

## SOMMARIO

**I soggetti che subiscono eventi apparentemente minacciosi per la loro vita (ALTE) e i fratelli successivi di vittime colpite da morte improvvisa costituiscono un gruppo di popolazione verso cui esiste grande attenzione, in quanto la morte in culla è la prima causa di decesso nel primo anno di vita, escluse le cause neonatali. Il monitoraggio cardiorespiratorio consente non solo di fornire una risposta positiva all'ansia di genitori e operatori della salute, ma consente anche di mettere al sicuro il neonato da eventuali eventi drammatici improvvisi. I monitor utilizzati in questo studio prospettico sono in grado sia di cogliere e studiare gli eventi ALTE sia, sino a prova contraria, di evitare eventuali e tanto temuti episodi di SIDS.**

# MONITORING SIDS - IL RISCHIO DI MORTE

PAOLA COGNIZZOLI - DARIO PORTALEONE - ALESSIA PEDRAZZINI - FRANCESCO MA

Pediatria II, IRCCS Cà Granda, Università di Milano, Dir. Prof. Carlo V. Agostoni

\*Chirurgia pediatrica, IRCCS Cà Granda, Università di Milano, Dir. Prof. Maurizio Torricelli

\*\*Neonatologia, IRCCS Cà Granda, Università di Milano, Dir. Prof. Fabio Mosca

**I** soggetti che sperimentano gli eventi ALTE (*apparent life-threatening events*), ovvero che apparentemente mettono a rischio la vita, e i fratelli successivi di vittime SIDS (*sudden infant death syndrome*), ovvero la sindrome della morte improvvisa, costituiscono un gruppo di popolazione nei confronti del quale esiste una grande attenzione, in quanto la morte in culla è la prima causa di morte nel primo anno di vita, se si escludono le cause neonatali.

A partire dal 30 giugno 2007 sino al dicembre 2008 abbiamo effettuato uno studio prospettico finalizzato a riconoscere le costanti ricorrenti in quei soggetti che, ricoverati presso il Centro di Patologia neonatale e nido del nostro ospedale (NICU, *neonatal intensive care unit*) diretti da Fabio Mosca, venivano inviati alla nostra attenzione.

In 18 mesi ci sono stati inviati 50 pazienti per monitoraggio e studio. Questi erano fratelli successivi di vittima di morte improvvisa (SIDS siblings) o avevano sperimentato episodi ALTE, definiti nel 1986 come eventi "apparentemente minacciosi per la vita che spaventano l'osservatore e sono caratterizzati dalla combinazione di apnea, cambiamento del colorito cutaneo (cianosi o pallore) e modificazione del tono muscolare (in genere ipotono), in merito a importanti episodi

di desaturazione rilevati mediante ossimetro.<sup>5,7,8</sup>

L'intervento del personale infermieristico e medico, al richiamo dell'allarme del monitor, ha impedito il configurarsi di sintomatologie più gravi in quanto l'intervento di assistenza/rianimazione veniva attuato precocemente.

È da sottolineare l'importanza della differenza tra apnea (definita come "assenza di flussi respiratori dovuti a diversi fattori che possono essere centrali, ostruttivi o misti"), apnea

**L'apnea patologica presenta una durata superiore a 20 secondi accompagnata da bradicardia, cianosi, ipotonia o altri segni di compromissione.**

patologica (costituita da una "durata più lunga di 20 secondi accompagnata da bradicardia, cianosi, ipotonia o altri segni di compromissione") e apnea fisiologica del lattante, la quale consiste in una pausa respiratoria di durata inferiore a 15 secondi, che fa parte del pattern respiratorio del bambino di età mi-

# S -ALTE CONTRO R TE IMPROVVISA



MACCHINI\* - MONICA FUMAGALLI\*\* - FABIO MOSCA\*\*

nore di un anno e che normalmente non è associata a bradicardie o desaturazioni patologiche.<sup>1</sup>

Secondo le linee guida comunemente accettate e finalizzate alla riduzione della mortalità nel primo anno di vita, il monitoraggio cardiorespiratorio domiciliare viene prescritto per quei neonati che hanno sperimentato un evento ALTE, per quei neonati che sono fratelli di vittime SIDS (SIDS sibling) e per i pazienti che sono riconosciuti a rischio di morte improvvisa a causa di QT lungo, difetti di ossidazione degli acidi grassi, anormalità respiratorie e cardiologiche.<sup>2,6,7</sup>

È dimostrato che l'uso del cardioapneamonitor diminuisce il tasso di mortalità e pertanto non ricorrere a questo presidio quando indicato non è lecito.<sup>4</sup>

La causa della SIDS non può sicuramente essere nota sulla base della sua stessa definizione ("evento imprevisto e improvviso senza riscontri anatomopatologici all'autopsia", che in questi casi è obbligatoria).

ALTE e SIDS probabilmente non appartengono alla stessa entità nosologica, ma in letteratura è riportato che possa esistere una sottopopolazione di soggetti ALTE nei quali esista un aumentato rischio di SIDS, come ipotesi in relazione alle conseguenze di gravi apnee e desaturazione di ossigeno che provochino o possano aggravare un dan-

no non noto.<sup>1,5</sup>

La morte in culla (SIDS) è un evento che non manca di fare ampio scalpore quando viene pubblicato come notizia sui giornali. L'evento apparentemente terminale (ALTE) non arriva invece all'attenzione delle cronache, ma ha gravissime ripercussioni psicologiche su famiglia e pediatra di famiglia, creando una grave situazione di stress.

Come è stato dimostrato in diversi studi non è sempre facile determinare la causa di un episodio ALTE,

## TABELLA 1. PARAMETRI LIMITE DI CUT OFF DEL MONITORAGGIO

- 1 Saturazione periferica di ossigeno  
**< 88%**
- 2 Frequenza cardiaca  
**< 80 bpm**
- 3 Apnea  
**> 16 secondi**

che nel 50% dei casi viene definito di natura idiopatica proprio per la mancanza di una spiegazione clinica-patologica dell'episodio.<sup>1,8</sup>

Negli altri casi ha un ruolo rilevante nel determinismo dell'evento la presenza di reflusso gastroesofageo (25%), mentre in un altro 15% si ha il riscontro di condizioni neu-

rologiche che influenzano l'atto respiratorio. La rimanente eziologia è stata attribuita a cause respiratorie di tipo infettivo o malformativo (10%), cause cardiache (intorno al 2,5%), cause metaboliche (<2,5%), abuso (<2,5%), ad allergie alimentari o a farmaci.

Sicuramente il monitoraggio con cardioapneamonitor multitraccia consente non solo di fornire una risposta positiva all'ansia, ma consente anche di mettere al sicuro il neonato da eventuali eventi drammatici improvvisi: infatti, i monitor che usiamo sono in grado sia di cogliere e studiare gli eventi ALTE sia – sino a prova contraria – di evitare la SIDS.

La presentazione dello studio prospettico realizzato è parimenti l'invito a non accettare passivamente quanto possa succedere nella vita, cercando di sfruttare tutte le tecnologie possibili disponibili.

## Il monitoraggio cardiorespiratorio

### Criteri di inclusione:

- età gestazionale >25 settimane
- assenza delle più gravi complicanze giustificate da eventi perinatali
- presenza di importanti eventi di apnea/desaturazione tali da far temere per la vita oppure fratelli di vittime SIDS.

I monitoraggi cardiorespiratori, oggetto dell'indagine, sono stati condotti su 50 bambini segnalatici come sospette ALTE e sibling dai Reparti di Patologia neonatale e nido del nostro Ospedale (NICU) di varia età gestazionale e peso alla nascita. Tutti i pazienti inviati alla nostra attenzione sono stati inizialmente sottoposti a registrazioni continue della durata media di 48 ore effettuate in ambiente ospedaliero, dopo aver impostato dei parametri limite al raggiungimento dei quali veniva considerata una gravità di cutoff (tabella 1).

### La sorveglianza domiciliare

Quando queste registrazioni dimostravano la necessità di monitoraggio cardiorespiratorio a lungo termine, è stato fornito il cardioapnea-monitor al domicilio del paziente con lo scopo di garantire la sorveglianza del piccolo in relazione ad eventi avversi e per poter eseguire lo studio previo ottenimento del consenso informato. Tale monitoraggio viene realizzato con la rilevazione istantanea dei tre parametri frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e saturazione periferica di ossigeno mediante l'applicazione di tre elettrodi toracici (prodotti da Tyco Healthcare, modello Kendall Kittycat Foam 4203) e un rilevatore della saturazione periferica (modello LNOP Neo).

I parametri così rilevati vengono poi memorizzati nella memoria interna dell'apparecchio (Getemed VitaGuard 3000 oppure VitaGuard 3100, forniti dalla ditta SapioLife). La sorveglianza è completata dall'attivazione di un allarme sonoro del device nel caso vengano raggiunti i parametri limite impostati sull'apparecchiatura, peraltro già utilizzati anche in altri studi.<sup>3</sup>

FIGURA 1. CAUSE PIÙ FREQUENTI DI RICHIESTA DI MONITORAGGIO DAL NICU

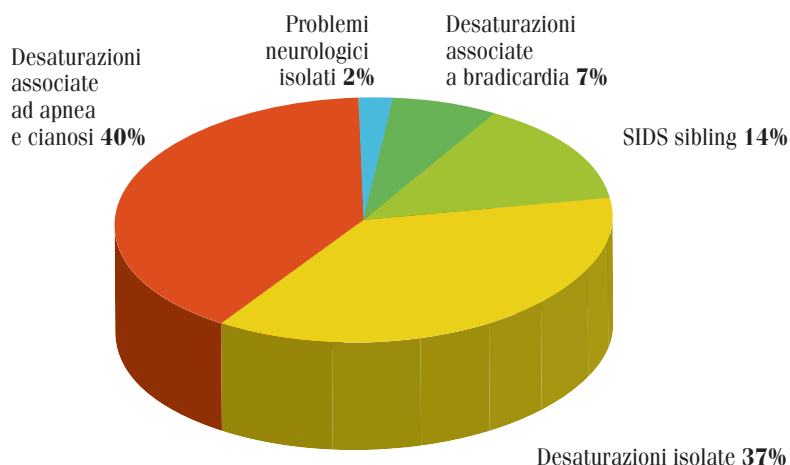
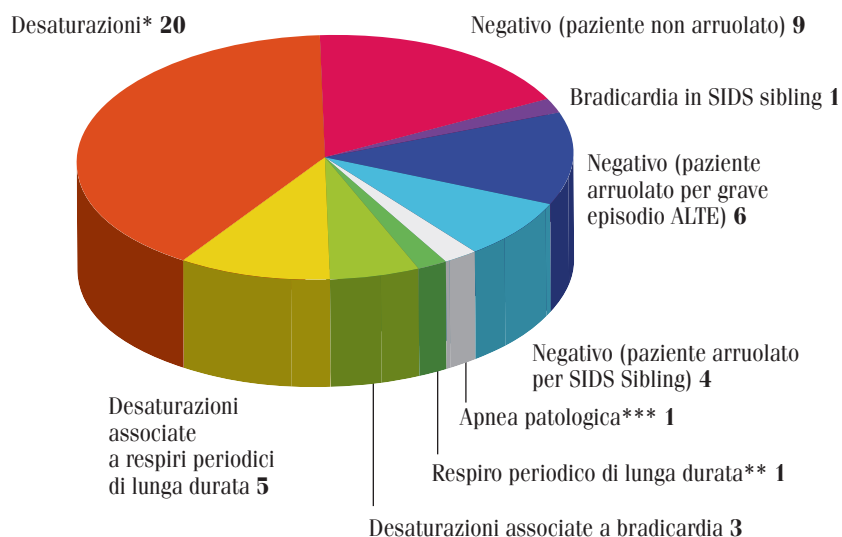


FIGURA 2. ESITO DEL MONITORAGGIO DI 48 ORE ESEGUITO DURANTE IL RICOVERO



\* valore di spO2 < 88%

\*\*pause respiratorie consecutive in numero superiore a 10

\*\*\*apnea della durata superiore a 16 secondi

La valutazione dei dati registrati in memoria si esegue attraverso l'interpretazione dei tre grafici realizzati dall'andamento dei parametri rilevati. Il monitoraggio domiciliare è stato in tutti i casi preceduto dall'esecuzione delle seguenti indagini per individuare la causa degli episodi

ALTE presentati o effettuati come screening in caso di soggetti SIDS sibling:

- anamnesi fisiologica, patologica e familiare accurata
- esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo, VES, PCR, funzionalità epatica e



- renale, glicemia, ammoniemia, lattacidemia, emogasanalisi)
- aminoacidi plasmatici e urinari, acidi organici urinari
  - valutazione cardiologica, ECG, ecocardio (eventuale ECG secondo Holter in caso di aritmie)
  - valutazione neurologica, EEG o polisonnografia
  - pHmetria 24 ore o indagine equivalente per screening RGE
  - RMN encefalo
  - monitoraggio cardiorespiratorio 48-72 ore.

La pHmetria veniva condotta a doppio canale sempre in contemporanea al monitoraggio cardiorespiratorio: veniva considerata patologica una riduzione del pH <4.<sup>10</sup>

I dati ottenuti mediante la pHmetria venivano poi messi a confronto con quelli ottenuti attraverso il monitoraggio cardiorespiratorio. La concomitante presenza di desaturazione e/o apnea patologica e di riduzione del pH al di sotto del valore limite - anche in una sola occasione - veniva interpretato come apnea da reflusso gastroesofageo.

### La selezione dei pazienti

La casistica è composta da 50 pazienti che, dopo l'eliminazione dei casi nei quali non era indicato il monitoraggio, si sono ridotti a 41. Questi soggetti presentavano gravi desaturazioni ed episodi che sembravano porre a rischio la vita, tanto che alcuni di loro sarebbero probabilmente deceduti senza una pronta e immediata assistenza.

Nella *figura 1* sono riportate le principali indicazioni che portavano i neonati ad essere sottoposti a monitoraggio cardiorespiratorio domiciliare. Il monitoraggio, nella maggioranza dei casi, era richiesto per la presenza concomitante di desaturazione, apnea e cianosi, mentre

**G**li accertamenti diagnostici effettuati per identificare le cause di episodi ALTE spesso evidenziano la presenza concomitante di reflusso gastroesofageo.

l'esistenza di problemi neurologici nel 2% dei casi è stato motivo improprio di sorveglianza. Il risultato del monitoraggio ospedaliero di 48 ore e la negatività degli accertamenti preliminari permettevano di cancellare ogni dubbio circa il rischio di SIDS-ALTE per 9 dei 50 pazienti segnalati (circa 18%), per cui venivano arruolati nello studio il totale di 41 pazienti (*figura 2*).

Naturalmente nell'arruolare i bambini all'interno dello studio doveva-

### Il monitoraggio a lungo termine

Gli accertamenti diagnostici necessari all'identificazione della causa dell'episodio ALTE mettevano in evidenza che una percentuale significativa di pazienti (34 su 41 pazienti, 80% dei casi) aveva associata una patologia da reflusso gastroesofageo: di questi soggetti 24 venivano sottoposti a pHmetria 24 ore, mentre 10 a indagine radiografica per lo studio transito esofageo. I pazienti sottoposti a pHmetria presentavano nel 12.5% dei casi reflusso grave, nel 62.5% reflusso di grado moderato, in un altro 12,5% reflusso di grado lieve: in 2 casi la pHmetria presentava un reperto di normalità e in un caso l'esame non era riuscito tecnicamente.

I 10 pazienti nei quali ci siamo limitati allo studio del transito esofageo, presentando reflusso grave, non sono stati sottoposti a pHmetria.

Tutti i pazienti con reflusso gastroe-

TABELLA 2. TERAPIE MEDICHE PRATICATE E DURATA DEL TRATTAMENTO NEI PAZIENTI CON REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Numero pazienti	Terapia praticata	Dosaggio terapeutico	Durata della terapia (mesi)
15	DOMPERIDONE RANITIDINA	0.3 mg/Kg/dose x 3-4 volte/die 4-10 mg/Kg in 2 dosi	6-12
13	DOMPERIDONE OMEPRAZOLO	0.3 mg/Kg/dose x 3-4 volte/die 1 mg/Kg/die	6-10
6	DOMPERIDONE	0.3 mg/Kg/die per 3-4 volte/die	6-8

mo essere certi che non esistesse delle cause non diagnosticate che avrebbero potuto determinare la sintomatologia presa in esame e pertanto gli esami diagnostici precedentemente elencati (pagina 4) hanno avuto un ruolo nella selezione della casistica.

sofageo accertato venivano posti in terapia medica associata a terapia posturale e ricontrollati in occasione degli appuntamenti per la lettura del monitoraggio (*tabella 2*).

In base ai dati della letteratura i primi 6 mesi di vita sono caratterizzati dalla massima criticità per questo



genere di patologia. Per questo motivo è stato fortemente consigliato alle famiglie il monitoraggio cardiorespiratorio almeno fino al 6° mese di vita con estensione, in base alla sintomatologia, sino al 12° mese di vita.<sup>9</sup>

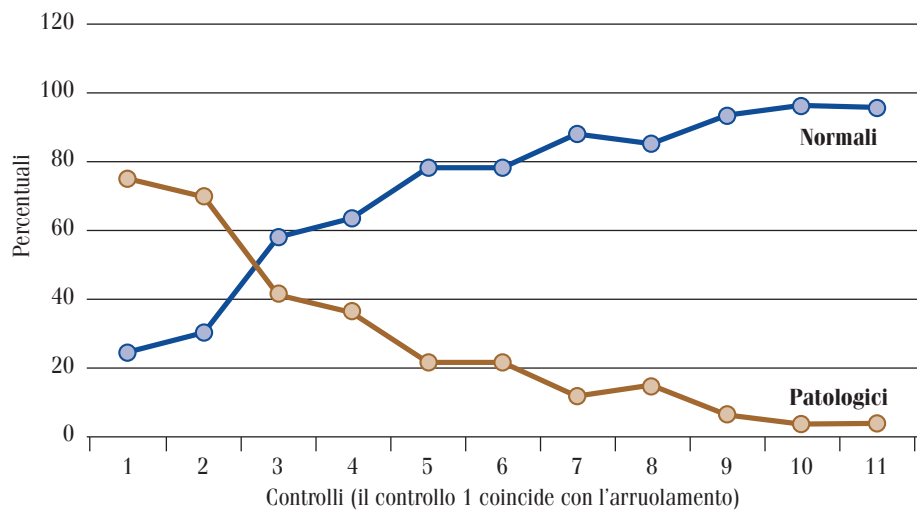
L'indagine si è svolta in un anno di osservazione durante il quale i soggetti venivano monitorati e valutati ogni 30 giorni perché, mentre curavamo nel migliore dei modi i gravi casi di reflusso gastroesofageo riscontrati, registravamo la diminuzione delle pause apneiche e delle desaturazioni, oltre la graduale normalizzazione dei tracciati registrati che avveniva in modo differente da un soggetto all'altro.

### Progressiva diminuzione dei tracciati patologici

Analizzando i dati ottenuti dalla sorveglianza dei pazienti e selezionando i tracciati a intervalli circa mensili ( $35 \pm 5$  giorni) abbiamo potuto valutare come ottenevamo tracciati patologici nel 75% dei soggetti al tempo 0, mentre il restante 25% presentava tracciati cardiorespiratori negativi e veniva arruolato per la presenza di importanti fattori di rischio SIDS-ALTE.

A questo punto la nostra attenzione si è concentrata sui tracciati patologici per valutarne l'evoluzione e potevamo osservare che in questa casistica residua il 70% dei tracciati erano ancora patologici al tempo un mese e il 30% continuava a essere seguito nonostante il tracciato cardiorespiratorio normale. Continuando l'osservazione i tracciati si normalizzavano ulteriormente nelle tre osservazioni successive, passando dal 42 al 37% e poi al 21%. Tra il 6° mese e il 9° mese il numero di tracciati patologici rimaneva invariato a circa il 20%,

GRAFICO 3. ANDAMENTO DEI TRACCIATI IN TUTTI I PAZIENTI DELLO STUDIO

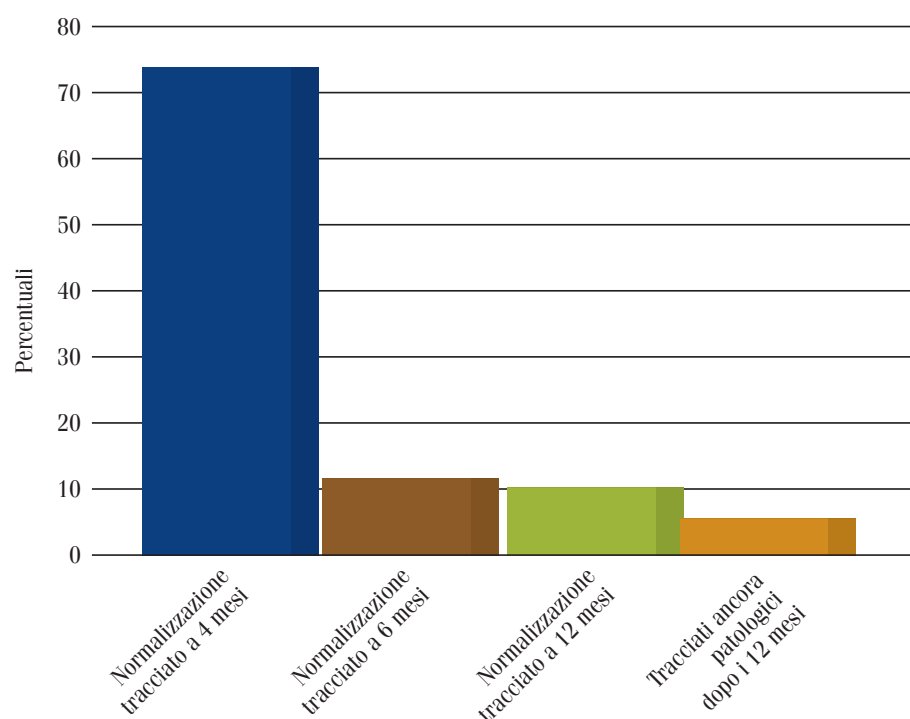


con un non significativo incremento dei tracciati patologici al 7° mese. Fra il 9° e l'11° mese si assisteva alla normalizzazione delle tre tracce in tutti i pazienti tranne che

in 2 (4,8%).

In particolare ci sembra interessante sottolineare l'andamento dei pazienti monitorati con reflusso gastroesofageo in terapia medica.

GRAFICO 4. EFFETTI DELLA TERAPIA ANTIREFLUSSO: NORMALIZZAZIONE DEL TRACCIATO CARDIORESPIRATORIO





Questi pazienti hanno presentato nel 74% dei casi miglioramento rapido in relazione alla terapia (nei primi 4 mesi), mentre il restante 26% migliorava molto lentamente o per nulla (*figura 4*).

Come indicato nella *figura 5*, partivamo dal 100% dei tracciati patologici al tempo 0, il 75% dei tracciati patologici al tempo 1 mese, il 45% dei tracciati patologici a 2 mesi di osservazione. Tra il 5° mese e il 7° mese il numero di tracciati patologici diminuiva ulteriormente passando da una percentuale del 26% al 17%. Altri pazienti (13%) pur migliorando dal punto di vista clinico (riduzione del numero e dell'entità dei rigurgiti, miglioramento dell'irritabilità del bambino) continuavano a presentare anomalie del tracciato cardio respiratorio almeno sino al 9°-10° mese di vita. Due dei 34 pazienti con reflusso gastroeso-

**D** all'analisi dei dati emerge come il reflusso gastroesofageo sia coinvolto nella stragrande maggioranza degli episodi di ALTE.

fageo hanno interrotto il monitoraggio per volontà dei genitori dopo i primi controlli.

### Efficacia della terapia medica e posturale

I neonatologi del centro di Patologia neonatale della Clinica Mangiagalli e del Nido, nell'inviarci i pa-

zienti per l'osservazione hanno evidentemente ben valutato la situazione clinica come testimoniato dal fatto che solo 9 soggetti su 50 non hanno avuto necessità di monitoraggio continuativo.

Il nostro studio si conclude al termine dei 12 mesi di osservazione con un numero residuale di soggetti affetti da registrazioni patologiche assolutamente ridotto rispetto al numero di casi selezionati. Infatti solo il 4,8% della casistica (2 soggetti) risultavano ancora problematici.

Un altro dato meritevole di considerazione è il seguente: indipendentemente dalle osservazioni globali, tutti i singoli soggetti hanno mostrato una diminuzione della gravità dei sintomi. Questi dati relativi ai singoli pazienti potranno essere argomento di un successivo lavoro.

Molto significativo ci pare anche il dato relativo all'efficacia della tera-

# REGOLINT

## Macrogol 4000

97% Polvere per soluzione orale  
Fiacone 200 g

## Trattamento della stipsi nel bambino





**P**



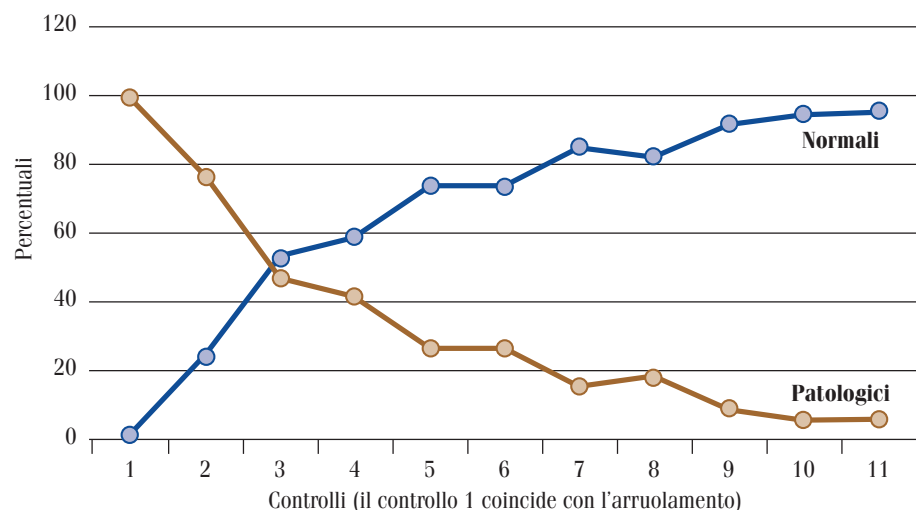
pia medica sia con farmaci antiacidi sia con procinetici. Nella maggioranza dei pazienti (95%) la sola terapia medica e posturale sono state sufficienti a determinare riduzione della sintomatologia, in alcuni casi dopo 2-3 mesi di terapia in altri dopo 8-9 mesi.

Dall'analisi dei dati della nostra casistica emerge chiaramente come il reflusso gastroesofageo sia implicato nella stragrande maggioranza (82%) degli episodi di ALTE.

Abbiamo messo in evidenza una popolazione minoritaria di pazienti che, pur non avendo dei fattori di rischio differenti rispetto alla popolazione generale presa in esame e non essendo quindi identificabile a priori, non rispondevano alla terapia medica e continuavano a presentare episodi di apnea e desaturazioni patologiche e per le quali potranno essere necessarie ulteriori approfondimenti diagnostici.

Tra il 6° e il 9° mese di vita abbiamo identificato un gruppo di soggetti con un andamento clinico che si differenzia dalla restante casistica per

## GRAFICO 5. ANDAMENTO DEI TRACCIATI NEI PAZIENTI AFFETTI DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO



il fatto di essere meno responsivo alla terapia antireflusso.

Alla luce di ciò ci sembra opportuno che a questa età quei soggetti che non hanno ancora mostrato la normalizzazione dei tracciati vengano sottoposti ad uno step diagnostico intermedio che comprenda una rivalutazione di dati metabolici,

gastroenterologici, ed una valutazione globale della adeguatezza dello sviluppo psicomotorio.

**Si ringrazia il reparto di Patologia neonatale e il Nido della Clinica Mangiagalli, diretti da Fabio Mosca, per l'invio dei pazienti alla nostra osservazione.**

## BIBLIOGRAFIA

- Hall KL, Zalman B. Evaluation and management of apparent life-threatening events in children. *Am Fam Physician*. 2005; 71: 2301-8
- Silvestri JM, et al. Factors that influence use of a home cardiorespiratory monitor for infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 18-24
- Ramanathan R, Corwin MJ, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001; 285: 2199-207
- Freed GE, Meny R, et al. Effect of a home monitoring on a high-risk population. *Journal of Perinatology*. 2002; 22: 165-7
- Edner A, Wennborg M, et al. Why do ALTE infants not die in SIDS? *Acta Paediatrica*. 2007; 96: 191-4
- American Academy of Pediatrics. Apnea, Sudden Infant Death Syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 2003; 111: 914-7
- Linee guida SIDS-ALTE
- McGovern MC, Smith MBH. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 1043-8
- Barrington KJ, Tan K, Rich W. Apnea at discharge and gastroesophageal reflux in the preterm infant. *Journal of Perinatology*. 2002; 22: 8-11
- Baudon JJ. Gastroesophageal reflux in infants: myths and realities. *Archives de Pediatrie*. 2009; 16: 468-73

## CONCLUSIONI

Tre ci sembrano le conclusioni importanti:

- la assoluta prevalenza del reflusso gastroesofageo nel determinismo degli episodi ALTE
  - la opportunità di un secondo step diagnostico in quei soggetti che ancora dopo 6 mesi si presentano problematici, pur seguendo correttamente le terapie proposte e non risultando malati alla prima osservazione
  - la constatazione che non tutti i tracciati sono normalizzati alla conclusione del protocollato anno di osservazione. Quest'ultimo rilievo, numericamente molto piccolo, è tuttavia il più intrigante, in quanto solleva dubbi circa la correttezza della decisione di sospendere il monitoraggio considerando automaticamente concluso al compimento del primo anno di vita il rischio ALTE.
- Ancora dobbiamo riferire come da parte di pediatri che operano sul territorio ci siano stati inviati piccoli pazienti con tale tipo di sospetto (ALTE) a 15-18 mesi di vita.