

## VOMITO CICLICO: NEL BAMBINO, NELL'ADULTO, NELLA PRATICA CORRENTE

### RECENT CONCEPTS ON CYCLIC VOMITING SYNDROME IN CHILDREN

YANG HR

*J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:139-47

#### Storia

La sindrome del vomito ciclico (CVS) è stata descritta nel 1882 da Samuel J. Gee nei Saint Bartholomew's Hospital Report. Da quella descrizione, in un secolo e mezzo, si è aggiunto abbastanza poco alla conoscenza del disturbo, e tuttavia qualcosa di niente: ipotesi patogenetiche, sempre più solide; storia naturale, sempre meglio conosciuta; farmaci, sempre più efficaci.

I **criteri diagnostici** (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:379-93) sono:

- 1) almeno 5 attacchi (in tutto), oppure almeno 3 nell'arco di 6 mesi;
- 2) attacchi episodici di nausea e vomito intensi della durata da 1 ora a 10 giorni, attacchi che si verificano a distanza di almeno una settimana uno dall'altro;
- 3) comportamento stereotipato dei sintomi in ogni paziente;
- 4) almeno 4 crisi di vomito all'ora per almeno un'ora;
- 5) ritorno al benessere di base tra gli episodi;
- 6) non altre cause attribuibili.

#### Epidemiologia

La sindrome è stata descritta anche nell'adulto (vedi la successiva recensione), nel quale la diagnosi è fatta in media a 35 anni, dopo un tempo prediagnostico di 4-5 anni. Le differenze tra le manifestazioni nell'adulto e nel bambino sono minime: l'adulto ha più spesso nausea o dispepsia inter-episodica; gli episodi durano di più (3,8 giorni in media contro 2,0) e l'intervallo tra episodi è più lungo (3 mesi in media, contro 2); sia nel bambino che nell'adulto sono molto consistenti la familiarità emicranica e l'associazione di manifestazioni psicologiche.

La prevalenza in pediatria è compresa tra 1,9% e 2,3% (incidenza annuale 3,15 nuovi casi/100.000 bambini). È un po' più frequente nel genere femminile (60/40).

#### Sintomi

L'attacco ha tre fasi: prodromica, emetica, e di benessere. Almeno una metà dei pazienti sa indicare il proprio *trigger*: stress eccessivo, oppure emozione intensa sono i principali; ma vanno tenuti in considerazione anche l'infezione banale, l'esercizio fisico, il mal d'auto, alcuni cibi (cioccolato, formaggio), l'asma, il caldo, le mestruazioni.

Cambio di umore, affaticabilità, ansia, dolore addominale, cefalea, sonnolenza sono tra i sintomi indicati nella fase prodromica.

Il vomito che caratterizza gli episodi è quasi sempre accompagnato da dolore addominale peri-ombelicale o epigastrico; cefalea, febbre, pallore, tachicardia, sonofobia, fotofobia sono altre possibili manifestazioni di accompagnamento. Ci può essere ipertensione: lieve nel bambino, più importante nell'adulto.

La disidratazione è comune, e il ricovero per flebo, anche (50% dei casi).

#### Associazioni

Disturbi associati alla CVS sono: l'emicrania, il mal d'auto, l'intestino irritabile; quest'ultimo si ritrova, nei soggetti con CVS, con una incidenza circa 3 volte maggiore che nei soggetti normali; la familiarità per emicrania è segnalata nel 40-80% dei casi. L'epilessia è 10 volte più comune nei soggetti con CVS (eccetto in Corea, dove questa associazione non è segnalata).

#### Ipotesi patogenetiche?

Tante: variante emicranica (più una constatazione che un'ipotesi, che suggerirebbe di conseguenza un disturbo dei canali ionici neuronali e non solo); difetto mitocondriale riguardante l'ossidazione degli acidi grassi; disordine della motilità gastrica; eccesso di risposta del CRF allo stress; disfunzione autonoma; epilessia addominale; difetto dei canali ionici (come già detto). *NB*: ognuna di queste ipotesi ha una sua bibliografia; per chi fosse interessato, l'articolo riportato, molto aggiornato, per la verità, è ad accesso libero.

#### Laboratorio

Non raro, durante l'episodio, il riscontro di ipoglicemia, di acidosi metabolica (aumento del gap anionico), di alcalosi respiratoria, e anche di iper-ammoniemia.

Per cercare una causa patologica (metabolica) ri-studiare il paziente fuori crisi e/o aggiungere i seguenti esami: lattato/piruvato, aminoacidemia, acidi organici, carnitina e acilcarnitina, porfirine urinarie, cortisolemia al mattino.

Se esistono elementi di sospetto, il tratto gastrointestinale va esplorato con le tecniche adeguate.

#### Approccio terapeutico

*Prevenzione in fase prodromica* (per fare abortire la crisi): 5-HT<sub>3</sub> antagonisti (ondansetron), antistatici (difenidramina), fenotiazine (prometazina), benzodiazepine (lorazepam) e anti-emicranici (sumatriptan). Il sumatriptan, in linea di massima, non è raccomandato per ragazzi < 18 anni; è tuttavia consigliato sopra i 12 anni nei casi con più di un episodio al mese.

*Trattamento in fase acuta* (niente è veramente efficace): ricoverare, mettere in flebo, somministrare ranitidina o inibitori di pompa ev.

### CYCLIC VOMITING SYNDROME IN 41 ADULTS: THE ILLNESS, THE PATIENTS, AND PROBLEMS OF MANAGEMENT

FLEISHER DR, GORNOVICZ B, ADAMS K, BURCH R, FELDMAN EJ

*BMC Med* 2005;3:20

#### I casi

Presentazione, molto interessante, di 41 casi adulti. Interes-



sante perché? Perché gli adulti parlano di più, spiegano, individuano l'aura, i sintomi mentali di accompagnamento; e poi perché in questo modo la sindrome esce dallo strettamente pediatrico e, forse, consente di delineare meglio l'esistenza di almeno due, forse tre varietà: una legata (geneticamente e personalmente) all'emigrania, sensibile alla terapia anti-emigranica specifica; una varietà legata all'ansia; e un'altra mista, con diversa sensibilità farmacologica. Il quadro, statisticamente, è assai più grave nell'adulto, con 7 pazienti che hanno registrato più di 100 ricoveri in emergenza, 4 che hanno avuto bisogno di un catetere centrale, e 13 considerati invalidi e bisognosi, per questo disturbo, di un sostegno finanziario.

### Le fasi

Le fasi indicate sono quattro:

- 1) la fase inter-episodica, quasi *symptom-free*;
- 2) la fase prodromica, scatenata, nella metà dei pazienti, da un *trigger* specifico (i *trigger* identificati con certezza sono stati: le mestruazioni, 7 casi; lo stress ansiogeno, 7 casi; il piacere eccitante, 5 casi; la stanchezza, 3 casi). Una metà dei pazienti descrive la nausea come il sintomo prodromico (durante il quale è possibile intervenire per fare abortire la crisi). Oltre che dalla nausea, la fase emetica è preceduta da altri sintomi particolari, specifici, in singoli casi: tra questi, l'attacco di panico è segnalato da 27 pazienti (68% del totale, 20 maschi, 7 femmine);
- 3) la fase emetica (in media 8 episodi di vomito al giorno, da un minimo di un vomito ogni 2 ore a un massimo di 8,5 volte all'ora, anche con bile, e anche con sangue) è accompagnata da altri sintomi di accompagnamento: un rialzo termico lieve è comune, e così pure una tachicardia, con moderato aumento della pressione arteriosa; nel 58% dei pazienti un dolore addominale importante è presente. Ma anche alcuni fenomeni "psycho" accompagnano la crisi: il più comune è la sete compulsiva, la difficoltà, anche quando si è in flebo, e in assenza di disidratazione evidente, a rinunciare a riempirsi d'acqua, anche allo scopo di vomitare subito dopo, alla ricerca del breve benessere che segue lo svuotamento dello stomaco; il bisogno di acqua si esprime anche con l'andare sotto la doccia, per lo più fredda, o nella vasca da bagno, ricevendone beneficio. Durante la crisi sono segnalate alterazioni di laboratorio, dalla neutrofilia (da stress) all'aumento dell'amilasi (di origine salivare);
- 4) il tempo della ripresa, che va da pochi minuti fino a 20 ore.

### Follow-up

Tutti questi adulti sono stati studiati e ristudiati, prima della diagnosi, raggiunta con difficoltà in tutti i casi; 117 sono stati operati (colecistectomia, appendicectomia, piloro-plastica, laparotomia esplorativa, altro), sempre senza vantaggio.

A un questionario postumo, raccolto da 1 a 10 anni dopo la consultazione diagnostica, l'86% dei componenti del gruppo ha risposto che stavano meglio, il 14% che stavano sempre allo stesso modo, nessuno era peggiorato. Il miglioramento era attribuito, in 22 casi, ai farmaci, in 9 alla pos-

sibilità di fare abortire la crisi, in 9 alla pura conoscenza, tranquillizzante, della diagnosi, in 8 alla capacità di fronteggiare lo stress. Nei fatti, il grafico sulla numerosità degli eventi, nell'insieme del gruppo, nel tempo è in assoluto, evidente miglioramento, tanto maggiore quanto più era maggiore la numerosità alla diagnosi.

### Il vomito ciclico, l'ansia e l'emigrania: dal bambino all'adulto

Nei bambini con vomito ciclico (significativamente più che nei coetanei "normali") il disturbo d'ansia è comune; e i bambini più grandi correlano bene l'ansia da stress alla crisi; negli adulti l'ansia è vissuta come un *trigger* importante; e l'ansia anticipatoria per nuovi episodi finisce per essere un elemento patogeno. Una storia di abuso sessuale nell'infanzia è rammentata in 18 di questi soggetti adulti (44%); nella storia di molti di loro si ritrovano attacchi di panico, disturbi dell'umore, emigrania; molti soffrono di nausea anche fuori crisi; ma molto spesso la nausea è indotta da situazioni ansiogene, o dall'ansia stessa. Nausea, emigrania e attacchi di panico vanno volentieri assieme.

Li BU e coll. (Is cyclic vomit related to migraine? *J Pediatr* 1999;134:567-72), rivalutando una serie di 214 casi pediatrici, hanno ritenuto di poter distinguere due popolazioni: una popolazione (82%) in cui la CVS era associata all'emigrania, sia geneticamente che personalmente, che rispondeva tendenzialmente bene alla terapia anti-emigranica; e una seconda popolazione senza questa caratteristica, poco sensibile a questo tipo di terapia.

Nel gruppo di adulti con CVS gli Autori ritengono invece di poter distinguere non due, ma tre sottogruppi: il sottogruppo "micragnoso", con emigrania pura, senza componente ansiogena; il sottogruppo caratterizzato esclusivamente dall'ansia, senza emigrania; e, infine, il sottogruppo con le due componenti.

### Il trattamento

Nei fatti, il trattamento deve tener conto delle due componenti variamente associate, e badare, oltre che alla interruzione della crisi, anche alla personalità, ansiosa o meno, del soggetto, sia per un approccio educativo che farmacologico. Restando al farmaco, per la prevenzione risultano efficaci propranololo, amitriptilina, ciproheptadina; per il trattamento "abortivo" ondansetron, lorazepam, alprazolam, ma anche ibuprofene, non considerando solo l'effetto anti-nausea e anti-vomito, ma anche l'effetto ansiolitico e antidolorifico (dolore addominale); per la fase emetica, il trattamento reidratante parenterale è quasi sempre necessario, associato a un bloccante dei recettori H2 dell'istamina o a un inibitore della pompa cationica, eventualmente, oppioidi.

### CYCLIC VOMITING SYNDROME

Li BU

*Curr Treat Options Gastroenterol* 2000;3:395-402

### Diagnosi

Episodi ricorrenti, con intervalli di benessere, della durata

da ore a giorni, senza cause apparenti (laboratorio, radiologia, endoscopia negativi: diagnosi di esclusione). Elementi di supporto: episodi stereotipati, simili, di esordio, frequenza, segni associati, intensità, durata; episodi autolimitati.

### Patogenesi (ipotesi, con sostegno di dati)

*Equivalente emicranico* (familiarità; risposta alla terapia specifica); *iper-risposta ipotalamica* (ACTH, ADH, cortisolo, catecolamine, ipertensione transitoria); *mutazione a carico del DNA mitocondriale* (nella coorte con sviluppo tardivo e acidosi lattica); *disfunzione autonoma* (iper-reattività simpatica); *iper-rilascio* (centrale e periferico) di istamina dalle mast-cellule.

### Prevenzione

**A. Dieta, stile di vita:** eliminare gli alimenti *triggering*, se chiaramente identificati (cioccolato, formaggio, glutammato); moderare, se è il caso, le situazioni *triggering* (anche con un appropriato utilizzo occasionale di ansiolitici).

**B. Farmaci di prima linea:** se gli episodi hanno una frequenza più che mensile, utilizzare i farmaci preventivi per l'emicrania, specialmente se c'è storia familiare o personale di emicrania:

- beta-bloccanti (efficacia 57%): propranololo 0,5-1 mg/kg, in 2 dosi (nel più grande, preparati *long-acting*) o atenololo 0,7-1,4 mg/kg/die in 2 dosi; occorre circa una settimana per raggiungere l'effetto; la sospensione deve essere graduale. Effetti collaterali: ipotensione, affaticabilità, asma;
- antistaminici: ciproheptadina (0,25-0,5 mg/kg/die, in due dosi; efficacia 39-83%); pizotilina (1,5 mg prima di coricarsi); anche qui l'effetto richiede da una a due settimane, e il farmaco va diminuito gradualmente. Effetto collaterale della ciproheptadina: può far ingrassare;
- antidepressivi triciclici: l'Autore indica l'amitriptilina, ma pensiamo di lasciar stare (efficacia segnalata modesta).

### C. Farmaci di seconda linea

- neurolettici: fenobarbital, 2-3 mg/kg, singola dose, efficacia 79%;
- procinetici: eritromicina 5-20 mg/kg/die in due dosi; 75% di risposta. Effetti collaterali: crampi, raro ittero.

### Terapia per far abortire la crisi

*Sumatriptan:* per bambini > 12 anni, spray nasale 20 mg; efficacia 51%. Effetto collaterale: sensazione di bruciore al torace; retrogusto cattivo.

### Terapia della crisi: antiemetici, sedativi e antinausea

*Ondansetron* (0,15-0,4 mg/kg ev ogni 6-8 h); 62% di efficacia. Effetti collaterali: cefalea, stipsi (si può assumere in tavolette sublinguali).

*Lorazepam* (benzodiazepina: 0,05-0,1 mg/kg/dose): ansiolisi, amnesia, per effetto GABA-ergico. Effetti collaterali: sedazione, depressione respiratoria, sonnolenza.

*Difenidramina* (antistaminico: 1,25 mg/kg/dose). Effetti collaterali: sedazione, sonnolenza, effetto anticolinergico.

### Strategie di supporto

Durante gli episodi, oscurità, quiete; flebo glucosata; ranitidina ev (1-2 mg/kg/die).

### Terapia di emergenza

*Ketorolac* (0,5-1 mg/kg/dose): efficacia transitoria sul dolore.

### Commento

*C'è poco da commentare, e commenteremo poco; è una messa a punto di un antico problema. I lettori non troveranno molte cose più di quelle che non sappiano già: anche questo non è poco, una conferma del proprio sapere. Il primo lavoro è il più recente, dunque il più aggiornato, molto completo e quasi esaustivo, completo di indicazioni anche pratiche, operative; ciononostante, dei tre articoli scelti, il più interessante, e (quasi) nuovo per noi pediatri ci è sembrato il secondo, essenzialmente per le testimonianze più consapevoli, e in qualche misura chiarificatrici, dei malati adulti, potenzialmente utili per la comprensione e la gestione della CVS anche nei bambini. Al terzo posto abbiamo messo l'articolo sulla terapia: il meno recente, ma un classico, e il più completo, con indicazioni sulla percentuale di efficacia. D'altronde, anche qui, in terapia, dopo l'ondansetron, tanti progressi non ci sono stati. L'ondansetron, poi, c'è chi lo dà addirittura come preventivo dell'ultimo minuto, per fare abortire la crisi, e chi lo mette in terapia nella fase emetica: si tratta, crediamo, di darlo prima possibile. Sarà certamente il farmaco che, per semplicità, il pediatra continuerà a considerare quello di prima scelta.*

*L'ultimo lavoro allinea anche, ci sembra, in maniera meglio strutturata, le diverse ipotesi patogenetiche. Quanto a queste, sembra a noi che ci possano essere pochi dubbi circa l'associazione sia con l'emicrania che con l'ansia; ma né emicrania né ansia hanno una patogenesi unica. È possibile che la CVS, pur nella sua stereotipia, abbia più di una causa; per esempio, la componente chetotica, a volte molto precoce e fortissima, forse con troppa facilità attribuita al digiuno, a volte invece irrilevante, potrebbe essere associata a una variante "metabolica".*