza le gambe sollevate
- In posizione seduta se può respirare meglio
- Se vomito o incoscienza, posizione laterale di sicurezza

Iniezione sulla faccia anterolaterale del terzo medio della coscia

SOMMINISTRA ADRENALINA I.M.

- Stabilizza le vie aeree
- Somministra ossigeno ad alti flussi
- Posiziona pulsossimetro, ECG e misura la PA

Se non risposta:
- Ripeti adrenalina IM dopo 5 minuti
- Avvia fluidoterapia ev in bolo (10 ml/kg)

Se non migliorano i sintomi respiratori e/o circolatori dopo 2 dosi di adrenalina:
- Accertarsi che siano stati chiamati ambulanza o rianimatore
- Segui l'algoritmo dell'**ANAFILASSI REFRATTARIA**

Età (*RC UK Anaphylaxis guidelines* 2021)	**DOSAGGIO ADRENALINA PER VIA INTRAMUSCOLARE [utilizzare adrenalina fiala 1mg/ml (concentrazione 1:1000)]**	**Peso** (*EAACI Anaphylaxis Guidelines* 2021)
< 6 mesi	100–150 mcg (0.1–0.15 mL)	**< 7,5 kg**
6 mesi – 6 anni	150 mcg (0.15 mL)	**7.5 – 25 kg**
6 – 12 anni	300 mcg (0.3 mL)	**25-50 kg**
> 12 anni	500 mcg (0.5 mL)	**> 50 kg**

Figura 3. Flow-chart gestione dell'anafilassi *(adattato da RC UK Anaphylaxis guidelines 2021)*

GESTIONE TERAPEUTICA

I pazienti con anafilassi richiedono una valutazione immediata mediante un approccio ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure). Il decesso del paziente consegue alla compromissione delle vie aeree superiori e/o inferiori e/o dalla compromissione cardiovascolare. Per questo motivo la gestione deve concentrarsi su queste ultime manifestazioni e, in caso di arresto cardiorespiratorio, la rianimazione cardiopolmonare deve essere immediatamente avviata.
Non appena viene riconosciuta l'anafilassi, **la prima cosa da fare**, prima di effettuare qualsiasi altro tipo intervento, **deve essere la somministrazione di adrenalina intramuscolo** (i.m.).

Interventi di prima linea (*vedi Figura 3*)

- Valutazione ABCDE e rimanere con il paziente: ricercare e valutare i segni di anafilassi
- Chiamare aiuto: è importante ottenere un adeguato supporto e operare in team
- Identificazione e rimozione del trigger: quando possibile e se ancora in atto, il sospetto trigger della reazione anafilattica deve essere immediatamente rimosso
- Posizionamento del paziente: devono essere evitati bruschi cambiamenti verso una postura più eretta. In base alla clinica, il posizionamento corretto del paziente può contribuire a migliorare la sintomatologia:
  - In caso di distress respiratorio (ipotesi più frequente) il paziente deve essere posto in posizione seduta;
  - In caso di instabilità circolatoria, deve essere posto in posizione supina con gli arti inferiori elevati per favorire il ritorno venoso;
  - In caso di incoscienza o vomito, privilegiare la posizione laterale di sicurezza.

Adrenalina

L'adrenalina deve essere somministrata a tutti i pazienti con anafilassi. Il farmaco dovrebbe anche essere somministrato ai pazienti con caratteristiche cliniche che potrebbero evolvere in anafilassi. Non c'è alcuna controindicazione assoluta al trattamento con adrenalina in un paziente che sta manifestando anafilassi.

L'adrenalina esercita effetti su:

- recettori alfa-1 → vasocostrizione periferica → aumento resistenze vascolari e riduzione edema delle mucose;
- recettori beta-1 → effetto inotropo e cronotropo positivo → aumento della pressione arteriosa;
- recettori beta-2 → effetto broncodilatatore → contrasto della broncocostrizione; riduzione del rilascio di mediatori infiammatori.

Il profilo di sicurezza dell'adrenalina i.m. è eccellente anche se i pazienti potrebbero avere effetti collaterali tipici come ansia, irrequietezza, cefalea, vertigini, tremori, pallore transitorio, palpitazioni.

L'adrenalina deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare nel terzo medio della regione antero-laterale della coscia. L'adrenalina i.m. (fiala alla concentrazione 1:1000 o 1 mg/ml) deve essere somministrata ad una **dose di 0,01 mg/kg** di peso corporeo per una dose totale massima di 0,5 mg. Questo farmaco può essere somministrato con una siringa da tubercolina con l'accortezza di cambiare l'ago della stessa con un ago da intramuscolo prima di aspirare l'adrenalina (*Figura 4*). Nei lattanti è invece preferibile cambiare l'ago con uno di lunghezza di 2,5 cm prima di aspirare l'adrenalina.

In caso di utilizzo di auto-iniettori di adrenalina:

- i pazienti con un peso compreso tra 7.5-25 kg devono ricevere una dose di 0,15 mg; la stessa dose è da prescrivere, secondo le linee guida RC UK, anche per i lattanti con età inferiore a 6 mesi (e quindi anche potenzialmente con peso inferiore a 7.5 kg);
- i pazienti con un peso compreso tra 25-50 kg dovrebbero ricevere una dose di 0,3 mg;
- i pazienti con un peso compreso superiore ai 50 kg dovrebbero ricevere una dose di 0,5 mg.

Figura 4. Somministrazione dell'adrenalina con siringhe da tubercolina

La dose indicata di adrenalina può essere ripetuta dopo un intervallo di almeno 5 minuti seguita da un bolo di cristalloidi per via endovenosa alla dose di 10 ml/kg.

Adrenalina per via endovenosa

I pazienti che richiedono ripetute dosi di adrenalina i.m. potrebbero beneficiare di adrenalina per via endovenosa (e.v.). In tal caso però la somministrazione deve essere effettuata da un operatore esperto nell'utilizzo di farmaci vasopressori nella propria pratica clinica quotidiana, come ad esempio un rianimatore. La somministrazione di adrenalina e.v. in pazienti a cuore battente con un'adeguata circolazione può causare ipertensione, ischemia miocardica e aritmie con rischio per la vita; pertanto, i pazienti a cui viene somministrata questa infusione devono essere monitorati con ECG in continuo, pulsossimetria, frequenti rilevazioni dei parametri vitali, tra cui la frequenza respiratoria e la pressione sanguigna non invasiva (vedi *Box 4*).

Adrenalina per via inalatoria

L'uso di adrenalina per via inalatoria nel trattamento di anafilassi non è raccomandato ad eccezione del caso di trattamento dello stridore da edema della laringe, in cui può essere utilizzata l'adrenalina in aerosol in aggiunta all'adrenalina i.m. (*vedi paragrafo "Terapie coadiuvanti"*).

Terapie coadiuvanti

Ossigenoterapia

A tutti i pazienti con anafilassi deve essere somministrata ossigenoterapia mediante maschera con reservoir ad alto flusso (10 L/min).

Fluidoterapia

Ai pazienti con instabilità cardiovascolare dovrebbero essere somministrati fluidi per via endovenosa, perché il trattamento con adrenalina può non essere efficace in assenza del ripristino del volume circolatorio. I cristalloidi rappresentano i fluidi di scelta e dovrebbero essere somministrati in boli da 10 ml/kg in 20 minuti, ripetibili.

Beta-2 agonisti short-acting per via inalatoria

I beta-2 agonisti short-acting per via inalatoria possono essere indicati per alleviare i sintomi della broncocostrizione nei pazienti con anafilassi. È possibile utilizzare *salbutamolo metered-dose inhaler (MDI)* con distanziatore adeguato per età a dosi variabili in base alla gravità della broncostruzione presentata (consigliati 1 puff ogni 5-10 kg di peso, fino a 10 puff/dose), ripetibile fino a 3 volte a distanza di 20 minuti nella prima ora.

In alternativa, è possibile somministrare *salbutamolo 5 mg/ml* (soluzione da nebulizzare 0,5%) con nebulizzatore al dosaggio di 6 gocce ogni 10 kg di peso corporeo/dose (massimo 5 mg/dose, pari a 20 gocce), da portare con soluzione fisiologica a un volume di 4 ml, ripetibile fino a 3 volte a distanza di 20 minuti nella prima ora.

Adrenalina per aerosol

Se è presente stridore (sospetto di edema della laringe), in aggiunta all'adrenalina i.m., può essere somministrata per via aerosolica adrenalina fiala 1mg/ml con nebulizzatore al dosaggio di 0,1-0,2 ml/kg, fino ad un massimo di 5 ml.

Antistaminici anti-H1

La somministrazione di antistaminici per via sistemica è comunemente utilizzata nell'anafilassi sebbene sia stato dimostrato che questi sono solo in grado di alleviare le manifestazioni cliniche cutanee (in studi in cui solo una minoranza dei partecipanti ha avuto una reazione anafilattica).

In letteratura si possono trovare case-report nei quali la somministrazione endovenosa di antistaminici è stata potenzialmente associata ad ipotensione, effetto che, peraltro, potrebbe essere correlato alla loro velocità di somministrazione.

È quindi possibile utilizzare:

- **Anti-H1 EV, clorfenamina** (fiale 10 mg/1 ml): 0,3 mg/kg fino a un massimo di 10-20 mg in 50 ml di soluzione fisiologica, da infondere in 30 minuti;
- **Anti-H1 OS, cetirizina** (flacone 10 mg/ml gocce, 1 goccia=0,5 mg; oppure compresse da 10 mg): 0,25-0,5 mg/kg/die (1 goccia ogni 2 kg di peso) fino a un massimo di 10 mg (corrispondenti a 20 gocce o 1 compressa da 10 mg 1 volta/die).

Corticosteroidi

Vengono utilizzati allo scopo di prevenire reazioni bifasiche e sintomi protratti, tuttavia con scarsa evidenza della loro effettiva efficacia e con effetti collaterali in età pediatrica. I corticosteroidi somministrati per via orale e/o parenterale vanno somministrati dopo la somministrazione dell'adrenalina, unico intervento di prima linea.

È possibile utilizzare:

- **Idrocortisone ev**: 5-10 mg/kg fino a un massimo di 500 mg in 50 ml di soluzione fisiologica, da infondere in 30 minuti, ripetibile ogni 6-8 ore;
- **Metilprednisolone ev**: 1-2 mg/kg fino a un massimo di 60-80 mg/die (40 mg/dose);
- **Betametasone per os**: 0,1-0,2 mg/kg ripetibile ogni 12 ore fino a un dosaggio massimo di 4 mg/dose;
- **Prednisone per os**: 1-2 mg/kg ripetibile ogni 12 ore fino a un dosaggio massimo di 60-80 mg/die (40 mg/dose);
- **Budesonide** (fiale 0,5 mg/ml, da 2 ml) **per via inalatoria**: 2 mg (=2 fiale) da portare con soluzione fisiologica a un totale massimo di 4 ml ripetibile fino a 3 volte a distanza di 20 minuti nella prima ora; questo trattamento può essere efficace per ridurre l'edema delle alte vie aeree ed è quindi raccomandato in aggiunta all'adrenalina nebulizzata per i pazienti che presentano stridore.

Altri potenziali trattamenti: glucagone

I pazienti in terapia con beta-bloccanti possono essere refrattari all'adrenalina. Pertanto, il farmaco da utilizzare in questi casi è il **glucagone per via parenterale** 20 mcg/kg (massimo 1 mg), EV in bolo lento in 5 minuti, eventualmente seguito da un'infusione in continuo, da concordare con il rianimatore, in base alla risposta clinica.

TEMPI DI OSSERVAZIONE

L'osservazione è necessaria anche in considerazione del rischio di anafilassi bifasica e protratta.

L'anafilassi bifasica è segnalata con una frequenza fino al 20% delle reazioni anafilattiche.

Tale reazione si verifica generalmente entro 4-12 ore ma può collocarsi in un lasso di tempo da 1 a 72 ore dai primi sintomi e/o segni, e può risultare più grave delle prime manifestazioni cliniche, rendendo dunque necessaria una nuova somministrazione di adrenalina. Una mancata o insufficiente somministrazione dell'adrenalina, un eventuale ritardo nella somministrazione della stessa o la mancata somministrazione di un glucocorticoide può aumentare il rischio di reazioni bifasiche.

Altri fattori che favoriscono l'anafilassi bifasica sono:

- L'assunzione del trigger di reazione per via orale
- Il decorso di un tempo superiore a 30 minuti tra assunzione del trigger e comparsa dei sintomi
- Un concomitante trattamento con beta-bloccanti
- La presenza di ipotensione o edema della glottide fra le manifestazioni cliniche.

È possibile anche il verificarsi dell'**anafilassi protratta**, che si manifesta nel 25% delle forme di anafilassi grave e che può avere un esito letale. Questa si caratterizza per la persistenza dei sintomi fino a un intero giorno, nonostante la somministrazione di un trattamento farmacologico adeguato. Sono fattori predisponenti a questa condizione: le reazioni ad alimenti o a farmaci per via orale, un concomitante trattamento con beta-bloccanti o con ACE inibitori. Il trattamento di tale condizione è illustrato nel *Box 4*.

ANAFILASSI PROTRATTA = PERSISTENZA DI SINTOMI RESPIRATORI O CARDIOVASCOLARI NONOSTANTE DUE DOSI DI ADRENALINA I.M.
Somministrare adrenalina e.v. (1:10000) iniziando con 0,5-1 ml/kg/h in base al quadro clinico (se moderato inizia con 0,5 ml/kg/h, se grave 1 ml/kg/h), modificando in base alla risposta clinica; in alternativa, continuare a somministrare adrenalina i.m. ogni 5 minuti finché non viene stabilito un accesso e.v. o se fuori da ambiente ospedaliero, finché persistono i sintomi. Tachicardia, tremori, pallore con pressione arteriosa normale o alta potrebbero indicare overdose, per cui è consigliabile ridurre la dose. Non appena i sintomi migliorano ridurre la velocità di infusione del 50% rispetto a quella iniziale. Un'ora dopo la risoluzione dei sintomi ridurre progressivamente la velocità di infusione nell'arco di 30 minuti e poi interrompere.
Somministrare bolo di fluidi e mantenere idratazione di mantenimento.
Considerare l'aggiunta di un secondo vasopressore in aggiunta all'adrenalina: noradrenalina, vasopressina o metaraminolo, glucagone in paziente in terapia con beta-bloccanti

Box 4. Trattamento dell'anafilassi protratta (*adattato da RC UK 2021*)

I tempi di osservazione raccomandati sono dunque i seguenti:

- I pazienti con compromissione respiratoria alla presentazione clinica ➔ da monitorare per almeno 6-8 ore dalla risoluzione dei sintomi.
- I pazienti con ipotensione alla presentazione clinica ➔ da monitorare per almeno 12-24 ore dalla risoluzione dei sintomi.
- Il periodo di osservazione standard va esteso nei pazienti con asma instabile o persistente da moderato a grave, patologia polmonare o cardiovascolare cronica, ostruzione anatomicamente determinata a livello delle vie aeree o che abbia necessitato di più di una somministrazione di adrenalina al giusto dosaggio ➔ da monitorare per almeno 12-24 ore dalla risoluzione dei sintomi.

DIMISSIONE E FOLLOW-UP

Condizione indispensabile per la dimissione è la buona risposta del quadro clinico alla terapia instaurata, in assenza di esacerbazioni della stessa, altrimenti il periodo di osservazione andrà ulteriormente esteso.

Prima della dimissione deve essere in ogni caso valutato il rischio di reazioni future, al fine di prescrivere adrenalina nei pazienti a rischio di recidiva. I medici del pronto soccorso hanno a disposizione auto-iniettori di adrenalina da fornire al paziente in dimissione, quando indicato.

I criteri per la prescrizione dell'auto-iniettore sono riportati nei *Box 5-6*. Le indicazioni a prescrivere specificatamente anche un secondo auto-iniettore sono riportate nel *Box 7*. Idealmente, tutti i pazienti dovrebbero ricevere due auto-iniettori per la possibilità di malfunzionamento e per l'eventuale necessità di due somministrazioni consecutive (la prescrizione di due auto-iniettori è soggetta a differente regolamentazione nelle diverse regioni Italiane).

INDICAZIONI ASSOLUTE PER LA PRESCRIZIONE DI ALMENO UN AUTO-INIETTORE DI ADRENALINA
Precedente anafilassi indotta da alimenti, lattice, aeroallergeni.
Precedente anafilassi indotta da esercizio fisico.
Precedente anafilassi idiopatica.
Asma instabile o persistente da moderato a grave e allergia alimentare coesistente (NON se sindrome orale allergica).
Veleno di imenotteri: pazienti non trattati con immunoterapia se pregressa reazione sistemica o elevato rischio di riesposizione; pazienti durante o dopo trattamento con immunoterapia se pregressa reazione sistemica o presenti fattori di rischio per ricorrenza dell'anafilassi.
Mastocitosi sistemica: adulti con pregressa reazione sistemica di qualsiasi tipo; bambini con coinvolgimento cutaneo grave (>50% della superficie cutanea) e aumento dei valori basali di triptasi sierica (>20 ng/ml) e manifestazioni vescicolari nei primi 3 anni di vita.

Box 5. Indicazioni assolute per la prescrizione di almeno un auto-iniettore di adrenalina (*adattato da EAACI Anaphylaxis Guidelines 2021*)

Considerare la prescrizione di almeno un auto-iniettore di adrenalina con uno qualsiasi dei seguenti fattori aggiuntivi (soprattutto in presenza di >1 fattore)
Pregressa reazione lieve-moderata ad alimenti, veleno di imenotteri, lattice, aeroallergeni in caso di difficoltà ad accedere ad assistenza medica o di viaggio in un altro paese di lunga durata.
Precedente reazione allergica da lieve a moderata a tracce di alimento (NON se sindrome orale allergica).
Pregressa reazione sistemica a veleno di imenotteri o farmaci in caso di coesistenza di patologie cardiovascolari.
Pazienti che praticano immunoterapia orale per allergie alimentari

Box 6. Indicazioni relative per la prescrizione di almeno un auto-iniettore di adrenalina (*adattato da EAACI Anaphylaxis Guidelines 2021*)

INDICAZIONI ALLA PRESCRIZIONE DI UN SECONDO AUTO-INIETTORE DI ADRENALINA
Concomitante asma instabile, moderato-grave, persistente e allergia alimentare (NON se sindrome orale allergica).
Concomitanti livelli elevati di triptasi basale o malattie delle mastcellule.
Impossibilità di accesso rapido alle cure per ragioni geografiche o per barriere linguistiche.
Necessità in precedenza di più di una dose di adrenalina prima di arrivare in ospedale.
Precedente anafilassi quasi fatale.
Se la dose dell'auto-iniettore è molto inferiore al peso del bambino.

Box 7. Indicazioni alla prescrizione di un secondo auto-iniettore di adrenalina (*adattato da EAACI Anaphylaxis Guidelines 2021*)

Alla dimissione, deve essere fornita ai pazienti un'apposita scheda con consigli per le misure di evitamento dei potenziali trigger di reazione, le istruzioni sulla sintomatologia che necessita di essere rivalutata con urgenza in pronto soccorso, istruzioni su quando e come usare l'auto-iniettore di adrenalina e sulla sua conservazione (temperatura ambiente e non in frigorifero).

E' necessario indicare anche alla famiglia le modalità con cui effettuare una valutazione specialistica allergologica per indagare i possibili trigger, valutarli e, ove possibile, intervenire per ridurre al minimo il rischio di ulteriori reazioni. Di aiuto alla diagnosi sarà la provata sensibilizzazione IgE-mediata verso il sospetto trigger della reazione verificatasi, in termini di positività a prick test o a test in vitro (da eseguire alla valutazione allergologica).

Al momento della dimissione andrà anche prescritta terapia con antistaminici anti-H1 per 7-10 giorni e cortisonici per os per almeno 3 giorni (utile per il trattamento delle manifestazioni cutanee e per ridurre la possibilità di successive reazioni), tali terapie sono da interrompere almeno 7 giorni prima della valutazione allergologica per non falsare le prove cutanee.

E' possibile utilizzare:

- **Cetirizina per os**: 0,5 mg/kg/die fino a un massimo di 10 mg/die (*vedi paragrafo "terapie coadiuvanti"*).
- **Betametasone per os**: 0,1-0,2 mg/kg ripetibile ogni 12 ore fino a un dosaggio massimo di 4 mg/dose;
- **Prednisone per os**: 1-2 mg/kg ripetibile ogni 12 ore fino a un dosaggio massimo di 60-80 mg/die (40 mg/dose).

Condizione indispensabile per la dimissione è che la famiglia abbia compreso perfettamente tutte queste informazioni, possa accedere ai farmaci prescritti e possa tornare in un punto di primo soccorso adeguatamente attrezzato in casa di necessità cliniche.

TAKE HOME MESSAGES

- L'anafilassi è un evento **potenzialmente fatale**.
- Il riconoscimento immediato si basa:
  - su una rapida e progressiva evoluzione dei sintomi;
  - sul possibile coinvolgimento di Airway (vie aeree) e/o Breathing (apparato respiratorio) e/o Circulation (apparato cardiocircolatorio);
  - cute e/o interessamento delle mucose (es. iperemia, orticaria, angioedema) possono essere assenti nel 10-20% dei casi.
- La diagnosi è supportata dal dato anamnestico di esposizione ad allergene.
- Approccio ABCDE per tutti i pazienti.
- L'adrenalina è il trattamento di prima linea per la gestione dell'anafilassi. Somministrare adrenalina i.m. nel terzo medio regione antero-laterale della coscia.
- Una singola dose di adrenalina è ben tollerata e non ha effetti collaterali significativi **➔ se sorge il dubbio di anafilassi, fare adrenalina i.m.!**
- Ripetere dopo 5 minuti adrenalina i.m. se non osservo un miglioramento clinico.
- In caso di anafilassi refrattaria, l'adrenalina e.v. può essere eseguita solo in un setting adeguato e da personale formato.
- Sono necessari maggiori studi per identificare i soggetti a rischio di anafilassi grave.

BIBLIOGRAFIA

- Muraro A, et al. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update).* Allergy. 2022 Feb;77(2):357-377.
- Lieberman P, et al. *Anaphylaxis – a practice parameter update 2015.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115(5):341-84.
- Simons FE, et al. *World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidenced base.* Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(3):193-204.
- Simons FE, et al. *World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol. 2011;127:593.e1– e22.
- Simons FE, et al. *World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization (WAO) guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:389–399.
- Soar J, et al. Working Group of the Resuscitation Council (UK). *Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers.* Resuscitation. 2008 May;77(2):157-69.
- Campbell RL, et al. *Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: A practice parameter.* Ann Allergy, Asthma Immunol. 2014;113(6):599-608.
- De Martino M. *Anafilassi*. We People. 2016;27.
- Motosue MS, et al. *Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(1):171- 175.e3.
- British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guideline on the management of asthma*. Thorax. 2014 Nov;69 Suppl 1:1-192.
- Società Italiana di Pediatria. *Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica. Aggiornamento 2016.* AreaPed 2017;18(2 Suppl. 1):4S-9S2016
- Fiocchi A, et al. WAO DRACMA guideline group. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions.* World Allergy Organ J. 2022 Feb 1;15(1):100609.
- Working Group of Resuscitation Council UK. *Emergency treatment of anaphylaxis Guidelines for healthcare providers* 2021
- Tanno LK, et al. *Field-testing the new anaphylaxis' classification for the WHO International Classification of Diseases-11 revision.* Allergy. 2017.
- Sampson HA, et al. *Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report.* J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3):584-591.

Revisionata da** Dott. **Mattia Giovannini**, pediatra allergologo, AOU Meyer - **Maggio 2023
Revisionata da** Dott.ssa **Francesca Mori**, pediatra allergologa, AOU Meyer **- Maggio 2023

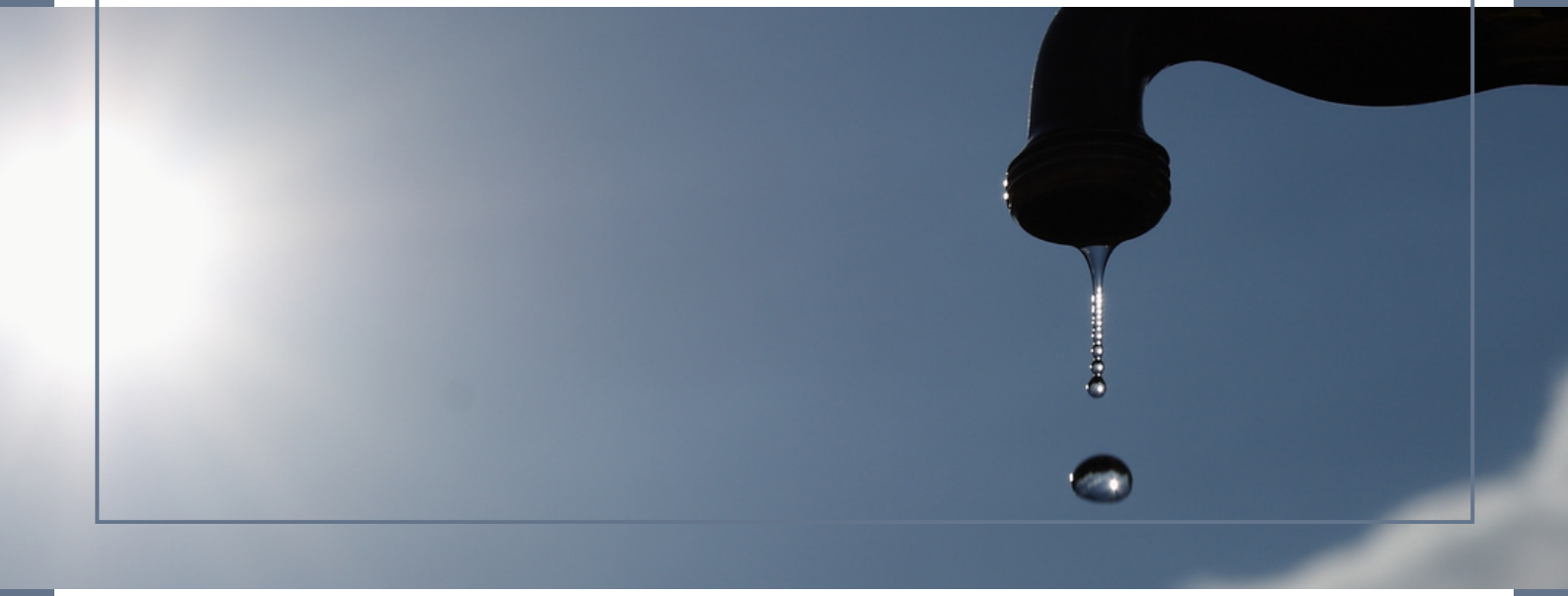
QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

La newsletter di SIMYoung
Novembre 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Rachicentesi

*Dott.ssa **Camilla Pizzetti**, specializzanda in pediatria - Università di Firenze*
*Dott.ssa **Marta Cellai Rustici**, Pediatra Pronto soccorso AOU Meyer*



DEFINIZIONE

La rachicentesi o puntura lombare (LP) è una procedura diagnostica e/o terapeutica, volta a prelevare una determinata quantità di **liquor cefalo-rachidiano** per eseguire una valutazione qualitativa e quantitativa delle sostanze in esso presenti, oppure per infondere sostanze terapeutiche nello spazio subaracnoideo.
Tale procedura si esegue mediante l'inserimento di un ago tra i processi spinosi delle vertebre lombari, attraverso i legamenti sovraspinoso e intraspinoso, il legamento flavum, la dura madre e l'aracnoide per penetrare nello spazio subaracnoideo (*vedi figura 1*).

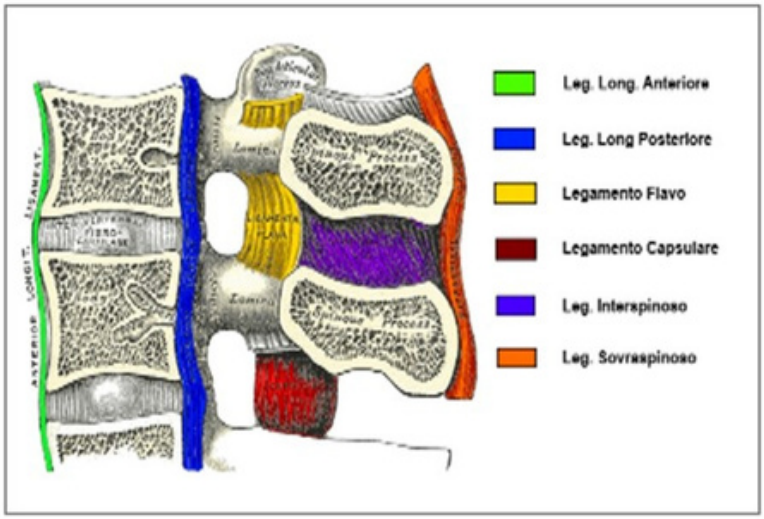


Figura 1. Struttura anatomica dei legamenti spinali *(https://www.schienasana.com/i-legamenti-spinali/)*

In questa newsletter ci focalizzeremo sull'aspetto procedurale della puntura lombare diagnostica in pazienti pediatrici in età post-neonatale. In tale setting, l'indicazione più frequente, soprattutto nell'ambito della medicina di urgenza, è la valutazione di un processo infettivo a livello del sistema nervoso centrale.

INDICAZIONI ALLA RACHICENTESI

Indicazioni diagnostiche:

- Meningiti o encefaliti virali, batteriche, micotiche;
- Interessamento neoplastico del midollo spinale o del cervello;
- Emorragia subaracnoidea (con TC encefalo nella norma);
- Malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale (es. sclerosi multipla, ADEM);
- Polineuropatie infiammatorie acute/croniche (es. sindrome di Guillain-Barré);
- Ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri);
- Malattie metaboliche.

Indicazioni terapeutiche:

- Somministrazione di farmaci anestetici, antibiotici, antineoplastici;
- Deliquorazione in caso di riscontro di ipertensione endocranica.

CONTROINDICAZIONI ALLA RACHICENTESI

Controindicazioni assolute:

- Segni di incremento della pressione endocranica (per il rischio di erniazione cerebrale in corso di procedura).
- Idrocefalo ostruttivo, edema cerebrale diffuso, massa occupante spazio o erniazione delle tonsille cerebrali evidenziati con TC o RM cranio-encefalica.
- Infezione della cute nella sede di puntura (per il rischio di meningite, ascesso epidurale, osteomielite vertebrale, spondilodiscite o ascesso intramidollare).

Controindicazioni relative:

- Compromissione cardiovascolare e/o respiratoria e/o shock (è prioritario stabilizzare il paziente prima di procedere alla rachicentesi).
- Segni neurologici focali: utile effettuare una valutazione con neuroimaging per escludere una condizione di ipertensione endocranica.
- Disturbi della coagulazione (per il rischio di ematoma spinale, devono essere corretti prima di procedere alla rachicentesi se essenziale):
  - Trombocitopenia con piastrine < 30.000/mcL nei pazienti oncologici, < 50.000/mcL negli altri pazienti;
  - INR > 1.4;
  - Terapia con anticoagulanti;
  - Coagulazione intravascolare disseminata.

La **TC dell'encefalo** non è indicata di routine prima della rachicentesi. Essa diventa, tuttavia, indispensabile per escludere la presenza di edema cerebrale, lesioni occupanti spazio o idrocefalo ostruttivo in presenza di segni suggestivi di ipertensione endocranica, quali:

- Bradicardia con ipertensione;
- Alterazione dello stato di coscienza (Glasgow Coma Scale < 9 o inferiore a 2 punti rispetto al basale, convulsioni recenti o prolungate);
- Anisocoria o alterazione del riflesso pupillare, movimenti oculari anomali;
- Papilledema;

- Segni neurologici focali;
- Postura decorticata o decerebrata;
- Pazienti a rischio di ascesso cerebrale (immunodepressi, cardiopatie congenite con shunt destro-sinistro).

Un neuroimaging nella norma non esclude in maniera assoluta la presenza di ipertensione endocranica, o la possibilità che questa si sviluppi nel tempo. In ogni caso, si considera che nelle sei ore successive ad una TC encefalo negativa si possa procedere all'esecuzione della rachicentesi in relativa sicurezza.

POSIZIONE DEL PAZIENTE

Figura 2. Posizione seduta per eseguire rachicentesi *(Plaza-Verduin 2016)*

Figura 3. Posizione in decubito laterale per eseguire rachicentesi *(Plaza-Verduin 2016)*

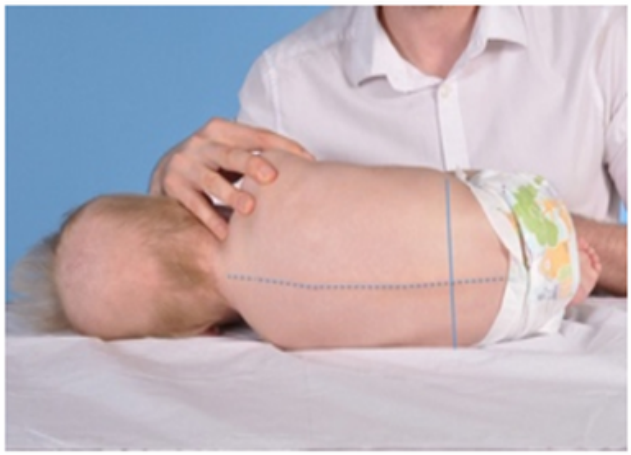


Figura 4. Posizione in decubito laterale per eseguire rachicentesi *(Schulga 2015)*

Il **corretto posizionamento** del bambino è fondamentale per identificare i **punti di repere** e per la buona riuscita della manovra. Un assistente esperto dovrebbe mantenere il bambino nella posizione ottimale e allineata, evitando che la colonna vertebrale risulti ruotata.
Ci sono due posizioni possibili, in entrambi i casi, le anche, il collo e le ginocchia devono essere flessi, in modo da iperestendere la colonna vertebrale e aumentare conseguentemente lo spazio tra i processi spinosi:

- **Posizione seduta:** con asse cranio-spinale perpendicolare al lettino (*vedi figura 2*)
- **Decubito laterale:** con asse cranio-spinale parallelo al piano di appoggio (*vedi figura 3 e figura 4*)

SEDE DELLA PUNTURA

La LP dovrebbe essere eseguita in posizione distale rispetto al midollo spinale, ovvero in corrispondenza della cauda equina (*vedi figura 5*).

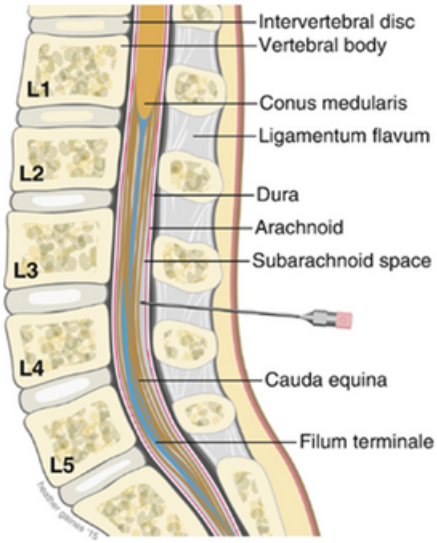


Figura 5. Sede anatomica di inserimento dell'ago per eseguire rachicentesi *(Wiercinski 2021)*

Il punto di repere per identificare la corretta sede della puntura è la linea che congiunge l'apice delle creste iliache (*vedi figura 6*).

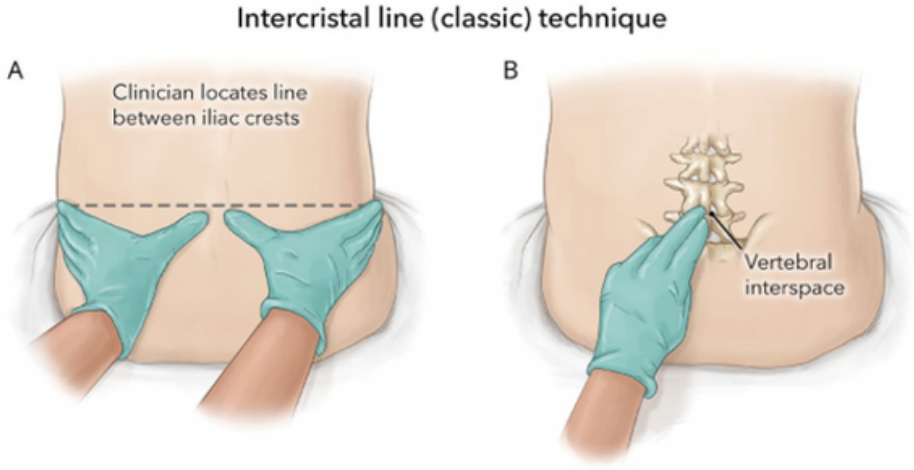


Figura 6. Punto di repere per eseguire rachicentesi *(Pancaro 2020)*

La **sede anatomica** della puntura varia in base all'età del bambino (*vedi tabella 1*).

	APICE MIDOLLO SPINALE	CRESTE ILIACHE	SEDE CONSIGLIATA DI PUNTURA
NEONATO	**L3**	**S1**	**L4-L5**
BAMBINO	**L2**	**L5**	**L3-L4**
ADULTO	**L1**	**L4**	**L3-L4**

Tabella 1. Sede anatomica della puntura in base all'età.

MATERIALE DA PREPARARE

- Crema anestetica EMLA (lidocaina + prilocaina)
- Un telino sterile
- Garze sterili piccole (5 x 5 cm)
- Guanti e camice sterili, mascherina
- Eventuali presidi di protezione individuale in base al rischio infettivo del singolo caso
- Siringa da 2,5 mL con ago per iniezione ipodermica (25 gauge) contenente 2 mL di lidocaina 2% tamponata con bicarbonato di sodio (NaHCO3) in rapporto 9:1
- Antisettico per cute e mucose tipo Amukina med o Iodio Povidone
- Tre o quattro provette sterili di vetro con tappo rosso senza additivi
- Due aghi da spinale di calibro e lunghezza adeguati al paziente (*vedi tabella 2*)
- Medicazione pronta
- Carrello dell'emergenza

AGHI SPINALI MANDRINATI:
- **1 mese - 2 anni: 22 o 25 gauge**
- **2-12 anni: 22 gauge**
- **oltre i 12 anni: 20 o 22 gauge**

Tabella 2. Scelta della misura degli aghi spinali in base all'età.

TECNICA PROCEDURALE

- Raccogliere il consenso informato dal genitore/tutore.
- Se i tempi lo permettono, un'ora prima di effettuare la LP applicare la crema anestetica (EMLA) nel sito della puntura. In alternativa o in associazione, è possibile eseguire un'iniezione locale di lidocaina. L'eventuale impiego della sedazione deve essere valutato caso per caso in base al livello di coscienza e alla compliance del paziente.
- La procedura deve essere effettuata da due operatori: uno sterile, che esegue la LP, ed uno non sterile, il quale avvicina le provette all'ago per raccogliere il liquor.
- L'operatore sterile deve eseguire il lavaggio antisettico delle mani, indossare guanti sterili, camice monouso, cuffia e mascherina (sarebbe auspicabile cambiarla prima della procedura se si sta già indossando).

- Disinfettare l'intera area cutanea tra il rachide lombo-sacrale e le creste iliache, con movimento centrifugo per tre volte, utilizzando:
    - garze imbevute di iodopovidone o Amuchina Med;
    - applicatore ChloraPrepTM le cui ali devono essere rotte in modo da erogare clorexidina e alcool isopropilico direttamente sulla zona.
- Asciugare la cute.
- Nell'atto di pungere, direzionare l'ago in senso postero-anteriore con inclinazione craniale di 10-20° dal piano del rachide, seguendo lo spazio intervertebrale. Tenere il becco di clarino rivolto in senso parallelo alle fibre durali: verso l'alto per i pazienti in decubito laterale, 90° lateralmente verso destra o verso sinistra per quelli in posizione seduta. Questo approccio permette di separare, piuttosto che tagliare, le fibre del legamento giallo (possibile causa di perdita di liquor e cefalea) (*vedi figura 7*).

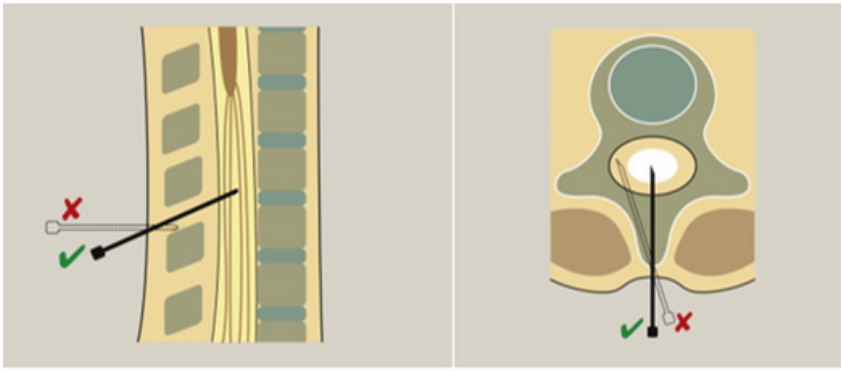


Figura 7. Modalità di inserzione dell'ago *(Morgan 2020)*

- Inserire l'ago lentamente, fino a sentire il cedimento di una piccola resistenza dopo il passaggio della dura madre (non sempre percepibile nei bambini piccoli, dal momento che la dura è poco spessa), a quel punto verificare, sfilando il mandrino, se la sede è giusta: se l'ago è in sede il liquor inizia a fuoriuscire goccia a goccia.
- Per procedere alla raccolta a caduta del liquor nelle provette, queste ultime non devono toccare il catetere collegato all'ago, in modo da rispettare la sterilità della procedura.
- Prelevare almeno 3 provette (meglio se 4) raccogliendo 10 gocce a provetta (0,5 ml).
- Prelevato il liquor per i vari esami reintrodurre il mandrino nell'ago e poi estrarre l'ago.
- Applicare medicazione sterile compressiva e assicurarsi che il bambino sia tenuto supino in clinostatismo per almeno un'ora e venga mantenuta una adeguata idratazione.

NOTA BENE: Nelle procedure non urgenti è possibile misurare la pressione di apertura, collegando il manometro al catetere con un rubinetto a tre vie. Si fanno estendere le gambe al paziente e si registra il livello massimo di pressione sulla colonna del manometro. La presenza delle fluttuazioni di pressione dovute agli atti respiratori e ai cicli cardiaci danno conferma del corretto posizionamento dell'ago nello spazio subaracnoideo. Non è possibile misurare la pressione di apertura in posizione seduta. I valori di riferimento in età pediatrica della pressione di apertura sono dibattuti, anche se oscillano in un range tra 5 e 20 cmH2O (sono più elevati se il paziente presenta collo e gambe flesse).

Esami da richiedere nel sospetto di infezione del SNC

- **Esame chimico-fisico del liquor con conta cellulare;**
- **Esame batterioscopico e colturale;**
- **Ricerche molecolari**: PCR per E.coli, Listeria, S.agalactiae, S.pyogenes, S.aureus, N.meningitidis, S.pneumoniae, H.influenzae, Adenovirus, Herpes virus 1-2, Enterovirus, Paraechovirus, CMV, EBV, 16S, possibilmente film-array.

Si raccomanda di comunicare preventivamente al proprio laboratorio le indagini richieste in modo da imputarle in maniera corretta nelle diverse provette. Può essere utile prelevare una provetta in più da mettere in congelatore per aggiungere forme virali meno frequenti e/o altre indagini (es. neurotrasmettitori).

TIPS

- Per evitare di lesionare il legamento giallo, può essere utile pungere appena lateralmente rispetto alla linea mediana.
- Se non esce liquor ruotare l'ago di 90 gradi o riposizionare il mandrino, estrarre l'ago sino al sottocute (ma non uscire!) e riprovare. Se si estrae l'ago è necessario sempre cambiarlo per mantenere la sterilità
- Se fuoriesce sangue (puntura traumatica, che altera l'esame chimico-fisico) attendere qualche minuto e riprovare nello spazio intervertebrale sottostante. Ovviamente nel caso in cui si effettui un tentativo in un sito diverso, l'ago deve essere cambiato.
- Il liquido cerebrospinale deve essere analizzato **entro 1 ora** dal prelievo; se ciò non è possibile, conservarlo tra i 4°C e gli 8°C e comunque sempre per brevi periodi.

COMPLICANZE

La LP è una procedura relativamente sicura, ma complicanze minori o maggiori possono verificarsi anche nelle migliori condizioni.

Comuni:

- Ematoma nella sede della puntura.
- Cefalea post-procedurale, è una delle complicanze più comuni; la posizione in decubito laterale ne riduce il rischio di insorgenza. Misure profilattiche come il riposo a letto e la supplementazione di liquidi sono dibattute. Generalmente, si consiglia di mantenere il bambino in posizione supina per circa 30-60 minuti dopo la procedura.
- Dolore dorsale.

Rare:

- Erniazione transtentoriale: è la complicanza più severa, che si verifica in pazienti con ipertensione endocranica.
- Ematoma spinale: si verifica in pazienti con disordini della coagulazione ma anche in quelli senza apparenti fattori di rischio. Sospettarlo in caso di dolore al rachide con segni neurologici (ipostenia, alterazione della sensibilità, incontinenza). Questi pazienti devono essere operati in tempi brevi (laminectomia ed evacuazione della raccolta ematica).
- Complicanze infettive (meningite, ascesso epidurale, osteomieliti, disciti), rare se non sono presenti processi infettivi della cute della sede di LP e se ci si attiene alla sterilità della procedura.
- Tumore epidermoide intraspinale: molto raramente si può creare una proliferazione di elementi epiteliali introdotti tramite la puntura lombare all'interno dello spazio subaracnoideo (soprattutto se l'ago è senza mandrino) che si rendono evidenti a distanza di anni.
- Irritazione radicolare transitoria.
- Arresto respiratorio.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La puntura lombare è una procedura di impiego comune in medicina di emergenza. Ciononostante, il tasso di fallimento, secondo vari studi, arriva al 50%. Una possibilità per aumentare la percentuale di successo e ridurre il tempo della procedura è l'impiego dell'**ecografia** per la visualizzazione della sede e della traiettoria dell'ago, sebbene non ancora di ampio utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

- Vera AE et al. *Lumbar Puncture in Pediatrics.* In: Ganti, L. (eds) Atlas of Emergency Medicine Procedures. Springer, 2022
- Fastle RK et al. *Lumbar puncture: Indications, contraindications, technique, and complications in children.* UpToDate, 2022
- Adler MD et al. *Acute hemorrhagic complication of diagnostic lumbar puncture.* Pediatr Emerg Care. 2001 Jun;17(3):184-8.
- Avery RA et al. *Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children.* N Engl J Med. 2010 Aug 26;363(9):891-3.
- Hu B et al. *Optimal management after paediatric lumbar puncture: a randomized controlled trial.* BMC Neurol. 2019 Apr 13;19(1):64.
- Janssens E et al. *Post-dural puncture headaches in children. A literature review.* Eur J Pediatr. 2003 Mar;162(3):117-121.
- Kessler D et al. *Preprocedural Ultrasound for Infant Lumbar Puncture: A Randomized Clinical Trial.* Acad Emerg Med. 2018 Sep;25(9):1027-1034.
- Gottlieb M et al. *Ultrasound-assisted Lumbar Punctures: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Acad Emerg Med. 2019 Jan;26(1):85-96.
- Plaza-Verduin MA et al. *Lumbar Puncture in Pediatrics*. In: Ganti, L. (eds) Atlas of Emergency Medicine Procedures. Springer, New York, NY, 2016
- Schulga P et al. *How to use...lumbar puncture in children.* Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015 Oct;100(5):264-71.
- Wiercinski L et al. *Lumbar Puncture and Drainage.* In: Taylor, D.A., et al. (eds) Interventional Critical Care. Springer, Cham, 2021
- Pancaro C et al. *Sacral anatomical interspace landmark for lumbar puncture in pregnancy: A randomized trial.* Neurology. 2020 Feb 11;94(6):e626-e634.
- Morgan C et al. *Lumbar punctures and cerebrospinal fluid analysis,* Medicine, Volume 48, Issue 8, 2020,Pages 541-544, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303920301183

Revisionata da *Dott.ssa* ***Stefania Cardellicchio****, oncoematologa AOU Meyer -* ***Giugno 2023***

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

La newsletter di SIMYoung

Dicembre 2023

Meyer
Centro di Simulazione

Iperammoniemia

Dott. ***Niccolò Campagna****, Specializzando di pediatria Università di Firenze*

L'**iperammoniemia** costituisce una delle più frequenti emergenze metaboliche, potenzialmente fatale per pazienti di ogni età se non correttamente trattata.

DEFINIZIONE

L'**iperammoniemia** è la condizione metabolica in cui i valori ematici di ammonio risultano al di sopra del range di riferimento, variabile per età (*vedi tabella 1*):

- Neonato: valore normale **< 110 µmol/L**, valore sospetto per malattia metabolica **> 200 µmol/L**
- Dopo l'epoca neonatale: valore normale **< 50 µmol/L**, valore sospetto per malattia metabolica **> 100 µmol/L**

In inglese si parla più spesso di ammonia (ammoniaca), cioè NH3, in italiano di ammonio, cioè NH4+.

Nota bene: alcuni laboratori esprimono il valore ematico di ammonio in µg/dL. Il fattore di conversione è pari a 0,59 (ammonio in µg/dL × 0,59 = ammonio in µmol/L). Bisogna sempre fare attenzione all'unità di misura prima di parlare di iperammoniemia (o di allarmarsi per la sua entità).

Valori normali di ammonio	µmol/L	µg/dL
Neonati (prelievo arterioso da cordone ombelicale)	50–159	85–271
Lattanti e bambini	24–48	41–82
Adulti (donne)	11–48	19–82
Adulti (uomini)	15–55	26–94

Tabella 1. Livelli normali di ammonio per fascia d'età (*Häberle J., 2011*)

EZIOPATOGENESI

L'iperammoniemia è causata dallo squilibrio tra produzione e detossificazione dell'ammonio ed è pertanto espressione di uno scompenso a livello del metabolismo dei composti azotati.

- Sedi di produzione di ammonio: **muscolo** (turnover proteico) **e intestino** (metabolismo batterico)
- Forma principale di trasporto e di stoccaggio dell'ammonio: **glutammina**
- Sede principale di detossificazione dell'ammonio: **fegato**

Nel fegato esistono due sistemi di detossificazione: gli **epatociti periportali** (eliminazione > 90% tramite il ciclo dell'urea) e gli **epatociti centrolobulari** (incorporazione dell'ammonio in eccesso nella glutammina)

Nella pratica clinica, l'iperammoniemia spesso deriva da un difetto del ciclo dell'urea (*vedi tabella 2*).
Il **ciclo dell'urea** si svolge in parte nei mitocondri e in parte nel citosol degli epatociti e converte, mediante cinque tappe enzimatiche (oltre alla tappa iniziale che attiva il primo enzima), una molecola di ammoniaca in una molecola di urea, non tossica ed idrosolubile, che viene poi escreta nelle urine. I difetti del ciclo dell'urea, cioè di uno dei sei enzimi o di una delle molecole accessorie che fanno "funzionare" il ciclo dell'urea (come i trasportatori citosol-mitocondrio), causano la cosiddetta **iperammoniemia primitiva.**

Difetti del ciclo dell'urea (iperammoniemia primitiva)	
Deficit di N-acetilglutammato sintasi (NAGS)	Argininosuccinico aciduria (ASA) (deficit di argininosuccinato liasi)
Deficit di carbamilfosfato sintetasi (CPS)	Deficit di arginasi 1
Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC)	Sindrome HHH (iperornitinemia-iperammoniemia-omocitrullinuria)
Citrullinemia tipo 1 (deficit di argininosuccinato sintetasi)	Citrullinemia tipo 2 (deficit di citrina)

Tabella 2. Difetti del ciclo dell'urea (*Häberle J., 2011*)

L'**iperammoniemia secondaria**, invece, è causata da una serie di cause o fattori (*vedi tabella 3*) che interferiscono indirettamente sulla funzionalità del ciclo dell'urea: ad esempio, la presenza di acidi organici liberi nel plasma interferisce con la NAG sintasi, mentre i difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi riducono la disponibilità di acetil-CoA necessario per la sintesi di NAG; fra le cause non metaboliche, si segnalano la tossicità da valproato, l'epatopatia e lo shunt intraepatico.

Cause di iperammoniemia secondaria	
intolleranza alle proteine con lisinuria	epatopatia acuta o cronica
iperinsulinismo congenito con iperammoniemia	infezione neonatale da HSV (con insufficienza epatica)
organico-acidemie	shunt portosistemico, dotto venoso pervio
difetti della beta-ossidazione	sindrome di Reye
difetti del metabolismo del piruvato	sepsi
farmaci (acido valproico, L-asparaginasi)	disidratazione severa
iperammoniemia transitoria del neonato	overgrowth batterico

Tabella 3. Cause di iperammoniemia secondaria (*Adattata da: Häberle J., 2011*)

Take-home message: l'iperammoniemia può essere **primitiva** (deficit su base genetica di uno degli enzimi/proteine del ciclo dell'urea) o **secondaria** (varie cause, metaboliche e non metaboliche); tale distinzione ha importanti risvolti terapeutici.

CLINICA

Purtroppo, i difetti del ciclo dell'urea spesso si manifestano prima che sia disponibile il risultato dello screening neonatale, in alcuni casi addirittura già a 24 ore di vita: è importante quindi mantenere un alto livello di sospetto clinico verso queste patologie.

L'iperammoniemia determina soprattutto **sintomi neurologici**, probabilmente a causa dell'accumulo nelle cellule del SNC di glutammina (per tamponare l'eccesso di ammonio) → edema cerebrale citotossico.
Il **vomito** che ne consegue può innescare un circolo vizioso: riduzione dell'alimentazione → attivazione del catabolismo → ulteriore peggioramento dell'iperammoniemia.

Aspetti clinici peculiari per fascia d'età:

- Neonato: presentazione spesso aspecifica (letargia, ipotonia, ipoalimentazione, vomito), in diagnosi differenziale con le altre cause di **sofferenza neonatale acuta**, in particolare la sepsi → importante indizio a favore dell'origine metabolica del quadro clinico è la presenza di **alcalosi respiratoria** (iperpnea causata dalla tossicità da ammonio), mentre la sepsi si accompagna ad acidosi metabolica;
- Bambino e adulto: scompenso metabolico associato a stati catabolici, come eventi infettivi, vomito ripetuto, digiuno, uso di cortisonici o chemioterapici, periodo post-partum (tipico di donne affette da deficit di OTC, unico difetto X-linked); dal punto di vista anamnestico, indizi per la diagnosi sono costituiti da una storia di rifiuto della carne o di sintomatologia neuropsichiatrica non spiegata.

Take-home message:
- **Dosare l'ammonio in tutti i neonati con alterato stato di coscienza**, soprattutto se in alcalosi respiratoria
- Considerare l'iperammoniemia in tutti i casi di **encefalopatia non spiegata**, anche se la storia non è suggestiva di malattia metabolica

WORK-UP DIAGNOSTICO

Prima di procedere con le indagini, è fondamentale accertarsi che il campione sia stato prelevato ed analizzato in modo corretto per escludere l'**iperammoniemia spuria**. In particolare:

- Il prelievo deve essere venoso o arterioso (il prelievo capillare sovrastima il valore a causa della maggior concentrazione di ammonio nei tessuti);
- La provetta deve contenere EDTA o eparina, deve essere conservata in ghiaccio e deve essere analizzata idealmente entro 20 minuti per evitare l'emolisi del campione;
- Il prelievo dovrebbe essere fatto a digiuno da almeno 4-6 ore.

→ Se i **valori di ammonio** sono solo **lievemente aumentati** (< 100 µmol/L dopo l'età neonatale), si può prendere in considerazione di ripetere il prelievo per escludere l'iperammoniemia spuria.

→ Se il valore è **confermato**, ma non supera 100 µmol/l, è necessario proseguire con le indagini ma non è necessario un trattamento in acuto.

Quali esami di laboratorio?

- Emocromo, proteina C reattiva, glicemia, azotemia, creatinina, transaminasi, elettroliti, albumina, assetto coagulativo, EGA, lattati;
- Acilcarnitine plasmatiche e su spot di sangue intero, aminoacidogramma plasmatico;
- Acidi organici urinari, acido orotico urinario;

Molto importante la **tempistica del prelievo**: gli esami metabolici devono essere prelevati prima possibile perché sono più informativi se eseguiti **in crisi**, prima dell'inizio del trattamento.
Una volta contattato il centro di riferimento per le malattie metaboliche, può essere concordata la modalità di conservazione e di spedizione dei campioni.

Il ruolo del **neuroimaging** (ecografia transfontanellare o RM con spettroscopia) rimane controverso in un setting di emergenza-urgenza.

TAKE HOME MESSAGE:

- La prima cosa da fare di fronte ad un aumento dei valori ematici di ammonio è **accertarsi che il campione sia stato prelevato e analizzato correttamente**
- Se l'iperammoniemia è confermata, è fondamentale **prelevare i campioni di sangue e di urine prima di iniziare il trattamento**
- In caso di iperammoniemia, occorre **contattare prima possibile il centro di riferimento** per l'eventuale trasferimento del paziente

TRATTAMENTO

In caso di un'iperammoniemia sintomatica (> 100 µmol/L), qualunque sia la causa, la prima cosa da fare è **sospendere l'apporto proteico**, per os e/o endovena (infusione di albumina, nutrizione parenterale).
In attesa di trasferimento, previa conferma dell'iperammoniemia, è necessario intraprendere contemporaneamente la reidratazione endovenosa e, se disponibile, la terapia detossificante.

Reidratazione endovenosa

Ha lo scopo di prevenire il catabolismo mediante infusione di soluzione glucosata, con apporto di glucosio proporzionato all'età (*vedi tabella 4*), al peso e alle condizioni cliniche del paziente.

Età (anni)	0-1	1-3	4-6	7-12	Adolescenza	Età adulta
Apporto di glucosio (mg/kg/min)	8-10	7-8	6-7	5-6	4-5	3-4

Tabella 4. Fabbisogno di glucosio per età *(Adattata da: Blau N, 2022)*

Generalmente, la soluzione infusionale utilizzata è una soluzione glucosata al 10% (10 g glucosio in 100 mL). In caso di accesso venoso centrale, è possibile utilizzare infusioni a concentrazioni maggiori.

Pur essendo prioritario l'apporto di glucosio, è tuttavia consigliabile evitare infusioni prolungate con soluzioni ipotoniche; inoltre, è raccomandato garantire anche l'infusione di elettroliti (Na^+ e K^+) ad una concentrazione appropriata per età e/o in base al risultato degli esami.

È fondamentale **controllare glicemia e lattati** a **2 ore** dall'inizio della reidratazione:

→ in caso di **glicemia > 200 mg/dL**: non ridurre l'apporto di glucosio ma promuoverne l'anabolismo con **insulina** a partire da 0,01 UI/Kg/h (max 1 UI/Kg/h);

→ in caso di **iperlattacidemia**, si può valutare di ridurre l'apporto di glucosio.

ESEMPIO: paziente di 3 anni, 14 Kg, fabbisogno di glucosio di 7 mg/kg/min

1) **Stabilire l'apporto di glucosio in mg/kg/min**: 7 * 14 = 98 mg/min (circa 100 mg/min)

→ in 1 ora pari a 6000 mg, cioè 6 g/h

2) **Convertirlo in mL/h sapendo che la concentrazione di glucosio nella soluzione è 10%**:

10 g: 100 mL = 6 g: x mL → x = 6 * 100/10 = 60 mL

→ per somministrare 6 g di glucosio (corrispondenti a 60 mL) in 1 h, la velocità è 60 mL/h.

DETOSSIFICAZIONE

Ha lo scopo di ridurre i livelli di ammonio mediante infusione di **sodio benzoato** e **cloridrato di arginina**. Questi farmaci non sono generalmente presenti in ospedali di I e di II livello. In tal caso, una volta prelevati gli esami e avviata l'infusione di glucosio, è necessario trasferire il paziente al centro di III livello.

Il trattamento comprende due fasi successive: la **fase d'attacco** (prime 2 ore) e la **fase di mantenimento** (successive 24 ore).

FASE D'ATTACCO (PRIME 2 ORE)

Unire i due farmaci al dosaggio corretto (*vedi tabella 5*) e diluirli con soluzione glucosata al 5% → infondere la sacca risultante in due ore.

Al termine dell'infusione (comprensivo del lavaggio del deflussore alla stessa velocità), quindi a due ore dall'inizio della detossificazione, si esegue il **controllo dell'ammoniemia** e si prosegue con la fase di mantenimento (vedi sotto).

Sodio benzoato (al 10%)	< 20 kg → 250 mg/kg	>20 kg → 5,5 g/m2
Cloridrato di arginina (al 30%) * *Il cloridrato di arginina esiste anche in formulazione al 10%	250 mg/kg	

Tabella 5. Dosaggi dei farmaci per la detossificazione *(Häberle J, 2019)*

ESEMPIO: paziente di 3 anni, 14 Kg, Il dosaggio per entrambi i farmaci è 250 mg/kg.

1) Calcolare il dosaggio dei due farmaci in mg, poi convertirlo in mL:

a. Sodio benzoato: 250 * 14 = 3500 mg = 3,5 g

10 g in 100 mL = 3,5 g in x mL → x = 3,5 * 100/10 = 35 mL di sodio benzoato al 10%

b. Cloridrato di arginina: 250 * 14 = 3500 mg = 3,5 g

30 g in 100 mL = 3,5 g in x mL → x = 3,5 * 100/30 = 11,7 mL di cloridrato di arginina al 30%

Totale (solo farmaci):

3.5 g + 3.5 g = 7 g

35 mL + 11,7 mL = 46,7 mL

2) Diluire il volume risultante con soluzione glucosata al 5% fino ad ottenere una soluzione con concentrazione totale di soluti (compreso il glucosio) inferiore al 10%:

7 g in 46.7 mL → concentrazione troppo elevata.

In questo caso, aggiungendo 50 mL di SG5% (pari a 2.5 g di glucosio) otteniamo:

7 g (farmaci) + 2.5 g (glucosio) = 9,5 g di soluti

46,7 mL (farmaci) + 50 mL (glucosata) = 96,7 mL di soluzione

9,5 g in 96,7 mL → concentrazione < 10%

In alcuni specifici difetti (es. organico-acidurie), è utile il **carbamilglutammato** alla dose di 100 mg/kg (fino a 150 mg/Kg nel neonato) per os o mediante sondino nasogastrico. Nel sospetto di organico aciduria, inoltre, è utile effettuare un bolo da 100 mg/kg di **carnitina**, che tuttavia è controindicata nei difetti della beta-ossidazione per rischio di aritmie. Pertanto, è necessario richiedere **dosaggio urgente** (se possibile in giornata), delle **acilcarnitine** plasmatiche o su spot di sangue intero, così da escludere rapidamente i difetti della beta-ossidazione ed eventualmente disporre di un ulteriore indirizzo diagnostico.

È necessario allertare la rianimazione per la **rimozione extracorporea dell'ammonio** (emodialisi, emofiltrazione continua) immediatamente in caso di **ammoniemia all'esordio > 500 µmol/L** oppure, per livelli di **ammonio > 250 µmol/L, dopo 3-6 ore dall'inizio della detossificazione** se non si assiste a rapida discesa dei livelli di ammoniemia.

FASE DI MANTENIMENTO (SUCCESSIVE 24 ORE)

Si prepara una **seconda sacca di sodio benzoato e cloridrato di arginina identica alla prima**, cioè allo stesso dosaggio della fase di attacco, da infondere in 24 ore. **Dosaggio massimo: 12 g/die** per entrambi i farmaci. Contemporaneamente, si prosegue la somministrazione degli altri farmaci (carbamilglutammato e/o carnitina) e si aggiungono idrossicobalamina e/o biotina secondo indicazione dello specialista di malattie metaboliche.
Talvolta è necessaria terapia farmacologica di supporto (diuretica, antiemetica), da valutare caso per caso in termini di rapporto rischi/benefici.

Nel frattempo, è necessario **proseguire con l'infusione di glucosio**. Se possibile, e comunque dopo aver escluso difetti di beta-ossidazione, occorre sostituire la soluzione di glucosio con una nutrizione parenterale a bassa osmolarità (soluzione glucolipidica, apporto di lipidi 1-2 g/kg/die), per soddisfare il fabbisogno calorico.

.La **reintroduzione delle proteine** (a partire da 0,5 g/kg/die) per prevenire il catabolismo proteico deve avvenire il più precocemente possibile, comunque **entro 48 ore**.

La nutrizione enterale deve essere intrapresa non appena le condizioni del paziente lo consentano, inizialmente con formule protein-free.

Anche se la terapia infusionale descritta sopra può essere avviata in qualsiasi setting ospedaliero, in caso di iperammoniemia è sempre necessario trasferire al più presto il paziente presso un **centro di III livello.**

TAKE HOME MESSAGE:

- In caso di iperammoniemia confermata, **la priorità è interrompere l'apporto proteico e avviare l'infusione endovenosa di glucosio**
- La **terapia detossificante endovenosa** prevede l'utilizzo di **sodio benzoato** e **cloridrato di arginina** (farmaci non disponibili in tutti gli ospedali)
- È necessario riferire sempre il paziente a un **centro di III livello**, al fine di poter procedere alla detossificazione extracorporea in caso di necessità

BIBLIOGRAFIA

- Häberle J, et al. *Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision.* J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230.
- Häberle J. *Clinical practice: the management of hyperammonemia.* Eur J Pediatr. 2011 Jan;170(1):21-34.
- Blau N, et al. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* 2nd ed. Springer; 2022.
- Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism.* 5th ed. Thieme; 2021.
- Lee B. *Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis.* UpToDate, 2022.https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders- clinical-features-and-diagnosis
- Lee B. *Urea cycle disorders: Management.* UpToDate, 2023. https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-management

Revisionata da *Dott.ssa* ***Elena Procopio****, Pediatra e Specialista in Malattie Metaboliche AOU Meyer -* ***maggio 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

SIMYoung è una realtà nata nel **Centro di Simulazione Meyer** dell'AOU Meyer IRCCS.
Il nostro scopo è promuovere la formazione e mantenere sempre vivo il desiderio di aggiornamento scientifico in ambito pediatrico.

Se vuoi essere un autore o proporci un argomento per una delle newsletter 2024, invia una mail a **simulazione@meyer.it**.

Buona lettura,

Dott. Marco de Luca e il team di SIMYoung

Board editoriale SIMYoung

Responsabili del Board:
Serena Salvadei, *Pediatra di Pronto Soccorso*
Alessandro Bassi, *Specializzando Pediatria, Università di Firenze*

Membri del Board:
Alessandro Barbato, **Niccolò Campagna**,
Silvia Campani, **Selene Del Vespa**, **Daniela Masci**,
Michela Orlandi, **Francesco Pezzoli**, **Stefano Romano**,
Camilla Virgili, **Marta Voarino**
specializzandə Università di Firenze

La newsletter di SIMYoung

newsletter 2023

raccolta

Meyer

Centro di Simulazione