

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Gennaio 2011

numero 1

CASO CONTRIBUTIVO

Spasmi respiratori affettivi di tipo pallido con asistolia: un caso trattato con glicopirrolato

Giorgia Monti, Giulia Barbato, Elisa Favaro, Ilaria Bo,
Elena Zanetti, Nicola Carano

Dipartimento Materno Infantile, Unità Clinica Pediatrica, Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Parma

Indirizzo per corrispondenza: giorgia-monti@alice.it

Pallid breath-holding spells (BHS) and asystole: a case treated with glycopyrrolate

Key words: Stressful event, Syncope, Vagal hyperreactivity with asystole, Pallor, 24 hrs Holter ECG

Abstract

A 13 months-old girl was brought to our Department for several episodes characterized by the sequence: stressful event inducing pain, anger or frustration short period of crying pallor syncope spontaneous recovery of consciousness and muscle tone. In some of these episodes the syncope was followed by seizures. On the basis of medical history and clinical tests we put the diagnosis of "pallid breath-holding spells (BHS) with asystole". They are severe forms of breath-holding spells in which the asystole lasts more than a few seconds, therefore anoxic seizures can occur. Having examined the treatment options, including a ventricular pacemaker implantation, we chose the association between an anticholinergic drug (glycopyrrolate) and a positive chronotropic and stimulating the respiratory center drug (theophylline). During a follow-up period of 11 months we found that, although the patient still had many other episodes of BHS, neither syncope or seizures occurred.

ABSTRACT

Presentiamo il caso di una bambina di 13 mesi giunta alla nostra attenzione per diversi episodi caratterizzati dalla sequenza: evento spiacevole che induce dolore, rabbia o frustrazione breve pianto pallore sincope ripresa spontanea della coscienza e del tono muscolare.

In alcuni di questi episodi la sincope si accompagnava all'insorgenza di una crisi convulsiva. Sulla base della storia clinica e degli accertamenti eseguiti è stata quindi posta diagnosi di "spasmi respiratori affettivi di tipo pallido con asistolia". Questi costituiscono forme severe di spasmi affettivi in cui, se l'asistolia è prolungata, alla sincope può seguire una crisi convulsiva su base anossica. Dopo avere valutato le diverse opzioni terapeutiche disponibili, compreso l'impianto di un pacemaker ventricolare, la scelta è caduta sull'associazione

di un farmaco anticolinergico (glicopirrolato) con un farmaco cronotropo positivo e stimolante i centri respiratori (teofillina). A un follow-up di 11 mesi, pur essendosi verificati molti altri episodi di spasmi affettivi, non si sono più manifestate né sincopi né episodi convulsivi.

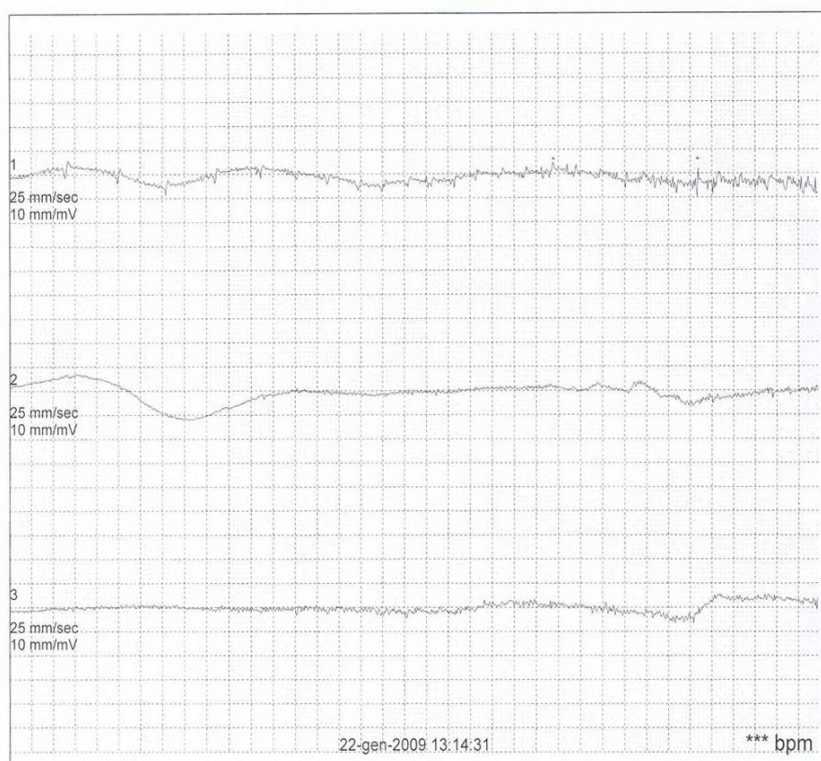
CASO CLINICO

Una bambina di 13 mesi giungeva alla nostra attenzione per un episodio caratterizzato da "pianto senza rumore" (volto atteggiato al pianto senza emissione di voce), breve apnea seguita da pallore, rigidità generalizzata per alcuni secondi, quindi perdita di coscienza con ipotonia generalizzata e pallore della durata di 3 minuti. L'episodio era stato innescato da una situazione di contrarietà espressa dalla bambina (si era opposta al tentativo di collocarla nel carrello del supermercato). In anamnesi venivano riferiti diversi episodi simili, tutti innescati da situazioni spiacevoli, fonti di contrarietà, rabbia, frustrazione o dolore fisico. L'esame obiettivo generale e neurologico era negativo. L'ECG con il QTc, l'ecocardiografia, l'EEG, la consulenza neurologica e la RMN dell'encefalo risultavano nella norma. La sintomatologia presentata dalla paziente veniva interpretata come spasmo affettivo di tipo pallido con sincope. Durante un ECG Holter 24 ore, in corrispondenza di alcuni episodi di spasmo respiratorio (spontanei o indotti riproducendo condizioni provocatorie di frustrazione o contrarietà), abbiamo registrato brevi fasi di asistolia (della durata massima di 4 secondi). Questo reperto ci ha fatto ipotizzare che l'asistolia alla base degli spasmi affettivi avesse una durata maggiore di quella da noi riscontrata.

Tale ipotesi è stata poi confermata da un nuovo ECG Holter 24 ore che ha evidenziato, durante uno spasmo affettivo pallido spontaneo esitato in sincope e crisi convulsiva generalizzata, un'asistolia di circa 25 secondi (Figura 1). È stata quindi iniziata terapia vagolitica con atropina solfato per os (0,01 mg/kg/dose per 2 somministrazioni/die) per contrastare l'iperreattività parasimpatica ritenuta responsabile dell'asistolia. Questa terapia si è rivelata inefficace. La bambina ha infatti presentato alcune recidive di spasmo respiratorio pallido, sincope e crisi convulsiva. Vista la sua particolarità, il caso è stato discusso su un forum di cardiologia pediatrica accessibile in rete (*Pediheartnet*) da cui sono emersi sostanzialmente due progetti terapeutici: il primo, di maggioranza, raggruppava i fautori dell'impianto di un pacemaker ventricolare; il secondo, di minoranza, raggruppava i fautori di una terapia farmacologica con diversi farmaci come teofillina, clonidina, sertralina, cerotto di scopolamina, glicopirrolato. Anche alla luce di tali pareri, viste le possibili complicanze relative all'impianto di un pacemaker in un bambino di 10 kg di peso, abbiamo deciso di tentare nuovamente una terapia medica con farmaci anticolinergici; in particolare, tra il cerotto transdermico di scopolamina e il glicopirrolato la scelta è caduta su quest'ultimo (alla dose di 0,5 mg per 3 volte

al giorno per os) in quanto meglio dosabile nel siero. Al glicopirrolato abbiamo associato teofillina a rilascio prolungato (80 mg ogni 12 ore per os). Il razionale di questo approccio combinato risiede nella possibilità di modulare con il glicopirrolato (un anticolinergico ad azione più lunga di quella dell'atropina) l'inibizione cardiaca indotta dallo spasmo pallido

e nel determinare con la teofillina un effetto cronotropo positivo e una stimolazione del centro del respiro. Dall'inizio del trattamento a oggi (11 mesi di follow-up) la paziente ha continuato a presentare spasmi affettivi non solo di tipo pallido, ma anche di tipo cianotico, senza però presentare in nessuna occasione sincope o crisi convulsiva.



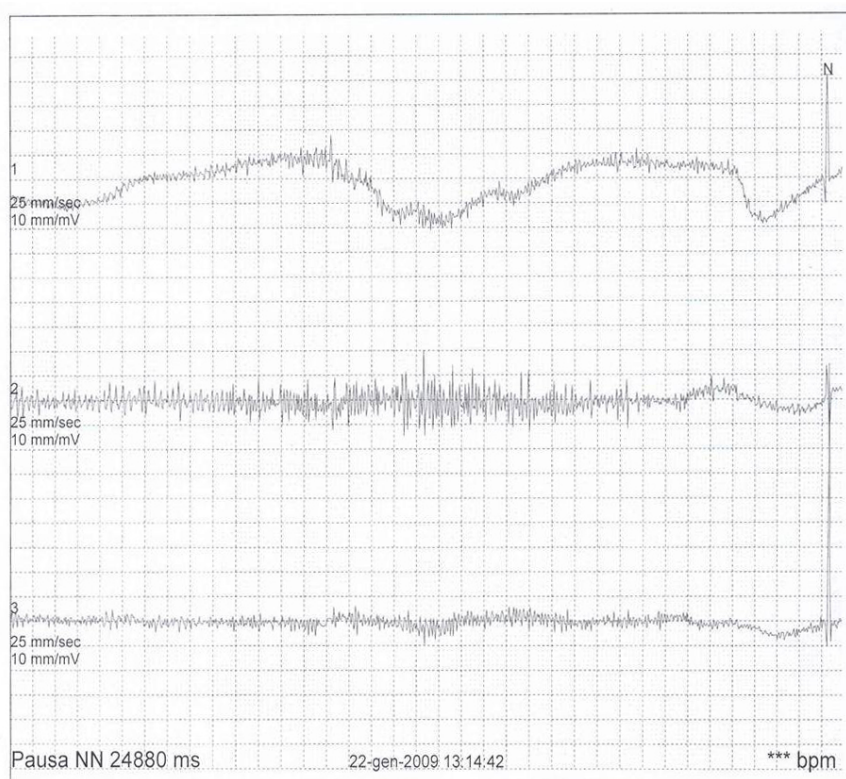
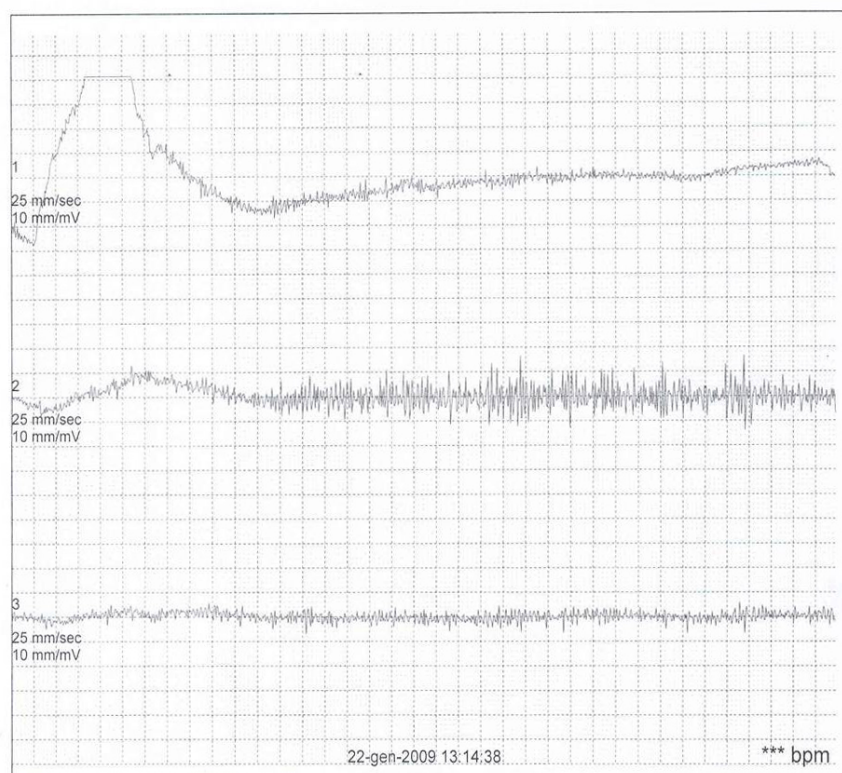




Figura 1.

DISCUSSIONE

Gli spasmi respiratori affettivi, o *Breath Holding Spells* (BHS), sono fenomeni parossistici dell'infanzia, involontari, riflessi e non epilettici la cui diagnosi si basa su una sequenza clinica distintiva che esordisce a seguito di un evento provocativo (frustrazione, dolore fisico, stress emozionale). Il bambino presenta un'iniziale fase di pianto, cui segue una fase di espirazione prolungata silenziosa con pausa a fine espirazione, accompagnata da cambiamento di colore (cianosi o pallore). In genere lo spasmo affettivo si esaurisce spontaneamente (spasmi affettivi semplici), ma in alcuni casi può complicarsi con una perdita di coscienza e del tono posturale (spasmi affettivi severi)^{1,2,3}. Questi ultimi possono essere ulteriormente complicati da convulsioni su base anossica e si possono distinguere in due forme principali⁴:

- **Spasmi affettivi di tipo pallido**, in cui si verifica un breve periodo di pianto cui segue un'improvvisa asistolia che risul-

ta in un' ipoperfusione cerebrale con perdita di coscienza, in genere prolungata;

- **Spasmi affettivi di tipo cianotico**, in cui il bambino manifesta un pianto più prolungato con una fase protratta di apnea che produce ipossia, cianosi, anossia cerebrale e perdita di coscienza, generalmente di breve durata, cui segue la spontanea ripresa della respirazione.

L'esordio dei sintomi è anteriore al primo anno di vita (6-12 mesi) con un picco di frequenza degli eventi tra i 18 e i 24 mesi nelle femmine, lievemente più anticipato nei maschi (13-24 mesi). L'età di risoluzione degli episodi è stata identificata tra i 36 e i 42 mesi di vita, salvo rare eccezioni con durata fino ai 5 anni⁵.

È stata riscontrata una possibile ereditarietà autosomica dominante a penetranza incompleta, più accentuata nel ramo ascendente materno⁶. Anche nel caso presentato abbiamo documentato una familiarità (Figura 2).

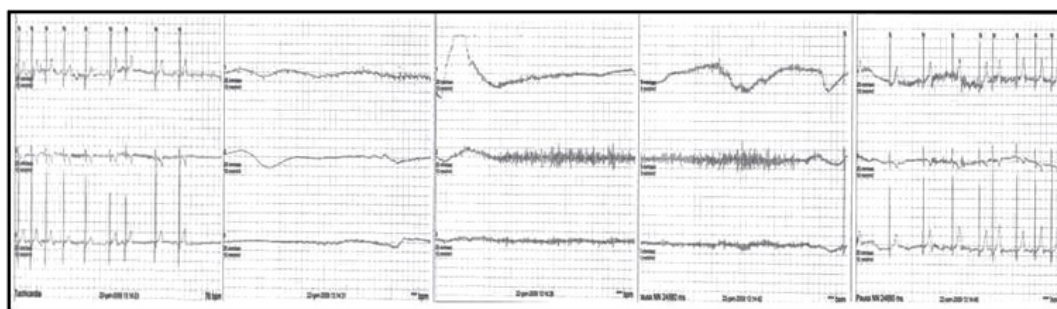


Figura 2.

Alla base di tali episodi sembra esserci una disregolazione autonoma: in particolare si ritiene che un'iperreattività del sistema parasimpatico sottenda gli spasmi pallidi, mentre alla base di quelli cianotici ci sarebbe un'iperreattività del sistema simpatico^{7,8}.

La diagnosi richiede innanzitutto un'esatta ricostruzione della sequenza degli eventi mediante un'anamnesi accurata e l'esclusione di altre condizioni morbose come epilessia, situazioni pro-aritmiche (QT lungo), sincopi di altra natura e tumori cerebrali occulti.

L'ECG dinamico delle 24 ore è estremamente utile per precisare il meccanismo patogenetico che sottende alla sincope. La provocazione di spasmi affettivi mediante la riproduzione di situazioni di stress emozionale aumenta le possibilità diagnostiche.

In generale i BHS non sono pericolosi per la vita, evolvono verso una graduale risoluzione spontanea e non necessitano di alcuna terapia. In alcuni casi, tuttavia, l'elevata frequenza degli episodi e la loro severità (sincope con o senza crisi convulsiva anossica) sono fonte di grave preoccupazione per la famiglia e per il medico. In letteratura per questi casi sono stati proposti diversi trattamenti⁹:

- Farmaci anticolinergici: atropina solfato (0,01-0,02 mg/kg/dose), scopolamina cerotti transdermici (0,25-0,50 mg/72 ore) (contrastano l'ipertono vagale e la conseguente cardioinibizione)
- Ferro (5-6 mg/kg/die) (documentata efficacia in pazienti con spasmi affettivi cianotici e anemia carenziale)^{7,10}
- Teofillina (16 mg/kg/die) (effetto cronotropo positivo e stimolante del centro del respiro)
- Piracetam (40 mg/kg/die) (concomitanza di iperreattività nei bambini con spasmi affettivi)¹¹
- Impianto di pacemaker ventricolare (impedisce l'asistolia prolungata ed è indicato nei casi più gravi)^{9,12}.

Non abbiamo trovato segnalazioni in letteratura riguardo all'uso del glicopirrolato negli spasmi respiratori affettivi pallidi: abbiamo scelto tale farmaco nel trattamento della nostra paziente sulla base di una comunicazione personale¹³ e considerandone l'effetto anticolinergico prolungato. Il dosaggio raccomandato è il seguente: 0,5 mg per 3 volte al giorno per os alle ore 8, 12, 16 fino a un peso di 10 kg, 1 mg oltre i 10 kg di peso. Tale modalità di somministrazione consente di coprire le ore diurne.

Per quanto riguarda l'atropina solfato, il dosaggio raccomandato in letteratura nel trattamento degli spasmi affettivi pallidi è 0,01 mg/kg/dose per 2 o 3 somministrazioni/die. L'atropina solfato è stato il primo farmaco che abbiamo utilizzato, senza successo, anche se avremmo potuto effettuare tre somministrazioni giornaliere.

Non abbiamo preso in considerazione farmaci consigliati in letteratura per il trattamento degli spasmi respiratori affettivi cianotici come la clonidina e la tetrabenazina¹⁴ in quanto la nostra paziente presentava dei tipici spasmi affettivi respiratori pallidi con asistolia. Nel caso presentato, la combinazione di un farmaco anticolinergico con un farmaco cronotropo positivo e stimolante dei centri del respiro è risultata efficace nel

limitare le conseguenze degli spasmi affettivi e ha consentito di evitare un trattamento invasivo come l'applicazione di un pacemaker ventricolare che, vista la frequenza degli spasmi e la loro severità, sembrava essere diventata l'unica opzione utile.

Il trattamento medico verrà protratto fino a quando, con la maturazione psico-fisica, la paziente non presenterà più spasmi affettivi.

BIBLIOGRAFIA

- Di Mario FJ Jr, Burleson JA. Behavior profile of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr* 1993;122:488-91.
- Allsman L. Breath holding spells in children. *Adv Nurse Pract* 2008;16:53-4.
- Di Mario FJ Jr, Burleson JA. Breath holding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1999;281-99.
- Lombroso CT, Lerman P. Breath holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-58.
- Di Mario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-9.
- Di Mario FJ Jr, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:647-51.
- Kolkiran A, Tutar E, Atalay S, Deda G, Cin S. Autonomic nervous system functions in children with breath-holding spells and effects of iron deficiency. *Acta Paediatr* 2005;94:1227-31.
- Di Mario FJ Jr, Burleson JA. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1993;9:268-74.
- Amy M, Kelly, Co-burn J, Porte J, et al. Breath holding spells associated with significant bradycardia: successful treatment with permanent pacemaker implantation. *Pediatrics* 2001;108:698-702.
- Kenneth F, Colina, MD, et al. Resolution of breath holding spells with treatment of concomitant anemia. *J Pediatrics* 1995;126:395-7.
- Azam M, Bhatti N, Shahab N. Piracetam in severe breath holding spells. *Int J Psychiatry Med* 2008;38:195-201.
- Di Mario FJ Jr. Breath-holding spells and pacemaker implantation. *Pediatrics* 2001;108:165-6.
- Saul JP. Medical University of South Carolina, Director of Children's Heart Program. Personal communication.
- Di Mario FJ. Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Division of Pediatric Neurology at Connecticut Children's Medical Center, USA. Personal Communication.