

Ricerca

@ SEDAZIONI PROFONDE RIPETUTE IN EMATO-ONCOLOGIA: VISSUTO DEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA E DELLE LORO FAMIGLIE

L. Badina¹, I. Bruno¹, T. Gerarduzzi¹, E. Biasotto¹, I. Giuseppini¹, I. Berti¹, G. Zanazzo², M. Rabusin², R. Vecchi², E. Barbi³, A. Sarti³, P. Tamaro³, A. Ventura³

¹Clinica Pediatrica, ²UO di Emato-Oncologia, ³UO di Anestesia e Rianimazione, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: ebarbi@libero.it

DEEP SEDATION IN PAEDIATRIC ONCOLOGY: ATTITUDES OF CHILDREN WITH LEUKAEMIA AND OF THEIR PARENTS

Key words Propofol, Deep sedation, Psychological impact, Leukaemia, Children, Painful procedure

Summary Painful procedures are a major source of distress for children with leukaemia and for their parents. Procedural sedation, and possibly deep sedation, is recommended for these patients. The aim of this study was to evaluate the attitudes of patients with leukaemia and of their parents towards repeated deep sedations with propofol. A questionnaire was proposed to 23 children affected by leukaemia and to their parents. Another questionnaire (n=27) was proposed to an historical group of children, who were treated for leukaemia and did not receive procedural sedation. The level of anxiety and fear in children receiving sedation was lower than in children of historical group. Sedation related distress was self-reported by 17% of children and was evident from behavioural observation in 16% of children. In these selected cases the addition of an oral premedication or behavioural approach could be considered.

Introduzione - Le procedure invasive diagnostico-terapeutiche rappresentano per i bambini malati di leucemia e per le loro famiglie un evento particolarmente stressante e doloroso. Le punture lombari e le aspirazioni midollari sono percepite dai bambini come estremamente dolorose e accompagnate da un intenso grado di paura e ansia. L'ansia e la percezione del dolore correlate alla prima procedura invasiva sono in grado di condizionare il futuro approccio del bambino alle successive procedure in termini di paura e distress emozionale. Un trattamento efficace di tipo analgesico-ansiolitico è auspicabile, in particolare modo per quei bambini che dovranno essere sottoposti ripetutamente a procedure dolorose. È stato stimato che un bambino affetto da leucemia viene sottoposto, nei 2 anni di terapia e follow-up della malattia, a circa 20 sedazioni profonde. Tra gli approcci farmacologici, viene raccomandata la sedazione profonda, da preferire rispetto alla sedazione cosciente o all'anestesia locale. Attualmente non sono presenti in letteratura dati riguardanti l'impatto emotivo che un numero così elevato di sedazioni ripetute potrebbe avere sui bambini e sulle loro famiglie.

Il fine del presente studio è di valutare in maniera prospettica il vissuto dei bambini affetti da leucemia sottoposti a ripetute sedazioni profonde con propofol, e quello dei loro genitori.

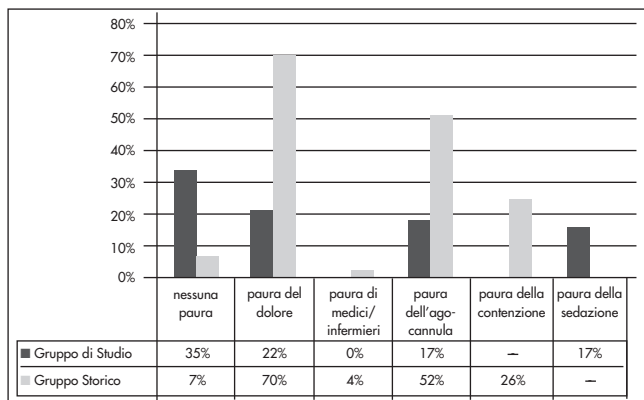
Materiali e metodi - Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa di Emato-Oncologia dell'IRCCS "Burlo Garofolo". Tutte le sedazioni sono state effettuate direttamente nella stanza di degenza del paziente da un'Unità di Sedazione Pediatrica (USP); questa si compone di un medico pediatra in possesso di una seconda specializzazione in anestesia, un medico pediatra in formazione e due infermiere. Le procedure invasive sono effettuate in sedazione profonda usando il propofol (farmaco ipnotico) come

unico agente (somministrato per via venosa centrale, quando disponibile).

Popolazione in studio e metodi di valutazione. A partire da gennaio 2001 sono stati selezionati tutti i bambini con diagnosi di leucemia che fossero stati sottoposti a un minimo di 10 sedazioni profonde. Nel corso di almeno 5 procedure è stato osservato il comportamento dei pazienti all'inizio della sedazione e registrato secondo una scala prestabilita con range da 1 a 3, ricavata dalla *Amended Observation Scale for Behavioural Distress* (aOSBD), dove 1 corrispondeva a bambino tranquillo (punteggio aOSBD inferiore a 5), 2 a bambino agitato (punteggio aOSBD fra 5 e 20) e 3 a bambino molto agitato (aOSBD maggiore di 20). Alle infermiere del reparto è stato chiesto di indicare quelli che esprimevano ansia e paura per tutte le procedure mediche, comprese quelle non dolorose (es. prelievi venosi, medicazione del catetere venoso centrale, misurazione della pressione arteriosa, ecc.). Le impressioni dei bambini e dei genitori riguardanti la procedura sono state raccolte mediante un questionario, diviso in due sezioni: una compilata dal paziente e l'altra da uno dei genitori. I bambini di età superiore a 10 anni hanno risposto autonomamente, mentre quelli più piccoli sono stati aiutati dai genitori per la compilazione. L'intensità del dolore e della paura è stata misurata mediante la scala a 5 facce per i bambini fino a 6 anni di età e scala tipo V.A.S. (*Visual Analogue Scale*). La sezione per i genitori comprendeva anche domande riguardanti l'ansia da essi provata nell'assistere i figli durante questa esperienza. I questionari sono stati inviati per posta e le famiglie hanno risposto in maniera anonima.

Un questionario simile è stato inviato a un gruppo storico di pazienti, per meglio comprendere quali stati emozionali fossero influenzati direttamente dalla sedazione e quali dalla procedura invasiva. Il gruppo storico era composto dai pazienti in terapia per leucemia quando (in media 10 anni fa) le stesse procedure venivano effettuate con la sola anestesia locale (crema EMLA).

Risultati - In totale sono stati considerati 47 questionari per il gruppo di studio (23 bambini e 24 genitori) e 55 per il gruppo di controllo (27 bambini e 28 genitori). I bambini del gruppo in studio sono stati sottoposti a una media di 17 sedazioni ciascuno (range: 10-25). La durata media delle procedure è stata di 8 minuti. Nessuno dei bambini ha mai avuto complicanze correlate alla sedazione (6% di desaturazioni minori risoltesi spontaneamente). La percezione del dolore legato alla procedura invasiva è significativamente diminuita nel gruppo in studio (13% vs 89%). I risultati inerenti alla paura della procedura sono riportati nella *Figura*. Tutti i bambini spaventati dalla sedazione hanno un'età inferiore a 8 anni. Nonostante la percentuale di bambini nel gruppo in sedazione che riferisce di essere angosciato prima della procedura sia minore rispetto al gruppo storico (57% vs 93%), l'ansia rimane lo stato d'animo preponderante in attesa della procedura invasiva. Nel gruppo in studio è maggiore il numero di bambini che riferisce di essere tranquillo (37% vs 7%). L'ansia provata dai genitori in attesa della procedura, invece, non viene modificata dal ricorso alla sedazione profonda. Mediante una domanda aperta è stato chiesto ai soggetti del gruppo di studio se fosse loro gradito il protocollo di sedazione procedurale, e in caso affermativo di indicarne i motivi. Il 92% dei bambini e la totalità dei genitori hanno risposto affermativamente. Nessun bambino o genitore ha richiesto di abbandonare il protocollo di sedazione procedurale. L'osservazione del comportamento dei bambini del gruppo in studio e la sua registrazione hanno permesso di identificare 5 bambini (16%) che manifestavano, prima di ogni procedura invasiva osservata, un grado di distress emozionale compatibile con il punteggio 2 della scala



Aspetti della procedura che spaventano i pazienti: risposte dei bambini del gruppo in studio e del gruppo storico.

prestabilita. Questi 5 bambini sono gli stessi che le infermiere hanno indicato come coloro che manifestano angoscia prima di qualunque tipo di procedura diagnostico-terapeutica.

Discussione - Prevenire il dolore, la paura e l'ansia associate alle procedure invasive diagnostico-terapeutiche nei bambini affetti da leucemia (punture lombari e aspirati midollari) è un obiettivo comune per i pediatri. Infatti uno scarso trattamento del dolore e del distress emozionale correlati a tali procedure può associarsi, in età pediatrica, alla comparsa di depressione e altri disturbi psicologici e comportamentali, con possibili ripercussioni anche nella vita adulta. Inoltre, è stato osservato che maggiore è il livello di

ansia provata dal bambino al momento della procedura, minore sarà la capacità di ricordare l'evento nelle sue componenti positive e neutre, mentre saranno preponderanti i ricordi negativi più strettamente associati alla sfera emozionale. La letteratura recente dà indicazioni per ridurre il dolore e l'ansia associati a queste procedure, proponendo trattamenti sia di tipo farmacologico che psico-relazionale. Negli ultimi anni è sempre più frequente il ricorso alla sedazione farmacologica. Rimane ancora da definire quale sia la migliore strategia da attuare come sedazione.

I risultati del nostro studio sembrano evidenziare che i bambini che oggi vengono sottoposti alla sedazione profonda, provano meno dolore e un grado minore di paura e ansia rispetto a quanto riferito dai soggetti del gruppo storico, che effettuavano la medesima procedura con la sola anestesia locale. Gli aspetti della procedura attualmente riferiti come "negativi" (digiuno, attesa) hanno sostituito quelli segnalati con maggior frequenza nel gruppo storico (dolore lombare e la traumatica esperienza di venir immobilizzati durante la procedura). La maggioranza dei bambini e la totalità delle loro famiglie dicono di apprezzare il protocollo di sedazione procedurale. Un limite di questo studio è rappresentato dalla scarsa numerosità del campione e dalla mancanza di un vero gruppo di controllo, che ci sarebbe sembrato poco etico.

Concludendo, lo studio conferma che la sedazione, durante l'esecuzione di procedure invasive, comporta misurabili benefici per i bambini e le loro famiglie. Per contro, viene evidenziato un sottogruppo di bambini che manifesta ansia e paura nei riguardi delle sedazioni ripetute. Probabilmente un approccio combinato sarebbe raccomandabile per questi bambini, intendendo un trattamento ansiolitico di tipo farmacologico o psicologico prima dell'infusione del propofol. Attualmente abbiamo iniziato a somministrare di routine midazolam per os a questi bambini, con buoni risultati.

Casi contributivi



DIARREA E SONNOLENZA: UNA ASSOCIAZIONE PREOCCUPANTE?

L. Cafarelli, S. Borgonovo, S. Paccagnini, C. Stringhi
Struttura complessa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano
Indirizzo per corrispondenza: laura.cafarelli@tin.it

DIARRHOEA AND SLEEPINESS: A WORRYING ASSOCIATION?

Key words Benzodiazepine, Intoxication, Diarrhoea

Summary Sleepiness, weakness and ataxia are neurological symptoms that must be carefully evaluated in children, especially when these symptoms coexist with diarrhoea. Accurate physical examination and personal history and laboratory tests are necessary to identify potentially severe diseases such as *Salmonella meningitis* or drug intoxication. We report the case of a 13-month-old Egyptian child with sudden onset of neurological symptoms during an episode of diarrhoea. Only the toxicological screening performed on a urine sample allowed us to know that the child had received a very high dose of benzodiazepine to reduce the excessive crying. The neurological symptoms spontaneously resolved within 48 hours and also diarrhoea improved in a few days.

Introduzione - Sonnolenza, iporeattività, ipotonia e atassia sono sintomi neurologici che devono essere valutati attentamente in un bambino, specialmente quando sono associati a diarrea. Tale sintomatologia neurologica pone di fronte a un problema di diagnosi differenziale che deve comprendere, da una parte, il disturbo idro-elettrolitico indotto dalla diarrea, che può manifestarsi con ipotonia e letargia; dall'altra, cause che possono interessare più direttamente il SNC, quali un'infezione (es. encefalite, meningite) o un'intossicazione da farmaci.

Caso clinico - Fatima (nome di fantasia) è una bambina di 13 mesi, nata in Italia da genitori egiziani. È sempre stata bene. Viene portata un mattino in Pronto Soccorso perché da circa dieci giorni ha diarrea. L'anamnesi è difficoltosa per problemi di lingua, ma sembra di

capire che la diarrea è iniziata in Egitto, dove era stata portata 15 giorni prima per farla conoscere ai nonni.

È rientrata in Italia da due ore. Le condizioni generali sono discrete, si stima un calo ponderale inferiore al 5%, è apirettica. La bambina è tuttavia poco reattiva, si assopisce facilmente, è un lievemente ipotonica e, se si cerca di farla camminare, è atassica; non vi sono segni meningei. Vengono rapidamente passate in rassegna le possibili cause di iporeattività-ipotonia in corso di diarrea. Gli esami urgenti escludono chetosi, ipoglicemia, disturbi elettrolitici e acidosi. L'assenza di febbre e segni meningei fanno ritenere poco probabile una meningite (possibile, sebbene rara, complicanza di un'eventuale infezione da *Salmonella* o *Shigella*). Nel frattempo, sono trascorse circa 5 ore, la bambina ha mangiato ma i sintomi non si sono modificati. Viene eseguito un EEG che non mostra segni di encefalite, ma che evidenzia alcuni aspetti compatibili, fra l'altro, con intossicazione farmacologica. In un ulteriore colloquio, la mamma faceva capire che in Egitto erano state praticate (a domicilio) delle "flebo" cui il dottore aveva aggiunto un "calmante" perché "la bambina piangeva molto". Contemporaneamente perviene l'esito dello screening tossicologico eseguito su un campione di urine: vi è una chiara positività per benzodiazepine (>200 ng/ml)!

Durante la degenza, la sintomatologia neurologica si è risolta spontaneamente nelle prime 48 ore. Inoltre, si è assistito a un progressivo miglioramento dell'alvo per frequenza e consistenza delle feci, con una ripresa dell'incremento ponderale. Gli esami culturali fecali e la ricerca parassitologica sono risultati negativi.

Discussione - Di fronte a un bambino iporeattivo, disorientato, con pianto lamentoso, sonnolenza, tono muscolare ridotto e deambulazione atassica, è importante pensare anche alla possibilità di un'intossicazione da farmaci.

Una sintomatologia neurologica che, in un lattante con diarrea, poteva suggerire delle complicanze severe, si è poi rivelata essere tutt'altro. L'anamnesi e uno screening tossicologico tempestivo hanno consentito di risolvere rapidamente il caso. Da una analisi effettuata nel 1996, su 4940 accessi al PS dell'Ospedale Buzzi nell'arco di 4 mesi, è emerso che i casi di intossicazione rappresentavano circa l'1.1% di tutti gli accessi esaminati.

Nel 2004 si sono finora registrati 91 casi di accesso in PS per intossicazione (su circa 14.000 accessi totali), di cui 21 per ingestione di farmaci (tra questi: nimesulide, salbutamolo, paracetamolo, prednisone, oxatamide), 14 per ingestione di sostanze chimico-tossiche e i restanti casi per ingestione di corpo estraneo. Di fronte a una sintomatologia neurologica non chiara, è necessario pertanto eseguire esami tossicologici. Anche la risposta agli antidoti può essere usata per scopi diagnostici: ad esempio, la risoluzione di uno stato mentale alterato entro un minuto dalla somministrazione endovenosa di flumazenil ha valore diagnosti-

co di intossicazione da benzodiazepine. Quest'ultima si verifica, nella maggior parte dei casi, con ipotonia muscolare, atassia, iporreflessia osteotendinea, miosi, letargia, eloquio impastato e ipotermia. Insufficienza respiratoria e coma sono manifestazioni rare e si verificano quando le benzodiazepine vengono associate ad altri farmaci ad azione depressiva sul SNC.

Tra gli effetti collaterali delle benzodiazepine è segnalata anche la comparsa di diarrea. Tuttavia, nel nostro caso, intossicazione da benzodiazepine e diarrea, pur essendo coesistenti, si sono dimostrate essere indipendenti l'una dall'altra.



TREMORI E COREA DA ALTE DOSI DI COTRIMOSSAZOLO IN UNA BAMBINA CON INFEZIONE POLMONARE DA PNEUMOCYSTIS CARINII

J. Bua, F. Marchetti, M. Fezzi, M. Maschio, E. Barbi, A. Sarti*, A. Ventura
Clinica Pediatrica e *UO di Anestesia e Rianimazione,
IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

TREMORS AND CHOREA DUE TO HIGH DOSES OF TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE IN A CHILD WITH PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA

Key words Trimethoprim-sulfamethoxazole, Adverse effects, Tremors, Chorea, Pneumonia

Summary The Authors describe a case of a child with interstitial lung disease caused by *Pneumocystis carinii* pneumonia who developed tremors and choreic movements after treatment with high doses of trimethoprim-sulfamethoxazole. The patient developed immune deficiency due to prolonged immunosuppressive therapy. The tremors disappeared 3 days after the drug was discontinued. Paediatricians should be aware of the possible occurrence of tremors and choreic movements among children who are receiving high doses of TMP/SMX.

Introduzione - La polmonite da *Pneumocystis carinii* (PC) è l'infezione polmonare più frequente nei pazienti HIV positivi. La sua incidenza è in aumento per il maggior numero di pazienti trattati cronicamente con terapie immunosoppressive o per la maggiore sopravvivenza dei pazienti con deficit immunitari. Il trattamento di scelta della polmonite da PC prevede l'uso del trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP/SMX) ad alte dosi, ma il suo utilizzo non è esente da effetti collaterali. In letteratura pochi sono i casi che descrivono l'insorgenza di sintomi simil-parkinsoniani (tremori, atassia) associati all'uso del TMP/SMX. Riportiamo il caso di una bambina di 1 anno e mezzo che ha manifestato tremori e corea in corso di terapia con TMP/SMX ad alte dosi.

Caso clinico - La storia della bambina è caratterizzata da episodi di polmoniti interstiziali ricorrenti, insorti per la prima volta all'età di 5 mesi, poco responsivi alla terapia antibiotica e trattati efficacemente con il cortisone. La bimba ha velocemente manifestato dipendenza da ossigeno. Poiché non era stata riscontrata un'immunodeficienza né primitiva né secondaria (HIV), è stata formulata la diagnosi di malattia polmonare interstiziale (ILD) su base immunologica. La bambina è stata trattata con cortisone e con un secondo immunosoppressore (ciclosporina per i primi 4 mesi, poi sostituita con azatioprina). A 1 anno e mezzo è insorto un nuovo grave episodio di polmonite che ha richiesto urgente ricovero in rianimazione, data la criticità della condizione respiratoria. Al momento del ricovero, la bimba era in terapia con metilprednisolone (2 mg/kg/die) e azatioprina che è stata subito sospesa. Alla terapia steroidea è stato associato trattamento con ciprofloxacina, aciclovir, fluconazolo e TMP/SMX alla dose di 7.5 mg/kg/die e 37.5 mg/kg/die rispettivamente. Per la presenza di una grave insufficienza respiratoria è stato necessario garantire una ventilazione

meccanica, associata all'uso di farmaci analgesici (morfina) e sedativi (midazolam). Al quarto giorno di ospedalizzazione la PCR su lavaggio broncoalveolare è risultata positiva per il PC. Il dosaggio di TMP/SMX è stato aumentato (rispettivamente a 20 mg/kg/die e a 100 mg/kg/die). L'acido folico non è stato aggiunto alla terapia. Dopo 9 giorni di trattamento con TMP/SMX (5 giorni dopo l'aumento della dose) la bambina ha iniziato a manifestare movimenti generalizzati involontari (tremori e corea). Sono state escluse cause riferibili a una sindrome da dipendenza da oppiacei e benzodiazepine, una encefalite virale, una causa metabolica e immunologica (liquor e TAC encefalo negativi; infusione di immunoglobuline senza risoluzione della sintomatologia). Nell'ipotesi di un effetto collaterale da farmaci sono stati sospesi ciprofloxacina, aciclovir, fluconazolo e metilprednisolone, senza evidenza di risoluzione della sintomatologia extrapiramidale. Il 12° giorno è stato interrotto il TMP/SMX e, dopo 10 ore, i tremori sono diminuiti drasticamente. Dopo tre giorni dalla sospensione di TMP/SMX i tremori erano scomparsi.

Discussione - Pochi casi in letteratura riportano, tra gli effetti collaterali del TMP/SMX somministrato ad alte dosi, i tremori e i movimenti coreici. Tutte queste segnalazioni, a eccezione di una, riguardano soggetti adulti, la maggior parte dei quali affetti da AIDS. Il nostro è il secondo caso pediatrico di tremori da terapia con TMP/SMX. La nostra piccola paziente era in trattamento farmacologico immunosoppressivo e questo ha sicuramente favorito l'insorgenza dell'infezione opportunistica da PC. Il meccanismo attraverso il quale il TMP/SMX causa tremori non è chiaro; un'ipotesi è l'inibizione della diidrofolato-reduttasi con conseguente riduzione della dopamina. L'inibizione della diidrofolato-reduttasi determina bassi livelli di tetraidrofolato, importante coenzima per la produzione di catecolamine e serotonina. L'acido folico potrebbe limitare gli effetti dell'inibizione della diidrofolato-reduttasi in quanto aumenta direttamente i livelli di tetraidrofolato. Nel nostro caso non abbiamo utilizzato l'acido folico. È comunque possibile che l'utilizzo di alte dosi di acido folico possa prevenire l'insorgenza di tremori durante il trattamento con alte dosi di TMP/SMX. Un altro meccanismo che può spiegare la tossicità del TMP/SMX è la sua bioattivazione mediata dal citocromo-P-450 a idrossilamina, considerato essere il metabolita tossico. Alcuni trial clinici in pazienti HIV positivi e in volontari sani hanno dimostrato che la somministrazione di fluconazolo riduce significativamente i livelli sierici di idrossilamina. Nonostante la nostra piccola paziente stesse assumendo fluconazolo in associazione con TMP/SMX ha manifestato effetti collaterali neurologici. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il fluconazolo sembra ridurre la clearance totale del SMX di circa un terzo, suggerendo che, nel caso di sintomatologia neurologica, ad essere tossico sia lo stesso SMX e non l'idrossilamina.

La nostra esperienza sottolinea l'importanza di ricordare tra gli effetti collaterali del TMP/SMX i tremori e i movimenti coreici nei pazienti che ne assumono alte dosi. Il nostro ritardo diagnostico è riferibile a due situazioni: a) la necessità di trattare l'infezione da PC per i tempi previsti; b) il mancato riconoscimento iniziale della sintomatologia extrapiramidale da TMP/SMX, non descritta nei testi classici di farmacologia pediatrica. Per tale motivo nella pratica clinica il monitoraggio e la segnalazione degli effetti avversi dei farmaci rivestono un ruolo di prioritaria importanza.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono in formato full-text sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente sito: www.medicoebambino.com). Su questo numero: nella rubrica **"Appunti di terapia"** alcune segnalazioni sulla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica (oggetto di discussione in Italia, vedi i prossimi numeri della rivista); un aggiornamento puntuale su *Pneumocystis carinii* nella rubrica il **"Punto su..."**; nella rubrica **"Pedatria per immagini"**, un caso neonatologico a colpo d'occhio.